



MD/EP 3362065 T2 2024.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3362065 (13) T2

(51) Int. Cl.: **A61K 31/4439** (2006.01.01)
C07H 19/06 (2006.01.01)
A61K 45/06 (2006.01.01)
A61P 35/02 (2006.01.01)
A61K 31/7068 (2006.01.01)
A61K 31/704 (2006.01.01)
A61K 31/136 (2006.01.01)
A61K 31/7048 (2006.01.01)
A61K 31/444 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2018 0819 (22) Data de depozit: 2016.10.14 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 16856274.2, 2016.10.14 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3362065, 2018.08.22 (31) Numărul cererii prioritare: 201562242267 P; 201562255253 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.10.15; 2015.11.13 (33) Țara cererii prioritare: US; US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 08/2024, 2024.08.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 14/2024, 2024.04.03 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 10/2018, 2018.10.31
(71) Solicitant: LES LABORATOIRES SERVIER, FR (72) Inventator: AGRESTA Samuel V., US (73) Titular: LES LABORATOIRES SERVIER, FR (74) Mandatar autorizat: SOCOLOVA Sofia	

(54) **Terapie combinată care conține ivosidenib, citarabină și daunorubicina sau idarubicina pentru tratarea leucemiei acute mielogene**

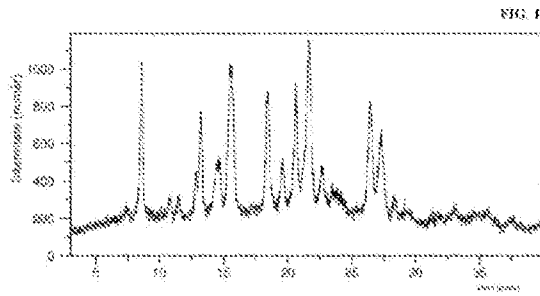
(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la metode și compoziții pentru tratarea cancerelor la pacienții care poartă o mutație IDH1 folosind o combinație de inhibitor al unei enzime IDH1

2
mutante și o terapie de inducere și consolidare a AML.

Revendicări: 11
Figuri: 6

MD/EP 3362065 T2 2024.08.31



(54) Combination therapy comprising ivosidenib, cytarabine and daunorubicin or idarubicin for treating acute myelogenous leukemia

(57) Abstract:

1
 Provided are methods and compositions for treating cancers in patients carrying an IDH1 mutation using a combination of an inhibitor of a mutant IDH1 enzyme and an AML induction and

2
 consolidation therapy.

Claims: 11

Fig.: 6

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****REVENDICARE DE PRIORITATE**

- 5 Această cerere revendică prioritate de la U.S.S.S.N. 62/242267 depusă la 15 octombrie 2015 și U.S.S.S.N. 62/255253 depusă la 13 noiembrie 2015.

DOMENIUL TEHNIC

Se furnizează aici terapii combinate pentru tratarea leucemiei mieloid acute. Într-un exemplu de realizare, terapiile implică tratamentul cu un inhibitor IDH1 și o terapie de inducție și una de consolidare.

10 **STADIUL TEHNICII**

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

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

- 25 Gena IDH1 umană codifică o proteină de 414 aminoacizi. Secvențele nucleotidice și de aminoacizi pentru IDH1 umană pot fi găsite ca intrările GenBank NM_005896.2 și, respectiv, NP_005887.2. Secvențele nucleotidice și de aminoacizi pentru IDH1 sunt descrise, de asemenea, în, de *exemplu*, Nekrutenko și colaboratorii, Mol. Biol. Evol. 15:1674-1684(1998); Geisbrecht și colaboratorii, J. Biol. Chem. 274:30527-30533(1999); Wiemann și colaboratorii, Genome Res. 11:422-435(2001); The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004); Lubec și colaboratorii, *depus în* (decembrie-2008) la UniProtKB; Kullmann și colaboratorii, *depus în* (iunie-1996) la bazele de date EMBL/GenBank/DDBJ; și Sjoebloom și colaboratorii, Science 314:268-274(2006).

IDH1 nemutant, de *exemplu*, de tip sălbatic, catalizează decarboxilarea oxidativă a izocitratului în α -cetoglutarat, reducând astfel NAD⁺ (NADP⁺) la NADH (NADPH), de *exemplu*, în următoarea reacție:

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

S-a descoperit faptul că mutațiile IDH1 prezente în anumite celule canceroase au ca rezultat o nouă capacitate a enzimei de a cataliza reducerea dependentă de NADPH a α -cetoglutaratului în R(-)-2-hidroiglutarat (2HG). Se crede că producția de 2HG contribuie la formarea și progresia cancerului (Dang, L și colaboratorii, Nature 2009, 462:739-44). Un inhibitor puternic al IDH1 este dezvoltat, de *exemplu*, în Hansen și colaboratorii, Blood 2014, 124, 3734. Un studiu randomizat pentru a evalua terapia optimă postremisie pentru LMA la adulți în prima CR este descris în Miyawaki și colaboratorii, Blood 2008, 112, 135.

- 45 Dezvoltarea de inhibitori selectivi ai enzimei mutante IDH1 a oferit posibilitatea de a obține beneficii terapeutice pentru pacienții cu LMA care poartă mutația IDH1. Au existat răspunsuri de succes în clinică, cu scăderea populației de blastocite și beneficiul unor celule sanguine funcționale diferențiate. Cu toate acestea, încărcătura genetică este prezentă la pacienți chiar și în cazul unui răspuns general bun. Prin urmare, este nevoie de terapii îmbunătățite pentru tratarea leucemiei mieloid acute purtătoare de mutații IDH1.

REZUMAT

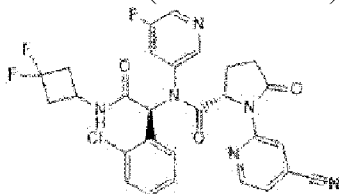
- 50 Invenția este definită de revendicările anexate. Orice exemplu de realizare care nu se încadrează în domeniul de aplicare al revendicărilor anexate nu face parte din invenție. Orice referiri din descriere la metode de tratament se referă la compuși, compozițiile farmaceutice și medicamentele din prezenta invenție destinate utilizării într-o metodă de tratare a corpului uman (sau animal) prin terapie (sau pentru diagnostic).

- 55 Prezenta invenție se referă la un inhibitor al izocitrat dehidrogenazei 1 (IDH1) pentru utilizare într-o metodă de tratare a leucemiei acute mielogene (LMA), care cuprinde administrarea la un subiect a

unei cantități eficiente din punct de vedere terapeutic dintr-un inhibitor al izocitratului dehidrogenazei 1 (IDH1) și

a) un regim de terapie de inducție care constă într-o combinație de citarabină și daunorubicină sau o combinație de citarabină și idarubicină; și

- 5 b) un regim de terapie de consolidare constând în citarabină; în care inhibitorul IDH1 mutant este (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-5-oxopirolidin-2-carboxamida (COMPUSUL 2), având următoarea formulă:



sau o sare, un solvat, un tautomer, un tautomer, un stereoizomer, un izotopolog sau un polimorf ai acestuia, acceptabili din punct de vedere farmaceutic și se administrează atât cu terapia de inducție, cât și cu terapia de consolidare și în care LMA este caracterizată prin prezența unei alele mutante a IDH1.

Se furnizează aici un inhibitor IDH1 mutant pentru utilizare în metodele de tratare a leucemiei mieloide acute (LMA) caracterizată prin prezența unei alele mutante a IDH1, prin administrarea la un subiect a unei cantități eficiente din punct de vedere terapeutic a unei combinații de inhibitor IDH1 mutant și a unei terapii de inducție și a unei terapii de consolidare. Într-un exemplu de realizare, LMA, caracterizată prin prezența unei alele mutante a IDH1, este LMA refractară sau recidivată.

Inhibitorul IDH1 mutant este (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-5-oxopirolidin-2-carboxamidă sau o sare, un solvat, un tautomer, un stereoizomer, un izotopolog sau un polimorf ai acesteia, acceptabili din punct de vedere farmaceutic (COMPUSUL 2).

Într-un exemplu de realizare, metoda cuprinde administrarea la un subiect a unei cantități eficiente din punct de vedere terapeutic din COMPUSUL 2, precum și a unei terapii de inducție și a unei terapii de consolidare.

În anumite exemple de realizare, terapia de inducție pentru tratamentul LMA cuprinde administrarea de citarabină fie cu daunorubicină, fie cu idarubicină. În anumite exemple de realizare, terapia de inducție cuprinde administrarea de citarabină cu daunorubicină. În anumite exemple de realizare, terapia de inducție cuprinde administrarea de citarabină cu idarubicină.

În anumite exemple de realizare, terapia de consolidare pentru tratamentul LMA cuprinde administrarea de i) mitoxantronă cu etopozid sau ii) citarabină. În anumite exemple de realizare, terapia de consolidare cuprinde administrarea de mitoxantronă cu etopozidă. În anumite exemple de realizare, terapia de consolidare cuprinde administrarea de citarabină.

Într-un exemplu de realizare, se furnizează aici metode de tratare a LMA caracterizată prin prezența unei alele mutante a IDH1, prin administrarea la un subiect a unei combinații dintre o cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic dintr-un inhibitor al IDH1 mutant și a unei terapii de inducție și a unei terapii de consolidare, în care a) terapia de inducție cuprinde administrarea de citarabină cu daunorubicină sau idarubicină și b) terapia de consolidare cuprinde administrarea de i) mitoxantronă cu etopozidă sau ii) citarabină. Inhibitorul IDH1 mutant este COMUSUL 2.

Într-un exemplu de realizare, se furnizează aici metode de tratare a LMA caracterizată prin prezența unei alele mutante a IDH1, prin administrarea la un subiect a unei combinații dintre o cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic dintr-un inhibitor al IDH1 mutant și a unei terapii de inducție și a unei terapii de consolidare, în care a) terapia de inducție cuprinde administrarea de citarabină cu daunorubicină și b) terapia de consolidare cuprinde administrarea de mitoxantronă cu etopozidă.

Inhibitorul IDH1 mutant este COMPUSUL 2.

Într-un exemplu de realizare, se furnizează aici metode de tratare a LMA caracterizată prin prezența unei alele mutante a IDH1, prin administrarea la un subiect a unei combinații dintre o cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic dintr-un inhibitor IDH1 mutant și a unei terapii de inducție și a unei terapii de consolidare, în care a) terapia de inducție cuprinde administrarea de citarabină cu daunorubicină și b) terapia de consolidare cuprinde administrarea de citarabină. Într-un exemplu de realizare, inhibitorul IDH1 mutant este COMPUSUL 2.

Se descrie un inhibitor IDH1 mutant pentru utilizare în metodele de tratare a LMA caracterizată prin prezența unei alele mutante a IDH1, prin administrarea la un subiect a unei combinații dintre o cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic dintr-un inhibitor IDH1 mutant și a unei terapii de inducție și a unei terapii de consolidare, în care: a) terapia de inducție cuprinde administrarea de

citarabină cu idarubicină și b) terapia de consolidare cuprinde administrarea de mitoxantronă cu etopozidă.

Inhibitorul IDH1 mutant este COMPUSUL 2.

Se furnizează aici o combinație a unei cantități eficiente din punct de vedere terapeutic dintr-un inhibitor IDH1 mutant și o terapie de inducție și de consolidare pentru utilizarea în metodele de tratare a LMA caracterizată prin prezența unei alele mutante a IDH1, prin administrarea la un subiect a unei combinații dintre o cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic dintr-un inhibitor IDH1 mutant și o terapie de inducție și o terapie de consolidare, în care a) terapia de inducție cuprinde administrarea de citarabină cu idarubicină și b) terapia de consolidare cuprinde administrarea de citarabină. Inhibitorul IDH1 mutant este COMPUSUL 2.

Se furnizează aici o combinație de compoziție farmaceutică pentru utilizare în metodele de tratare a LMA caracterizată prin prezența unei alele mutante a IDH1, prin administrarea la un subiect a unei combinații de compoziție farmaceutică care cuprinde o cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic din COMPUSUL 2 și o terapie de inducție și o terapie de consolidare pentru LMA.

Într-un exemplu de realizare, este prezentată o metodă de tratare a LMA, în care LMA este selectată dintre LMA recent diagnosticată, LMA netratată, LMA care apare în urma sindromului mielodisplastic (MDS), LMA care apare în urma unei tulburări hematologice anterioare (AHD) și LMA care apare după expunerea la un prejudiciu genotoxic. În anumite exemple de realizare, leziunea genotoxică rezultă din radiații și/sau chimioterapie. Într-un exemplu de realizare, se furnizează aici o metodă de tratare a LMA care apare după expunerea la o leziune genotoxică rezultată din radiații și/sau chimioterapie.

SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

FIG. 1 este o difractogramă cu raze X a pulberii (XPRD) a COMPUSULUI 2 forma 1.

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

FIG. 3 este un profil de analiză termogravimetrică (TGA) a COMPUSULUI 2 forma 1.

FIG. 4 este o difractogramă cu raze X a pulberii (XPRD) a COMPUSULUI 2 forma 2.

FIG. 5 este un profil de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) a COMPUSULUI 2 forma 2.

FIG. 6 este un profil de analiză termogravimetrică (TGA) a COMPUSULUI 2 forma 2.

DESCRIERE DETALIATĂ

Detaliile de construcție și aranjarea componentelor prezentate în următoarea descriere sau ilustrate în desene nu sunt menite să fie limitative. Sunt incluse în mod expres alte exemple de realizare și diferite moduri de punere în practică a invenției. De asemenea, frazeologia și terminologia utilizate în prezentul document sunt utilizate în scopul descrierii și nu ar trebui să fie considerate ca fiind limitative. Utilizarea expresiilor "inclusiv", "care cuprinde" sau "având", "conținând", "implicând" și variațiile acestora în prezentul document este menită să cuprindă elementele enumerate mai jos și echivalentele acestora, precum și elemente suplimentare.

Definiții:

Termenul "inhibitor IDH1 mutant" sau "inhibitor de IDH1 mutant(e)" înseamnă o moleculă, *de exemplu*, o polipeptidă, peptidă sau o moleculă mică (*de exemplu* o moleculă cu mai puțin de 1000 daltoni) sau un aptomer, care se leagă de o subunitate mutantă IDH1 și inhibă neoactivitatea, *de exemplu*, prin inhibarea formării unui dimer, *de exemplu*, un homodimer al subunităților IDH1 mutante sau un heterodimer al unei subunități mutante și al unei subunități de tip sălbatic. În unele exemple de realizare, inhibarea neoactivității este de cel puțin aproximativ 60%, 70%, 80%, 90%, 95% sau 99% în comparație cu activitatea în absența inhibitorului IDH1 mutant. Inhibitorul IDH1 mutant este COMPUSUL 2.

Termenul "niveluri ridicate de 2HG" înseamnă că cu 10%, 20%, 30%, 50%, 75%, 100%, 200%, 500% sau mai mult 2HG este prezent la un subiect care poartă o alelă IDH1 mutantă decât la un subiect care nu poartă o alelă IDH1 mutantă. Termenul "niveluri ridicate de 2HG" se poate referi la cantitatea de 2HG din interiorul unei celule, din interiorul unei tumori, dintr-un organ care cuprinde o tumoare sau dintr-un fluid corporal.

Termenul "lichid corporal" include unul sau mai multe dintre lichidul amniotic care înconjoară un făt, umoarea apoasă, sângele (de exemplu, plasma sanguină), serul, lichidul cefalorahidian, cerumenul, chimul, lichidul lui Cowper, ejaculatul feminin, lichidul interstițial, limfa, laptele matern, mucusul (de exemplu drenaj nazal sau flegmă), lichid pleural, puroi, salivă, sebum, spermă, ser, sudoare, lacrimi, urină, secreție vaginală sau vomă.

Termenii "a inhiba" sau "a preveni" includ atât inhibiția cât și prevenirea completă și parțială. Un inhibitor poate inhiba complet sau parțial ținta vizată.

Termenul "subiect" este destinat să includă animalele umane și non-umane. Printre subiecții umani exemplificativi se numără un pacient uman (denumit pacient) care suferă de o tulburare, de

exemplu, o tulburare descrisă în prezentul document sau un subiect normal. Termenul "animale non-umane" dintr-un aspect al invenției include toate vertebratele, de exemplu, non-mamiferele (cum ar fi găinile, amfibienii, reptilele) și mamiferele, cum ar fi primatele non-umane, animalele domestice și/sau utile în agricultură, de exemplu, oaia, câinele, pisica, vaca, porcul etc.

5 Termenul "a trata" înseamnă a diminua, suprima, atenua, diminua, opri sau stabiliza dezvoltarea sau progresia unei boli/disfuncții (de exemplu o afecțiune hematologică malignă avansată, cum ar fi leucemia mielogenă acută (LMA), sindromul mielodisplastic (MDS), neoplaziile mieloproliferative (MPN), leucemia mielomonocitară cronică (CMML), leucemiile limfoblastice acute B (B-ALL) sau limfomul (de exemplu limfomul cu celule T), fiecare caracterizat prin prezența unei alele mutante a IDH1), diminuează gravitatea bolii/tulburării sau ameliorează simptomele asociate cu boala/tulburarea.

10 O cantitate dintr-un compus, inclusiv o sare, un solvat, un tautomer, un tautomer, un stereoisomer, un izotopolog, un precursor sau un polimorf ai acestuia, eficace pentru tratarea unei afecțiuni sau o "cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic" sau o "doză eficientă din punct de vedere terapeutic" se referă la o cantitate de compus sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia, inclusiv o sare, un solvat, un tautomer, un tautomer, un stereoisomer, un izotopolog, un precursor sau un polimorf ai acestuia, acceptabili din punct de vedere farmaceutic, care este eficientă, în urma administrării unei doze unice sau multiple la un subiect, în tratarea unei celule sau în vindecarea, ameliorarea, ameliorarea sau ameliorarea unui subiect cu o tulburare peste cea așteptată în absența unui astfel de tratament.

20 Termenul "co-administrare", utilizat în prezentul document în ceea ce privește agenții terapeutice suplimentari pentru cancer, înseamnă că agentul terapeutic suplimentar pentru cancer se poate administra împreună cu un compus prevăzut în prezentul document ca parte a unei singure forme farmaceutice (cum ar fi un COMPUS care cuprinde un compus și un al doilea agent terapeutic, așa cum este descris mai sus) sau ca forme farmaceutice multiple, separate. Alternativ, agentul terapeutic suplimentar împotriva cancerului se poate administra înainte, consecutiv sau după administrarea unui compus prevăzut în prezentul document. Într-un astfel de tratament de terapie combinată, atât compușii prevăzuți în prezentul document, cât și cel de-al doilea sau cei de-al doilea agent terapeutic sunt administrați prin metode convenționale. Administrarea unei compoziții care cuprinde atât un compus prevăzut în prezenta, cât și un al doilea agent terapeutic, unui subiect nu exclude administrarea separată a aceluiași agent terapeutic, a oricărui alt al doilea agent terapeutic sau a oricărui compus prevăzut în prezenta, la un alt moment în cursul unui tratament. Termenul "co-administrare", astfel cum se utilizează în prezentul document în ceea ce privește un tratament suplimentar împotriva cancerului, înseamnă că tratamentul suplimentar împotriva cancerului poate avea loc înainte, consecutiv, concomitent cu sau după administrarea unui compus furnizat în prezentul document.

35 Termenul "în mod substanțial lipsit de alți stereoisomeri", așa cum se utilizează în prezentul document, înseamnă un preparat îmbogățit într-un compus care are o stereochimie selectată la unul sau mai mulți stereocetri selectați cu cel puțin aproximativ 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 96%, 97%, 98% sau 99%.

40 Termenul "îmbogățit" înseamnă că cel puțin procentul desemnat dintr-un preparat este reprezentat de compusul care are o stereochimie selectată la unul sau mai mulți stereocetri selectați.

45 Termenul "cristalin" se referă la un solid care are o structură chimică foarte regulată. În special, un COMPUS 2 cristalin poate fi produs sub forma uneia sau mai multor forme monocristaline ale COMPUSULUI 2. În sensul prezentei cereri, termenii "formă cristalină", "formă monocristalină" și "polimorf" sunt sinonimi; termenii fac distincție între cristalele care au proprietăți diferite (de exemplu, modele XRPD diferite și/sau rezultate diferite ale scanării DSC). Termenul "polimorf" include pseudopolimorfi, care sunt de obicei solvenți diferiți ai unui material și, prin urmare, proprietățile lor diferă unul de celălalt. Astfel, fiecare polimorf și pseudopolimorf distinct al COMPUSULUI 2 este considerat aici ca fiind un exemplu cristalin unic distinct.

50 Termenul "în mod substanțial cristalin" se referă la forme care pot fi cel puțin un anumit procent în greutate cristaline. Procentele particulare în greutate sunt 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% sau orice procent între 10% și 100%. În unele exemple de realizare, în mod substanțial cristalin se referă la un COMPUS 2 care este cel puțin 70% cristalină. În alte exemple de realizare, în mod substanțial cristalin se referă la un COMPUS 2 care este cel puțin 90% cristalină.

55 Termenul "izolat" se referă la forme care pot fi cel puțin un anumit procent în greutate dintr-o anumită formă cristalină a compusului. Procentele de greutate particulare sunt 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% sau orice procent între 90% și 100%.

Termenul "solvat sau solvata" înseamnă o asociere fizică a unui compus, inclusiv a unei forme cristaline a acestuia, din prezenta invenție, cu una sau mai multe molecule de solvent. Această asociere

fizică include legătura de hidrogen. În anumite cazuri, solvatul va fi capabil de izolare, de exemplu atunci când una sau mai multe molecule de solvent sunt încorporate în rețeaua cristalină a solidului cristalin. "Solvat sau solvata" cuprinde atât solvații în fază de soluție, cât și cei care pot fi izolați. Solvații reprezentativi includ, de exemplu, un hidrat, un etanolat sau un metanolat.

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

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

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

Termenul "antisolvent" se utilizează pentru a se referi la un solvent în care compușii, inclusiv formele cristaline ale acestora, sunt slab solubile.

Termenul "purtător sau adjuvant acceptabil din punct de vedere farmaceutic" se referă la un purtător sau adjuvant care se poate administra unui subiect, împreună cu un compus al unui aspect al prezentei invenții și care nu distruge activitatea farmacologică a acestuia și nu este toxic atunci când este administrat în doze suficiente pentru a furniza o cantitate terapeutică de compus.

Termenul "o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic", așa cum se utilizează în prezentul document, se referă la sărurile de adădire acidă sau bazică netoxice ale compusului la care se referă termenul. Exemple de săruri acceptabile din punct de vedere farmaceutic sunt discutate în Berge și colaboratorii, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts". J. Pharm. Sci. Vol. 66, pp. 1-19.

Termenul "leucemie mieloidă acută (LMA)", utilizat în prezentul document, se referă la un cancer al liniei mieloidă a celulelor sanguine, caracterizat prin creșterea rapidă a celulelor albe anormale din sânge care se acumulează în măduva osoasă și interferează cu producția de celule sanguine normale. Într-un exemplu de realizare, LMA este selectată dintre LMA recent diagnosticată, LMA netratată, LMA care apare în urma unui sindrom mielodisplastic (SMD), LMA care apare în urma unei tulburări hematologice anterioare (AHD) și LMA care apare după expunerea la o leziune genotoxică.

Termenul "LMA refractară", așa cum se utilizează în prezentul document, se referă la o LMA în care nivelul ridicat de globule albe din sânge nu scade ca răspuns la un tratament.

Termenul "LMA recidivată", așa cum se utilizează în prezentul document, se referă la o LMA care nu răspunde la un tratament.

Termenul "terapie de inducție pentru LMA", utilizat în prezentul document, se referă la o terapie administrată cu scopul de a restabili rapid funcția normală a măduvei osoase, adică de a induce remisia.

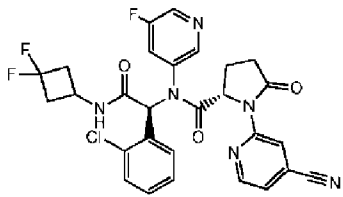
Termenul "terapie de consolidare a LMA", utilizat în prezentul document, se referă la o terapie administrată pentru a menține remisia obținută ca urmare a terapiei de inducție.

Termenul "parenteral", așa cum se utilizează în prezentul document, include tehnicile de injectare sau de perfuzie subcutanată, intracutanată, intravenoasă, intramusculară, intraarticulară, intraarterială, intrasinovială, intrasternală, intratecală, intralezională și intracraniană.

Termenul "aproximativ" înseamnă aproximativ, în jur de, aproximativ sau în jur. Atunci când termenul "aproximativ" se utilizează împreună cu un interval numeric, acesta modifică acel interval prin extinderea limitelor deasupra și sub valorile numerice stabilite. În general, termenul "aproximativ" se utilizează în prezentul document pentru a modifica o valoare numerică deasupra și dedesubtul valorii stabilite cu o variație de 10%.

Compuși

COMPUSUL 2 este (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-5-oxopirolidină-2-carboxamidă, o sare, un solvat, un tautomer, un stereoisomer, un izotopolog sau un polimorf ai acesteia, acceptabili din punct de vedere farmaceutic. COMPUSUL 2 are următoarea structură chimică:



COMPUSUL 2 poate cuprinde, de asemenea, una sau mai multe substituții izotopice. De exemplu, H poate fi în orice formă izotopică ("izotopologi"), inclusiv ¹H, ²H (D sau deuteriu) și ³H (T sau tritium); C poate fi în orice formă izotopică, inclusiv ¹²C, ¹³C și ¹⁴C; O poate fi în orice formă izotopică, inclusiv ¹⁶O și ¹⁸O; și altele asemenea. De exemplu, COMPUSUL 2 este îmbogățit într-un exemplu

izotopic specifică de H, C și/sau O cu cel puțin aproximativ 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% sau 99%.

COMPUSUL 2, în anumite exemple de realizare, poate fi reprezentat și în forme tautomere multiple, în astfel de cazuri, un aspect al invenției include în mod expres toate formele tautomere ale COMPUSULUI 2 descrise în prezenta, chiar dacă poate fi reprezentată o singură formă tautomeră (de exemplu, tautomeri ceto-enolici). Toate aceste forme izomere ale COMPUSULUI 2 sunt incluse în mod expres în prezenta. Sinteza COMPUSULUI 2 este descrisă în cererea publicată în SUA US-2013-0190249-A1, publicată la 25 iulie 2013.

Poate fi convenabil sau de dorit să se pregătească, să se purifice și/sau să se manipuleze o sare corespunzătoare a COMPUSULUI 2, de exemplu, o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic. Exemple de săruri acceptabile din punct de vedere farmaceutic sunt discutate în Berge și colab., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts". J. Pharm. Sci. Vol. 66, pp. 1-19.

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

Dacă COMPUSUL 2 este cationic sau are o grupare funcțională care poate fi cationică (de exemplu, -NHR poate fi -NH₂R⁺), atunci se poate forma o sare cu un anion adecvat. Exemple de anioni anorganici adecvați includ, fără a se limita la aceștia, pe cei derivați din următorii acizi anorganici: clorhidric, bromhidric, iodhidric, sulfuric, sulfuros, azotic, azotat, fosforic și fosforos.

Exemple de anioni organici adecvați includ, dar nu se limitează la, cei derivați din următorii acizi organici: 2-acetoxibenzoic, acetic, ascorbic, aspartic, benzoic, camforsulfonic, cinamic, citric, edetic, etanedisulfonic, etanesulfonic, fumaric, glucoheptonic, gluconic, glutamic, glicolic, hidroximaleic, hidroxinaftalencarboxilic, izionic, lactic, lactobionic, lauric, maleic, malic, metansulfonic, mucic, oleic, oxalic, palmitic, pamoic, pantotenic, fenilacetic, fenilsulfonic, propionic, piruvic, salicilic, stearic, succinic, sulfanilic, tartric, toluensulfonic și valeric. Exemple de anioni organici polimerici adecvați includ, dar nu se limitează la, cei derivați din următorii acizi polimerici: acid tanic, carboximetilceluloză.

COMPUSUL 2 pentru utilizarea în metodele și compozițiile farmaceutice prevăzute în prezenta include, prin urmare, COMPUSUL 2 în sine, precum și sărurile, solvații, tautomerii, stereoisomerii, izotopologii sau polimorfii acesteia, acceptabili din punct de vedere farmaceutic. COMPUSUL 2 furnizat aici poate fi modificat și transformat într-un precursor prin adăugarea de funcționalități adecvate pentru a spori proprietățile biologice selectate, de exemplu, direcționarea către un anumit țesut. Astfel de modificări (adică precursori) sunt cunoscute în artă și le includ pe cele care măresc penetrarea biologică într-un anumit compartiment biologic (de exemplu, sângele, sistemul limfatic, sistemul nervos central), cresc biodisponibilitatea pe cale orală, cresc solubilitatea pentru a permite administrarea prin injecție, modifică metabolismul și modifică rata de excreție. Exemple de precursori includ esteri (de exemplu, fosfați, esteri de aminoacizi (de exemplu, valină)), carbamați și alți derivați acceptați din punct de vedere farmaceutic, care, în urma administrării la un subiect, sunt capabili să furnizeze compuși activi.

S-a constatat că COMPUSUL 2 poate exista într-o varietate de forme solide. Într-un exemplu de realizare, sunt prevăzute aici forme solide care includ forme cristaline pure. Într-un alt exemplu de realizare, sunt prevăzute aici forme solide care includ forme solvate și forme amorfe. Prezenta dezvăluire oferă anumite forme solide ale COMPUSULUI 2. În anumite exemple de realizare, prezenta dezvăluire oferă compoziții care cuprind COMPUSUL 2 într-un exemplu descris în prezenta. În anumite exemple de realizare a compozițiilor furnizate, COMPUSUL 2 este prezent sub forma unui amestec de una sau mai multe forme solide; în anumite exemple de realizare a compozițiilor furnizate, COMPUSUL 2 este prezent într-o singură formă.

Într-un exemplu de realizare, COMPUSUL 2 este o formă monocristalină sau oricare dintre formele monocristaline descrise aici. Sinteza formelor cristaline ale COMPUSULUI 2 este descrisă în Cererile internaționale publicate WO 2015/138837 și WO 2015/138839, ambele publicate la 17 septembrie 2015. De asemenea, sunt furnizate compoziții farmaceutice care cuprind cel puțin un purtător sau un diluant acceptabil din punct de vedere farmaceutic; și COMPUSUL 2, în care COMPUSUL 2 este o formă monocristalină sau oricare dintre formele cristaline descrise în prezenta. De asemenea, sunt prevăzute utilizări ale COMPUSULUI 2, în care COMPUSUL 2 este o formă mono cristalină sau oricare dintre formele monocristaline descrise în prezentul document, pentru prepararea unei compoziții farmaceutice.

În prezentul document este furnizat un sortiment de informații de caracterizare pentru a descrie formele cristaline ale COMPUSULUI 2. Trebuie înțeles, totuși, că nu toate aceste informații sunt necesare pentru ca o persoană de specialitate în domeniu să determine că o astfel de formă particulară este prezentă într-un COMPUS dat, ci că determinarea unei forme particulare poate fi realizată folosind orice parte a informațiilor de caracterizare pe care o persoană de specialitate în domeniu le-ar recunoaște ca fiind suficiente pentru a stabili prezența unei forme particulare, de *exemplu*, chiar și un singur vârf distinctiv poate fi suficient pentru ca o persoană de specialitate în domeniu să aprecieze că o astfel de formă particulară este prezentă.

Într-un exemplu de realizare, cel puțin un anumit procent în greutate din COMPUSUL 2 este cristalin. Procentele particulare în greutate pot fi de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% sau orice procent între 10% și 100%. Atunci când un anumit procent în greutate din COMPUSUL 2 este cristalin, restul COMPUSULUI 2 este forma amorfă a COMPUSULUI 2. Exemple nelimitative din COMPUSUL 2 cristalin includ o formă monocristalină a compusului 1 sau un amestec de diferite forme monocristaline. În unele exemple de realizare, COMPUSUL 2 este cristalin în proporție de cel puțin 90% din greutate. În alte exemple de realizare, COMPUSUL 2 este cristalin în proporție de cel puțin 95% din greutate.

Într-un alt exemplu de realizare, un anumit procent în greutate al COMPUSULUI 2 cristalin este o formă monocristalină specifică sau o combinație de forme monocristaline. Procentele particulare în greutate pot fi de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% sau orice procent între 10% și 100%. Într-un alt exemplu de realizare, COMPUSUL 2 are cel puțin 90% din greutate într-o formă monocristalină. Într-un alt exemplu de realizare, COMPUSUL 2 este de cel puțin 95% în greutate într-o formă monocristalină.

În următoarea descriere a COMPUSULUI 2, exemplele de realizare ale invenției pot fi descrise cu referire la o anumită formă cristalină a COMPUSULUI 2, caracterizată prin una sau mai multe proprietăți, așa cum se discută în prezentul document. Descrierile care caracterizează formele cristaline pot fi, de asemenea, utilizate pentru a descrie amestecul de forme cristaline diferite care pot fi prezente într-un COMPUS 2 cristalină. Cu toate acestea, formele cristaline particulare ale COMPUSULUI 2 pot fi, de asemenea, caracterizate prin una sau mai multe caracteristici ale formei cristaline, așa cum sunt descrise în prezentul document, cu sau fără a se face referire la o formă cristalină particulară.

Formele cristaline sunt ilustrate în continuare prin descrierile detaliate și exemplele ilustrative prezentate mai jos. Vârfurile XRPD descrise în Tabelele 1 până la 2 pot varia cu $\pm 0,2^\circ$ în funcție de instrumentul utilizat pentru obținerea datelor. Intensitatea vârfurilor XRPD descrise în Tabelele 1 până la 2 poate varia cu 10%.

Forma 1

Într-un exemplu de realizare, o formă monocristalină, Forma 1, a COMPUSULUI 2 este caracterizată prin modelul difracției cu raze X a pulberii (XRPD) prezentat în FIG. 1 și datele prezentate în Tabelul 1, obținute folosind radiația CuK α . Într-un exemplu particular de realizare, polimorful poate fi caracterizat prin unul sau mai multe dintre vârfurile preluate din FIG. 1, așa cum se arată în tabelul 1. De exemplu, polimorful poate fi caracterizat prin unul sau două sau trei sau patru sau patru sau cinci sau șase sau șapte sau opt sau nouă dintre vârfurile prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

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

Într-un alt exemplu de realizare, Forma 1 poate fi caracterizată prin vârfurile identificate la unghiurile 2 θ de 8,6, 15,6, 18,5, 20,6, 21,6 și 26,4°. Într-un alt exemplu de realizare, Forma 1 poate fi caracterizată prin vârfurile identificate la unghiurile 2 θ de 8,6, 15,6, 18,5 și 21,6°.

Într-un alt exemplu de realizare, Forma 1 poate fi caracterizată prin profilul calorimetric de scanare diferențială (DSC) prezentat în FIG. 2. Graficul DSC trasează fluxul de căldură în funcție de temperatură de la o probă, viteza de modificare a temperaturii fiind de aproximativ 10 °C /min. Profilul este caracterizat de o tranziție endotermică cu o temperatură de început de aproximativ 140,1 °C și o

topire la aproximativ 149,9 °C.

Într-un alt exemplu de realizare, Forma 1 poate fi caracterizată prin analiza gravimetrică termică (TGA) prezentată în FIG. 3. Profilul TGA reprezintă grafic pierderea procentuală în greutate a probei în funcție de temperatură, viteza de modificare a temperaturii fiind de aproximativ 10 °C /min. Pierderea de greutate reprezintă o pierdere de aproximativ 0,44% din greutatea probei pe măsură ce temperatura este

Forma 2

Într-un exemplu de realizare, o formă monocristalină, Forma 2, a COMPUSULUI 2 este caracterizată prin modelul de difracție a pulberilor cu raze X (XRPD) prezentat în FIG. 4 și datele prezentate în Tabelul 2, obținute folosind radiația CuK α . Într-un exemplu particular de realizare, polimorful poate fi caracterizat prin unul sau mai multe dintre vârfurile preluate din FIG. 4, așa cum se arată în Tabelul 2. De exemplu, polimorful poate fi caracterizat de unul sau doi sau trei sau patru sau patru sau cinci sau șase sau șapte sau opt sau nouă sau zece dintre vârfurile prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2

Unghiul 2-Theta°	Intensitate %.
9.8	85.6
11.6	100.0
14.9	11.4
16.5	15.3
19.6	75.2
20.1	7.3
22.5	32.6
23.0	69.4
25.0	8.9
31.4	22.0

Într-un alt exemplu de realizare, forma 2 poate fi caracterizată prin vârfurile identificate la unghiurile 2 θ de 9,8, 11,6, 19,6, 22,5, 23,0 și 31,4°. Într-un alt exemplu de realizare, Forma 2 poate fi caracterizată prin vârfurile identificate la unghiurile 2 θ de 9,8, 11,6, 19,6 și 23,0°.

Într-un alt exemplu de realizare, Forma 2 poate fi caracterizată prin profilul calorimetric de scanare diferențială (DSC) prezentat în FIG. 5. Graficul DSC trasează fluxul de căldură în funcție de temperatură de la o probă, viteza de modificare a temperaturii fiind de aproximativ 10 °C /min. Profilul este caracterizat de o tranziție endotermică cu o temperatură de început de aproximativ 62,7°C și o topire la aproximativ 72,5°C și o tranziție endotermică cu o temperatură de început de aproximativ 145,6°C și o topire la aproximativ 153,6°C.

Într-un alt exemplu de realizare, Forma 2 poate fi caracterizată prin analiza gravimetrică termică (TGA) prezentată în FIG. 6. Profilul TGA reprezintă grafic pierderea procentuală în greutate a probei în funcție de temperatură, modificarea vitezei de temperatură fiind de aproximativ 10 °C /min. Pierderea în greutate reprezintă o pierdere de aproximativ 0,57 % din greutatea probei pe măsură ce temperatura este modificată de la aproximativ 29,3 °C la 170,3 °C.

Alte exemple de realizare se referă la o formă monocristalină a COMPUSULUI 2, caracterizată printr-o combinație a caracteristicilor menționate mai sus ale oricăreia dintre formele monocristaline discutate în prezentul document. Caracterizarea poate fi realizată prin orice combinație a uneia sau mai multor combinații de XRPD, TGA și DSC descrise pentru un anumit polimorf. De exemplu, forma monocristalină a COMPUSULUI 2 poate fi caracterizată prin orice combinație a rezultatelor XRPD cu privire la poziția vârfurilor majore într-o scanare XRPD; și/sau orice combinație a unuia sau mai multor parametri derivați din datele obținute dintr-o scanare XRPD. Forma monocristalină a COMPUSULUI 2 poate fi, de asemenea, caracterizată prin determinări TGA ale pierderii de greutate asociate cu un eșantion pe un interval de temperatură desemnat; și/sau temperatura la care începe o anumită tranziție de pierdere de greutate. Determinările DSC ale temperaturii asociate cu fluxul termic maxim în timpul unei tranziții de flux termic și/sau temperatura la care un eșantion începe să sufere o tranziție de flux termic pot

caracteriza, de asemenea, forma cristalină. Modificarea greutatei unei probe și/sau modificarea sorbției/desorbției de apă per moleculă din COMPUSUL 2, determinată prin măsurători de sorbție/desorbție a apei într-un interval de umiditate relativă (de exemplu, de la 0% la 90%), poate caracteriza, de asemenea, o formă monocristalină a COMPUSULUI 2.

5 **Compoziții și căi de administrare**

Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde COMPUSUL 2 și un excipient. Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică care cuprinde COMPUSUL 2 și un excipient, este pentru administrare orală. Într-un exemplu de realizare, excipientul este un diluant, un liant, un agent de dezintegrare, un agent de umectare, un stabilizator, un agent de glisare și/sau un lubrifiant.

10 Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde citarabină și un diluant sau solvent. Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică care cuprinde citarabină și un diluant sau solvent, este pentru injectare intravenoasă.

Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde daunorubicină și un diluant sau solvent. Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică care cuprinde daunorubicină și un diluant sau solvent, este pentru injectare intravenoasă.

15 Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde idarubicină și un diluant sau solvent. Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică care cuprinde idarubicină și un diluant sau solvent, este pentru injectare intravenoasă.

Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde mitoxantronă și un diluant sau solvent. Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică care cuprinde mitoxantronă și un diluant sau solvent, este pentru injectare intravenoasă.

Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde etopozid și un diluant sau solvent. Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică care cuprinde etopozidă și un diluant sau solvent, este pentru injectare intravenoasă.

25 Purtătorii, adjuvanții și vehiculele acceptabile din punct de vedere farmaceutic care pot fi utilizate în compozițiile farmaceutice ale unui aspect al acestei invenții includ, dar nu se limitează la, schimbători de ioni, alumină, stearat de aluminiu, lecitină, sisteme auto-emulsionante de eliberare a medicamentelor (SEDDS), cum ar fi d- α -tocoferol polietilenglicol 1000 succinat, agenți tensioactivi utilizați în formele farmaceutice, cum ar fi Tween-uri sau alte matrice de eliberare polimerice similare, proteine serice, cum ar fi albumina serică umană, substanțe tampon, cum ar fi fosfați, glicina, acidul sorbic, sorbatul de potasiu, amestecuri de gliceride parțiale de acizi grași vegetali saturați, apă, săruri sau electroliți, cum ar fi sulfatul de protamină, hidrogenofosfat disodic, hidrogenofosfat de potasiu, clorură de sodiu, săruri de zinc, silice coloidală, trisilicat de magneziu, polivinil pirolidonă, substanțe pe bază de celuloză, polietilenglicol, carboximetilceluloză de sodiu, poliacrilați, ceruri, polimeri bloc polietilenă-polioxipropilenă, polietilenglicol și grăsime de lână. Ciclodextrinele, cum ar fi α -, β - și γ -ciclodextrina sau derivații modificați chimic, cum ar fi hidroxialchilciclodextrinele, inclusiv 2- și 3-hidroxipropil- β -ciclodextrinele sau alți derivați solubilizati pot fi, de asemenea, utilizați în mod avantajos pentru a îmbunătăți eliberarea COMPUSULUI 2 descris în prezentul document.

Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde COMPUSUL 2 și un excipient. Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică care cuprinde COMPUSUL 2 și un excipient, este pentru administrare orală. Într-un exemplu de realizare, excipientul este un diluant, un liant, un agent de dezintegrare, un agent de umectare, un stabilizator, un agent de glisare sau un lubrifiant.

Într-un exemplu de realizare, compozițiile farmaceutice furnizate aici pot fi administrate pe cale orală, parenterală, prin pulverizare prin inhalare, topică, rectală, nazală, bucală, vaginală sau prin intermediul unui rezervor implantat, de preferință prin administrare orală sau administrare prin injectare. Într-un exemplu de realizare, compozițiile farmaceutice pot conține orice purtători, adjuvanți sau vehicule convenționale netoxice, acceptabile din punct de vedere farmaceutic. În unele cazuri, pH-ul formulării poate fi ajustat cu acizi, baze sau tamponi acceptabile din punct de vedere farmaceutic pentru a spori stabilitatea compusului formulat sau a formei sale de administrare.

Într-un exemplu de realizare, compozițiile farmaceutice furnizate în prezenta pot fi sub forma unui preparat injectabil steril, de exemplu, sub formă de suspensie apoasă sau oleaginoasă injectabilă sterilă. Această suspensie se poate formula în conformitate cu tehnicile cunoscute în domeniu, folosind agenți de dispersie sau de umectare adecvați (cum ar fi, de exemplu, Tween 80) și agenți de suspendare. Preparatul injectabil steril poate fi, de asemenea, o soluție sau o suspensie injectabilă sterilă într-un diluant sau solvent netoxic acceptabil din punct de vedere parenteral, de exemplu, ca soluție în 1,3-butandiol. Printre vehiculele și solvenții acceptabile care pot fi utilizate se numără manitolul, apa, soluția Ringer și soluția izotonică de clorură de sodiu. În plus, uleiurile sterile și fixe sunt utilizate în mod convențional ca solvent sau mediu de suspendare. În acest scop, se poate folosi orice ulei fixat fad, inclusiv mono- sau digliceride sintetice. Acizii grași, cum ar fi acidul oleic și derivații săi gliceridici, sunt

utili la prepararea produselor injectabile, la fel ca și uleiurile naturale acceptabile din punct de vedere farmaceutic, cum ar fi uleiul de măsline sau uleiul de ricin, în special în versiunile lor polioxietilate. Aceste soluții sau suspensii uleiase pot conține, de asemenea, un diluant sau dispersant de tip alcool cu lanț lung, carboximetilceluloză sau agenți de dispersie similari, care sunt utilizați în mod obișnuit în formularea formelor farmaceutice acceptabile din punct de vedere farmaceutic, cum ar fi emulsii și/sau suspensii. În scopul formulării pot fi utilizați și alți agenți tensioactivi utilizați în mod obișnuit, cum ar fi Tween-uri sau Span-uri și/sau alți agenți emulgatori sau agenți de îmbunătățire a biodisponibilității similari care sunt utilizați în mod obișnuit la fabricarea formelor farmaceutice solide, lichide sau a altor forme farmaceutice acceptabile.

Unele exemple particulare de realizare din prezentul document oferă forme solide de dozare orală care sunt comprimate sau capsule. În anumite exemple de realizare, formularea este un comprimat care cuprinde COMPUSUL 2. În anumite exemple de realizare, formularea este un comprimat care cuprinde COMPUSUL 2. În anumite exemple de realizare, formularea este o capsulă care cuprinde COMPUSUL 2. În anumite exemple de realizare, comprimatele sau capsulele prevăzute aici cuprind, opțional, unul sau mai mulți excipienți, cum ar fi, de exemplu, agenți de glisare, diluanți, lubrifianți, coloranți, dezintegratori, agenți de granulare, agenți de legare, polimeri și agenți de acoperire. În anumite exemple de realizare, formularea este un comprimat cu eliberare imediată. În anumite exemple de realizare, formularea este un comprimat cu eliberare controlată care eliberează ingredientul farmaceutic activ (API), de *exemplu*, în mod substanțial în stomac. În anumite exemple de realizare, formularea este o capsulă de gelatină tare. În anumite exemple de realizare, formularea este o capsulă de gelatină moale. În anumite exemple de realizare, capsula este o capsulă de hidroxipropil metilceluloză (HPMC). În anumite exemple de realizare, formularea este o capsulă cu eliberare imediată. În anumite exemple de realizare, formularea este o capsulă cu eliberare imediată sau controlată care eliberează API, de *exemplu*, în mod substanțial în stomac. În anumite exemple de realizare, formularea este un comprimat cu dezintegrare rapidă care se dizolvă în mod substanțial în gură după administrare. În anumite exemple de realizare, exemplele de realizare de aici cuprind utilizarea COMPUSULUI 2 pentru prepararea unei compoziții farmaceutice pentru tratarea unei malignități, caracterizată prin prezența unei alele mutante a IDH1, în care compoziția este preparată pentru administrare orală. În anumite exemple de realizare, exemplele de realizare de aici cuprind utilizarea COMPUSULUI 2 pentru prepararea unei compoziții farmaceutice pentru tratarea unei malignități, caracterizată prin prezența unei alele mutante a IDH1, în care compoziția este preparată pentru administrare orală.

În anumite exemple de realizare, exemplele de realizare de aici cuprind utilizarea de citarabină, daunorubicină, idarubicină, mitoxantronă și/sau etopozidă pentru prepararea unei compoziții farmaceutice pentru tratarea unei malignități, caracterizată prin prezența unei alele mutante a IDH1, în care compoziția este preparată pentru administrare intravenoasă.

Metodele de aici prevăd administrarea unei cantități eficiente de compus sau de compoziție de compus pentru a obține efectul dorit sau declarat. Într-un exemplu de realizare, compozițiile farmaceutice se administrează de la aproximativ 1 până la aproximativ 6 ori pe zi sau, alternativ, sub formă de perfuzie continuă. O astfel de administrare poate fi utilizată ca terapie cronică sau acută. Cantitatea de ingredient activ care poate fi combinată cu materialele suport pentru a produce o singură formă farmaceutică variază în funcție de gazda tratată și de modul particular de administrare. Un preparat tipic conține de la aproximativ 5% până la aproximativ 95% compus activ (greutate/greutate). Alternativ, astfel de preparate conțin de la aproximativ 20% până la aproximativ 80% compus activ.

Pot fi necesare doze mai mici sau mai mari decât cele menționate mai sus. Dozele și regimurile de tratament specifice pentru orice subiect particular depind de o varietate de factori, inclusiv activitatea compusului specific utilizat, vârsta, greutatea corporală, starea generală de sănătate, sexul, dieta, momentul administrării, rata de excreție, combinația de medicamente, gravitatea și evoluția bolii, afecțiunii sau simptomelor, dispoziția subiectului față de boală, afecțiune sau simptome și judecata medicului curant.

După ameliorarea stării unui subiect, se poate administra, dacă este necesar, o doză de întreținere a unui compus, a unei compoziții sau a unei combinații prevăzute în prezentul document. Ulterior, doza sau frecvența administrării sau ambele, pot fi reduse, în funcție de simptome, până la un nivel la care starea îmbunătățită este menținută atunci când simptomele au fost ameliorate la nivelul dorit. Cu toate acestea, este posibil ca subiecții să necesite un tratament intermitent pe termen lung, în cazul reapariției simptomelor bolii.

Dispersii solide ale COMPUSULUI 2

În anumite exemple de realizare, COMPUSUL 2 se administrează în compoziții care cuprind COMPUSUL 2 și unul sau mai mulți polimeri ca parte a unei dispersii solide (de *exemplu*, o dispersie solidă amorfă). În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde COMPUSUL 2 și unul sau mai

mulți polimeri. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde COMPUSUL 2, unul sau mai mulți polimeri și unul sau mai mulți agenți tensioactivi. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde COMPUSUL 2 și un polimer. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde COMPUSUL 2, un polimer și un agent tensioactiv.

În anumite exemple de realizare, dispersiile solide furnizate aici, care cuprind COMPUSUL 2, sporesc solubilitatea COMPUSULUI 2 în raport cu o formă cristalină pură a COMPUSULUI 2 (de exemplu, Forma 1 sau Forma 2) și, astfel, asigură o expunere îmbunătățită la administrarea orală a dispersiei solide la un subiect. Într-un exemplu de realizare, dispersia solidă cuprinde COMPUSUL 2, unul sau mai mulți polimeri și, opțional, unul sau mai mulți agenți tensioactivi care îmbunătățesc solubilitatea.

De exemplu, solubilitatea în apă a Formei 1 este de aproximativ 0,025 mg/mL până la aproximativ 0,035 mg/mL, iar solubilitatea în apă a Formei 2 este de aproximativ 0,008 mg/mL până la aproximativ 0,010 mg/mL.

Forma 2 are o solubilitate de aproximativ 0,018 mg/mL în lichidul intestinal simulat în stare de repaus alimentar (FASSIF) la un pH de 6,1 la 4 ore. În comparație, dispersiile amorfe uscate prin pulverizare au o solubilitate de aproximativ 0,05 mg/mL până la aproximativ 0,50 mg/mL în FASSIF la 3 ore.

În unele exemple de realizare, dispersia solidă prezintă o expunere mai mare cu cel puțin 20%, cel puțin 30%, cel puțin 40%, cel puțin 50%, cel puțin 60%, cel puțin 70%, cel puțin 80% sau cel puțin 90% a COMPUSULUI 2, atunci când se administrează unui subiect, în comparație cu administrarea COMPUSULUI 2 amorf în situ. În unele exemple de realizare, dispersia solidă prezintă o expunere mai mare cu cel puțin 20%, cel puțin 30%, cel puțin 40%, cel puțin 50%, cel puțin 60%, cel puțin 70%, cel puțin 80% sau cel puțin 90% a COMPUSULUI 2, atunci când se administrează unui subiect, în comparație cu administrarea COMPUSULUI 2 cristalin pur.

În studiile de farmacocinetică la șobolani și maimuțe, se observă o îmbunătățire modestă a expunerii la administrarea formelor farmaceutice orale cu dispersie solidă, în comparație cu dozele amorfe în situ. De exemplu, o dispersie solidă care conține 50% greutate/greutate COMPUSUL 2 și 50% greutate/greutate Ftalat de acetat de polivinil (PVAP) are o expunere de aproximativ două ori mai mare în comparație cu COMPUSUL 2 amorf in-situ la șobolanii masculi Sprague Dawley. Nu există nicio diferență semnificativă în ceea ce privește expunerea între o dispersie solidă care conține 70% greutate/greutate COMPUSUL 2 și 30% greutate/greutate forma farmaceutică orală, în comparație cu COMPUSUL 2 amorf în situ. La maimuțele cynomolgus masculine, expunerea la o dispersie solidă care conține 50% greutate/greutate COMPUSUL 2 și 50% greutate/greutate succinat de acetat de hidroxipropilmetilceluloză, cunoscut și sub numele de succinat de acetat de hpromeloză (HPMCAS), nu prezintă nicio diferență semnificativă în comparație cu COMPUSUL 2 amorf în situ. În mod similar, o dispersie solidă care conține 50% greutate/greutate COMPUSUL 2 și 50% greutate/greutate hidroxipropilmetilceluloză, cunoscută și sub numele de ftalat de hipromeloză (HPMC-ftalat) nu prezintă nicio diferență semnificativă în comparație cu COMPUSUL 2 amorf în situ. Deși compușii terapeutici amorfi în situ sunt utilizați în mod obișnuit pentru dozare în studiile pe animale, aceștia nu sunt forme farmaceutice adecvate pentru dozarea la om.

După cum s-a descris în studiul de farmacocinetică la șobolani din Exemplul 4, expunerea la COMPUSUL 2 este îmbunătățită atunci când se administrează forme farmaceutice cu dispersie solidă, în comparație cu COMPUSUL 2 Forma 2 cristalină pură.

În unele exemple de realizare, cel puțin o parte din COMPUSUL 2 din dispersia solidă este în stare amorfă (de exemplu, cel puțin aproximativ 50%, cel puțin 55%, cel puțin 60%, cel puțin 65%, cel puțin 70%, cel puțin 75%, cel puțin 80%, cel puțin 85%, cel puțin 90%, cel puțin 95%, cel puțin 98% sau cel puțin 99%). În alte exemple de realizare, dispersia solidă este practic fără COMPUSUL 2 cristalin.

În unele exemple de realizare, compoziția este o dispersie solidă amorfă (de exemplu, uscată prin pulverizare) care cuprinde COMPUSUL 2 și un polimer. Dispersia solidă amorfă poate include, de exemplu, mai puțin de aproximativ 30%, mai puțin de aproximativ 20%, mai puțin de aproximativ 15%, mai puțin de aproximativ 10%, mai puțin de aproximativ 5%, mai puțin de aproximativ 4%, mai puțin de aproximativ 3%, mai puțin de aproximativ 2% sau mai puțin de aproximativ 1% COMPUS 2 cristalin, de exemplu, poate fi practic fără COMPUS 2 cristalin.

Într-un exemplu de realizare, dispersia solidă prezintă un nivel predeterminat de stabilitate fizică și/sau chimică. De exemplu, dispersia solidă păstrează aproximativ 50%, aproximativ 60%, aproximativ 70%, aproximativ 70%, aproximativ 80%, aproximativ 90%, aproximativ 95%, aproximativ 98% sau aproximativ 99%, din COMPUSUL 2 amorf, atunci când este depozitată la 25°C într-un recipient închis etanș, de exemplu, un flacon de sticlă de culoare chihlimbar, un recipient de polietilenă de înaltă densitate

(HDPE) sau pungi duble de polietilenă cu legătură de nailon răsucită plasate într-un recipient HDPE cu desicant.

În unele exemple de realizare, polimerul crește stabilitatea chimică sau fizică (de *exemplu*, așa cum se măsoară cu un calorimetru diferențial cu baleiaj diferențial modulat) a COMPUSULUI 2, atunci când este depozitat (de exemplu, la 2-8°C, de *exemplu*, la 4°C sau la temperatura camerei) cu cel puțin aproximativ 10% (de exemplu cu cel puțin aproximativ 20%, cu cel puțin 30%, cu cel puțin 40%, cu cel puțin 50%, cu cel puțin 60%, cu cel puțin 70%, cu cel puțin 80% sau cu cel puțin 90%) în comparație cu COMPUSUL 2 amorf, fără a fi în prezența polimerului.

O dispersie solidă prezintă, în general, o temperatură de tranziție vitroasă, unde dispersia face o tranziție de la un solid sticlos la un COMPUS cauciucat. În general, cu cât temperatura de tranziție vitroasă este mai mare, cu atât mai mare este stabilitatea fizică a dispersiei. Existența unei temperaturi de tranziție vitroasă indică, în general, faptul că cel puțin o mare parte din compoziție (de *exemplu*, dispersia) se află în stare amorfă. Temperatura de tranziție vitroasă (T_g) a unei dispersii solide adecvate pentru aplicații farmaceutice este, în general, de cel puțin aproximativ 50°C. În unele exemple de realizare, sunt preferate temperaturi mai ridicate. Prin urmare, în unele exemple de realizare, o dispersie solidă prezentată aici are o T_g de cel puțin aproximativ 100°C (de *exemplu*, cel puțin aproximativ 100°C, cel puțin aproximativ 105°C, cel puțin aproximativ 110°C, cel puțin aproximativ 115°C, cel puțin aproximativ 120°C, cel puțin aproximativ 125°C, cel puțin aproximativ 130°C, cel puțin aproximativ 135°C, cel puțin aproximativ 140°C, cel puțin aproximativ 150°C, cel puțin aproximativ 160°C, cel puțin aproximativ 170°C, cel puțin aproximativ 175°C, cel puțin aproximativ 180°C sau cel puțin aproximativ 190°C). În unele exemple de realizare, T_g este de până la aproximativ 200°C. În unele exemple de realizare, T_g este de până la aproximativ 130°C (de exemplu cel puțin aproximativ 110°C, cel puțin aproximativ 111°C, cel puțin aproximativ 112°C, cel puțin aproximativ 113°C, cel puțin aproximativ 114°C, cel puțin aproximativ 115°C, cel puțin aproximativ 116°C, cel puțin aproximativ 117°C, cel puțin aproximativ 118°C, cel puțin aproximativ 119°C, cel puțin aproximativ 120°C, cel puțin aproximativ 121°C, cel puțin aproximativ 122°C, cel puțin aproximativ 123°C, cel puțin aproximativ 124°C, cel puțin aproximativ 125°C, cel puțin aproximativ 126°C, cel puțin aproximativ 127°C, cel puțin aproximativ 128°C, cel puțin aproximativ 129°C sau cel puțin aproximativ 130°C). Cu excepția cazului în care se menționează altfel, temperaturile de tranziție vitroasă prezentate în prezentul document sunt măsurate în condiții uscate.

În unele exemple de realizare, dispersia solidă are o temperatură de tranziție vitroasă mai mare decât temperatura de tranziție vitroasă a COMPUSULUI 2 amorf, fără a fi în prezența polimerului (polimerilor). În unele exemple de realizare, dispersia solidă are o rată de relaxare care este mai mică decât rata de relaxare a COMPUSULUI 2 amorf, fără a fi în prezența polimerului (polimerilor).

Exemple de polimeri din dispersia solidă includ derivați de celuloză (de exemplu hidroxipropilmetilceluloză, cunoscută și sub numele de hipromeloză, (HPMC), ftalat de hidroxipropilmetilceluloză, cunoscut și sub numele de ftalat de hipromeloză (HPMCP), acetat de hidroxipropilmetilceluloză succinat, cunoscut și sub numele de hipromeloză acetat succinat, (HPMCAS), hidroxipropilceluloză (HPC)), etilceluloză sau acetat de celuloză ftalat; polivinilpirolidonă (PVP); polietilenglicoli (PEG); alcooli polivinilici (PVA); esterii polivinilici, cum ar fi ftalatul de acetat de polivinil (PVAP); acilați, cum ar fi polimetacrilatul (de *exemplu*, Eudragit.RTM. E); ciclodextrine (de *exemplu*, beta.-ciclodextrină); poli (D,L-lactida) (PLA), poli (D,L-lactida, acid co-glicolidic (PLGA)); și copolimeri și derivați ai acestora, inclusiv, de exemplu, polivinilpirolidonă-acetat de vinil (PVP-VA), copolimerul polivinil caprolactam-polivinil și acetat-polietilenglicol, copolimerul de acid metacrilat/metacrilic; Soluplus; Copovidona; și amestecuri ale acestora.

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

În unele exemple de realizare, polimerul este HPMCAS (de *exemplu*, HPMCAS de diferite grade: HPMCAS-M, HPMCAS-MG sau HPMCAS-HG). În unele exemple de realizare, polimerul este PVAP. În unele exemple de realizare, polimerul este HPMC (de *exemplu*, HPMC de diferite calități: HMPC60SH50, HPMCE50 sau HPMCE15). În unele exemple de realizare, polimerul este HPMCP (de *exemplu*, HPMCP de diferite grade: de *exemplu*, HMPCP-HP55).

În unele exemple de realizare, polimerul este un polimer enteric dependent de pH. Astfel de polimeri enterici dependenți de pH includ, dar nu se limitează la, derivați de celuloză (de *exemplu*, acetat ftalat de celuloză (CAP)), HPMCP, HPMCAS, carboximetilceluloză (CMC) sau o sare a acestora (de exemplu o sare de sodiu, cum ar fi (CMC-Na)); acetat de acetat de celuloză trimelitat (CAT), acetat de acetat de hidroxipropilceluloză ftalat (HPCAP), acetat de acetat de hidroxipropilmetilceluloză ftalat

(HPMCAP) și acetat de metilceluloză ftalat (MCAP), polimetacrilati (de *exemplu*, Eudragit S) sau amestecuri ale acestora.

În unele exemple de realizare, polimerul este succinatul de acetat de hidroxipropilmetilceluloză, cunoscut și sub numele de succinat de acetat de hipromeloză, (HPMCAS), de *exemplu*, HPMCAS-HG.

5 Într-un alt exemplu de realizare, polimerul (polimerii) este (sunt) un polimer reticulat insolubil, de exemplu o polivinilpirolidonă (de *exemplu*, Crospovidona). Într-un alt exemplu de realizare, polimerul (polimerii) este polivinilpirolidona (PVP).

În unele exemple de realizare, unul sau mai mulți polimeri sunt prezenți în dispersia solidă într-o cantitate cuprinsă între aproximativ 10% greutate/greutate și 90% greutate/greutate (de *exemplu*, între 10 aproximativ 20% greutate/greutate și aproximativ 80% greutate/greutate; între aproximativ 30% greutate/greutate și aproximativ 70% greutate/greutate; între aproximativ 40% greutate/greutate și aproximativ 60% greutate/greutate; sau între aproximativ 15% greutate/greutate și aproximativ 35% greutate/greutate). În unele exemple de realizare, polimerul (polimerii) este (sunt) prezent(i) în dispersia solidă într-o cantitate cuprinsă între aproximativ 10% greutate/greutate și aproximativ 80% greutate/greutate, de exemplu, între aproximativ 30% greutate/greutate și aproximativ 75% greutate/greutate sau între aproximativ 40% greutate/greutate și aproximativ 65% greutate/greutate sau între aproximativ 45% greutate/greutate și aproximativ 55% greutate/greutate, de exemplu, aproximativ 46% greutate/greutate, aproximativ 47% greutate/greutate, aproximativ 48% greutate/greutate, aproximativ 49% greutate/greutate, aproximativ 50% greutate/greutate, aproximativ 51% greutate/greutate, aproximativ 52% greutate/greutate, aproximativ 53% greutate/greutate sau aproximativ 54% greutate/greutate. În unele exemple de realizare, polimerul (polimerii) este (sunt) prezent(e) în dispersia solidă într-o cantitate de aproximativ 48% greutate/greutate, aproximativ 48,5% greutate/greutate, aproximativ 49% greutate/greutate, aproximativ 49,5% greutate/greutate, aproximativ 50% greutate/greutate, aproximativ 50,5% greutate/greutate, aproximativ 51% greutate/greutate, 25 aproximativ 51,5% greutate/greutate, aproximativ 52% greutate/greutate sau aproximativ 52,5% greutate/greutate.

În unele exemple de realizare, polimerul (polimerii) este (sunt) prezent(e) în dispersia solidă într-o cantitate de la aproximativ 30% greutate/greutate la aproximativ 70% greutate/greutate. În unele exemple de realizare, polimerul (polimerii) este (sunt) prezent(i) în dispersia solidă într-o cantitate de la 30 aproximativ 35% greutate/greutate la aproximativ 65% greutate/greutate. În unele exemple de realizare, polimerul (polimerii) este (sunt) prezent(i) în dispersia solidă într-o cantitate de la aproximativ 40% greutate/greutate până la aproximativ 60% greutate/greutate. În unele exemple de realizare, polimerul (polimerii) este (sunt) prezent(i) în dispersia solidă într-o cantitate de la aproximativ 45% greutate/greutate la aproximativ 55% greutate/greutate. În unele exemple de realizare, polimerul (polimerii) este (sunt) prezent(i) în dispersia solidă într-o cantitate de aproximativ 50% greutate/greutate. 35

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

În unele exemple de realizare, COMPUSUL 2 este prezent în dispersia solidă într-o cantitate de 55 la aproximativ 30% greutate/greutate la aproximativ 70% greutate/greutate. În unele exemple de realizare, COMPUSUL 2, este prezent în dispersia solidă într-o cantitate de la aproximativ 35% greutate/greutate la aproximativ 65% greutate/greutate. În unele exemple de realizare, COMPUSUL 2 este prezent în dispersia solidă într-o cantitate de la aproximativ 40% greutate/greutate la aproximativ 60% greutate/greutate. În unele exemple de realizare, COMPUSUL 2 este prezent în dispersia solidă într-o

cantitate de la aproximativ 45% greutate/greutate la aproximativ 55% greutate/greutate. În unele exemple de realizare, COMPUSUL 2 este prezent în dispersia solidă într-o cantitate de aproximativ 50% greutate/greutate.

Într-un alt exemplu de realizare, dispersia solidă include aproximativ 20% greutate/greutate până la aproximativ 80% greutate/greutate COMPUSUL 2 și aproximativ 20% greutate/greutate până la aproximativ 80% din polimer(i). Într-un alt exemplu de realizare, dispersia solidă include aproximativ 25% greutate/greutate până la aproximativ 75% greutate/greutate COMPUSUL 2 și aproximativ 25% greutate/greutate până la aproximativ 75% din polimer(i). Într-un alt exemplu de realizare, dispersia solidă include aproximativ 30% greutate/greutate până la aproximativ 70% greutate/greutate COMPUSUL 2 și aproximativ 30% greutate/greutate până la aproximativ 70% din polimer(i). Într-un alt exemplu de realizare, dispersia solidă include de la aproximativ 35% greutate/greutate până la aproximativ 65% greutate/greutate COMPUSUL 2 și de la aproximativ 35% greutate/greutate până la aproximativ 65% din polimer(i). Într-un alt exemplu de realizare, dispersia solidă include de la aproximativ 40% greutate/greutate la aproximativ 60% greutate/greutate COMPUSUL 2 și de la aproximativ 40% greutate/greutate la aproximativ 60% din polimer(i). Într-un alt exemplu de realizare, dispersia solidă include aproximativ 45% greutate/greutate până la aproximativ 55% greutate/greutate COMPUSUL 2 și aproximativ 45% greutate/greutate până la aproximativ 55% din polimer(i). Într-un alt exemplu de realizare, dispersia solidă include aproximativ 50% greutate/greutate COMPUSUL 2 și aproximativ 50% greutate/greutate de polimer(i).

Într-un alt exemplu de realizare, dispersia solidă include aproximativ 45% greutate/greutate până la aproximativ 55% greutate/greutate COMPUSUL 2 și aproximativ 45% greutate/greutate până la aproximativ 55% greutate/greutate HPMCAS (de *exemplu*, HPMCAS-MG sau HPMCAS-HG sau alte tipuri, cum ar fi LF, MF, HF sau LG) sau PVAP. Într-un alt exemplu de realizare, dispersia solidă include aproximativ 50% greutate/greutate COMPUSUL 2 și aproximativ 50% greutate/greutate de HPMCAS.

În unele exemple de realizare, dispersia solidă include, de asemenea, un agent tensioactiv sau o substanță inertă acceptabilă din punct de vedere farmaceutic. Exemple de agenți tensioactivi din dispersia solidă includ laurilsulfatul de sodiu (SLS), vitamina E sau un derivat ai acesteia (de exemplu vitamina E TPGS), docusat de sodiu, dodecil sulfat de sodiu, polisorbati (cum ar fi Tween 20 și Tween 80), poloxameri (cum ar fi Poloxamer 335 și Poloxamer 407), monooleat de gliceril, Span 65, Span 25, Capryol 90, copolimeri pluronici (de *exemplu*, Pluronic F108, Pluronic P-123) și amestecuri ale acestora. În unele exemple de realizare, tensioactivul este SLS. În unele exemple de realizare, tensioactivul este vitamina E sau un derivat ai acesteia (de *exemplu*, vitamina E TPGS).

În unele exemple de realizare, agentul tensioactiv este prezent în dispersia solidă într-o cantitate de la aproximativ 0,1% greutate/greutate la aproximativ 10% greutate/greutate, de exemplu de la aproximativ 0,5% greutate/greutate la aproximativ 2% greutate/greutate sau de la aproximativ 1% greutate/greutate la aproximativ 3% greutate/greutate, de la aproximativ 1% greutate/greutate la aproximativ 4% greutate/greutate sau de la aproximativ 1% greutate/greutate la aproximativ 5% greutate/greutate. În unele exemple de realizare, agentul tensioactiv este prezent în dispersia solidă într-o cantitate de aproximativ 0,1% greutate/greutate, aproximativ 0,2% greutate/greutate, aproximativ 0,3% greutate/greutate, aproximativ 0,4% greutate/greutate, aproximativ 0,5% greutate/greutate, aproximativ 0,6% greutate/greutate, aproximativ 0,7% greutate/greutate, aproximativ 0,8% greutate/greutate, aproximativ 0,9% greutate/greutate sau aproximativ 1% greutate/greutate. În unele exemple de realizare, agentul tensioactiv este prezent în dispersia solidă într-o cantitate de aproximativ 0,5% greutate/greutate, aproximativ 1% greutate/greutate, aproximativ 1,5% greutate/greutate, aproximativ 2% greutate/greutate, aproximativ 2,5% greutate/greutate, aproximativ 3% greutate/greutate, aproximativ 3,5% greutate/greutate, aproximativ 4% greutate/greutate, aproximativ 4,5% greutate/greutate sau aproximativ 5% greutate/greutate.

Procedee de preparare a dispersiilor solide

În unele exemple de realizare, dispersia solidă poate fi preparată în conformitate cu un procedeu descris în prezenta. În general, printre metodele care ar putea fi utilizate se numără cele care implică îndepărtarea rapidă a solventului sau a amestecului de solvenți dintr-un amestec sau răcirea unei probe topite. Astfel de metode includ, fără a se limita la acestea, evaporarea prin rotație, liofilizarea (adică liofilizarea), uscarea în vid, congestia topiturii și extrudarea topiturii. Un exemplu de realizare a prezentei dezvăluiri implică o dispersie solidă obținută prin uscare prin pulverizare. Într-un exemplu de realizare, produsul obținut prin uscare prin pulverizare este uscat pentru a elimina solventul sau amestecul de solvenți.

Preparatele prezentate aici, de *exemplu*, o compoziție farmaceutică, pot fi obținute prin uscarea prin pulverizarea unui amestec care cuprinde COMPUSUL 2, unul sau mai mulți polimeri și un solvent sau un amestec de solvenți adecvat. Uscarea prin pulverizare implică atomizarea unui amestec lichid care

conține, de *exemplu*, un solid și un solvent sau un amestec de solvenți și îndepărtarea solventului sau a amestecului de solvenți. Solventul sau amestecul de solvenți poate conține, de asemenea, un solvent nevolatil, cum ar fi acidul acetic glacial. Atomizarea se poate face, de exemplu, prin intermediul unei duze bi-fluidice sau de presiune sau electrosonice sau pe un disc rotativ.

Uscarea prin pulverizare transformă o alimentare lichidă într-o formă de particule uscate. Uscarea prin pulverizare implică, în general, pulverizarea unei alimentari sub formă de soluție lichidă în picături și punerea în contact a picăturilor cu aer cald sau gaz într-o cameră de uscare. Pulverizările sunt produse, în general, fie de atomizoare rotative (cu roți), fie de atomizoare cu duze. Evaporarea umezelii din picături și formarea de particule uscate au loc în condiții controlate de temperatură și debit de aer.

Opțional, se poate utiliza un proces secundar de uscare, cum ar fi uscarea în pat fluidizat sau uscarea în vid, pentru a reduce solvenții reziduali (și alți aditivi, cum ar fi acidul acetic glacial) la niveluri acceptabile din punct de vedere farmaceutic. În mod obișnuit, uscarea prin pulverizare implică punerea în contact a unei suspensii sau soluții lichide foarte dispersate (de *exemplu*, soluție atomizată) și un volum suficient de aer sau gaz fierbinte (de *exemplu*, azot, de *exemplu*, azot pur) pentru a produce evaporarea și uscarea picăturilor de lichid. Preparatul care urmează să fie uscat prin pulverizare poate fi orice soluție, suspensie grosieră, suspensie, dispersie coloidală sau pastă care poate fi atomizată cu ajutorul aparatului de uscare prin pulverizare selectat. Într-o procedură standard, preparatul este pulverizat într-un curent de aer cald filtrat (sau într-un gaz, de *exemplu*, azot) care evaporă solventul și transportă produsul uscat către un colector (de *exemplu*, un ciclon). Aerul sau gazul uzat este apoi evacuat împreună cu solventul (sau amestecul de solvenți, inclusiv orice aditivi, cum ar fi acidul acetic glacial), (de *exemplu*, apoi filtrat) sau, alternativ, aerul sau gazul uzat este trimis la un condensator pentru a capta și eventual recicla solventul sau amestecul de solvenți. De exemplu, în cazul în care se utilizează un gaz (de *exemplu*, azot), gazul este apoi, opțional, reciclat, încălzit din nou și returnat la unitate într-un sistem în circuit închis. Pentru a efectua uscarea prin pulverizare se pot utiliza tipuri de aparate disponibile în comerț. De exemplu, uscătoarele prin pulverizare din comerț sunt fabricate de Buchi Ltd. și Niro (de exemplu, linia PSD de uscătoare prin pulverizare fabricate de Niro).

Uscarea prin pulverizare utilizează în mod obișnuit încărcături de substanță solidă de la aproximativ 1% până la aproximativ 30% sau până la aproximativ 50% (adică, compus terapeutic activ plus și excipienți), de preferință cel puțin aproximativ 10%. În unele exemple de realizare, încărcăturile de solide mai mici de 10% pot duce la randamente slabe și la timpi de execuție inacceptabil de lungi. În general, limita superioară a încărcăturii de solide este guvernată de vâscozitatea (de *exemplu*, capacitatea de pompare) soluției rezultate și de solubilitatea componentelor din soluție. În general, vâscozitatea soluției poate determina dimensiunea particulelor din produsul pulverulent rezultat.

Tehnici și metode de uscare prin pulverizare pot fi găsite în Perry's Chemical Engineering Handbook, 6th Ed., R. H. Perry, D. W. Green & J. O. Maloney, eds., McGraw-Hill Book Co. (1984); și Marshall "Atomization and Spray-Drying" 50, Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954). În general, uscarea prin pulverizare se realizează la o temperatură de intrare de la aproximativ 40°C la aproximativ 200°C, de exemplu, de la aproximativ 70°C la aproximativ 150°C, de preferință de la aproximativ 40°C la aproximativ 60°C, de la aproximativ 50°C la aproximativ 55°C sau de la aproximativ 80°C la aproximativ 110°C, de *exemplu*, aproximativ 90°C. Uscarea prin pulverizare se realizează, în general, la o temperatură de ieșire de la aproximativ 20°C la aproximativ 100°C, de exemplu, de la aproximativ 25°C la aproximativ 30°C (de *exemplu*, aproximativ 26°C), de la aproximativ 40°C la aproximativ 50°C, de la aproximativ 50°C la aproximativ 65°C, de *exemplu*, de la aproximativ 56°C la aproximativ 58°C.

Îndepărtarea solventului sau a amestecului de solvenți poate necesita o etapă ulterioară de uscare, cum ar fi uscarea pe tavă, uscarea în pat fluid (de *exemplu*, de la aproximativ temperatura camerei până la aproximativ 100°C), uscarea în vid, uscarea cu microunde, uscarea cu tambur rotativ sau uscarea în vid biconică (de *exemplu*, de la aproximativ temperatura camerei până la aproximativ 200°C).

Într-un exemplu de realizare, uscarea prin pulverizare este uscarea prin pulverizare fluidizată (FSD). Etapele în FSD pot include, de exemplu: pregătirea unei soluții lichide de alimentare (de *exemplu*, care conține COMPUSUL 2 și, opțional, un polimer(i) și/sau un agent tensioactiv(agenți tensioactivi), dizolvat sau suspendat(dizolvați sau suspendați) în solvent(solvenți)); atomizarea (de *exemplu* cu o duză sub presiune, un atomizor sau un disc rotativ, o duză cu două fluide sau alte metode de atomizare) soluția de alimentare la livrarea în camera de uscare a unui uscător prin pulverizare, de *exemplu*, care funcționează în modul FSD; uscarea soluției de alimentare în camera de uscare cu aer încălzit sau cu un gaz încălzit (de *exemplu*, azot) pentru a obține un produs, în care particulele mai mari de produs se separă, de exemplu cad, în timp ce particulele fine sunt transportate de un curent de aer sau de gaz până în partea superioară a camerei de uscare (de *exemplu*, prin convecție naturală) și până la un ciclon și reintroducerea (de *exemplu* în partea superioară a camerei de uscare sau axial spre mijlocul camerei) finele în camera de uscare, în care finele reintroduse se pot aglomera cu produsul nou format pentru a genera un produs

aglomerat, în care, dacă produsul aglomerat este suficient de mare, acesta se va separa, iar dacă nu este suficient de mare pentru a se separa, produsul aglomerat va fi transportat prin convecție până în partea superioară a camerei și la ciclon și reintrodus în cameră. Acest proces se repetă până când se formează un produs aglomerat suficient de mare pentru a se desprinde. Produsul fin poate fi reintrodus din ciclon în camera de uscare prin intermediul unei conducte de alimentare.

În unele exemple de realizare, mai degrabă decât să se usuce soluția de alimentare cu aer încălzit sau cu un gaz încălzit, soluția de alimentare poate fi în schimb liofilizată, de exemplu, camera este la temperatura camerei (de exemplu, $21 \pm 4^\circ\text{C}$) sau este răcită, de exemplu, se utilizează gaz răcit (de exemplu, azot) pentru proces.

FSD poate include în continuare colectarea produsului aglomerat într-o primă cameră de fluidizare; care poate fi urmată de evacuarea produsului aglomerat din prima cameră de fluidizare într-o a doua cameră de fluidizare, în care poate avea loc un proces de post-uscarea.

Produsul aglomerat (de exemplu, care se separă în camera de uscare) poate fi apoi transferat din a doua cameră de fluidizare într-o a treia cameră de fluidizare, unde produsul aglomerat este răcit. Produsul aglomerat (de exemplu, o dispersie solidă a unui compus amorf) poate fi apoi prelucrat în continuare. De exemplu, produsul poate fi comprimat direct. Opțional, produsul poate fi amestecat cu un agent tensioactiv, un excipient sau un purtător acceptabil din punct de vedere farmaceutic, de exemplu, înainte de comprimarea directă. Opțional, produsul poate fi prelucrat ulterior, de exemplu, măcinat, granulat, amestecat și/sau amestecat cu un granulat topit, un agent tensioactiv, un excipient și/sau un purtător acceptabil din punct de vedere farmaceutic.

FSD se poate realiza într-un uscător de pulverizare comercial care funcționează în modul uscător de pulverizare fluidizat (modul FSD). FSD se poate realiza fie în modul cu ciclu deschis, fie în modul cu ciclu închis (de exemplu, gazul de uscare, de exemplu, azotul, este reciclat). Exemple de uscătoare prin pulverizare adecvate pentru utilizarea în FSD includ uscătoare de la Niro (de exemplu, linia PSD de uscătoare prin pulverizare fabricate de Niro: PHARMASD.TM.; uscătoarele din linia Chemical sau SD). FSD poate fi realizată, în esență, în orice uscător prin pulverizare care este configurat pentru a permite reintroducerea de finețuri în camera de uscare.

O post-uscarea suplimentară, de exemplu, într-un uscător în vid sau în pat fluidizat sau într-un post-uscător dublu conic sau biconic sau într-un uscător cu tambur, poate fi efectuată dacă este necesar/aplicabil pentru a elimina alți solvenți. În unele exemple de realizare, se efectuează o etapă de post-uscarea.

Pentru a elimina solventul sau amestecul de solvenți, se poate aplica uscarea în vid, uscarea prin pulverizare, uscarea prin pulverizare fluidizată, uscarea pe tavă, liofilizarea, rotavapor și alte proceduri de uscare. Aplicarea oricăreia dintre aceste metode folosind parametri de procesare adecvați, în conformitate cu prezenta dezvăluire, ar oferi COMPUSUL 2 într-o stare amorfă în produsul final de dispersie solidă. La utilizarea unor condiții adecvate (de exemplu, temperaturi de ieșire scăzute în uscătorul de pulverizare, utilizarea de solvenți cu punct de fierbere scăzut, utilizarea de gaz încălzit) care au ca rezultat o dispersie, de exemplu, pulbere, cu proprietăți dezirabile (de exemplu, dimensiunea mediană a particulelor (d_{50}) de 40-200 micrometri 9 de exemplu, 40-150 micrometri), densitatea aparentă a pulberii de $>0,2\text{g/ml}$ (de exemplu 0,2 până la 0,5 g/ml) sau $>0,25\text{g/ml}$, fluiditate îmbunătățită a pulberii (de exemplu, forțe de coeziune scăzute, frecare internă inter-particulare scăzută); și/sau pulbere uscată cu OVI (împurități organice volatile) scăzute, de exemplu, sub limitele ICH și/sau specificațiile utilizatorului), dispersia poate fi comprimată direct într-o formă farmaceutică.

În unele exemple de realizare, temperatura de intrare este între aproximativ 50°C și aproximativ 200°C , de exemplu, între aproximativ 60°C și aproximativ 150°C , între aproximativ 70°C și aproximativ 100°C , între aproximativ 60°C și aproximativ 95°C , între aproximativ 65°C și aproximativ 85°C , între aproximativ 70°C și aproximativ 90°C , între aproximativ 85°C și aproximativ 95°C sau între aproximativ 70°C și aproximativ 85°C .

În unele exemple de realizare, temperatura de ieșire este cuprinsă între aproximativ temperatura camerei (de exemplu, temperatura camerei USP (de exemplu, $21 \pm 4^\circ\text{C}$)) și aproximativ 80°C , de exemplu, între aproximativ 25°C și aproximativ 75°C , între aproximativ 30°C și aproximativ 65°C , între aproximativ 35°C și aproximativ 70°C , între aproximativ 40°C și aproximativ 65°C , între aproximativ 45°C și aproximativ 60°C , între aproximativ 35°C și aproximativ 45°C , între aproximativ 35°C și aproximativ 40°C sau între aproximativ 37°C și aproximativ 40°C .

În unele exemple de realizare, punctele de setare a temperaturii paturilor fluidizate (temperatura pentru fiecare pat fiind selectată independent de temperatura selectată pentru un alt pat) este cuprinsă între aproximativ temperatura camerei (de exemplu, temperatura camerei USP (de exemplu, $21 \pm 4^\circ\text{C}$)) și aproximativ 100°C , de exemplu, între aproximativ 30°C și aproximativ 95°C , între aproximativ 40°C și

aproximativ 90°C, între aproximativ 50°C și aproximativ 80°C, între aproximativ 60°C și aproximativ 85°C, între aproximativ 65°C și aproximativ 95°C sau între aproximativ 80°C și aproximativ 95°C.

FSD poate fi efectuată pe un amestec care conține COMPUSUL 2. De exemplu, FSD poate fi efectuată pe un amestec care conține COMPUSUL 2 și unul sau mai mulți polimeri și, opțional, unul sau mai mulți agenți tensioactivi și, opțional, unul sau mai mulți excipienți suplimentari) pentru a obține o dispersie solidă din COMPUSUL 2 amorf, de exemplu, care poate fi comprimată direct într-o formă farmaceutică orală (de *exemplu*, comprimat). Alternativ, dispersia poate fi amestecată cu unul sau mai mulți excipienți înainte de comprimare.

Într-un exemplu de realizare, procedeul de preparare a unei dispersii solide a COMPUSULUI 2 cuprinde:

- a) formarea unui amestec din COMPUSUL 2, unul sau mai mulți polimeri și unul sau mai mulți solvenți; și
- b) îndepărtarea rapidă a solventului (solvenților) din soluție pentru a forma o dispersie amorf solidă care cuprinde COMPUSUL 2 și unul sau mai mulți polimeri. Unul sau mai mulți polimeri și unul sau mai mulți solvenți pot fi oricare dintre cei prezentați aici.

În unele exemple de realizare, solventul este eliminat prin uscare prin pulverizare. În unele exemple de realizare, dispersia solidă se uscă pe tavă cu ajutorul unui uscător cu tavă cu convecție. În unele exemple de realizare, dispersia solidă este cernută.

Într-un exemplu de realizare, COMPUSUL 2 este cristalin. Într-un alt exemplu de realizare, COMPUSUL 2 este amorf.

După cum ar fi apreciat o persoană pricepută în domeniu, uscarea prin pulverizare se poate face și se face adesea în prezența unui gaz inert, cum ar fi azotul. În anumite exemple de realizare, procesele care implică uscarea prin pulverizare pot fi realizate în prezența unui fluid supercritic care implică dioxid de carbon sau un amestec care include dioxid de carbon.

Într-un alt exemplu de realizare, procedeul de preparare a unei dispersii solide din COMPUSUL 2 cuprinde:

- a) formarea unui amestec din COMPUSUL 2, un polimer și un solvent; și
- b) uscarea prin pulverizare a amestecului pentru a forma o dispersie solidă care cuprinde COMPUSUL 2 și polimerul.

Opțional, se poate efectua o post-uscăre și/sau cizelare a dispersiei uscate prin pulverizare umedă pentru a obține un nivel de solvenți reziduali inferior specificațiilor ICH sau specificațiilor date.

Aceste procedee pot fi utilizate pentru a prepara compozițiile farmaceutice prezentate în prezentul document. Cantitățile și caracteristicile componentelor utilizate în aceste procese pot fi cele prezentate în prezentul document.

În unele exemple de realizare, solventul cuprinde unul sau mai mulți solvenți volatili pentru a dizolva sau a pune în suspensie COMPUSUL 2 și polimerul (polimerii). În unele exemple de realizare, unul sau mai mulți solvenți dizolvă complet COMPUSUL 2 și polimerul (polimerii).

În unele exemple de realizare, unul sau mai mulți solvenți sunt solvenți volatili (de *exemplu*, clorură de metilen, acetonă, metanol, etanol, cloroform, tetrahidrofuran (THF) sau un amestec al acestora). Printre exemplele de solvenți volatili adecvați se numără cei care dizolvă sau suspendă compusul activ din punct de vedere terapeutic, fie singur, fie în combinație cu un alt co-solvent. În unele exemple de realizare, solventul (solvenții) dizolvă complet compusul terapeutic activ. În unele exemple de realizare, solventul este acetona. În unele exemple de realizare, solventul este metanolul.

În unele exemple de realizare, solventul este un solvent nevolatil [de *exemplu*, acizi organici, cum ar fi acidul acetic glacial, dimetilsulfoxid (DMSO), dimetilformamidă (DMF) sau apă]. În unele exemple de realizare, un solvent nevolatil este un component al unui sistem de solvenți. De exemplu, solventul nevolatil este prezent ca o componentă într-un solvent de la aproximativ 1% până la aproximativ 20% greutate/greutate (de *exemplu*, de la aproximativ 3% greutate/greutate până la aproximativ 15% greutate/greutate, de la aproximativ 4% greutate/greutate până la aproximativ 12% greutate/greutate sau de la aproximativ 5% greutate/greutate până la aproximativ 10% greutate/greutate).

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

În unele exemple de realizare, solventul este o combinație de solvenți care include cel puțin un solvent nevolatil. De exemplu, solventul este o combinație de componente care include atât un solvent volatil, cât și un solvent nevolatil. În unele exemple de realizare, sistemul de solvenți este o combinație a unui solvent volatil sau a unei combinații de solvenți volatili, cum ar fi metanol și acetonă, cu un solvent

nevolatil, cum ar fi acidul acetic glacial. De exemplu, sistemul de solvenți cuprinde de la aproximativ 40% până la aproximativ 80% metanol, de la aproximativ 20% până la aproximativ 35% acetonă și de la aproximativ 1% până la aproximativ 15% acid acetic glacial (de exemplu, de la aproximativ 50% până la aproximativ 70% metanol, de la aproximativ 25% până la aproximativ 30% acetonă și de la aproximativ 3% până la aproximativ 12% acid acetic glacial).

În unele exemple de realizare, sistemul de solvenți este o combinație de solvenți volatili sau o combinație de solvenți, cum ar fi metanol și acetonă, cu un solvent nevolatil, cum ar fi apa. De exemplu, sistemul de solvenți cuprinde de la aproximativ 40% până la aproximativ 80% metanol, de la aproximativ 20% până la aproximativ 35% acetonă și de la aproximativ 0,1% până la aproximativ 15% apă (de exemplu, de la aproximativ 50% până la aproximativ 70% metanol, de la aproximativ 25% până la aproximativ 30% acetonă și de la aproximativ 1% până la aproximativ 5% apă).

În anumite exemple de realizare, compozițiile farmaceutice din dispersia solidă pot fi realizate printr-un proces descris în prezentul document. De exemplu, o dispersie solidă de: (a) COMPUSUL 2 și (b) unul sau mai mulți polimeri și, opțional, unul sau mai mulți agenți tensioactivi și, opțional, unul sau mai mulți excipienți suplimentari.

A. Compoziții farmaceutice care conțin dispersii solide din COMPUSUL 2

În anumite exemple de realizare, se furnizează aici compoziții farmaceutice, care cuprind: (a) o dispersie solidă, care cuprinde COMPUSUL 2 și un polimer; și (b) unul sau mai mulți purtători acceptați din punct de vedere farmaceutic. Exemple de purtători acceptabili din punct de vedere farmaceutic sunt încărcăturile, agenții de dezintegrare, agenții de umectare, agenții de glisare și lubrifiantii.

În unele exemple de realizare, compozițiile farmaceutice pot fi administrate pe cale orală în orice formă farmaceutică acceptabilă pe cale orală, inclusiv, dar fără a se limita la, capsule, comprimate, emulsii și suspensii apoase, dispersii și soluții.

În unele exemple de realizare, compoziția farmaceutică este un comprimat.

În unele exemple de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde o formă farmaceutică comprimată direct a COMPUSULUI 2.

În unele exemple de realizare, compoziția farmaceutică include, de asemenea, un agent de umplere. Umplutura poate fi, de exemplu, celuloză microcristalină, lactoză, manitol, etilceluloză, sorbitol, amidon, zaharoză, fosfat de calciu, celuloză pulverizată, celuloză microcristalină silicificată, izomalt sau amestecuri ale acestora. În unele exemple de realizare, materialul de agent de umplere este celuloza microcristalină.

În unele exemple de realizare, substanța de umplere este prezentă în compoziția farmaceutică într-o cantitate cuprinsă între aproximativ 10% greutate/greutate și 50% greutate/greutate (de exemplu, între aproximativ 15% greutate/greutate și aproximativ 45% greutate/greutate; între aproximativ 20% greutate/greutate și aproximativ 40% greutate/greutate; între aproximativ 25% greutate/greutate și aproximativ 35% greutate/greutate; sau între aproximativ 28% greutate/greutate și aproximativ 32% greutate/greutate). În unele exemple de realizare, substanța de agent de umplere este prezentă în compoziția farmaceutică într-o cantitate cuprinsă între aproximativ 20% greutate/greutate și aproximativ 35% greutate/greutate, de exemplu, între aproximativ 25% greutate/greutate și aproximativ 34% greutate/greutate sau între aproximativ 26% greutate/greutate și aproximativ 33% greutate/greutate sau între aproximativ 27% greutate/greutate și aproximativ 32% greutate/greutate, de exemplu, aproximativ 28% greutate/greutate, aproximativ 28,5% greutate/greutate, aproximativ 29% greutate/greutate, aproximativ 29,5% greutate/greutate, aproximativ 30% greutate/greutate, aproximativ 30,5% greutate/greutate, aproximativ 31% greutate/greutate sau aproximativ 31,5% greutate/greutate. În unele exemple de realizare, substanța de agent de umplere este prezentă în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 29% greutate/greutate, aproximativ 29,1% greutate/greutate, aproximativ 29,2% greutate/greutate, aproximativ 29,3% greutate/greutate, aproximativ 29,4% greutate/greutate, aproximativ 29,5% greutate/greutate, aproximativ 29,6% greutate/greutate, aproximativ 29,7% greutate/greutate, aproximativ 29,8% greutate/greutate, aproximativ 29,9% greutate/greutate sau aproximativ 30% greutate/greutate. În unele exemple de realizare, substanța de agent de umplere este prezentă în compoziția farmaceutică într-o cantitate cuprinsă între aproximativ 25% greutate/greutate și aproximativ 35% greutate/greutate. În unele exemple de realizare, substanța de agent de umplere este prezentă în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 29,5% greutate/greutate.

În unele exemple de realizare, compoziția farmaceutică include, de asemenea, un agent de dezintegrare. Agentul de dezintegrare poate fi, de exemplu, dioxid de siliciu coloidal, celuloză sub formă de pulbere, silicat de calciu, cros повідonă, alginat de calciu, metilceluloză, chitosan, carboximetilceluloză, crosarmeloză sodică, carboximetilamidon, alginat de sodiu, glicolat de amidon de sodiu, amidon pregelatinizat sau amestecuri ale acestora. În unele exemple de realizare, agentul de dezintegrare este crosarmeloză sodică.

În unele exemple de realizare, agentul de dezintegrare este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate cuprinsă între aproximativ 1% greutate/greutate și 15% greutate/greutate (*de exemplu*, între aproximativ 3% greutate/greutate și aproximativ 12% greutate/greutate; între aproximativ 4% greutate/greutate și aproximativ 10% greutate/greutate; între aproximativ 5% greutate/greutate și aproximativ 7% greutate/greutate; sau între aproximativ 6% greutate/greutate și aproximativ 7% greutate/greutate). În unele exemple de realizare, agentul de dezintegrare este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 3% greutate/greutate, aproximativ 3,5% greutate/greutate, aproximativ 4% greutate/greutate, aproximativ 49,5% greutate/greutate, aproximativ 5% greutate/greutate, aproximativ 5,5% greutate/greutate, aproximativ 6% greutate/greutate sau aproximativ 6,5% greutate/greutate, aproximativ 7% greutate/greutate, aproximativ 7,5% greutate/greutate, aproximativ 8% greutate/greutate, aproximativ 8,5% greutate/greutate, aproximativ 9% greutate/greutate, aproximativ 9,5% greutate/greutate sau aproximativ 10% greutate/greutate. În unele exemple de realizare, agentul de dezintegrare este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate cuprinsă între aproximativ 5% greutate/greutate și aproximativ 7% greutate/greutate. În unele exemple de realizare, agentul de dezintegrare este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 6% greutate/greutate.

În unele exemple de realizare, compoziția farmaceutică include, de asemenea, un agent de umectare. Agentul de umectare poate fi, de exemplu, laurilsulfat de sodiu, dodecilsulfat de sodiu, polisorbati (cum ar fi Tween 20 și Tween 80), poloxameri (cum ar fi Poloxamer 335 și Poloxamer 407), monooleat de gliceril sau amestecuri ale acestora. În unele exemple de realizare, agentul de umectare este laurilsulfatul de sodiu.

În unele exemple de realizare, agentul de umectare este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate cuprinsă între aproximativ 0,1% greutate/greutate și 2% greutate/greutate (*de exemplu*, între aproximativ 0,5% greutate/greutate și aproximativ 2% greutate/greutate; între aproximativ 0,5% greutate/greutate și aproximativ 1,5% greutate/greutate; sau între aproximativ 1% greutate/greutate și aproximativ 1,5% greutate/greutate). În unele exemple, agentul de umectare este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 0,1% greutate/greutate, aproximativ 0,2% greutate/greutate, aproximativ 0,3% greutate/greutate, aproximativ 0,4% greutate/greutate, aproximativ 0,5% greutate/greutate, aproximativ 0,6% greutate/greutate, aproximativ 0,7% greutate/greutate sau aproximativ 0,8% greutate/greutate, aproximativ 0,9% greutate/greutate, aproximativ 1% greutate/greutate, aproximativ 1,1% greutate/greutate, aproximativ 1,2% greutate/greutate, aproximativ 1,3% greutate/greutate, aproximativ 1,4% greutate/greutate, aproximativ 1,5% greutate/greutate, aproximativ 1,6% greutate/greutate, aproximativ 1,7% greutate/greutate, aproximativ 1,8% greutate/greutate, aproximativ 1,9% greutate/greutate sau aproximativ 2% greutate/greutate. În unele exemple de realizare, agentul de umectare este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate cuprinsă între aproximativ 0,5% greutate/greutate și aproximativ 1,5% greutate/greutate. În unele exemple de realizare, agentul de umectare este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 1% greutate/greutate.

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

În unele exemple de realizare, agentul de alunecare este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate cuprinsă între aproximativ 0,1% greutate/greutate și 5% greutate/greutate (*de exemplu*, între aproximativ 1% greutate/greutate și aproximativ 4% greutate/greutate; între aproximativ 1% greutate/greutate și aproximativ 3% greutate/greutate; sau între aproximativ 1,5% greutate/greutate și aproximativ 2,5% greutate/greutate). În unele exemple de realizare, agentul de alunecare este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 0,5% greutate/greutate, aproximativ 1% greutate/greutate, aproximativ 1,5% greutate/greutate, aproximativ 2% greutate/greutate, aproximativ 2,5% greutate/greutate, aproximativ 3% greutate/greutate, aproximativ 3,5% greutate/greutate sau aproximativ 4% greutate/greutate, aproximativ 4,5% greutate/greutate sau aproximativ 5% greutate/greutate. În unele exemple de realizare, agentul de alunecare este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 1,1% greutate/greutate, aproximativ 1,2% greutate/greutate, aproximativ 1,3% greutate/greutate, aproximativ 1,4% greutate/greutate, aproximativ 1,5% greutate/greutate, aproximativ 1,6% greutate/greutate, aproximativ 1,7% greutate/greutate, aproximativ 1,8% greutate/greutate, aproximativ 1,9% greutate/greutate, aproximativ 2% greutate/greutate, 2,1% greutate/greutate, aproximativ 2,2% greutate/greutate, aproximativ 2,3% greutate/greutate, aproximativ 2,4% greutate/greutate, aproximativ 2,5% greutate/greutate, aproximativ 2,6% greutate/greutate, aproximativ 2,7% greutate/greutate, aproximativ 2,8% greutate/greutate, aproximativ 2,9%

greutate/greutate sau aproximativ 3% greutate/greutate. În unele exemple de realizare, agentul de alunecare este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate cuprinsă între aproximativ 1% greutate/greutate și aproximativ 3% greutate/greutate. În unele exemple de realizare, agentul de alunecare este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 2% greutate/greutate.

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

10 În unele exemple de realizare, lubrifiantul este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate cuprinsă între aproximativ 0,1% greutate/greutate și 5% greutate/greutate (*de exemplu*, între aproximativ 1% greutate/greutate și aproximativ 4% greutate/greutate; între aproximativ 1% greutate/greutate și aproximativ 3% greutate/greutate; sau între aproximativ 1% greutate/greutate și aproximativ 2% greutate/greutate). În unele exemple de realizare, lubrifiantul este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 0,5% greutate/greutate, aproximativ 1% greutate/greutate, aproximativ 1,5% greutate/greutate, aproximativ 2% greutate/greutate, aproximativ 2,5% greutate/greutate, aproximativ 3% greutate/greutate, aproximativ 3,5% greutate/greutate sau aproximativ 4% greutate/greutate, aproximativ 4,5% greutate/greutate sau aproximativ 5% greutate/greutate. În unele exemple de realizare, lubrifiantul este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 0,1% greutate/greutate, aproximativ 0,2% greutate/greutate, aproximativ 0,3% greutate/greutate, aproximativ 0,4% greutate/greutate, aproximativ 0,5% greutate/greutate, aproximativ 0,6% greutate/greutate, aproximativ 0,7% greutate/greutate, aproximativ 0,8% greutate/greutate, aproximativ 0,8% greutate/greutate, aproximativ 0,5% greutate/greutate, aproximativ 0,5% greutate/greutate, aproximativ 0,6% greutate/greutate, aproximativ 0,7% greutate/greutate, aproximativ 0,8% greutate/greutate, aproximativ 0,9% greutate/greutate, aproximativ 1% greutate/greutate, aproximativ 1,1% greutate/greutate, aproximativ 1,2% greutate/greutate, aproximativ 1,3% greutate/greutate, aproximativ 1,4% greutate/greutate, aproximativ 1,5% greutate/greutate, aproximativ 1,6% greutate/greutate, aproximativ 1,7% greutate/greutate, aproximativ 1,8% greutate/greutate, aproximativ 1,9% greutate/greutate, aproximativ 2% greutate/greutate, 2,1% greutate/greutate, aproximativ 2,2% greutate/greutate, aproximativ 2,3% greutate/greutate, aproximativ 2,4% greutate/greutate sau aproximativ 2,5% greutate/greutate. În unele exemple de realizare, lubrifiantul este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate cuprinsă între aproximativ 0,5% greutate/greutate și aproximativ 2,5% greutate/greutate. În unele exemple de realizare, lubrifiantul este prezent în compoziția farmaceutică într-o cantitate de aproximativ 1,5% greutate/greutate.

35 În unele exemple de realizare, dispersia solidă reprezintă aproximativ 25% până la 85% în greutate din greutatea totală a compoziției farmaceutice. În unele exemple de realizare, dispersia solidă reprezintă aproximativ 50% până la aproximativ 70% în greutate din greutatea totală a compoziției farmaceutice.

40 În unele exemple de realizare, COMPUSUL 2 reprezintă aproximativ 15% până la 45% din greutatea totală a compoziției farmaceutice, iar unul sau mai mulți polimeri reprezintă aproximativ 15% până la 45% din greutatea totală a compoziției farmaceutice.

În unele exemple de realizare, COMPUSUL 2 reprezintă aproximativ 20% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, iar unul sau mai mulți polimeri reprezintă aproximativ 40% greutate/greutate din compoziția farmaceutică.

45 În unele exemple de realizare, COMPUSUL 2 reprezintă aproximativ 25% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, iar unul sau mai mulți polimeri reprezintă aproximativ 35% greutate/greutate din compoziția farmaceutică.

În unele exemple de realizare, COMPUSUL 2 reprezintă aproximativ 30% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, iar unul sau mai mulți polimeri reprezintă aproximativ 30% greutate/greutate din compoziția farmaceutică.

50 În unele exemple de realizare, COMPUSUL 2 reprezintă aproximativ 35% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, iar unul sau mai mulți polimeri reprezintă aproximativ 25% greutate/greutate din compoziția farmaceutică.

55 În unele exemple de realizare, dispersia solidă reprezintă între aproximativ 50% greutate/greutate și aproximativ 70% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, substanța de agent de umplere reprezintă între aproximativ 25% greutate/greutate și aproximativ 35% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, agentul de dezintegrare reprezintă între aproximativ 5% greutate/greutate și aproximativ 7% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, agentul de umectare reprezintă între aproximativ 0,5% greutate/greutate până la aproximativ 1,5% greutate/greutate din compoziția

farmaceutică, agentul de alunecare reprezintă între aproximativ 1% greutate/greutate și aproximativ 3% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, lubrifiantul reprezintă între aproximativ 0,5% greutate/greutate și aproximativ 2,5% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, totalizând astfel 100% din greutatea compoziției.

5 În unele exemple de realizare, dispersia solidă reprezintă aproximativ 60% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, încărcătura reprezintă aproximativ 29,5% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, agentul de dezintegrare reprezintă aproximativ 6% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, agentul de umectare reprezintă aproximativ 1% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, agentul de alunecare reprezintă aproximativ 2% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, lubrifiantul reprezintă aproximativ 1,5% greutate/greutate din compoziția farmaceutică.

10 În unele exemple de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde, între aproximativ 25% greutate/greutate și aproximativ 35% greutate/greutate din COMPUSUL 2, între aproximativ 25% greutate/greutate și aproximativ 35% greutate/greutate de acetat de hipromeloză succinat (HPMCAS), între aproximativ 25% greutate/greutate și aproximativ 35% greutate/greutate de celuloză microcristalină, între aproximativ 5% greutate/greutate și aproximativ 7% greutate/greutate de croscarmeloză sodică, între aproximativ 0,5 % greutate/greutate și aproximativ 7 % greutate/greutate de croscarmeloză sodică, între aproximativ 0,5 % greutate/greutate și aproximativ 5 % greutate/greutate de croscarmeloză sodică.5% greutate/greutate până la aproximativ 1,5% greutate/greutate laurilsulfat de sodiu, aproximativ de la aproximativ 1% greutate/greutate până la aproximativ 3% greutate/greutate dioxid de siliciu coloidal și de la aproximativ 0,5% greutate/greutate până la aproximativ 2,5% greutate/greutate stearat de magneziu, totalizând astfel 100% în greutate din compoziție.

20 În unele exemple de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde aproximativ 30% greutate/greutate din COMPUSUL 2, aproximativ 30% greutate/greutate de acetat de hipromeloză succinat (HPMCAS), aproximativ 29,5% greutate/greutate de celuloză microcristalină, aproximativ 6% greutate/greutate de croscarmeloză sodică, aproximativ 1% greutate/greutate de lauril sulfat de sodiu, aproximativ 2% greutate/greutate de dioxid de siliciu coloidal și aproximativ 1,5% greutate/greutate de stearat de magneziu.

25 În unele exemple de realizare, dispersia solidă, încărcătura, agentul de dezintegrare, agentul de umectare, agentul de glisare și lubrifiantul sunt adăugate intra-granular. În unele exemple de realizare, o cantitate suplimentară de agent de umplere, agent de dezintegrare, agent de glisare și lubrifiant se adaugă extra-granular.

30 În unele exemple de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde următoarele componente adăugate intra-granular: dispersia solidă reprezintă de la aproximativ 50% greutate/greutate până la aproximativ 70% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, substanța de agent de umplere reprezintă de la aproximativ 18% greutate/greutate până la aproximativ 26% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, dezagregantul reprezintă de la aproximativ 2% greutate/greutate până la aproximativ 6% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, agentul de umectare reprezintă de la aproximativ 0,5 % greutate/greutate până la aproximativ 6% greutate/greutate din compoziția farmaceutică.5% greutate/greutate până la aproximativ 1,5% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, agentul de glisare reprezintă de la aproximativ 0,5% greutate/greutate până la aproximativ 1,5% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, iar lubrifiantul reprezintă de la aproximativ 0,25% greutate/greutate până la aproximativ 1% greutate/greutate din compoziția farmaceutică.

45 În unele exemple de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde următoarele componente adăugate extra-granular: o cantitate suplimentară de agent de umplere reprezintă de la aproximativ 4% greutate/greutate până la aproximativ 12% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, o cantitate suplimentară de dezintegrator reprezintă de la aproximativ 1% greutate/greutate până la aproximativ 3% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, o cantitate suplimentară de agent de glisare reprezintă de la aproximativ 0,5 % greutate/greutate până la aproximativ 3 % greutate/greutate din compoziția farmaceutică.5% greutate/greutate până la aproximativ 1,5% greutate/greutate din compoziția farmaceutică și o cantitate suplimentară de lubrifiant reprezintă de la aproximativ 0,5% greutate/greutate până la aproximativ 1,5% greutate/greutate din compoziția farmaceutică și sunt adăugate extra-granular.

50 În unele exemple de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde următoarele componente adăugate intra-granular: dispersia solidă reprezintă aproximativ 60% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, substanța de agent de umplere reprezintă aproximativ 21,5% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, agentul de dezintegrare reprezintă aproximativ 4% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, agentul de umectare reprezintă aproximativ 1% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, agentul de alunecare reprezintă aproximativ 1% greutate/greutate din compoziția farmaceutică și lubrifiantul reprezintă aproximativ 0,5% greutate/greutate din compoziția farmaceutică.

În unele exemple de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde următoarele componente adăugate extra-granular: o cantitate suplimentară de agent de umplere reprezintă aproximativ 8% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, o cantitate suplimentară de dezintegrator reprezintă aproximativ 2% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, o cantitate suplimentară de agent de alunecare reprezintă aproximativ 1% greutate/greutate din compoziția farmaceutică și o cantitate suplimentară de lubrifiant reprezintă aproximativ 1% greutate/greutate din compoziția farmaceutică și sunt adăugate extra-granular.

În unele exemple de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde următoarele componente adăugate intra-granular: dispersia solidă care cuprinde COMPUSUL 2 și acetat succinat de hipromeloză (HPMCAS), reprezintă de la aproximativ 50% greutate/greutate până la aproximativ 70% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, celuloza microcristalină reprezintă de la aproximativ 18% greutate/greutate până la aproximativ 26% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, croscarmeloza sodică reprezintă de la aproximativ 2% greutate/greutate până la aproximativ 6% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, laurilsulfatul de sodiu reprezintă de la aproximativ 0,5 % greutate/greutate până la aproximativ 0,5 % greutate/greutate din compoziția farmaceutică, 5% greutate/greutate până la aproximativ 1,5% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, dioxidul de siliciu coloidal reprezintă de la aproximativ 0,5% greutate/greutate până la aproximativ 1,5% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, iar stearatul de magneziu reprezintă de la aproximativ 0,25% greutate/greutate până la aproximativ 1% greutate/greutate din compoziția farmaceutică.

În unele exemple de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde următoarele componente adăugate extra-granular: o cantitate suplimentară de celuloză microcristalină reprezintă de la aproximativ 4% greutate/greutate până la aproximativ 12% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, o cantitate suplimentară de croscarmeloza sodică reprezintă de la aproximativ 1% greutate/greutate până la aproximativ 3% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, o cantitate suplimentară de dioxid de siliciu coloidal reprezintă de la aproximativ 0,5 % greutate/greutate până la aproximativ 3 % greutate/greutate din compoziția farmaceutică, 5% greutate/greutate până la aproximativ 1,5% greutate/greutate din compoziția farmaceutică și o cantitate suplimentară de stearat de magneziu reprezintă de la aproximativ 0,5% greutate/greutate până la aproximativ 1,5% greutate/greutate din compoziția farmaceutică și sunt adăugate extra-granular.

În unele exemple de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde următoarele componente adăugate intra-granular: dispersia solidă care cuprinde COMPUSUL 2 și acetat succinat de hipromeloză (HPMCAS), reprezintă aproximativ 60% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, celuloza microcristalină reprezintă aproximativ 21.5% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, croscarmeloza sodică reprezintă aproximativ 4% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, laurilsulfatul de sodiu reprezintă aproximativ 1% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, dioxidul de siliciu coloidal reprezintă aproximativ 1% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, iar stearatul de magneziu reprezintă aproximativ 0,5% greutate/greutate din compoziția farmaceutică.

În unele exemple de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde următoarele componente adăugate extra-granular: o cantitate suplimentară de celuloză microcristalină reprezintă aproximativ 8% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, o cantitate suplimentară de croscarmeloza sodică reprezintă aproximativ 2% greutate/greutate din compoziția farmaceutică, o cantitate suplimentară de dioxid de siliciu coloidal reprezintă aproximativ 1% greutate/greutate din compoziția farmaceutică și o cantitate suplimentară de stearat de magneziu reprezintă aproximativ 1% greutate/greutate din compoziția farmaceutică și sunt adăugate extra-granular.

B. Compoziții farmaceutice care conțin citarabină

În anumite exemple de realizare, sunt furnizate aici compoziții farmaceutice care conțin citarabină și un purtător acceptabil din punct de vedere farmaceutic pentru administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta în metodele prevăzute aici. În anumite exemple de realizare, compozițiile farmaceutice care conțin citarabină sunt destinate administrării parenterale. Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde citarabină într-o soluție sterilă pentru administrare intravenoasă, intratecală sau subcutanată.

În anumite exemple de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde o soluție apoasă care conține 20 mg/mL de citarabină. În anumite exemple de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde o soluție apoasă care conține 100 mg/mL de citarabină.

Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică ce conține citarabină nu conține conservant. Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică care conține citarabină mai cuprinde clorură de sodiu. Într-un exemplu de realizare, clorura de sodiu este prezentă în proporție de aproximativ 0,68% raportat la masa totală a compoziției. Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică mai cuprinde acid clorhidric și/sau hidroxid de sodiu pentru a ajusta pH-ul compoziției la aproximativ 7,2-7,8.

Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică mai cuprinde acid clorhidric și/sau hidroxid de sodiu pentru a ajusta pH-ul compoziției la aproximativ 7,3-7,7. Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică mai cuprinde acid clorhidric și/sau hidroxid de sodiu pentru a ajusta pH-ul compoziției la aproximativ 7,4, 7,6 sau 7,7.

5 Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică care conține citarabină conține un conservant. Într-un exemplu de realizare, conservantul este alcoolul benzilic. Într-un exemplu de realizare, cantitatea de alcool benzilic este de aproximativ 0,9% raportat la masa totală a compoziției. Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică mai cuprinde acid clorhidric și/sau hidroxid de sodiu pentru a ajusta pH-ul compoziției la aproximativ 7,6.

10 În anumite exemple de realizare, se furnizează o pulbere care conține citarabină, în care pulberea este adecvată pentru reconstituire. În anumite exemple de realizare, compoziția este reconstituită cu apă care conține 0,9% m/v alcool benzilic.

În anumite exemple de realizare, citarabina este formulată și administrată în conformitate cu prospectul pentru citarabină.

15 **C. Compoziții farmaceutice care conțin daunorubicină**

În anumite exemple de realizare, sunt furnizate aici compoziții farmaceutice care conțin clorhidrat de daunorubicină și un purtător acceptabil din punct de vedere farmaceutic. În anumite exemple de realizare, compozițiile sunt destinate administrării intravenoase la un pacient care are nevoie de acestea în cadrul metodelor prevăzute în prezenta. În anumite exemple de realizare, compozițiile cuprind, de asemenea, clorură de sodiu. În anumite exemple de realizare, compozițiile mai cuprind hidroxid de sodiu și/sau acid clorhidric pentru a ajusta pH-ul la 3-7. În anumite exemple de realizare, compozițiile au un pH în intervalul 3-4, 4-5 sau 4,5-6,5. În anumite exemple de realizare, compozițiile cuprind o soluție apoasă de clorhidrat de daunorubicină echivalentă cu 5 mg/mL de daunorubicină, 9 mg/mL de clorură de sodiu, hidroxid de sodiu și/sau acid clorhidric pentru a ajusta pH-ul la 3-4.

25 În anumite exemple de realizare, daunorubicina este formulată și administrată conform prospectului său.

D. Compoziții farmaceutice care conțin idarubicină

În anumite exemple de realizare, sunt furnizate aici compoziții farmaceutice care conțin clorhidrat de idarubicină și un purtător acceptabil din punct de vedere farmaceutic. În anumite exemple de realizare, compozițiile cuprind clorhidrat de idarubicină sub formă de pulbere liofilizată sterilă pentru reconstituire și administrare intravenoasă. În anumite exemple de realizare, compozițiile cuprind pulbere liofilizată sterilă de clorhidrat de idarubicină într-o cantitate de aproximativ 20 mg pe flacon de unică folosință. În anumite exemple de realizare, compozițiile mai cuprind lactoză NF.

35 În anumite exemple de realizare, sunt furnizate aici compoziții farmaceutice care conțin clorhidrat de idarubicină într-o soluție sterilă, semisintetică, fără conservanți, pentru administrare intravenoasă. În anumite exemple de realizare, sunt furnizate aici compoziții farmaceutice care conțin clorhidrat de idarubicină în soluție parenterală izotonică fără conservanți. În anumite exemple de realizare, compozițiile sunt furnizate în flacoane de unică folosință.

40 În unul dintre exemplele de realizare, flacoanele conțin aproximativ 5 ml, 10 ml sau 20 ml de soluție care conține clorhidrat de idarubicină. În anumite exemple de realizare, fiecare flacon conține clorhidrat de idarubicină în cantitate de 1 mg/mL și următoarele ingrediente inactive: glicerină, USP 25 mg/mL, apă, acid clorhidric, NF pentru a regla pH-ul la aproximativ 3,5.

În anumite exemple de realizare, fiecare flacon conține aproximativ 5 mg clorhidrat de idarubicină, 125 mg glicerol, apă pentru injecții q.s. până la 5 ml și HCl până la pH 3,5.

45 În anumite exemple de realizare, fiecare flacon conține aproximativ 10 mg clorhidrat de idarubicină, 250 mg glicerol, apă pentru injecții q.s. până la 10 ml și HCl până la pH 3,5.

În anumite exemple de realizare, idarubicina este formulată și administrată conform prospectului său.

E. Compoziții farmaceutice care conțin etopozidă

50 În anumite exemple de realizare, sunt furnizate aici compoziții farmaceutice care conțin fosfat de etopozidă și un purtător acceptabil din punct de vedere farmaceutic. În anumite exemple de realizare, compozițiile farmaceutice de fosfat de etopozidă sunt destinate perfuziei intravenoase. Într-un exemplu de realizare, compoziția farmaceutică este furnizată într-un flacon cu doză unică care conține fosfat de etopozidă echivalent cu aproximativ 100 mg etopozidă, aproximativ 32,7 mg citrat de sodiu USP și aproximativ 300 mg dextran 40.

55 În anumite exemple de realizare, compozițiile farmaceutice de fosfat de etopozidă sunt destinate injecției intravenoase. Într-un exemplu de realizare, compozițiile farmaceutice sunt furnizate sub formă de soluții de 20 mg/mL în flacoane de 100 mg (5mL), 200 mg (10mL) sau 500 mg (25mL) sterile, cu doze multiple, fiecare ml conținând aproximativ 20 mg de etopozidă, aproximativ 2 mg de acid citric,

aproximativ 80 mg de polisorbitat 80, aproximativ 650 mg de polietilenglicol 300 și alcool deshidratat aproximativ 33,2% (v/v).

În anumite exemple de realizare, etopozida este formulată și administrată conform prospectului său.

5 **F. Compoziții farmaceutice care conțin mitoxantronă**

În anumite exemple de realizare, sunt furnizate aici compoziții farmaceutice care conțin clorhidrat de mitoxantronă și un purtător acceptabil din punct de vedere farmaceutic. În anumite exemple de realizare, compozițiile farmaceutice de clorhidrat de mitoxantronă sunt destinate administrării intravenoase.

10 În anumite exemple de realizare, compozițiile sunt furnizate sub formă de concentrat care necesită diluare înainte de injectare. În anumite exemple de realizare, compoziția este o soluție apoasă sterilă care conține clorhidrat de mitoxantronă echivalent cu 2 mg/mL de bază liberă de mitoxantronă, clorură de sodiu (aproximativ 0,80% p/v), acetat de sodiu (aproximativ 0,005% p/v), acid acetic glacial (aproximativ 0,046% p/v) și apă. Într-un exemplu de realizare, compoziția are un pH de 3,0 până la 4,5 și
15 conține 0,14 mEq de sodiu pe ml. În anumite exemple de realizare, compoziția nu conține niciun conservant.

În anumite exemple de realizare, mitoxantrona este formulată și administrată conform prospectului său.

Metode de utilizare

20 Într-un exemplu de realizare, se furnizează aici o combinație a unui inhibitor IDH1 mutant și a unei terapii de inducție și consolidare a LMA pentru utilizarea în metodele de tratare a leucemiei mieloide acute (LMA), caracterizată prin prezența unei alele mutante a IDH1, prin administrarea la un subiect a unei combinații a unui inhibitor IDH1 mutant și a unei terapii de inducție și consolidare a LMA.

25 Inhibitorul IDH1 mutant este (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-5-oxopirolidină-2-carboxamidă sau o sare, un solvat, un tautomer, un stereoizomer, un izotopolog sau un polimorf ai acesteia, acceptabili din punct de vedere farmaceutic (COMPUSUL 2).

30 Într-un exemplu de realizare, se furnizează aici o cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic din COMPUSUL 2 și terapia de inducție și terapia de consolidare pentru LMA pentru utilizare într-o metodă de tratare a LMA caracterizată prin prezența unei alele mutante a IDH1, care conține administrarea la un subiect a unei cantități eficiente din punct de vedere terapeutic din COMPUSUL 2 și
35 terapia de inducție și terapia de consolidare pentru LMA.

Într-un exemplu de realizare, se furnizează aici un COMPUS farmaceutică pentru utilizare într-o metodă de tratare a LMA caracterizată prin prezența unei alele mutante a IDH1, care conține
40 administrarea la un subiect a unei compoziții farmaceutice care conține o cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic din COMPUSUL 2 și terapia de inducție și terapia de consolidare a LMA.

Într-un exemplu de realizare, este prezentată o metodă de tratare a LMA selectată dintre LMA recent diagnosticată, LMA netratată anterior, LMA care apare în urma sindromului mielodisplastic (SMD), LMA care apare în urma unei tulburări hematologice anterioare (AHD) și LMA care apare după
45 expunerea la o leziune genotoxică. În anumite exemple de realizare, leziunea genotoxică rezultă din radiații și/sau chimioterapie. Într-un exemplu de realizare, se furnizează o metodă de tratare a LMA care apare după expunerea la o leziune genotoxică rezultată din radiații și/sau chimioterapie.

Într-un exemplu de realizare, este prezentată o metodă de tratare a LMA nou diagnosticată.

Într-un exemplu de realizare, este prezentată o metodă de tratare a LMA netratată anterior.

45 Într-un exemplu de realizare, este prezentată o metodă de tratare a LMA care apare din sindromul mielodisplastic (SMD).

Într-un exemplu de realizare, este prezentată o metodă de tratare a LMA care apare în urma unei tulburări hematologice anterioare (AHD).

50 Într-un exemplu de realizare, este prezentată o metodă de tratare a LMA care apare după expunerea la leziuni genotoxice.

Într-un exemplu de realizare, terapia de inducție a LMA este o combinație de citarabină și daunorubicină. Într-un exemplu de realizare, terapia de inducție a LMA este o combinație de citarabină și idarubicină.

55 Într-un exemplu de realizare, terapia de consolidare a LMA este citarabina. Într-un exemplu de realizare, terapia de consolidare a LMA este o combinație de mitoxantronă și etopozidă.

Într-un exemplu de realizare, metoda de tratare a LMA prevăzută aici include administrarea unei cantități eficiente din punct de vedere terapeutic din COMPUSUL 2 pe cale orală și de citarabină și daunorubicină pe cale intravenoasă în timpul etapei de inducție, urmată de administrarea unei cantități

eficiente din punct de vedere terapeutic din COMPUSUL 2 pe cale orală și de citarabină pe cale intravenoasă în timpul etapei de consolidare.

Într-un exemplu de realizare, metoda de tratare a LMA prevăzută aici include administrarea unei cantități eficiente din punct de vedere terapeutic din COMPUSUL 2 pe cale orală și de citarabină și idarubicină pe cale intravenoasă în timpul etapei de inducție, urmată de administrarea unei cantități eficiente din punct de vedere terapeutic din COMPUSUL 2 pe cale orală și de citarabină pe cale intravenoasă în timpul etapei de consolidare.

Într-un exemplu de realizare, metoda de tratare a LMA prevăzută aici include administrarea pe cale orală a unei cantități eficiente din punct de vedere terapeutic a COMPUSULUI 2 și a citarabinei și daunorubicinei pe cale intravenoasă în timpul etapei de inducție, urmată de administrarea de mitoxantronă și etopozidă pe cale intravenoasă în timpul etapei de consolidare.

Într-un exemplu de realizare, metoda de tratare a LMA prevăzută aici include administrarea unei cantități eficiente din punct de vedere terapeutic din COMPUSUL 2 pe cale orală și de citarabină și idarubicină pe cale intravenoasă în timpul etapei de inducție, urmată de administrarea unei cantități eficiente din punct de vedere terapeutic din COMPUSUL 2 pe cale orală și de mitoxantronă și etopozidă pe cale intravenoasă în timpul etapei de consolidare.

Într-un exemplu de realizare, COMPUSUL 2, citarabina și daunorubicina se administrează concomitent. Într-un exemplu de realizare, COMPUSUL 2, citarabina și daunorubicina se administrează secvențial. Într-un exemplu de realizare, COMPUSUL 2, citarabina și idarubicina se administrează concomitent. Într-un exemplu de realizare, COMPUSUL 2, citarabina și idarubicina se administrează secvențial.

Într-un exemplu de realizare, tumora malignă care urmează să fie tratată este caracterizată de o alelă mutantă a IDH1, mutația IDH1 având ca rezultat o nouă capacitate a enzimei de a cataliza reducerea dependentă de NAPH a α ketoglutaratului în R(-)-2 hidroxiglutarat la un pacient. Într-un aspect al acestui exemplu de realizare, IDH1 mutant are o mutație R132X. Într-un aspect al acestei exemple de realizare, mutația R132X este selectată dintre R132H, R132C, R132L, R132V, R132S și R132G. Într-un alt aspect, mutația R132X este R132H sau R132C. Într-un alt aspect, mutația R132X este R132H.

O tumoare malignă poate fi analizată prin secvențierea probelor de celule pentru a determina prezența și natura specifică a (*de exemplu*, aminoacidul modificat prezent la) o mutație la aminoacidul 132 din IDH1.

Fără a fi legați de teorie, solicitanții au constatat că alelele mutante ale IDH1, în care mutația IDH1 are ca rezultat o nouă capacitate a enzimei de a cataliza reducerea dependentă de NAPH a α -cetoglutaratului în R(-)-2 hidroxiglutarat și în special mutațiile R132H ale IDH1, caracterizează un subset de toate tipurile de cancer, fără a ține cont de natura lor celulară sau de localizarea în organism. Astfel, compușii, compozițiile și metodele prezentate în prezenta sunt utile pentru a trata orice tip de cancer care este caracterizat de prezența unei alele mutante a IDH1 care conferă o astfel de activitate și, în special, o mutație IDH1 R132H sau R132C.

Într-un exemplu de realizare, tumora malignă este o tumoare în care cel puțin 30, 40, 50, 60, 70, 80 sau 90% din celulele tumorale poartă o mutație IDH1, în special o mutație IDH1 R132H sau R132C, în momentul diagnosticării sau al tratamentului.

Într-un exemplu de realizare, eficacitatea tratamentului malignității este monitorizată prin măsurarea nivelurilor de 2HG la subiect. În mod obișnuit, nivelurile de 2HG sunt măsurate înainte de tratament, în care un nivel ridicat este indicat pentru utilizarea COMPUSULUI 2. Odată ce nivelurile ridicate sunt stabilite, nivelul de 2HG este determinat pe parcursul și/sau după terminarea tratamentului pentru a stabili eficacitatea. În anumite exemple de realizare, nivelul de 2HG este determinat numai în timpul și/sau după terminarea tratamentului. O reducere a nivelului de 2HG în timpul tratamentului și după terminarea acestuia este un indicator al eficacității. În mod similar, o determinare a faptului că nivelurile de 2HG nu sunt crescute în timpul sau după tratament indică, de asemenea, eficacitatea. În mod obișnuit, măsurătorile 2HG sunt utilizate împreună cu alte determinări bine cunoscute ale eficacității tratamentului împotriva malignității, cum ar fi reducerea numărului și dimensiunii tumorilor și/sau a altor leziuni asociate cancerului, îmbunătățirea stării generale de sănătate a subiectului și modificări ale altor biomarkeri care sunt asociate cu eficacitatea tratamentului împotriva malignității.

2HG poate fi detectat într-o probă prin LC/MS. Proba se amestecă 80:20 cu metanol și se centrifughează la 3.000 rpm timp de 20 de minute la 4 grade Celsius. Supernatantul rezultat poate fi colectat și depozitat la 80 de grade Celsius înainte de LC MS/MS pentru a evalua nivelurile de 2-hidroxiglutarat. Se pot utiliza diferite metode de separare prin cromatografie lichidă (LC). Fiecare metodă poate fi cuplată prin ionizare prin electrospray negativ (ESI, 3,0 kV) la spectrometre de masă cu triplu cuadrupol care funcționează în modul de monitorizare a reacțiilor multiple (MRM), cu parametrii MS optimizați pe soluții standard de metaboliți perfuzați. Metaboliții pot fi separați prin cromatografie cu fază

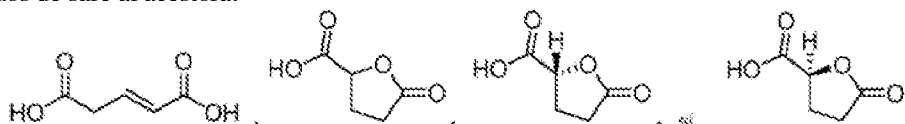
inversă, utilizând 10 mM de tributilamină ca agent de împerechere ionică în faza mobilă apoasă, în conformitate cu o variantă a unei metode raportate anterior (Luo și colaboratorii J Chromatogr A 1147, 153 64, 2007). O metodă permite rezoluția metaboliților TCA: t = 0, 50% B; t = 5, 95% B; t = 7, 95% B; t = 8, 0% B, unde B se referă la o fază mobilă organică de 100% metanol. O altă metodă este specifică pentru 2-hidroxioglutarat, efectuând un gradient liniar rapid de la 50% 95% B (tampoane așa cum au fost definite mai sus) în 5 minute. Ca coloană se poate folosi o coloană Synergi Hydro RP, 100 mm × 2 mm, cu dimensiunea particulelor de 2,1 μm (Phenomenex), așa cum s-a descris mai sus. Metaboliții pot fi cuantificați prin compararea zonelor de vârf cu standardele de metaboliți puri la concentrații cunoscute. Studiile privind fluxul de metaboliți din ¹³C glutamină pot fi efectuate astfel cum se descrie, de exemplu, în Munger și colaboratorii Nat Biotechnol 26, 1179 86, 2008.

Într-un exemplu de realizare, 2HG este evaluat direct.

Într-un alt exemplu de realizare, se evaluează un derivat de 2HG format în procesul de realizare a metodei analitice. Cu titlu de exemplu, un astfel de derivat poate fi un derivat format în analiza MS. Derivații pot include un produs de adaos de sare, de exemplu, un produs de adaos de Na, o variantă de hidratare sau o variantă de hidratare care este, de asemenea, un produs de adaos de sare, de exemplu, un produs de adaos de Na, de exemplu, așa cum se formează în analiza MS.

Într-un alt exemplu de realizare, se evaluează un derivat metabolic al 2HG. Exemplele includ specii care se acumulează sau sunt crescute sau reduse ca urmare a prezenței 2HG, cum ar fi glutaratul sau glutamatul care va fi corelat cu 2HG, de exemplu, R-2HG.

Derivații 2HG exemplificativi includ derivați deshidratați, cum ar fi compușii furnizați mai jos sau un adaos de sare al acestora:



Se știe că 2HG se acumulează în tulburarea metabolică moștenită 2-hidroxioglutaric aciduria. Această boală este cauzată de deficiența enzimei 2-hidroxioglutarat dehidrogenază, care transformă 2HG în α-KG (Struys, E. A. și colaboratorii Am J Hum Genet 76, 358-60 (2005)). Pacienții cu deficiențe de 2-hidroxioglutarat dehidrogenază acumulează 2HG în creier, după cum se evaluează prin RMN și analiza LCR, dezvoltă leucoencefalopatie și au un risc crescut de a dezvolta tumori cerebrale (Aghili, M., Zahedi, F. & Rafiee, J Neurooncol 91, 233-6 (2009); Kolker, S., Mayatepek, E. & Hoffmann, G. F. Neuropediatrics 33, 225-31 (2002); Wajner, M., Latini, A., Wyse, A. T. & Dutra-Filho, C. S. J Inherit Metab Dis 27, 427-48 (2004)). Mai mult, nivelurile ridicate de 2HG din creier au ca rezultat creșterea nivelului de ROS (Kolker, S. și colaboratorii Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002); Latini, A. și colaboratorii Eur J Neurosci 17, 2017-22 (2003)), ceea ce poate contribui la creșterea riscului de cancer. Capacitatea 2HG de a acționa ca agonist al receptorilor NMDA poate contribui la acest efect [Kolker, S. și colaboratorii Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002)]. 2HG poate fi, de asemenea, toxic pentru celule prin inhibarea competitivă a enzimelor care utilizează glutamat și/sau αKG. Printre acestea se numără transaminazele care permit utilizarea azotului glutamat pentru biosinteza aminoacizilor și a acizilor nucleici, precum și hidroxilazele prolitice dependente de αKG, cum ar fi cele care reglează nivelurile Hif1-alfa.

Astfel, conform unui alt exemplu de realizare, se furnizează aici o metodă de tratare a aciduriei 2-hidroxioglutarice, în special a aciduriei D-2-hidroxioglutarice, la un subiect prin administrarea la subiect a COMPUSULUI 2, a citarabinei și a daunorubicinei. Într-un exemplu de realizare, se furnizează aici o metodă de tratare a aciduriei 2-hidroxioglutarice, în special a aciduriei D-2-hidroxioglutarice, la un subiect prin administrarea la subiect a COMPUSULUI 2, a citarabinei și a idarubicinei.

Într-un exemplu de realizare, înainte și/sau după tratamentul cu COMPUSUL 2, citarabină și daunorubicină, metoda mai cuprinde etapa de evaluare a creșterii, dimensiunii, greutatea, invazivității, stadiului și/sau a altui fenotip al tumorii maligne. Într-un exemplu de realizare, înainte și/sau după tratamentul cu COMPUSUL 2, citarabină și idarubicină, metoda cuprinde, de asemenea, etapa de evaluare a creșterii, dimensiunii, greutatea, invazivității, stadiului și/sau a altui fenotip al tumorii maligne.

Într-un exemplu de realizare, înainte și/sau după tratamentul cu COMPUSUL 2, citarabină și daunorubicină, metoda mai cuprinde etapa de evaluare a genotipului IDH1 al tumorii maligne. Într-un exemplu de realizare, înainte și/sau după tratamentul cu COMPUSUL 2, citarabină și idarubicină, metoda cuprinde, de asemenea, etapa de evaluare a genotipului IDH1 al tumorii maligne. Acest lucru se poate realiza prin metode obișnuite în domeniu, cum ar fi secvențierea ADN, imunoanaliza și/sau evaluarea prezenței, distribuției sau nivelului de 2HG.

Într-un exemplu de realizare, înainte și/sau după tratamentul cu COMPUSUL 2, citarabină și daunorubicină, metoda mai cuprinde etapa de determinare a nivelului de 2HG la subiect. Într-un exemplu

de realizare, înainte și/sau după tratamentul cu COMPUSUL 2, citarabină și idarubicină, metoda cuprinde, de asemenea, etapa de determinare a nivelului de 2HG la subiect. Acest lucru se poate realiza prin analiză spectroscopică, de *exemplu*, analiza bazată pe rezonanță magnetică, de *exemplu*, măsurători RMN și/sau MRS, analiza probei de lichid corporal, cum ar fi analiza serului sau a lichidului medular sau prin analiza materialului chirurgical, de *exemplu*, prin spectroscopie de masă.

Într-un exemplu de realizare, în funcție de boala care trebuie tratată și de starea subiectului, COMPUSUL 2 se poate administra pe cale orală, parenterală (de *exemplu*, intramusculară, intraperitoneală, intravenoasă, CIV, injecție sau perfuzie intracistemală, injecție subcutanată sau implant), inhalatorie, nazală, vaginală, rectală, sublinguală sau topică (de *exemplu*, transdermică sau locală). COMPUSUL 2 se poate formula în unități farmaceutice adecvate cu excipienți, purtători, adjuvanți și vehicule acceptabile din punct de vedere farmaceutic, adecvate pentru fiecare cale de administrare. Într-un exemplu de realizare, COMPUSUL 2 se administrează pe cale orală.

Într-un exemplu de realizare, cantitatea din COMPUSUL 2 administrată în metodele prevăzute aici poate varia, de *exemplu*, între aproximativ 5 mg/zi și aproximativ 2000 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, intervalul este cuprins între aproximativ 10 mg/zi și aproximativ 2000 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, intervalul este cuprins între aproximativ 20 mg/zi și aproximativ 2000 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, intervalul este cuprins între aproximativ 50 mg/zi și aproximativ 1000 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, intervalul este cuprins între aproximativ 100 mg/zi și aproximativ 1000 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, intervalul este între aproximativ 100 mg/zi și aproximativ 500 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, intervalul este între aproximativ 150 mg/zi și aproximativ 500 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, intervalul este sau între aproximativ 150 mg/zi și aproximativ 250 mg/zi. În anumite exemple de realizare, dozele particulare sunt, de *exemplu*, de aproximativ 10 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza este de aproximativ 20 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza este de aproximativ 50 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza este de aproximativ 75 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza este de aproximativ 100 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza este de aproximativ 120 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza este de aproximativ 150 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza este de aproximativ 200 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza este de aproximativ 250 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza este de aproximativ 300 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza este de aproximativ 350 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza este de aproximativ 400 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza este de aproximativ 450 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza este de aproximativ 500 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza este de aproximativ 600 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza este de aproximativ 700 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza este de aproximativ 800 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza este de aproximativ 900 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza este de aproximativ 1000 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza este de aproximativ 1.200 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza este sau aproximativ 1.500 mg/zi. În anumite exemple de realizare, dozele particulare sunt, de *exemplu*, de până la aproximativ 10 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 20 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 50 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 75 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 100 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 120 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 150 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 200 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 250 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 300 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 350 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 400 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 450 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 500 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 600 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 700 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 800 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 900 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 1000 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 1200 mg/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 1500 mg/zi.

Într-un exemplu de realizare, cantitatea din COMPUSUL 2 din compoziția farmaceutică sau forma farmaceutică furnizată aici poate varia, de *exemplu*, între aproximativ 5 mg și aproximativ 2000 mg. Într-un exemplu de realizare, intervalul este cuprins între aproximativ 10 mg și aproximativ 2000 mg. Într-un exemplu de realizare, intervalul este cuprins între aproximativ 20 mg și aproximativ 2000 mg. Într-un exemplu de realizare, intervalul este cuprins între aproximativ 50 mg și aproximativ 1000 mg. Într-un exemplu de realizare, intervalul este între aproximativ 50 mg și aproximativ 500 mg. Într-un

exemplu de realizare, intervalul este între aproximativ 50 mg și aproximativ 250 mg. Într-un exemplu de realizare, intervalul este între aproximativ 100 mg și aproximativ 500 mg. Într-un exemplu de realizare, intervalul este cuprins între aproximativ 150 mg și aproximativ 500 mg. Într-un exemplu de realizare, intervalul este cuprins între aproximativ 150 mg și aproximativ 250 mg. În anumite exemple de realizare, cantitățile particulare sunt, de *exemplu, de* aproximativ 10 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de aproximativ 20 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de aproximativ 50 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de aproximativ 75 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de aproximativ 100 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de aproximativ 120 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de aproximativ 150 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea specifică este de aproximativ 200 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de aproximativ 250 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de aproximativ 300 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea specifică este de aproximativ 350 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea specifică este de aproximativ 400 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de aproximativ 450 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea specifică este de aproximativ 500 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de aproximativ 600 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de aproximativ 700 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de aproximativ 800 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de aproximativ 900 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de aproximativ 1000 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de aproximativ 1200 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este sau aproximativ 1500 mg. În anumite exemple de realizare, cantitățile particulare sunt, de *exemplu, de* până la aproximativ 10 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de până la aproximativ 20 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de până la aproximativ 50 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de până la aproximativ 75 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de până la aproximativ 100 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de până la aproximativ 120 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de până la aproximativ 150 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de până la aproximativ 200 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de până la aproximativ 250 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de până la aproximativ 300 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de până la aproximativ 350 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de până la aproximativ 400 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de până la aproximativ 450 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de până la aproximativ 500 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de până la aproximativ 600 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de până la aproximativ 700 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de până la aproximativ 800 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de până la aproximativ 900 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de până la aproximativ 1000 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de până la aproximativ 1200 mg. Într-un exemplu de realizare, cantitatea particulară este de până la aproximativ 1500 mg.

Într-un exemplu de realizare, COMPUSUL 2 se poate administra sub formă de doză unică, cum ar fi, de *exemplu*, o singură injecție în bolus sau comprimate sau pastile orale; sau în timp, cum ar fi, de *exemplu*, perfuzie continuă în timp sau doze divizate în bolus în timp. Într-un exemplu de realizare, COMPUSUL 2 se poate administra în mod repetat dacă este necesar, de exemplu, până când pacientul prezintă o boală stabilă sau regresie sau până când pacientul prezintă o progresie a bolii sau o toxicitate inacceptabilă. Boala stabilă sau lipsa acesteia este determinată prin metode cunoscute în domeniu, cum ar fi evaluarea simptomelor pacientului, examinarea fizică, vizualizarea tumorii care a fost imaginată cu ajutorul unei scanări cu raze X, CAT, PET sau RMN și alte modalități de evaluare acceptate în mod obișnuit.

În anumite exemple de realizare, COMPUSUL 2 se administrează unui pacient în cicluri (de *exemplu*, administrare zilnică timp de o săptămână, apoi o perioadă de repaus fără administrare timp de până la trei săptămâni). Terapia prin cicluri implică administrarea unui agent activ pentru o perioadă de timp, urmată de o perioadă de repaus pentru o perioadă de timp și repetarea acestei administrări secvențiale. Terapia ciclică poate reduce dezvoltarea rezistenței, poate evita sau reduce efectele secundare și/sau îmbunătățește eficacitatea tratamentului.

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

realizare, numărul median de cicluri administrate la un grup de pacienți este de aproximativ 3. Într-un exemplu de realizare, numărul median de cicluri administrate la un grup de pacienți este de aproximativ 4. Într-un exemplu de realizare, numărul median de cicluri administrate la un grup de pacienți este de aproximativ 5. Într-un exemplu de realizare, numărul median de cicluri administrate la un grup de pacienți este de aproximativ 6. Într-un exemplu de realizare, numărul median de cicluri administrate la un grup de pacienți este de aproximativ 7. Într-un exemplu de realizare, numărul median de cicluri administrate la un grup de pacienți este de aproximativ 8. Într-un exemplu de realizare, numărul median de cicluri administrate la un grup de pacienți este de aproximativ 9. Într-un exemplu de realizare, numărul median de cicluri administrate la un grup de pacienți este de aproximativ 10. Într-un exemplu de realizare, numărul median de cicluri administrate la un grup de pacienți este de aproximativ 11. Într-un exemplu de realizare, numărul median de cicluri administrate la un grup de pacienți este de aproximativ 12. Într-un exemplu de realizare, numărul median de cicluri administrate la un grup de pacienți este de aproximativ 13. Într-un exemplu de realizare, numărul median de cicluri administrate la un grup de pacienți este de aproximativ 14. Într-un exemplu de realizare, numărul median de cicluri administrate la un grup de pacienți este de aproximativ 15. Într-un exemplu de realizare, numărul median de cicluri administrate la un grup de pacienți este de aproximativ 16. Într-un exemplu de realizare, numărul median de cicluri administrate la un grup de pacienți este de aproximativ 17. Într-un exemplu de realizare, numărul median de cicluri administrate la un grup de pacienți este de aproximativ 18. Într-un exemplu de realizare, numărul median de cicluri administrate la un grup de pacienți este de aproximativ 19. Într-un exemplu de realizare, numărul median de cicluri administrate la un grup de pacienți este de aproximativ 20. Într-un exemplu de realizare, numărul median de cicluri administrate la un grup de pacienți este de aproximativ 21. Într-un exemplu de realizare, numărul median de cicluri administrate la un grup de pacienți este de aproximativ 22. Într-un exemplu de realizare, numărul median de cicluri administrate la un grup de pacienți este de aproximativ 23. Într-un exemplu de realizare, numărul median de cicluri administrate la un grup de pacienți este de aproximativ 24. Într-un exemplu de realizare, numărul median de cicluri administrate la un grup de pacienți este de aproximativ 25. Într-un exemplu de realizare, numărul median de cicluri administrate la un grup de pacienți este de aproximativ 26. Într-un exemplu de realizare, numărul median de cicluri administrate la un grup de pacienți este de aproximativ 27. Într-un exemplu de realizare, numărul median de cicluri administrate la un grup de pacienți este de aproximativ 28. Într-un exemplu de realizare, numărul median de cicluri administrate la un grup de pacienți este de aproximativ 29. Într-un exemplu de realizare, numărul median de cicluri administrate la un grup de pacienți este de aproximativ 30. Într-un exemplu de realizare, numărul median de cicluri administrate la un grup de pacienți este de aproximativ 30 de cicluri.

În anumite exemple de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple din COMPUSUL 2 administrate unui subiect care are nevoie de aceasta pe parcursul mai multor zile (de exemplu 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 sau mai mult de 14 zile), urmate opțional de pauze de administrare a tratamentului (de exemplu, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 sau mai mult de 28 de zile).

Într-un exemplu de realizare, în funcție de boala care urmează să fie tratată și de starea subiectului, citarabina se poate administra pe cale orală, parenterală (de exemplu, intramusculară, intraperitoneală, intravenoasă, CIV, injecție sau perfuzie intracistemală, injecție subcutanată sau implant), inhalatorie, nazală, vaginală, rectală, sublinguală sau topică (de exemplu transdermică sau locală). Citarabina se poate formula în unități farmaceutice adecvate cu excipienți, purtători, adjuvanți și vehicule acceptabile din punct de vedere farmaceutic, adecvate pentru fiecare cale de administrare. Într-un exemplu de realizare, citarabina se administrează intravenos.

În anumite exemple de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de citarabină administrate unui subiect care are nevoie de aceasta pe parcursul mai multor zile (de exemplu 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 sau mai mult de 14 zile), urmate opțional de pauze de administrare a tratamentului (de exemplu, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 sau mai mult de 28 de zile). Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de citarabină administrate unui subiect care are nevoie de aceasta pe parcursul a 2 până la 10 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de citarabină administrate unui subiect care are nevoie de aceasta pe parcursul a 4 până la 8 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de citarabină administrate unui subiect care are nevoie de aceasta timp de 4 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de citarabină administrate unui subiect care are nevoie de aceasta timp de 5 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de citarabină administrate unui subiect care are

nevoie de aceasta timp de 6 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de citarabină administrate unui subiect care are nevoie de aceasta timp de 7 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de citarabină administrate unui subiect care are nevoie de aceasta timp de 8 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de citarabină administrate unui subiect care are nevoie de aceasta timp de 9 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de citarabină administrate unui subiect care are nevoie de aceasta timp de 10 zile.

Cantitățile de doze adecvate pentru metodele prevăzute în prezenta include, de *exemplu*, cantități eficiente din punct de vedere terapeutic și cantități eficiente din punct de vedere profilactic de citarabină.

De exemplu, în anumite exemple de realizare, cantitatea de citarabină administrată în timpul etapei de inducție în cadrul metodelor prevăzute în prezenta pot varia, de exemplu, între aproximativ 10 mg/m²/zi și aproximativ 1500 mg/m²/zi. În anumite exemple de realizare, cantitatea de citarabină este cuprinsă între aproximativ 50 mg/m²/zi și aproximativ 1000 mg/m²/zi. În anumite exemple de realizare, cantitatea de citarabină este cuprinsă între aproximativ 100 mg/m²/zi și aproximativ 500 mg/m²/zi. În anumite exemple de realizare, cantitatea de citarabină este cuprinsă între aproximativ 150 mg/m²/zi și aproximativ 300 mg/m²/zi. În anumite exemple de realizare, cantitatea de citarabină este cuprinsă între aproximativ 150 mg/m²/zi și aproximativ 200 mg/m²/zi. În anumite exemple de realizare, doza particulară este de aproximativ 50 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 75 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 100 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 125 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 150 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 175 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 200 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 225 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 250 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 275 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 300 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 350 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 400 mg/m²/zi. În anumite exemple de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 100 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 125 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 150 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 175 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 200 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 225 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 250 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 275 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 300 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 350 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 400 mg/m²/zi.

În anumite exemple de realizare, cantitatea de citarabină administrată în timpul etapei de consolidare în cadrul metodelor prevăzute aici poate varia, de exemplu, între aproximativ 0,1 g/m²/zi și aproximativ 25 g/m²/zi. De exemplu, în anumite exemple de realizare, cantitatea de citarabină administrată în metodele furnizate în prezentul document poate varia, de *exemplu*, între aproximativ 0,5 g/m²/zi și aproximativ 15 g/m²/zi. În anumite exemple de realizare, cantitatea de citarabină este cuprinsă între aproximativ 1 g/m²/zi și aproximativ 10 g/m²/zi. În anumite exemple de realizare, cantitatea de citarabină este cuprinsă între aproximativ 1 g/m²/zi și aproximativ 5 g/m²/zi. În anumite exemple de realizare, cantitatea de citarabină este cuprinsă între aproximativ 1 g/m²/zi și aproximativ 3 g/m²/zi. În anumite exemple de realizare, cantitatea de citarabină este cuprinsă între aproximativ 1 g/m²/zi și aproximativ 2 g/m²/zi. În anumite exemple de realizare, cantitatea de citarabină este cuprinsă între aproximativ 1 g/m²/zi și aproximativ 1,5 g/m²/zi. În anumite exemple de realizare, cantitatea de citarabină este cuprinsă între aproximativ 2 g/m²/zi și aproximativ 3 g/m²/zi. În anumite exemple de realizare, doza particulară de citarabină este de aproximativ 0,1 g/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 0,5 g/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 1 g/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 1,5 g/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 2 g/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 2,5 g/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 3 g/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 4 g/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 5 g/m²/zi. În anumite moduri de realizare, doza particulară de citarabină este de până la aproximativ 0,1 g/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 0,5 g/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 1 g/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 1,5

g/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 2 g/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 2,5 g/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 3 g/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 4 g/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 5 g/m²/zi.

Într-un exemplu de realizare, în funcție de boala care urmează să fie tratată și de starea subiectului, daunorubicina se poate administra pe cale orală, parenterală (de exemplu, intramusculară, intraperitoneală, intravenoasă, CIV, injecție sau perfuzie intracistemală, injecție subcutanată sau implant), inhalatorie, nazală, vaginală, rectală, sublinguală sau topică (de exemplu, transdermică sau locală). Daunorubicina se poate formula în unități farmaceutice adecvate cu excipienți, purtători, adjuvanți și vehicule acceptabile din punct de vedere farmaceutic, adecvate pentru fiecare cale de administrare. Într-un exemplu de realizare, daunorubicina se administrează intravenos.

În anumite exemple de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de daunorubicină administrate unui subiect care are nevoie de aceasta pe parcursul mai multor zile (de exemplu 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 sau mai mult de 14 zile), urmate opțional de pauze de administrare a tratamentului (de exemplu, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 sau mai mult de 28 de zile). Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de daunorubicină administrate unui subiect care are nevoie de aceasta pe parcursul a 1 până la 8 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de daunorubicină administrate unui subiect care are nevoie de aceasta pe parcursul a 2 până la 6 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de daunorubicină administrate unui subiect care are nevoie de aceasta timp de 2 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de daunorubicină administrate unui subiect care are nevoie de aceasta timp de 3 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de daunorubicină administrate unui subiect care are nevoie de aceasta timp de 4 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de daunorubicină administrate unui subiect care are nevoie de aceasta timp de 5 zile.

Cantitățile de doze adecvate pentru metodele prevăzute în prezenta include, de *exemplu*, cantități eficiente din punct de vedere terapeutic și cantități eficiente din punct de vedere profilactic de daunorubicină. De exemplu, în anumite exemple de realizare, cantitatea de daunorubicină administrată în cadrul metodelor prevăzute în prezenta pot varia, de exemplu, între aproximativ 1 mg/m²/zi și aproximativ 500 mg/m²/zi. În anumite exemple de realizare, cantitatea de daunorubicină este cuprinsă între aproximativ 10 mg/m²/zi și aproximativ 300 mg/m²/zi. În anumite exemple de realizare, cantitatea de daunorubicină este cuprinsă între aproximativ 20 mg/m²/zi și aproximativ 200 g/m²/zi. În anumite exemple de realizare, cantitatea de daunorubicină este cuprinsă între aproximativ 30 mg/m²/zi și aproximativ 150 mg/m²/zi. În anumite exemple de realizare, cantitatea de daunorubicină este cuprinsă între aproximativ 40 mg/m²/zi și aproximativ 120 mg/m²/zi. În anumite exemple de realizare, cantitatea de daunorubicină este cuprinsă între aproximativ 50 mg/m²/zi și aproximativ 100 mg/m²/zi. În anumite exemple de realizare, cantitatea de daunorubicină este cuprinsă între aproximativ 60 mg/m²/zi și aproximativ 90 mg/m²/zi. În anumite exemple de realizare, cantitatea de daunorubicină este între aproximativ 70 mg/m²/zi și aproximativ 80 mg/m²/zi.

În anumite exemple de realizare, doza particulară de daunorubicină este de aproximativ 10 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 15 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 20 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 25 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 30 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 35 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 40 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 45 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 50 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 55 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 60 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 65 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 70 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 80 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 90 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 100 mg/m²/zi.

În anumite exemple de realizare, doza particulară de daunorubicină este de până la aproximativ 10 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 15 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 20 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 25 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 30 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de

până la aproximativ 35 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 40 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 45 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 50 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 55 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 60 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 70 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 80 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 90 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 100 mg/m²/zi.

Într-un exemplu de realizare, în funcție de boala care urmează să fie tratată și de starea subiectului, idarubicina se poate administra pe cale orală, parenterală (de exemplu, intramusculară, intraperitoneală, intravenoasă, CIV, injecție sau perfuzie intracistemală, injecție subcutanată sau implant), inhalatorie, nazală, vaginală, rectală, sublinguală sau topică (de exemplu, transdermică sau locală). Daunorubicina se poate formula în unități farmaceutice adecvate cu excipienți, purtători, adjuvanți și vehicule acceptabile din punct de vedere farmaceutic, adecvate pentru fiecare cale de administrare. Într-un exemplu de realizare, daunorubicina se administrează intravenos.

În anumite exemple de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de idarubicină administrate unui subiect care are nevoie de aceasta pe parcursul mai multor zile (de exemplu 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 sau mai mult de 14 zile), urmate opțional de pauze de administrare a tratamentului (de exemplu, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 sau mai mult de 28 de zile). Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de idarubicină administrate unui subiect care are nevoie de aceasta pe parcursul a 1 până la 8 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de idarubicină administrate unui subiect care are nevoie de aceasta pe parcursul a 2 până la 6 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de idarubicină administrate unui subiect care are nevoie de aceasta timp de 2 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de idarubicină administrate unui subiect care are nevoie de aceasta timp de 3 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de idarubicină administrate unui subiect care are nevoie de aceasta timp de 4 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de idarubicină administrate unui subiect care are nevoie de aceasta timp de 5 zile.

Cantitățile de doze adecvate pentru metodele prevăzute aici includ, de *exemplu*, cantități eficiente din punct de vedere terapeutic și cantități eficiente din punct de vedere profilactic de idarubicină. De exemplu, în anumite exemple de realizare, cantitatea de idarubicină administrată în cadrul metodelor prevăzute în prezenta pot varia, de exemplu, între aproximativ 0,5 mg/m²/zi și aproximativ 50 mg/m²/zi. În anumite exemple de realizare, cantitatea de idarubicină este cuprinsă între aproximativ 1 mg/m²/zi și aproximativ 25 mg/m²/zi. În anumite exemple de realizare, cantitatea de idarubicină este cuprinsă între aproximativ 2 mg/m²/zi și aproximativ 20 mg/m²/zi. În anumite exemple de realizare, cantitatea de idarubicină este cuprinsă între aproximativ 3 mg/m²/zi și aproximativ 15 mg/m²/zi. În anumite exemple de realizare, cantitatea de idarubicină este cuprinsă între aproximativ 5 mg/m²/zi și aproximativ 14 mg/m²/zi. În anumite exemple de realizare, cantitatea de idarubicină este cuprinsă între aproximativ 10 mg/m²/zi și aproximativ 13 mg/m²/zi.

În anumite exemple de realizare, doza particulară de idarubicină este de aproximativ 1 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 2 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 3 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 4 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 5 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 6 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 7 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 8 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 9 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 10 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 11 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 12 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 13 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 14 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 15 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 16 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 17 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 18 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 19 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 20 mg/m²/zi.

În anumite exemple de realizare, doza particulară de idarubicină este de până la aproximativ 1 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 2 mg/m²/zi. Într-un

exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 3 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 4 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 5 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 6 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 7 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 8 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 9 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 10 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 11 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 12 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 13 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 14 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 15 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 16 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 17 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 18 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 19 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 20 mg/m²/zi.

Într-un exemplu de realizare, în funcție de boala care trebuie tratată și de starea subiectului, mitoxantrona se poate administra pe cale orală, parenterală (de exemplu, intramusculară, intraperitoneală, intravenoasă, CIV, injecție sau perfuzie intracisternală, injecție subcutanată sau implant), inhalatorie, nazală, vaginală, rectală, sublinguală sau topică (de exemplu, transdermică sau locală). Mitoxantrona se poate formula în unități farmaceutice adecvate cu excipienți, purtători, adjuvanți și vehicule acceptabile din punct de vedere farmaceutic, adecvate pentru fiecare cale de administrare. Într-un exemplu de realizare, mitoxantrona se administrează intravenos.

În anumite exemple de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de mitoxantronă administrate unui subiect care are nevoie de aceasta pe parcursul mai multor zile (de exemplu 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 sau mai mult de 14 zile), urmate opțional de pauze de administrare a tratamentului (de exemplu, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 sau mai mult de 28 de zile). Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de mitoxantronă administrate unui subiect care are nevoie de aceasta pe parcursul a 1 până la 15 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de mitoxantronă administrate unui subiect care are nevoie de aceasta pe parcursul a 2 până la 10 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de mitoxantronă administrate unui subiect care are nevoie de aceasta timp de 2 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de mitoxantronă administrate unui subiect care are nevoie de aceasta timp de 3 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de mitoxantronă administrate unui subiect care are nevoie de aceasta timp de 4 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de mitoxantronă administrate unui subiect care are nevoie de aceasta timp de 5 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de mitoxantronă administrate unui subiect care are nevoie de aceasta timp de 6 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de mitoxantronă administrate unui subiect care are nevoie de aceasta timp de 7 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de mitoxantronă administrate unui subiect care are nevoie de aceasta timp de 8 zile.

Cantitățile de doze adecvate pentru metodele prevăzute aici includ, de exemplu, cantități eficiente din punct de vedere terapeutic și cantități eficiente din punct de vedere profilactic de mitoxantronă. De exemplu, în anumite exemple de realizare, cantitatea de mitoxantronă administrată în cadrul metodelor prevăzute în prezenta pot varia, de exemplu, între aproximativ 0,5 mg/m²/zi și aproximativ 50 mg/m²/zi. În anumite exemple de realizare, cantitatea de mitoxantronă este cuprinsă între aproximativ 1 mg/m²/zi și aproximativ 25 mg/m²/zi. În anumite exemple de realizare, cantitatea de mitoxantronă este cuprinsă între aproximativ 5 mg/m²/zi și aproximativ 20 mg/m²/zi. În anumite exemple de realizare, cantitatea de mitoxantronă este cuprinsă între aproximativ 10 mg/m²/zi și aproximativ 15 mg/m²/zi.

În anumite exemple de realizare, doza particulară de mitoxantronă este de aproximativ 1 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 2 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 3 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 4 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 5 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 6 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 7 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 8 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 9 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 10 mg/m²/zi.

mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 11 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 12 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 13 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 14 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 15 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 16 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 17 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 18 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 19 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de aproximativ 20 mg/m²/zi.

În anumite exemple de realizare, doza particulară de mitoxantronă este de până la aproximativ 1 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 2 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 3 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 4 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 5 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 6 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 7 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 8 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 9 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 10 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 11 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 12 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 13 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 14 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 15 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 16 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 17 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 18 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 19 mg/m²/zi. Într-un exemplu de realizare, doza particulară este de până la aproximativ 20 mg/m²/zi.

Într-un exemplu de realizare, în funcție de boala care urmează să fie tratată și de starea subiectului, etopozida se poate administra pe cale orală, parenterală (de exemplu, intramusculară, intraperitoneală, intravenoasă, CIV, injecție sau perfuzie intracistemală, injecție subcutanată sau implant), inhalatorie, nazală, vaginală, rectală, sublinguală sau topică (de exemplu, transdermică sau locală). Etopozida se poate formula în unități farmaceutice adecvate cu excipienți, purtători, adjuvanți și vehicule acceptabile din punct de vedere farmaceutic, adecvate pentru fiecare cale de administrare. Într-un exemplu de realizare, etopozida se administrează intravenos. Într-un exemplu de realizare, etopozida se administrează pe cale orală.

În anumite exemple de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de etopozidă administrate unui subiect care are nevoie de aceasta pe parcursul mai multor zile (de exemplu 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 sau mai mult de 14 zile), urmate opțional de pauze de administrare a tratamentului (de exemplu, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 sau mai mult de 28 de zile). Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de etopozid administrate unui subiect care are nevoie de aceasta pe parcursul a 1 până la 15 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de etopozidă administrate unui subiect care are nevoie de ele pe parcursul a 2 până la 10 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de etopozidă administrate unui subiect care are nevoie de aceasta timp de 2 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de etopozidă administrate unui subiect care are nevoie de aceasta timp de 3 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de mitoxantronă administrate unui subiect care are nevoie de aceasta timp de 4 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de mitoxantronă administrate unui subiect care are nevoie de aceasta timp de 5 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de mitoxantronă administrate unui subiect care are nevoie de aceasta timp de 6 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de mitoxantronă administrate unui subiect care are nevoie de aceasta timp de 7 zile. Într-un exemplu de realizare, ciclurile de tratament cuprind doze multiple de mitoxantronă administrate unui subiect care are nevoie de aceasta timp de 8 zile.

Cantitățile de doze adecvate pentru metodele prevăzute aici includ, de exemplu, cantități eficiente din punct de vedere terapeutic și cantități eficiente din punct de vedere profilactic de etopozid. De exemplu, în anumite exemple de realizare, cantitatea de etopozidă administrată în metodele furnizate în prezenta pot varia, de exemplu, între aproximativ 10 mg/m²/zi și aproximativ 1000 mg/m²/zi. În anumite exemple de realizare, cantitatea de etopozid este cuprinsă între aproximativ 50 mg/m²/zi și aproximativ 500/m²/zi. În anumite exemple de realizare, cantitatea de etopozidă este între aproximativ 75

aproximativ 10. Într-un exemplu de realizare, numărul mediu de cicluri este de aproximativ 11. Într-un exemplu de realizare, numărul mediu de cicluri este de aproximativ 12. Într-un exemplu de realizare, numărul mediu de cicluri este de aproximativ 13. Într-un exemplu de realizare, numărul mediu de cicluri este de aproximativ 14. Într-un exemplu de realizare, numărul mediu de cicluri este de aproximativ 15.
 5 Într-un exemplu de realizare, numărul mediu de cicluri este de aproximativ 16. Într-un exemplu de realizare, numărul mediu de cicluri este de aproximativ 17. Într-un exemplu de realizare, numărul mediu de cicluri este de aproximativ 18. Într-un exemplu de realizare, numărul mediu de cicluri este de aproximativ 19. Într-un exemplu de realizare, numărul mediu de cicluri este de aproximativ 20. Într-un exemplu de realizare, numărul mediu de cicluri este de aproximativ 21. Într-un exemplu de realizare, numărul mediu de cicluri este de aproximativ 22. Într-un exemplu de realizare, numărul mediu de cicluri este de aproximativ 23. Într-un exemplu de realizare, numărul mediu de cicluri este de aproximativ 24. Într-un exemplu de realizare, numărul mediu de cicluri este de aproximativ 25. Într-un exemplu de realizare, numărul mediu de cicluri este de aproximativ 26. Într-un exemplu de realizare, numărul mediu de cicluri este de aproximativ 27. Într-un exemplu de realizare, numărul mediu de cicluri este de aproximativ 28. Într-un exemplu de realizare, numărul mediu de cicluri este de aproximativ 29. Într-un exemplu de realizare, numărul mediu de cicluri este de aproximativ 30. Într-un exemplu de realizare, numărul mediu de cicluri este mai mare de aproximativ 30 de cicluri.

Într-un exemplu de realizare, COMPUSUL 2 se administrează pe cale orală o dată pe zi. Într-un exemplu de realizare, COMPUSUL 2 se administrează în zilele 1-28 din fiecare ciclu de 28 de zile. Într-un exemplu de realizare, 50 mg din COMPUSUL 2 se administrează pe cale orală o dată pe zi. Într-un alt exemplu de realizare, 100 mg din COMPUSUL 2 se administrează pe cale orală o dată pe zi. Într-un alt exemplu de realizare, 200 mg din COMPUSUL 2 se administrează pe cale orală o dată pe zi.

Într-un exemplu de realizare, terapia de inducție cuprinde citarabină administrată timp de 7 zile și daunorubicină administrată timp de 3 zile. Într-un exemplu de realizare, terapia de inducție cuprinde citarabină administrată timp de 7 zile și idarubicină administrată timp de 3 zile.

Într-un exemplu de realizare, în cadrul metodelor prevăzute în prezentul document, ciclul de inducție poate fi repetat nu mai târziu de 35 de zile de la ciclul de inducție anterior. Într-un exemplu de realizare, în cadrul metodelor prevăzute în prezentul document, ciclul de inducție poate fi repetat nu mai devreme de 14 zile de la aspirarea/biopsia măduvei osoase. Într-un exemplu de realizare, în cadrul metodelor prevăzute în prezentul document, ciclul de inducție poate fi repetat prin administrarea de citarabină timp de 5 zile și daunorubicină sau idarubicină timp de 2 zile, începând nu mai târziu de 35 de zile de la ciclul de inducție anterior. Într-un exemplu de realizare, în metodele prevăzute în prezenta, ciclul de inducție poate fi repetat prin administrarea de citarabină timp de 5 zile și daunorubicină sau idarubicină timp de 2 zile începând nu mai devreme de 14 zile de la aspirarea/biopsia măduvei osoase.

Într-un exemplu de realizare, terapia de consolidare cuprinde citarabină administrată timp de 3 zile. Într-un exemplu de realizare, terapia de consolidare cuprinde citarabină administrată în zilele 1, 3 și 5 ale ciclului. Într-un exemplu de realizare, terapia de consolidare cuprinde mitoxantronă și etopozidă administrate timp de 5 zile. Într-un exemplu de realizare, în cadrul metodelor furnizate în prezenta, ciclul de consolidare poate fi efectuat în intervalul 28-42.

EXAMPLE

Exemplu 1. Studiu de fază A, fază 1, multicentric, deschis, cu etichetă deschisă, privind siguranța COMPUSULUI 1 și COMPUSULUI 2 în combinație cu terapia de inducție și terapia de consolidare la pacienții cu leucemie mieloidă acută nou diagnosticată cu mutație IDH1 și/sau IDH2

Obiective

Obiectiv primar:

Să se determine siguranța și tolerabilitatea 2-metil-1-[(4-[4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il]amino]propan-2-ol (denumit în continuare COMPUSUL 1) și a COMPUSULUI 2, atunci când se administrează cu terapie de inducție și de consolidare la pacienții cu leucemie mieloidă acută (LMA) nou diagnosticată cu mutație a izocitrat dehidrogenazei-1 (IDH1) și/sau a izocitrat dehidrogenazei-2 (IDH2).

Obiective secundare:

Să se caracterizeze farmacocinetica (PK) COMPUSULUI 1 și a COMPUSULUI 2 în eșantioane de plasmă atunci când se administrează în cadrul tratamentului de inducție și al tratamentului de consolidare pentru LMA;

Să se stabilească doza recomandată în faza 2 (RP2D) a COMPUSULUI 1 și a COMPUSULUI 2 atunci când se administrează în cadrul tratamentului de inducție și de consolidare a LMA;

să se evalueze nivelul de 2-hidroxiglutarat (2-HG) în plasmă;

să se evalueze activitatea clinică a COMPUSULUI 1 în combinație cu terapia de inducție și de consolidare a LMA.

Indicatori ai obiectivelor**Indicatori de siguranță**

Siguranța va fi evaluată prin:

toxicități care limitează doza (DLT);

5 evenimente adverse (EA), evenimente adverse grave (EAG) și evenimente adverse care au dus la întreruperea tratamentului;

rezultatele testelor de laborator de siguranță, examenul fizic, semnele vitale, electrocardiografele cu 12 derivații (ECG), fracția de ejeție ventriculară stângă (FEVS) și statusul de performanță (PS) al Grupului de Oncologie Cooperativă de Est (ECOG);

10 expunerea la medicamente, inclusiv intensitatea și modificarea dozelor.

Indicatori farmacocinetici și farmacodinamici

Profilul PK și PD al COMPUSULUI 1 și COMPUSULUI 2 și va fi evaluat prin:

concentrațiile plasmatice și parametrii PK ai COMPUSULUI 1 și ai COMPUSULUI 2 și ai metabolitului principal al COMPUSULUI 1;

15 concentrațiile plasmatice ale 2-HG în raport cu concentrațiile plasmatice ale COMPUSULUI 1 și COMPUSULUI 2 în timp.

Indicatori ai activității clinice

Activitatea clinică a COMPUSULUI 1 și a COMPUSULUI 2 în combinație cu terapia de inducție și de consolidare a LMA va fi evaluată prin:

20 rata de remisie completă (CRR);

rata de răspuns obiectiv (ORR), inclusiv remisie completă (CR), CR cu recuperare hematologică incompletă - neutrofile și/sau trombocite (CRi [include CR cu recuperare incompletă a trombocitelor (CRp)]), remisie parțială (PR) și stare morfologică fără leucemie (MLFS);

durata răspunsului (DOR) și durata RC (DOCR);

25 timpul până la răspuns (TTR) și timpul până la RC (TTCR);

supraviețuirea fără evenimente (EFS);

supraviețuirea generală (OS).

Proiectarea studiului

COMPUSUL 1 și COMPUSUL 2 este un studiu clinic deschis, multicentric, de fază 1, pentru a evalua siguranța COMPUSULUI 1 și a COMPUSULUI 2 în combinație cu terapia de inducție și de consolidare a LMA. Studiul va evalua 1 nivelul dozei de COMPUS 2 la pacienții cu o mutație IDH1 și 2 nivelurile dozei de COMPUS 1 la pacienții cu o mutație IDH2. COMPUSUL 1 sau COMPUSUL 2 va fi administrat cu 2 tipuri de terapii de inducție pentru LMA (citarabină cu daunorubicină sau idarubicină) și 2 tipuri de terapii de consolidare pentru LMA (mitoxantronă cu etopozidă [ME] sau citarabină). Pentru pacienții care au o mutație dublă IDH1 și IDH2, repartizarea la COMPUS 1 sau COMPUS 2 se va baza pe decizia investigatorului și a monitorului medical.

Pacienții vor fi tratați după cum urmează:

toți pacienții vor primi terapie de inducție (7+3 citarabină, daunorubicină/idarubicină) în asociere cu COMPUSUL 1 sau COMPUSUL 2;

40 după 1 ciclu de terapie de inducție, pacienții pot fi supuși unui al doilea ciclu de inducție administrat conform practicii instituționale (de exemplu, repetarea tratamentului 7+3 sau 7+3 cu doze atenuate sau posologie cum ar fi 5+2 citarabină, daunorubicină/idarubicină). Al doilea ciclu de inducție poate fi început după aspirarea/biopsia de măduvă osoasă din ziua 14 (dacă se efectuează) și nu mai târziu de 35 de zile de la ziua 1 a primei inducții;

45 pacienții care nu ating CR sau CRi (inclusiv CRp) după maximum 2 inducții vor fi excluși din studiu;

pacienții care ating CR sau CRi (inclusiv CRp) la sfârșitul tratamentului de inducție vor continua să primească tratament de consolidare (ME sau până la 4 cicluri de citarabină în doză intermediară) în asociere cu COMPUS 1 sau COMPUS 2. Tratamentul de consolidare trebuie să înceapă la aproximativ 2 săptămâni după recuperarea hematologică în ultimul ciclu de inducție sau cel târziu la 12 săptămâni după ziua 1 a primului ciclu de inducție;

50 pacienții care finalizează terapia de consolidare și se află în CR sau CRi (inclusiv CRp) pot continua terapia de întreținere și pot primi tratament zilnic cu COMPUS 1 sau COMPUS 2 timp de până la 1 an din ziua 1 a primului ciclu de inducție sau până la recidivă, apariția unei toxicități inacceptabile sau transplant de celule stem hematopoietice (HSCT), în funcție de decizia investigatorului și a monitorului medical.

55 Răspunsul va fi evaluat de către investigator pe baza criteriilor Grupului Internațional de Lucru (IWG).

Tipul de terapie de inducție și/sau terapie de consolidare pe care îl primește fiecare pacient se va baza pe decizia investigatorului și/sau pe cohortele deschise.

Înscrierea în fiecare tip de terapie de inducție se va face în paralel pentru prima cohortă de 6 pacienți evaluabili DLT pentru daunorubicină cu citarabină și idarubicină cu citarabină pentru grupurile COMPUS 1 și COMPUS 2. Pentru terapia de consolidare, un minim de 6 pacienți evaluabili vor primi fiecare fie citarabină 1-1,5 g/m², fie ME. Pacienții cu risc citogenetic favorabil pot primi 2-3 g/m² de citarabină; nu este necesar un număr minim de pacienți pentru acest grup.

Definiția toxicității care limitează doza

Toxicitatea care limitează doza este definită ca fiind oricare dintre următoarele EA care sunt semnificative din punct de vedere clinic și considerate de către investigator ca fiind legate din COMPUSUL 1 sau COMPUSUL 2 ca unic contribuitor sau în combinație cu daunorubicină, idarubicină sau citarabină.

Hematologic: Mielosupresie prelungită, cu neutropenie de gradul 4 sau trombocitopenie de durată ≥ 42 de zile din Ziua 1 a primului ciclu de inducție în absența unei leucemii persistente (conform criteriilor de terminologie comună pentru evenimente adverse [NCI CTCAE], versiunea 4.03, ale Institutului Național de Cancer, criterii specifice pentru leucemie, adică celularitate medulară <5% în Ziua 28 sau mai târziu de la începerea tratamentului cu medicamentul studiat, fără dovezi de leucemie). Pentru citopeniile trebuie utilizată o clasificare specifică leucemiei (pe baza scăderii procentuale față de valoarea inițială: 50 până la 75% = grad 3, >75% = grad 4).

Non-hematologic: Toată toxicitatea ≥ Grad 3 care nu se datorează LMA subiacentă sau complicațiilor bolii sau tratamentului mielosupresor, cu excepția creșterilor ≥ Grad 3 ale bilirubinei din sânge la subiecții cu mutație UGT1A1 care primesc COMPOZIȚIA 1. Deoarece au fost observate creșteri izolate ale bilirubinei sanguine la subiecții cu o mutație UGT1A1 care primesc COMPUS 1, creșterile bilirubinei sanguine de >5 × limita superioară a limitei normale (LSN) pot fi considerate o DLT la acești subiecți.

Definiția unei DLT nu include complicațiile sistemice și infecțioase așteptate ale tratamentului cu antraciclina și citarabină, inclusiv, dar fără a se limita la:

anorexie care necesită nutriție parenterală totală;

oboseală care necesită repaus la pat;

complicații infecțioase gastrointestinale, cum ar fi colita, tiflita, mucozita, stomatita;

creșteri ale testelor funcției hepatice (LFT), anomalii metabolice sau electrolitice de laborator care revin la valorile inițiale în termen de 14 zile.

Echipa studiului clinic, inclusiv reprezentanți ai sponsorului, monitorul medical și investigatorii participanți, va analiza, de asemenea, orice toxicitate emergentă care nu este definită în mod explicit de criteriile DLT pentru a determina dacă există vreuna care să justifice o desemnare DLT.

Gravitatea toxicității va fi clasificată în conformitate cu NCI CTCAE versiunea 4.03. Toate EA care nu pot fi determinate în mod clar ca nefiind legate din COMPUSUL 1 sau COMPUSUL 2 vor fi considerate relevante pentru determinarea DLT și vor fi analizate de către echipa studiului clinic.

Pacienți care pot fi evaluați DLT

Pacienții care pot fi evaluați DLT pentru terapia de inducție sunt definiți ca fiind acei pacienți care primesc toate dozele din primul ciclu de chimioterapie de inducție și cel puțin 75% din dozele de COMPUS 1 sau COMPUS 2 în primele 28 de zile de la prima doză de terapie de inducție sau care prezintă un DLT în primele 28 de zile. În plus, pacienții trebuie să ia toate cele 3 doze de COMPUS 1 sau COMPUS 2 în zilele 1 - 3 și cel puțin 2 doze de COMPUS 1 sau COMPUS 2 în zilele 4 - 7 ale primei inducții pentru a fi considerați cu DLT-evaluabil. Un jurnal al pacientului va fi utilizat în timpul tratamentului în ambulatoriu pentru a înregistra detalii în legătură cu dozarea COMPUSULUI 1 și a COMPUSULUI 2.

Evaluarea siguranței pentru terapia de inducție

Acest studiu va utiliza un design "6+6" pentru determinarea dozelor de COMPUS 1 și COMPUS 2, care este similar cu designul standard "3+3", dar cu o mai mare precizie în identificarea RP2D, deoarece mai mulți pacienți sunt evaluați la fiecare nivel de doză. Fiecare cohortă de doze va planifica să înroleze 6 pacienți cu DLT-evaluabile, începând cu nivelul de doză 1. Deciziile de escaladare sau de de-escaladare a dozei vor fi luate în mod independent pentru fiecare tip de terapie combinată de inducție (de exemplu, citarabină cu daunorubicină sau idarubicină. Pentru COMPUS 2, este permisă doar o singură de-escaladare a dozei la nivelul de doză -1. Pentru COMPUSUL 1, este permisă 1 escaladare a dozei până la nivelul de doză 2 și 1 de-escaladare a dozei până la nivelul de doză -1.

Ghiduri evaluarea dozei de COMPUS 1:

În cazul în care 0 sau 1 din 6 pacienți prezintă o DLT la nivelul dozei curente, doza respectivă va fi declarată sigură pentru regimul de inducție respectiv. Dacă se află la nivelul de doză 1, se va trece la nivelul 2 dacă se stabilește că nivelul 1 este, de asemenea, sigur în consolidare (a se vedea mai jos).

Aproximativ 6 pacienți suplimentari vor fi apoi înrolați la Nivelul de doză 1, după cum este necesar, pentru evaluarea consolidării la această doză și pentru evaluarea suplimentară a siguranței.

Dacă 2 din 6 pacienți prezintă o DLT, cohorta va fi extinsă cu încă 6 pacienți pentru un total de 12 pacienți la acest nivel de doză.

5 Dacă 3 sau mai puțini pacienți din 12 prezintă o DLT, nivelul dozei curente va fi declarat sigur pentru inducție. În cazul în care se află la nivelul de doză 1, se va trece la nivelul de doză 2 dacă se stabilește că nivelul 1 este, de asemenea, sigur în consolidare.

10 În cazul în care 4 sau mai mulți pacienți din 12 prezintă o DLT la nivelul de doză 1: reducerea dozei se va trece la nivelul de doză -1. Dacă 4 sau mai mulți dintre cei 12 pacienți prezintă o DLT la nivelul de doză 2: Se revine la nivelul de doză 1. Dacă 4 sau mai mulți dintre cei 12 pacienți experimentează o DLT la nivelul de doză -1: Regimul de inducție respectiv va fi închis pentru înscrieri ulterioare.

15 În cazul în care 3 sau mai mulți pacienți din 6 prezintă o DLT la nivelul de doză 1: reducerea dozei se va trece la nivelul de doză -1. Dacă 3 sau mai mulți dintre cei 6 pacienți prezintă o DLT la nivelul de doză 2: se revine la nivelul de doză 1. În cazul în care 3 sau mai mulți pacienți din 6 prezintă o DLT la nivelul de doză -1: regimul de inducție va fi închis pentru înscrieri ulterioare.

Ghiduri pentru evaluarea dozelor de COMPUS 2:

Nu există o escaladare a dozei pentru compusul 2.

20 Dacă 0 sau 1 din 6 pacienți prezintă o DLT la nivelul de doză 1, acel nivel de doză va fi declarat sigur pentru acel regim de inducție. Aproximativ 6 pacienți suplimentari vor fi înrolați la acest nivel de doză, după cum este necesar, pentru evaluarea consolidării la această doză și pentru evaluarea ulterioară a siguranței.

Dacă 2 din 6 pacienți prezintă o DLT la nivelul de doză 1, cohorta va fi extinsă cu încă 6 pacienți pentru un total de 12 pacienți la acest nivel de doză.

25 Dacă 3 sau mai puțini pacienți din 12 prezintă o DLT, nivelul de doză 1 va fi declarat sigur pentru inducție.

În cazul în care 4 sau mai mulți pacienți din 12 prezintă o DLT, se va trece la nivelul de de-escaladare a dozei -1.

30 În cazul în care 3 sau mai mulți pacienți din 6 prezintă o DLT, se va trece la nivelul de de-escaladare a dozei -1.

În cazul în care doza este de-escaladată la nivelul de doză -1, evaluarea acelei doze va avea loc conform descrierii de mai sus. Dacă 3 sau mai mulți dintre cei 6 pacienți prezintă sau 4 sau mai mulți dintre cei 12 pacienți prezintă o DLT la nivelul de doză -1, acel regim de inducție va fi închis pentru înscrierea ulterioară.

Evaluarea siguranței pentru terapia de consolidare

Siguranța tratamentului de consolidare la fiecare nivel de doză va fi revizuită în mod regulat și evaluată atunci când 6 pacienți au finalizat cel puțin 28 de zile de tratament de consolidare sau au întrerupt tratamentul din cauza toxicității. Toate datele disponibile privind siguranța vor fi evaluate pentru a determina dacă doza este sigură și tolerabilă.

40 Pentru COMPOZIȚIA 1, escaladarea dozei la 200 mg necesită ca 100 mg să fie determinată ca fiind sigură atât pentru inducție (fie daunorubicină cu citarabină, fie idarubicină cu citarabină), cât și pentru consolidare (fie citarabină 1-1,5 g/m² sau ME). Cohorta de inducție daunorubicină + citarabină + COMPUS 1200 mg se va deschide dacă daunorubicină + citarabină + COMPUS 1 100 mg este considerată sigură, iar cohorta de inducție idarubicină + citarabină + COMPUS 1 200 mg se va deschide dacă idarubicină + citarabină + COMPUS 1 100 mg este considerată sigură. Cohorta de consolidare cu citarabină 1-1,5 g/m² (și citarabină 2-3 g/m²) + COMPUS 1 200 mg se va deschide dacă se consideră sigură cohorta de consolidare cu citarabină 1-1,5 g/m² (sau citarabină 2-3 g/m²) + COMPUS 1 100 mg și cohorta de consolidare cu ME + COMPUS 1 200 mg se va deschide dacă se consideră sigură cohorta de consolidare cu ME + COMPUS 1 100 mg.

Examinarea intermediară a siguranței

50 Evaluările intermediare de siguranță vor fi efectuate după finalizarea fiecărei cohorte de inducție (de exemplu, toți pacienții din cohortă au finalizat ferestrele DLT) și atunci când primii 6 pacienți de consolidare evaluabili au finalizat cel puțin 28 de zile de tratament sau au întrerupt tratamentul din cauza toxicității.

55 Evaluările de siguranță includ următoarele:
toxicitate observată, inclusiv DLT;
revizuirea AE/SAE;
Date PK/PD;
revizuirea datelor cardiace și de laborator;

aspirat/biopsie de măduvă osoasă.

Evaluarea siguranței va fi efectuată de către echipa de studiu clinic. Reducerea dozei din COMPUSUL 1 sau COMPUSUL 2 poate fi făcută mai devreme pentru siguranța pacientului sau la discreția investigatorului în discuție cu sponsorul.

5 Medicament de studiu

O singură doză din COMPUSUL 1 sau COMPUSUL 2 va fi administrată pe cale orală începând cu ziua 1 de inducție înainte de daunorubicină/idarubicină și citarabină și va fi administrată zilnic până la întreruperea tratamentului sau până la sfârșitul studiului. Dozele de COMPUS 1 sau COMPUS 2 trebuie să fie administrate în termen de ± 4 ore de la doza programată, aproximativ la aceeași oră în fiecare zi. Fiecare doză zilnică de COMPUS 1 trebuie administrată la 2 ore după ce s-a ținut post (este permisă administrarea de apă), iar consumul de alimente trebuie evitat timp de cel puțin 1 oră după administrarea COMPUS 1. Toți pacienții sunt sfătuiți să evite grepfrutul și produsele pe bază de grepfrut.

Doza din COMPUSUL 2 administrată pacienților cu mutație IDH1 va fi de 500 mg (cu excepția cazului în care există o reducere a dozei la 250 mg din cauza DLT-urilor. Doza de COMPUS 1 administrată pacienților cu o mutație IDH2 va depinde de cohorta de doze care este deschisă pentru înscriere atunci când pacientul se califică pentru studiu. Nivelurile dozelor sunt furnizate în 7. Nu va fi permisă nicio escaladare a dozei în interiorul pacientului în timpul tratamentului de inducție sau de consolidare pentru COMPUS 1.

Pacienții care continuă tratamentul de întreținere după consolidare pot primi zilnic COMPOZIȚIA 1 sau COMPUSUL 2 timp de până la 1 an din ziua 1 a primului ciclu de inducție. Pacienții care primesc COMPUS 2 vor continua tratamentul la doza actuală. Pacienții care primesc COMPUS 1 100 mg pot continua tratamentul la doza lor actuală sau pot avea o creștere a dozei la 200 mg dacă această doză a fost stabilită ca fiind sigură în inducție și consolidare. Escaladarea dozei intra-pacient la 200 mg în timpul menținerii cu COMPUS 1 trebuie confirmată cu monitorul medical.

Pot fi explorate programe alternative de dozare pentru COMPOZIȚIA 1 sau COMPUSUL 2, inclusiv administrarea aceleiași doze zilnice totale folosind programe diferite în cohorte concomitente, după cum s-a convenit de către echipa de studiu clinic.

Tabelul 7. Nivelurile de doză pentru COMPUSUL 1

COMPUSUL 1 (mutație IDH2)	
Nivelul dozei	Doza
-1	50 mg
1	100 mg
2	200 mg

Tabelul 8. Nivelurile de doză pentru COMPUSUL 2

COMPUSUL 2 (mutația IDH1)	
Nivelul dozei	Doza
-1	250 mg
1	500 mg

Tabelul 9. Program de inducție cu COMPUSUL 1 sau COMPUSUL 2

Tratament	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Zilele 4-7	Zilele 8-28 ^{a,b}
Citarabină IV 200 mg/m ^{2 c}	X	X	X	X	
daunorubicină IV 60 mg/m ² ; sau idarubicină IV 12 mg/m ^{2 c}	X	X	X		
Oral COMPUSUL 1 sau COMPUSUL 2	X	X	X	X	X

a. Pacienții pot fi supuși unui al doilea ciclu de inducție conform practicii instituționale (de exemplu, repetarea ciclului 7+3 sau 7+3 cu doze atenuate sau program, cum ar fi 5 + 2 citarabină, daunorubicină/idarubicină) începând după aspirarea/biopsia de măduvă osoasă din ziua 14 (dacă se efectuează) și nu mai târziu de 35 de zile de la ziua 1 a primei inducții.

b. Pacienții trebuie să ia COMPUSUL 1 sau COMPUSUL 2 în toate zilele ciclului (ciclurilor) de inducție (de exemplu

până în ultima zi a ciclului, dacă ciclul de inducție este mai lung de 28 de zile).

c. Se pot face ajustări ale dozelor de citarabină, daunorubicină și/sau idarubicină, așa cum este indicat în informațiile de prescriere.

Tabelul 10. Program de consolidare cu COMPUSUL 1 sau COMPUSUL 2

Tratament	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4	Ziua 5	Zilele 6-28 ^a
Citarabină IV ^b , sau mitoxantronă 10 mg/m ² și etopozidă 100 mg/m ² c,d	X	X	X	X	X	
Oral COMPUSUL 1 sau COMPUSUL 2	X	X	X	X	X	X

a. Pentru fiecare ciclu de consolidare este permisă o fereastră de 28 până la 42 de zile. Pacienții trebuie să ia Compus 1 sau Compus 2 în toate zilele ciclului (ciclurilor) de consolidare (adică până în ultima zi a ciclului dacă ciclul de consolidare este mai lung de 28 de zile).

b. Citarabina se va administra la sau între doze de 1 g/m² și 1,5 g/m² IV q12h, Zilele 1-3. Pacienții cu risc citogenetic favorabil pot primi doze mai mari de citarabină la sau între doze de 2-3 g/m² IV q12h, Zilele 1-3 sau Zilele 1, 3 și 5. Pacienții pot primi până la 4 cicluri de consolidare cu citarabină.

c. Mitoxantrona 10 mg/m² și etopozida 100 mg/m² pot fi alese ca regim de consolidare, conform practicii instituționale.

d. Se pot face ajustări ale dozelor de citarabină, mitoxantronă și/sau etopozid, conform informațiilor de prescriere.

Numărul estimat de pacienți

- Un total de aproximativ 72 de pacienți la care se poate evalua DLT (aproximativ 12 pacienți necesari la fiecare nivel de doză de COMPUS 1 sau COMPUS 2 pentru fiecare tip de terapie de inducție 7+3) vor fi înrolați în acest studiu. Luând în considerare un abandon de până la 20% în timpul perioadei de evaluare DLT, acest studiu va înrola până la un total de aproximativ 90 de pacienți. Pacienți suplimentari pot fi înrolați într-un nivel de doză pentru a înlocui pacienții care nu pot fi evaluați din cauza DLT, pentru a completa cohortele de consolidare sau pentru a explora în continuare siguranța, PK, PK/PD sau activitatea clinică preliminară.

Criterii de includere

Pacienții sunt eligibili pentru includerea în studiu dacă îndeplinesc următoarele criterii:

- ≥18 ani;
- LMA netratată anterior (de novo sau secundară) definită conform criteriilor OMS, cu excepția LMA [LMA cu t(15;17)], cu mutație genetică IDH1 și/sau IDH2 documentată local, programată pentru terapie de inducție urmată de terapie de consolidare. LMA secundară este definită ca fiind LMA apărută după sindroame mielodisplazice (SMD) sau tulburări hematologice antecedente (AHD) sau LMA apărută după expunerea la leziuni genotoxice, inclusiv radiații și/sau chimioterapie. Este posibil ca pacienții să fi fost tratați anterior cu agenți hipometilici (HMA) pentru SMD;
- ECOG PS de la 0 la 2;
- Funcție hepatică adecvată, evidențiată prin: bilirubină totală serică $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, cu excepția cazului în care se consideră că aceasta se datorează bolii Gilbert, unei mutații genetice în UGT1A1 (numai pentru pacienții care vor primi COMPUS 1) sau implicării leucemice, după aprobarea monitorului medical;
- aspartat aminotransferază (AST), alanin aminotransferază (ALT) și fosfatază alcalină (ALP) $\leq 3,0 \times \text{ULN}$, cu excepția cazului în care se consideră că este vorba de o implicare leucemică, cu aprobarea monitorului medical;
- funcție renală adecvată, evidențiată prin creatinină serică $\leq 2,0 \times \text{ULN}$ sau clearance-ul creatininei > 40 ml/min pe baza ratei de filtrare glomerulară Cockcroft-Gault (GFR);
- să fie de acord cu prelevarea de probe de sânge și de măduvă osoasă în serie;
- să îndeplinească toate criteriile necesare pentru utilizarea sigură și adecvată a agenților de inducție și de consolidare implicați în acest studiu;
- să fie capabili să înțeleagă și să fie dispuși să semneze un formular de consimțământ în cunoștință de cauză. Un reprezentant legal autorizat poate da consimțământul în numele unui subiect care, în caz contrar, nu este în măsură să își dea consimțământul în cunoștință de cauză, dacă acest lucru este acceptat și aprobat de Comitetul de evaluare instituțională (IRB)/Comitetul independent de etică (IEC) al instituției;
- subiecții de sex feminin cu potențial reproductiv trebuie să fie de acord să se supună unui test de sarcină sub supraveghere medicală înainte de începerea tratamentului de studiu. Primul test de sarcină va fi efectuat la screening (în termen de 7 zile înainte de prima administrare a medicamentului de studiu). Un

test de sarcină trebuie efectuat, de asemenea, în ziua primei administrări a medicamentului de studiu și confirmat negativ înainte de administrare, precum și înainte de administrarea în ziua 1 a tuturor ciclurilor ulterioare;

subiecții de sex feminin cu potențial reproductiv trebuie să aibă un test seric de sarcină negativ în termen de 7 zile înainte de începerea tratamentului. Subiecții cu potențial reproductiv sunt definiți ca fiind femei mature din punct de vedere sexual care nu au suferit o histerectomie, ooforectomie bilaterală sau ocluzie tubară sau care nu au fost în postmenopauză naturală timp de cel puțin 24 de luni consecutive. Femeile cu potențial reproductiv, precum și bărbații fertili și partenerii lor care sunt femei cu potențial reproductiv trebuie să fie de acord să se abțină de la relații sexuale sau să utilizeze două forme de contracepție extrem de eficiente din momentul acordării consimțământului informat, în timpul studiului și timp de 90 de zile (femei și bărbați) după ultima doză de COMPUS 1 sau COMPUS 2. Un exemplu de contracepție foarte eficientă este definită ca fiind contraceptive hormonale orale, injectabile, plasturi, dispozitive intrauterine, metoda cu dublă barieră (de exemplu, prezervative sintetice, diafragmă sau capsă cervicală cu spumă, cremă sau gel spermicid) sau sterilizarea partenerului masculin.

15 Criterii de excludere

Pacienții sunt excluși din studiu dacă îndeplinesc oricare dintre următoarele criterii:

chimioterapie anterioară pentru LMA. Hidroxiureea este permisă pentru controlul blastelor leucemice periferice la subiecții cu leucocitoză (număr de globule albe [WBC] > 30.000/μL);

să ia medicamente cu ferestre terapeutice înguste, cu excepția cazului în care pot fi transferate la alte medicamente înainte de înscriere sau dacă medicamentele pot fi monitorizate corespunzător în timpul studiului;

administrarea de inductori sau inhibitori puternici cunoscuți ai citocromului P450 (CYP) 3A4;

care iau medicamente cu substrat sensibil la transportorul glicoproteinei-P (P-gp) sau al proteinei de rezistență a cancerului de sân (BCRP), cu excepția cazului în care acestea pot fi transferate la alte medicamente în ≥ 5 timp de înjumătățire înainte de administrarea COMPUSULUI 1 sau COMPUSULUI 2 sau dacă medicamentele pot fi monitorizate corespunzător în timpul studiului;

gravidă sau care alăptează;

infecție activă necontrolată sau infecție fungică invazivă necontrolată (cultură de sânge sau de țesut pozitivă). Este permisă o infecție controlată cu un tratament antibiotic/anti-fungicid aprobat sau atent monitorizat;

Antecedente de tumori maligne, altele decât SMD sau LMA, cu excepția cazului în care subiectul nu a suferit de această boală timp de ≥ 1 an înainte de începerea tratamentului de studiu. Cu toate acestea, sunt permisi subiecții cu următoarele antecedente/condiții curente:

carcinomul bazal sau cu celule scuamoase al pielii;

carcinom în situ al colului uterin;

carcinom în situ al sânelui;

descoperirea histologică accidentală a cancerului de prostată;

boală cardiacă activă semnificativă în ultimele 6 luni înainte de începerea tratamentului studiului, inclusiv insuficiență cardiacă congestivă de clasa III sau IV din cadrul New York Heart Association (NYHA);

infarct miocardic, angină instabilă și/sau accident vascular cerebral; sau FEVS <40% prin ecocardiografie (ECHO) sau scanare cu achiziție multi-poziții (multi-gated) (MUGA) obținută în ultimele 28 de zile înainte de începerea tratamentului studiului;

Interval QTc utilizând formula lui Fridericia (QTcF) ≥ 450 msec sau alți factori care cresc riscul de prelungire a intervalului QT sau de evenimente aritmice (de exemplu, insuficiență cardiacă, hipokaliemie, antecedente familiale de sindrom de interval QT lung). Blocul de ramură a fasciculului și intervalul QTc prelungit sunt permise cu aprobarea monitorului medical;

administrarea de medicamente cunoscute pentru prelungirea intervalului QT, cu excepția cazului în care acestea pot fi transferate la alte medicamente în ≥ 5 timp de înjumătățire înainte de administrare (Dacă nu este disponibil un medicament echivalent, QTc va fi monitorizat îndeaproape);

infecție cunoscută cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sau hepatita B sau C activă;

disfagie, sindromul intestinului scurt, gastropareză sau alte afecțiuni care limitează ingestia sau absorbția gastrointestinală a medicamentelor administrate pe cale orală;

simptome clinice care sugerează o leucemie activă a sistemului nervos central (SNC) sau o leucemie cunoscută a SNC. Evaluarea lichidului cefalorahidian (LCR) în timpul screeningului este necesară numai

dacă există o suspiciune clinică de implicare a SNC în leucemie în timpul screeningului;

complicații severe imediate ale leucemiei, care pun viața în pericol, cum ar fi hemoragia necontrolată, pneumonia cu hipoxie sau șoc și/sau coagulare intravasculară diseminată.

orice altă afecțiune medicală sau psihologică considerată de către investigator ca fiind susceptibilă de a interfera cu capacitatea pacientului de a-și da consimțământul în cunoștință de cauză sau de a participa la studiu.

Durata tratamentului și sfârșitul studiului

5 Durata tratamentului

Tratamentul zilnic cu COMPUSUL 1 sau COMPUSUL 2 va începe în prima zi a tratamentului de inducție. Toți pacienții vor primi 1 ciclu de terapie de inducție. Un al doilea ciclu de inducție este permis pentru pacienți, la discreția investigatorului. După terapia de inducție, pacienții care ating CR sau CRi (inclusiv CRp) vor primi terapie de consolidare.

10 Pacienții care obțin o CR sau o CRi (inclusiv CRp) și care primesc atât terapie de inducție, cât și de consolidare, pot continua să primească COMPUSUL 1 sau COMPUSUL 2 cu un singur agent după terapia de consolidare până la recidivă, apariția unei toxicități inacceptabile sau HSCT, timp de până la 1 an din ziua 1 a primului ciclu de inducție.

HSCT

15 Subiecții care obțin un răspuns adecvat și sunt eligibili pentru a fi supuși HSCT pot trece la HSCT după întreruperea tratamentului cu COMPUSUL 1 sau COMPUSUL 2. Pacienții care au HSCT vor fi întreruși din studiu și vor fi urmăriți pentru supraviețuire.

Monitorizare supraviețuire

20 După ce pacienții vor întrerupe tratamentul studiului, vor fi contactați la aproximativ fiecare 3 luni pentru a colecta date de supraviețuire timp de până la 1 an de la momentul ultimului pacient înrolat.

Sfârșitul studiului

Sfârșitul studiului (ultima vizită a ultimului pacient) este definit ca fiind momentul în care toți pacienții fie au finalizat urmărirea supraviețuirii timp de 1 an, fie au murit, au întrerupt studiul, au fost pierduți la urmărire sau și-au retras consimțământul înainte de finalizarea perioadei de urmărire de 1 an.

25 Metode statistice

Analizele statistice vor fi în principal descriptive. Datele studiului vor fi rezumate în ceea ce privește dispoziția, caracteristicile demografice și de bază, siguranța, parametrii de siguranță, PK, PD și activitatea clinică. Datele categoriale vor fi rezumate prin distribuții de frecvență (numărul și procente de pacienți), iar datele continue vor fi rezumate prin statistici descriptive (medie, deviație standard, mediană, minim și maxim). Toate datele vor fi prezentate în liste pe pacienți. Toate rezumatele, listele, figurile și analizele vor fi realizate pe nivel de doză/plan de tratament.

30 Datele studiului vor fi analizate și raportate în raportul primar al studiului clinic (CSR) pe baza datelor tuturor pacienților până în momentul în care toți pacienții au finalizat terapia de inducție și terapia de consolidare, dacă este cazul sau au întrerupt tratamentul studiului. Orice date suplimentare pentru pacienții care continuă să primească tratamentul de studiu sau care sunt în urmărire pentru supraviețuire după data limită de transmitere a datelor pentru CSR-ul primar vor fi raportate după ce toți pacienții au întrerupt studiul.

40 Siguranța va fi evaluată prin incidența reacțiilor adverse, gravitatea și tipul de reacții adverse, precum și prin semnele vitale ale pacientului, scorurile de performanță ECOG, rezultatele de laborator clinic, ECG și datele LVEF, expunerea la medicament și modificările. Siguranța va fi rezumată cu ajutorul statisticilor descriptive în funcție de nivelul/schema de doză și total.

45 Se vor utiliza statistici descriptive pentru a rezuma parametrii PK pentru fiecare nivel de doză și, dacă este cazul, pentru întreaga populație. Relațiile dintre doză și atât concentrația maximă (C_{max}), cât și aria de sub curba concentrației în timp (ASC) vor fi explorate grafic pentru a verifica proporționalitatea cu doza.

Statisticile descriptive vor fi utilizate pentru a rezuma parametrii PD ai inhibiției 2-HG pentru fiecare cohortă de doze și, dacă este cazul, pentru întreaga populație. Se va evalua relația PK/PD a COMPUSULUI 1 sau COMPUSULUI 2 și inhibiția 2-HG.

50 Răspunsul la tratament va fi evaluat de către investigatorii de la fața locului folosind criteriile IWG pentru LMA. Răspunsul obiectiv este definit ca incluzând toate răspunsurile de CR, CRi (include CRp), PR și MLFS. Răspunsurile la fiecare punct de timp și cel mai bun răspuns vor fi enumerate pentru fiecare pacient; se va rezuma cea mai bună rată de răspuns global și ORR și se vor calcula intervalele de încredere (IC) bilaterale de 95% privind ratele de răspuns. Timpul până la răspuns/remisiune va fi, de asemenea, enumerat și rezumat, dacă este cazul.

55 Rezultatele în timp până la eveniment, inclusiv DOR, EFS și OS, vor fi evaluate folosind metodele Kaplan-Meier, dacă este cazul. Dacă este cazul, se vor produce estimări mediane, la 3 luni, la 6 luni și la 1 an cu IC de 95% asociate.

În anumite exemple de realizare, pacienții cu LMA tratați cu COMPUSUL 1 și cu terapia de inducție și consolidare a LMA, de exemplu, în cadrul protocolului clinic prevăzut în prezentul document,

vor prezenta un răspuns la tratament. În anumite exemple de realizare, răspunsul la tratament este un răspuns complet (CR), o stare morfologică fără leucemie (MLFS), o remisiune morfologică completă cu recuperare incompletă a neutrofilelor (CRi), o remisiune morfologică completă cu recuperare incompletă a trombocitelor (CRp) sau o remisiune parțială (PR), conform criteriilor de răspuns la LMA modificate de IWG (Cheson și colaboratorii J Clin Oncol 2003;21(24):4642-9). În unele exemple de realizare, răspunsul la tratament este o îmbunătățire hematologică. În anumite exemple de realizare, pacienții cu LMA tratați cu COMPUSUL 1 și cu terapia de inducție și de consolidare a LMA în metodele prevăzute în prezenta documentație vor prezenta o îmbunătățire a supraviețuirii fără evenimente (EFS), a duratei răspunsului (DOR), a timpului până la răspuns (TTR) și/sau a supraviețuirii globale (OS).

După ce am descris astfel mai multe aspecte ale mai multor exemple de realizare, se apreciază că cei pricepuți în domeniu vor găsi cu ușurință diverse modificări și îmbunătățiri. Astfel de modificări, modificări și îmbunătățiri sunt destinate să facă parte din această dezvăluire.

În consecință, descrierea și desenele de mai sus sunt prezentate doar cu titlu de exemplu.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

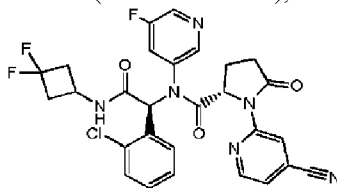
- WO-A2-2012/078288
- ERICA HANSEN ET AL: "AG-120, an Oral, Selective, First-in-Class, Potent Inhibitor of Mutant IDH1, Reduces Intracellular 2HG and Induces Cellular Differentiation in TF-1 R132H Cells and Primary Human IDH1 Mutant AML Patient Samples Treated Ex Vivo", BLOOD, vol. 124, no. 21, 4 December 2014 (2014-12-04), page 3734, XP055342511, US ISSN: 0006-4971
- MIYAWAKI SHUICHI ET AL: "Long-Term Follow-up of the Randomized JALSG AML 201 Study Comparing High Dose Ara-C Therapy with Conventional Consolidation Therapy in Adult Acute Myeloid Leukemia (AML) | Blood Journal", BLOOD, vol. 112, no. 11, 16 November 2008 (2008-11-16), XP055335013,
- US-A1- 2013 190 249
- M. LAZZARINO ET AL: "Mitoxantrone and etoposide: An effective regimen for refractory or relapsed acute myelogenous leukemia", EUROPEAN JOURNAL OF HAEMATOLOGY., vol. 43, no. 5, 1 November 1989 (1989-11-01), pages 411-416, XP055587255, DK ISSN: 0902-4441, DOI: 10.1111/j.1600-0609.1989.tb00328.x
- US-A1- 2014 187 435
- DOHNER et al.: "Acute Myeloid Leukemia", N Engl J Med, vol. 373, 17 September 2015 (2015-09-17), pages 1136-52, XP009509723,
- RAMOS et al.: "Current Approaches in the Treatment of Relapsed and Refractory Acute Myeloid Leukemia", J Clin Med., vol. 4, no. 4, April 2015 (2015-04), pages 665-695, XP055376100,

(57) Revendicări:

1. Inhibitor mutant al izocitrat dehidrogenazei 1 (IDH1) pentru utilizare într-o metodă de tratare a leucemiei mielogene acute (LMA), care conține administrarea la un subiect a unei cantități eficiente din punct de vedere terapeutic dintr-un inhibitor al izocitrat dehidrogenazei 1 (IDH1) și

a) un regim de terapie de inducție care constă într-o combinație de citarabină și daunorubicină sau o combinație de citarabină și idarubicină; și

b) un regim de terapie de consolidare constând în citarabină; în care inhibitorul IDH1 mutant este (S)-N-((S)-1-(2-clorofenil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1-(4-cianopiridin-2-il)-N-(5-fluoropiridin-3-il)-5-oxopirolidin-2-carboxamida (COMPUSUL 2), având următoarea formulă:



sau o sare, un solvat, un tautomer, un tautomer, un stereoizomer, un izotopolog sau un polimorf ai acestuia, acceptabili din punct de vedere farmaceutic și se administrează atât cu terapia de inducție, cât și cu terapia de consolidare și în care LMA este **caracterizată prin prezența unei** alele mutante a IDH1.

2. Inhibitor al izocitrat dehidrogenazei 1 (IDH1) pentru utilizare într-o metodă conform revendicării 1, în care doza de citarabină utilizată ca terapie de inducție este cuprinsă între aproximativ 100 mg/m²/zi și aproximativ 500 mg/m²/zi.

3. Inhibitor al izocitrat dehidrogenazei 1 (IDH1) pentru utilizare într-o metodă conform revendicării 2, în

care doza de citarabină este cuprinsă între aproximativ 150 mg/m²/zi și aproximativ 300 mg/m²/zi, de preferință în care doza de citarabină este de aproximativ 200 mg/m²/zi.

4. Inhibitor al izocitrat dehidrogenazei 1 (IDH1) pentru utilizare într-o metodă conform revendicării 1, în care doza de citarabină utilizată ca terapie de consolidare este cuprinsă între aproximativ 1 g/m²/zi și aproximativ 10 g/m²/zi, de preferință

în care doza de citarabină este cuprinsă între aproximativ 1 g/m²/zi și aproximativ 5 g/m²/zi, mai ales în care doza de citarabină este de 1 g/m²/zi sau de 1,5 g/m²/zi sau de 2 g/m²/zi sau de 3 g/m²/zi.

5. Inhibitor al izocitrat dehidrogenazei 1 (IDH1) pentru utilizare într-o metodă conform revendicării 1, în care daunorubicina se administrează într-o doză cuprinsă între aproximativ 10 mg/m²/zi și aproximativ 300 mg/m²/zi, de preferință

în care daunorubicina se administrează într-o doză cuprinsă între aproximativ 30 mg/m²/zi și aproximativ 150 mg/m²/zi, mai preferabil

în care daunorubicina se administrează într-o doză de aproximativ 60 mg/m²/zi.

6. Inhibitor al izocitrat dehidrogenazei 1 (IDH1) pentru utilizare într-o metodă conform revendicării 1, în care idarubicina se administrează într-o doză cuprinsă între aproximativ 1 mg/m²/zi și aproximativ 25 mg/m²/zi, de preferință

în care idarubicina se administrează într-o doză cuprinsă între aproximativ 3 mg/m²/zi și aproximativ 15 mg/m²/zi, mai preferabil

în care idarubicina se administrează într-o doză de aproximativ 12 mg/m²/zi.

7. Inhibitor IDH1 pentru utilizare într-o metodă conform revendicării 1, în care regimul de terapie de inducție constă într-o combinație de citarabină și daunorubicină, în care citarabina se administrează timp de 7 zile și daunorubicina se administrează timp de 3 zile.

8. Inhibitor IDH1 pentru utilizare în metoda conform revendicării 1, în care regimul de terapie de inducție constă într-o combinație de citarabină și idarubicină, în care citarabina se administrează timp de 7 zile, iar idarubicina se administrează timp de 3 zile.

9. Inhibitor IDH1 pentru utilizare într-o metodă conform oricăreia dintre revendicările 1-8, în care doza din COMPUSUL 2 este de aproximativ 20 până la 2000 mg/zi sau

în care doza din COMPUSUL 2 este de aproximativ 50 până la 500 mg/zi sau

în care doza din COMPUSUL 2 este de aproximativ 50 mg/zi sau

în care doza din COMPUSUL 2 este de aproximativ 75 mg/zi sau

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

10. Inhibitor IDH1 pentru utilizare într-o metodă conform oricăreia dintre revendicările 1-8, în care doza din COMPUSUL 2 este de aproximativ 500 mg/zi.

11. Inhibitor IDH1 pentru utilizare într-o metodă conform oricăreia dintre revendicările 1-10, în care LMA este selectată dintre LMA recent diagnosticată, LMA netratată, LMA care apare în urma unui sindrom mielodisplastic, LMA care apare în urma unei tulburări hematologice anterioare și LMA care apare după expunerea la un prejudiciu genotoxic.

FIG. 1

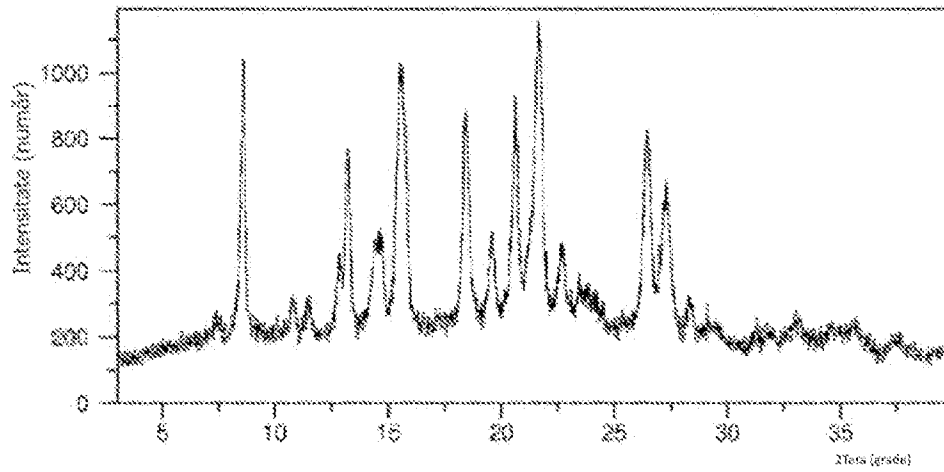


FIG. 2

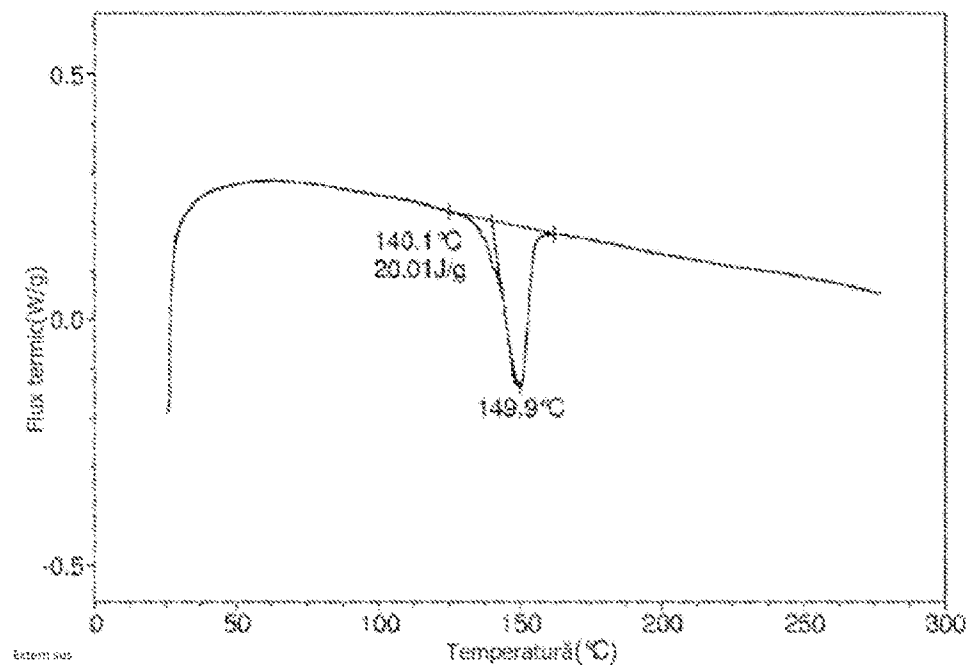


FIG. 3

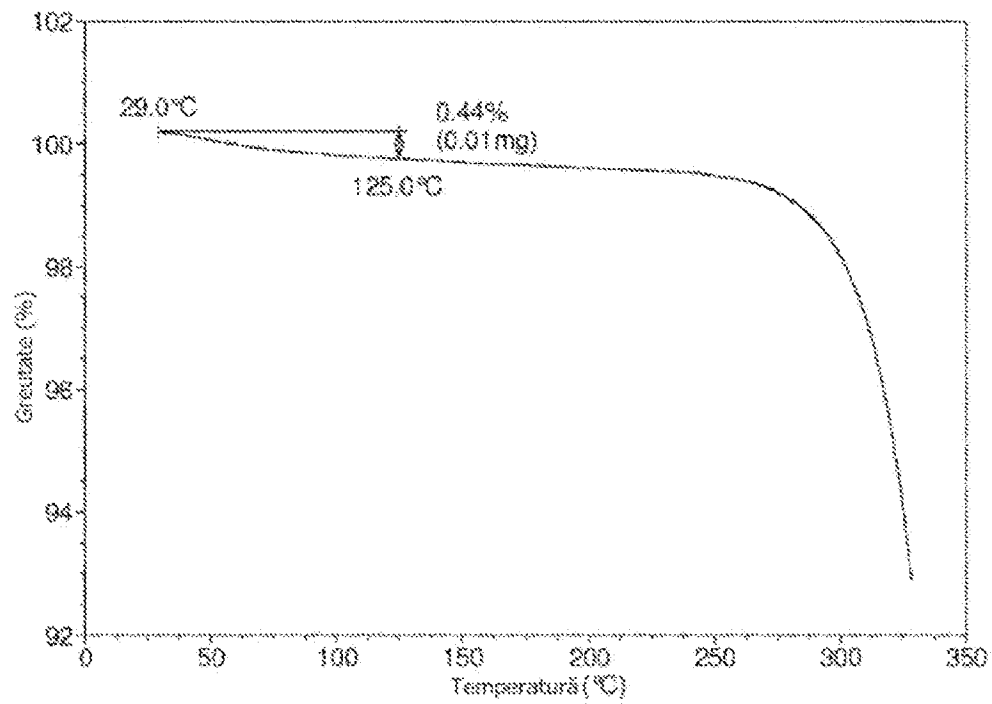


FIG. 4

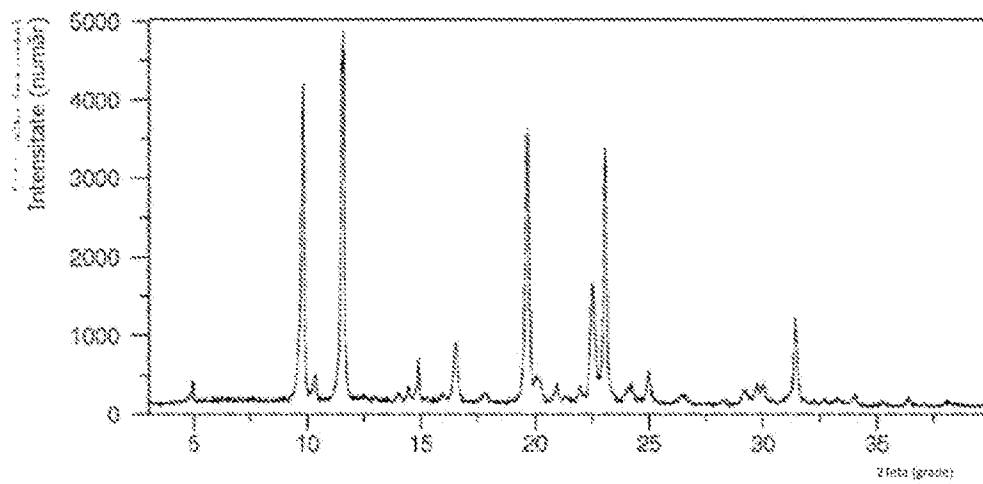


FIG. 5

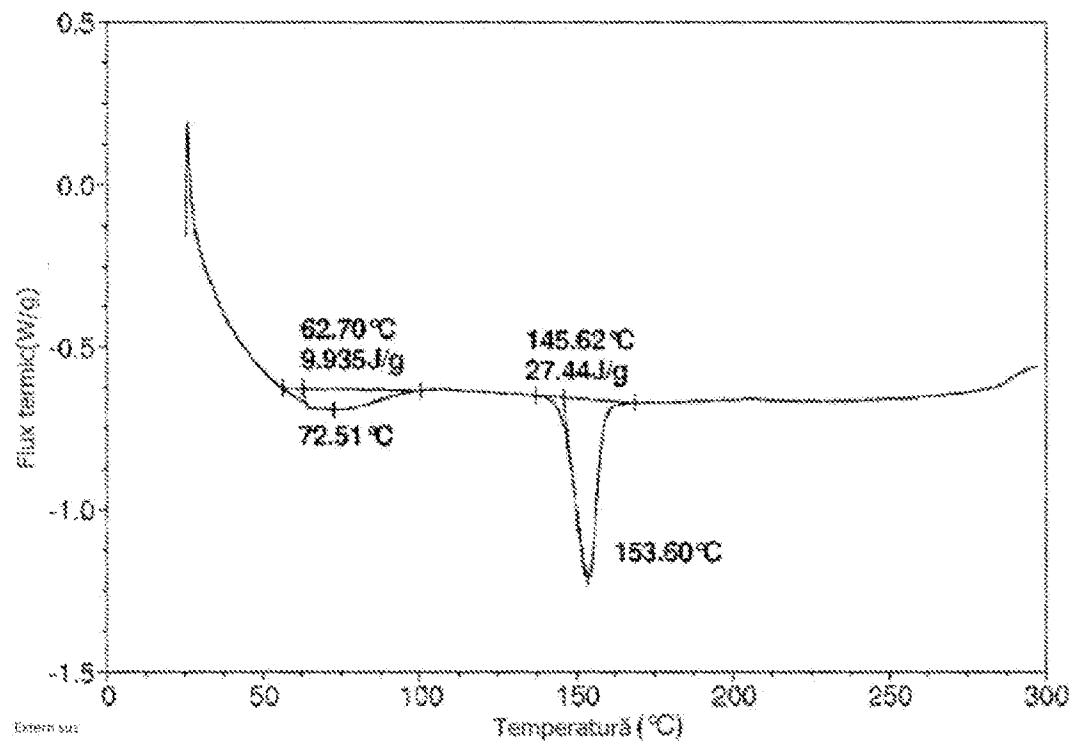


FIG. 6

