(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 044408 (13) B1

# (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
**2023.08.24**

(21) Номер заявки
**201991811**

(22) Дата подачи заявки
**2018.10.24**

(51) Int. Cl. ***A61K 9/48*** (2006.01)
***A61K 31/497*** (2006.01)
***A61K 47/04*** (2006.01)
***A61K 47/38*** (2006.01)
***A61K 47/32*** (2006.01)
***A61P 35/02*** (2006.01)

## (54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ Ph+ ЛЕЙКЕМИИ

(31) **2017137972**
(32) **2017.10.31**
(33) **RU**
(43) **2019.12.30**
(86) **PCT/RU2018/050131**
(87) **WO 2019/088882 2019.05.09**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФЬЮЖН ФАРМА" (RU)**

(72) Изобретатель:
**Чилов Гермес Григорьевич, Новиков Федор Николаевич (RU)**

(74) Представитель:
**Котлов Д.В. (RU)**

(56) US-A1-20140213592
Raymond C Rowe et al. Handbook of Pharmaceutical Excipients, No 6, 2009, p. 917, p. 134,364
Kolotova E.S. et al. PF-114, novyi ingibitor tirozinkinazy Bcr-Abl, snizhaet fosforilirovanie CrkL i vyzyvaet gibel kletok khronicheskogo mieloidnogo leikoza. Klin, onkogematol. 2016, 9(1): p.1

(57) Изобретение относится к области медицины и онкологии, в частности к средству для терапии лейкемий, характеризующихся наличием филадельфийской хромосомы в опухолевых клетках (Ph + лейкемий), приводящей к транскрипции слитного гена BCR/ABL1 и синтезу соответствующего белка Bcr-Abl, а именно к фармацевтической композиции в виде капсул для перорального введения, включающей мономезилат 3-(1,2,4-триазоло[4,3-a]пиридин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-трифторметилфенил)бензамида в качества активного компонента. Изобретение также относится к оптимальному и эффективному способу лечения пациентов с Ph+ лейкемий.

044408 B1

044408 B1

## Область техники

Изобретение касается терапии онкологических заболеваний, в частности терапии лейкемий, характеризующихся наличием филадельфийской хромосомы в опухолевых клетках (Ph+ лейкемий), приводящей к транскрипции слитного гена BCR/ABL1 и синтезу соответствующего белка Bcr-Abl, посредством новой эффективной фармацевтической композиции, а также способа лечения.

## Уровень техники

Bcr-Abl- гибридный белок (англ. fusion protein), продукт слитного гена BCR/ABL1, формирующегося в результате реципрокной транслокации между хромосомами 9 и 22 (филадельфийская хромосома). Bcr-Abl является конститутивно активной тирозинкиназой, ответственной за онкогенную трансформацию клеток (онкобелком). Постоянная активность этой тирозинкиназы делает клетку способной делиться без воздействия факторов роста и вызывает её избыточную пролиферацию. BCR/ABL1 является патогенетический фактором развития так называемых Ph+ лейкемий (Ph-позитивных лейкемий), к которым относится подавляющее количества случаев хронического миелолейкоза и 20-50 % случаев острого В-лимфобластного лейкоза взрослых.

Ингибирование киназной активности гибридного белка Bcr-Abl является перспективной стратегией борьбы с различными онкологическими заболеваниями, в частности с Ph+ лейкемиями. Среди одобренных средств для терапии Ph+ лейкемий можно выделить такие ингибиторы Abl киназы как иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб, понатиниб.

Ранее в патенте RU 2477723 были описаны производные 1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридина и, в частности, 3-(1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-трифторметил-фенил)бензамид, обладающие эффективностью и селективностью в ингибировании активности Abl-киназы и ее мутантных форм, а также других терапевтически значимых киназ. В публикации (Mian et al., PF-114, a potent and selective inhibitor of native and mutated BCR/ABL is active against Philadelphia chromosome-positive (Ph+) leukemias harboring the T315I mutation, Leukemia. 2015, 29(5), 1104-1114) описана эффективность 3-(1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-трифторметилфенил)бензамида в in vitro и in vivo моделях Ph+ лейкемий. В патентной заявке RU 2016114904 описан лекарственный кандидат мономезилат 3-(1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-трифторметилфенил)бензамида, метод его получения и применение для лечения онкологических заболеваний.

Однако приемлемая лекарственная форма для указанного соединения, дозировки, а также терапевтически эффективные дозы и режим введения не были разработаны. Известно, что большинство лекарственных средств доходит до потребителя в готовом к употреблению виде или в виде так называемого лекарственного препарата. Под готовым лекарственным средством подразумевается комплекс, состоящий из самого лекарственного средства и вспомогательных веществ в виде определенной формы или агрегатного состояния. Очень часто лекарственная форма определяет не только удобство применения лекарственного средства, но также и другие характеристики эффективности лекарственного средства, такие как биодоступность, продолжительность действия и другие.

## Раскрытие изобретения

Задачей настоящего изобретения являются разработка лекарственного средства, включающего мономезилат 3-(1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-трифторметилфенил)бензамида (далее соединение I); разработка оптимальных и эффективных дозировок и доз, а также способа лечения Ph+ лейкемий (Ph-позитивных лейкемий) у субъекта.

Техническим результатом настоящего изобретения является разработка новой эффективной фармацевтической композиции, включающей соединение I, характеризующейся оптимальными характеристиками стабильности, совместимости компонентов, воспроизводимости процесса производства данной композиции, а также обеспечивающей эффективную и необходимую концентрацию активного компонента, а именно соединения I, в крови и органах кроветворения пациентов с Ph+ лейкемией. Кроме того, композиция по изобретению позволяет обеспечить оптимальную с точки зрения удобства дозирования дозировку в одной единице лекарственного средства (капсуле), а именно позволяет обеспечить эффективное и безопасное дозирование лекарственного средства (например, один раз в день).

Техническим результатом настоящего изобретения также является разработка оптимального и эффективного способа лечения Ph+ лейкемии у субъекта посредством введения фармацевтической композиции по изобретению. Способ лечения по изобретению позволяет поддерживать среднесуточную, а также минимальную концентрацию соединения I в крови субъекта на уровне, достаточном для ингибирования Abl киназы и ее возможных мутантных форм (ассоциированных с Ph+ лейкемией), а также способ по изобретению обеспечивает длительный период полувыведения препарата. При этом максимальная концентрация соединения I, достигаемая в результате реализации способа по изобретению, лишь ненамного превышает среднесуточную концентрацию препарата, что нивелирует риски возникновения возможных побочных эффектов.

Указанный технический результат достигается посредством разработки и создания фармацевтической композиции в виде капсул для лечения Ph+ лейкемии, характеризующаяся следующим составом и соотношением компонентов, мас.%:

| | |
|---|---|
| активный компонент: | |
| мономезилат 3-(1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-трифторметилфенил)бензамида | 25-50%; |
| вспомогательные компоненты: | |
| моногидрат лактозы | 25-60%; |
| кросповидон | 1,5-4%; |
| коллоидный диоксид кремния | 0,2%-1%; |
| стеарат магния | 0,2%-1%; |
| микрокристаллическая целлюлоза | 0-30%. |

В частных вариантах воплощения изобретения капсула представляет собой твердую желатиновую капсулу.

В частных вариантах воплощения изобретения фармацевтическая композиция характеризуется следующим составом и соотношением компонентов:

| | **мг/капсула** |
|---|---|
| активный компонент: | |
| мономезилат 3-(1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-трифторметилфенил)бензамида | 100.0; |
| вспомогательные компоненты: | |
| моногидрат лактозы | 140.0; |
| кросповидон | 7.50; |
| коллоидный диоксид кремния | 1.25; |
| стеарат магния | 1.25; |

причем масса активного компонента указана в пересчете на свободное основание.

В частных вариантах воплощения изобретения характеризуется следующим составом и соотношением компонентов:

| | **мг/капсула** |
|---|---|
| активный компонент: | |
| мономезилат 3-(1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-трифторметилфенил)бензамид | 100.0 |
| вспомогательные компоненты: | |
| моногидрат лактозы | 155.0 |
| микрокристаллическая целлюлоза | 60.0 |
| кросповидон | 7.5 |
| коллоидный диоксид кремния | 1.25 |
| стеарат магния | 1.25, |

причем масса активного компонента указана в пересчете на свободное основание.

В частных вариантах воплощения изобретения фармацевтическая композиция содержит дозировку активного компонента равную 100 мг в пересчете на свободное основание.

Технический результат также достигается посредством осуществления способа лечения Ph+ лейкемии у субъекта, включающий пероральное введение композиции по изобретению ежедневно один раз в сутки.

В частных вариантах воплощения изобретения активный компонент в композиции по изобретению вводится в суточной терапевтически эффективной дозе от 200 до 600 мг в пересчете на свободное основание.

В частных вариантах воплощения изобретения суточная терапевтически эффективная доза активного компонента в композиции по изобретению составляет 200 мг.

В частных вариантах воплощения изобретения суточная терапевтически эффективная доза активного компонента в композиции по изобретению составляет 300 мг.

В частных вариантах воплощения изобретения суточная терапевтически эффективная доза активно-

го компонента в композиции по изобретению составляет 400 мг.

В частных вариантах воплощения изобретения суточная терапевтически эффективная доза активного компонента в композиции по изобретению составляет 500 мг.

В частных вариантах воплощения изобретения суточная терапевтически эффективная доза активного компонента в композиции по изобретению составляет 600 мг.

В частных вариантах воплощения изобретения субъект представляет собой человека.

В частных вариантах воплощения изобретения Ph+ лейкемия представляет собой хронический миелолейкоз или Ph+ острый лимфобластный лейкоз.

Изобретение также включает применение композиций по изобретению для лечения Ph+ лейкемии у субъекта.

Изобретение также включает получение композиций по изобретению.

**Определение и термины**

Под термином "дозировка" в данном документе понимается содержание действующего (активного) вещества в количественном выражении на единицу объема или единицу массы в соответствии с лекарственной формой, а именно единичное количество активного компонента в одной единице лекарственной формы, например в капсуле.

Под термином "доза" в данном документе понимается количество действующего (активного) вещества, который вводят пациенту, нуждающегося в соответствующем лечении для получения терапевтического эффекта.

Следует понимать, что в настоящем документе понимаются такие варианты композиций, сумма мас.% компонентов которых равна 100 %.

**Подробное раскрытие изобретения**

Возможность объективного проявления технического результата при использовании изобретения подтверждена достоверными данными, приведенными в примерах, содержащих сведения экспериментального характера. Следует понимать, что эти и все приведенные в материалах изобретения примеры не являются ограничивающими и приведены только для иллюстрации настоящего изобретения.

Получение композиций по изобретению.

Создание и разработка оптимальной и подходящей лекарственной формы для соответствующего фармакологически активного вещества является результатом долгих, сложных и кропотливых исследований, результат которых можно предполагать, но который не является очевидным и ожидаемым для специалистов. Разработка оптимальной и подходящей лекарственной формы является важным этапом в доклинической фазе разработки лекарственного препарата.

Возможность осуществления данного изобретения может быть иллюстрирована на следующих примерах фармацевтических композиций, которые, однако, не ограничивают объем притязаний.

Фармацевтические композиции по изобретению могут быть произведены в промышленных условиях методом прямого наполнения или сухой грануляции, обеспечивая воспроизводимые показатели наполнения капсул. Указанные композиции стабильны при хранении при комнатной температуре, а также в условиях ускоренного хранения при 40°С; заявленный срок хранения превышает 2 года. Указанные композиции растворяются за 10 мин в условиях фармакопейного теста растворения и этот показатель не изменяется в процессе хранения фармацевтической композиции. Состав композиций по изобретению позволяет обеспечить сыпучесть субстанции и не прилипание субстанции к оборудованию в ходе производственного процесса, а также обеспечивает, в частности, однородность дозирования, за счет того, что композиции с таким составом хорошо насыпаются в капсулы. При изготовлении лекарственных препаратов важно, чтобы лекарственное вещество находилось в форме, удобной для его обработки и обращения с ним. Это важно не только с точки зрения получения коммерчески жизнеспособного производственного процесса, но также с точки зрения последующего производства фармацевтических препаратов, содержащих это активное соединение, и их клинического применения.

Пример 1. Фармацевтическая композиция в виде твердых желатиновых капсул, получаемых методом прямого наполнения.

| Компонент | мг/капсула |
|---|---|
| соединение I | 100.0* |
| моногидрат лактозы | 140.0 |
| кросповидон | 7.50 |
| коллоидный диоксид кремния | 1.25 |
| стеарат магния | 1.25 |

* масса в пересчете на свободное основание

Пример 2. Фармацевтическая композиция в виде твердых желатиновых капсул, получаемых методом сухого гранулирования.

| Компонент | мг/капсула |
|---|---|
| соединение I | 100.0* |
| моногидрат лактозы | 155.0 |
| микрокристаллическая целлюлоза | 60.0 |
| кросповидон | 7,6 |
| коллоидный диоксид кремния | 1.25 |
| стеарат магния | 1.25 |

* масса в пересчете на свободное основание

Фармакокинетика фармацевтической композиции по изобретению.

С целью определения адекватности режима применения лекарственного средства по изобретению исследовалась его фармакокинетика. Пациентам с Ph+ лейкемией вводили композицию по изобретению, содержащую 100 мг активного компонента, по одной, две, четыре или шесть капсул на прием. Результаты исследования представлены в таблице.

Фармакокинетические параметры соединения I в плазме крови при ежедневном пероральном приеме один раз в день пациентами с Ph+ лейкемией композиции по изобретению

| Доза соединения I*,мг | 100 | 200 | 400 | 600 |
|---|---|---|---|---|
| AUC(24),ч*мкМ | 2,4 | 3,7 | 4,8 | 5,6 |
| <C>**, мкМ | 0,1 | 0,16 | 0,2 | 0.3 |
| Смакс, мкМ | 0,18 | 0,2 | 0,3 | 0,4 |
| Смин, мкМ | 0,02 | 0,06 | 0,06 | 0,08 |
| Тмакс, ч | 3,3 | 3,3 | 4 | 4 |
| T1/2, ч | 16,2 | 25,4 | 16 | 16 |

* масса в пересчете на свободное основание

** среднесуточная концентрация препарата

В результате проведенных исследований было неожиданно обнаружено, что однократный пероральный прием композиции по изобретению в дозах активного компонента 200-600 мг позволяет достигнуть высокого терапевтического эффекта на протяжении суток (период полувыведения препарата у человека составил 16-25 ч). Этот результат оказался неожиданным, поскольку согласно данным доклинического исследования фармакокинетики соединения I данные о периоде полувыведения в крысах (2-4 ч) и собаках (4-7 ч) свидетельствовали в пользу, как минимум, двукратного приема препарата в сутки. Исследование различных доз введения композиции по изобретению показало, что в дозах препарата начиная с 200 мг среднесуточная концентрация препарата превышала 0,1 мкМ, что, по данным публикации (Mian et al., PF-114, a potent and selective inhibitor of native and mutated BCR/ABL is active against Philadelphia chromosome-positive (Ph+) leukemias harboring the T315I mutation, Leukemia. 2015, 29(5), 1104-1114) достаточно для ингибирования пролиферации и проявления цитотоксичности в отношении Ph+ опухолевых клеток, содержащих как нативную форму Abl, так и мутантные формы, включая вариант Abl T315I, резистентный к подавляющему большинству известных ингибиторов Abl. Другими словами, данные результаты свидетельствуют о том, что способ лечения, включающий введение композиции по изобретению один раз в день и в дозах активного компонента 200-600 мг позволяет достигнуть высокого терапевтического эффекта и одновременно с этим характеризуется высокой безопасностью и благоприятным режимом дозирования.

Исследование безопасности и эффективности у пациентов с Ph+ лейкемиями.

В ходе клинического исследования фармацевтической композиции по изобретению в форме твердых желатиновых капсул у пациентов с Ph+ лейкемией изучалась безопасность и эффективность различных доз препарата при ежедневном приеме, перорально один раз в день. Для определения максимально переносимой дозы препарата исследовалась доза, при которой вероятность развития дозолимитирующей токсичности в течение первых 28 дней лечения составляла бы не менее одной трети. Дозолимитирующая токсичность была определена как токсичность, характеризующаяся одним из следующих признаков:

нарушения функций печени 3-й (третьей) степени тяжести, продолжающиеся более 14 дней после отмены приема фармацевтической композиции по изобретению или нарушение функций печени 4-й (четвертой) степени тяжести;

тошнота, рвота, диарея, нарушения концентрации электролитов в крови 3-й (третьей) и более высокой степени тяжести, продолжающиеся более 3 дней, несмотря на адекватную поддерживающую терапию;

другие негематологические нежелательные явления 3-й (третьей) степени тяжести и выше;

пропуск более 25% от назначенной дозы препарата в связи с развитием нежелательных явлений;

развитие фебрильной нейтропении степени 3 или выше;

для пациентов с хроническим миелолейкозом в хронической фазе нейтропения или тромбоцитопе-

ния 3-й (третьей) степени тяжести и выше, продолжающиеся не менее 2-х недель после отмены препарата (в случае, если первый день возникновения продолжающейся нейтропении или тромбоцитопении 3-й (третьей) степени тяжести и выше имел место во время первого цикла терапии);

для пациентов с хроническим миелолейкозом в фазе акселерации нейтропения или тромбоцитопения 3-й (третьей) степени тяжести и выше, продолжающиеся не менее 2-х недель после отмены препарата при отсутствии лейкемии, определяемом, как наличие, по меньшей мере, полного цитогенетического ответа (в случае, если первый день возникновения продолжающейся нейтропении или тромбоцитопении 3-й (третьей) степени тяжести и выше имел место во время первого цикла терапии).

При исследовании препарата в дозе 300 мг и менее дозолимитирующей токсичности не наблюдалось. При исследовании доз 400 и 500 мг был зарегистрирован один случай дозолимитирующей токсичности - кожная сыпь 3-й степени (при дозе 400 мг), которая относится к негематологическим нежелательным явлениям 3-й (третьей) степени тяжести и выше. Вероятность возникновения этой токсичности составила менее одной трети. Доза 600 мг составила максимально переносимую дозу; при этом дозолимитирующей токсичностью была кожная сыпь.

Эффективность препарата оценивалась по показателям достижения полного гематологического ответа, цитогенетичского ответа, молекулярного ответа. Препарат демонстрировал эффективность в дозах, начиная с 200 и до 600 мг. Было отмечено, что вероятность проявления эффективности зависела от дозы препарата, а также от фазы заболевания (хроническая фаза заболевания, фаза акселерации или бластного криза), предлеченности пациента (резистентности или непереносимости предыдущих линий терапии), дополнительных мутаций в гене BCR/ABL1, а также дополнительных хромосомных аберраций (в дополнение к транслокации t(9;22)). В силу большого количества факторов, влияющих на исход терапии, были сделаны следующие общие выводы относительно дозирования препарата для лечения конкретного пациента:

пациентам с хроническим миелолейкозом в фазе акселерации или бластного криза, или с Ph+ острым лимфобластным лейкозом может быть рекомендовано лечение в максимально переносимой дозе 600 мг, или близкой дозе, например 500 мг, поскольку цель лечения - достичь в короткие сроки ремиссии для проведения трансплантации костного мозга;

пациентам с хроническим миелолейкозом в хронической фазе заболевания с резистентностью или непереносимостью по отношению к одной или нескольким предыдущим линиям терапии их заболевания может быть рекомендовано лечение в дозе 400 или 300 мг;

пациентам с хроническим миелолейкозом в хронической фазе заболевания, не получавшим предыдущей терапии или пациентам с резистентностью или непереносимостью к иматинибу, может быть рекомендовано лечение в дозе 200 мг.

Прием дневной дозы препарата в форме твердых желатиновых капсул 100 мг.

Прием дневной дозы лекарственного средства по изобретению на основе соединения I в интервале 200-600 мг может быть оптимально осуществлен при помощи описанной выше дозировки препарата в форме твердых желатиновых капсул по 100 мг активного компонента. Дозировка 100 мг позволяет выбрать любую из описанных выше терапевтических доз 200, 300, 400, 500 или 600 мг. При этом пациент принимает от 2 до 6 капсул, что удобно с практической точки зрения, а также позволяет минимизировать ошибки дозирования. В случае более высокой дозировки невозможно было бы набрать все из перечисленных терапевтических доз. В случае более низкой дозировки пациенты пришлось бы принимать большее количество капсул, что было бы менее удобно и повышало бы вероятность ошибки дозирования.

Несмотря на то, что изобретение описано со ссылкой на раскрываемые варианты воплощения, для специалистов в данной области должно быть очевидно, что конкретные подробно описанные эксперименты приведены лишь в целях иллюстрирования настоящего изобретения, и их не следует рассматривать как каким-либо образом ограничивающие объем изобретения. Должно быть понятно, что возможно осуществление различных модификаций без отступления от сути настоящего изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение фармацевтической композиции в виде капсул для лечения Ph+ лейкемии, характеризующейся следующим составом и соотношением компонентов, мас.%:

активный компонент:

мономезилат 3-(1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-трифторметилфенил)бензамида 25-50%;

вспомогательные компоненты:

моногидрат лактозы 25-60%;

кросповидон 1,5-4%;

коллоидный диоксид кремния 0,2-1%;

стеарат магния 0,2-1%;

микрокристаллическая целлюлоза не более 30%,

перорально посредством введения один раз в сутки в терапевтически эффективной дозе 200-600 мг

мономезилат 3-(1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-трифторметилфенил)бензамида в пересчете на свободное основание.

2. Применение по п.1, в котором капсула представляет собой твердую желатиновую капсулу.

3. Применение по п.1, в котором фармацевтическая композиция характеризуется следующим составом, мг/капсула:

активный компонент:

мономезилат 3-(1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-трифторметилфенил)бензамида 100,0;

вспомогательные компоненты:

моногидрат лактозы 140,0;

кросповидон 7,50;

коллоидный диоксид кремния 1,25;

стеарат магния 1,25;

причем масса активного компонента указана в пересчете на свободное основание.

4. Применение по п.1, в котором фармацевтическая композиция характеризуется следующим составом, мг/капсула:

активный компонент:

мономезилат 3-(1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-трифторметилфенил)бензамид 100,0;

вспомогательные компоненты:

моногидрат лактозы 155,0;

микрокристаллическая целлюлоза 60,0;

кросповидон 7,5;

коллоидный диоксид кремния 1,25;

стеарат магния 1,25;

причем масса активного компонента указана в пересчете на свободное основание.

5. Применение по п.1, в котором одна капсула содержит количество активного компонента, равное 100 мг в пересчете на свободное основание.

6. Способ лечения Ph+ лейкемии у субъекта, включающий пероральное введение ежедневно один раз в сутки 200-600 мг мономезилат 3-(1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-трифторметилфенил)бензамида в пересчете на свободное основание в составе фармацевтической композиции в виде капсул, характеризующейся следующим составом, мас.%:

активный компонент:

мономезилат 3-(1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-трифторметилфенил)бензамида 25-50%;

вспомогательные компоненты:

моногидрат лактозы 25-60%;

кросповидон 1,5-4%;

коллоидный диоксид кремния 0,2-1%;

стеарат магния 0,2-1%;

микрокристаллическая целлюлоза не более 30%.

7. Способ по п.6, в котором капсула представляет собой твердую желатиновую капсулу.

8. Способ по п.6, в котором фармацевтическая композиция характеризуется следующим составом, мг/капсула:

активный компонент:

мономезилат 3-(1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-трифторметилфенил)бензамида 100,0;

вспомогательные компоненты:

моногидрат лактозы 140,0;

кросповидон 7,50;

коллоидный диоксид кремния 1,25;

стеарат магния 1,25;

причем масса активного компонента указана в пересчете на свободное основание.

9. Способ по п.6, в котором фармацевтическая композиция характеризуется следующим составом, мг/капсула:

активный компонент:

мономезилат 3-(1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-трифторметилфенил)бензамид 100,0;

вспомогательные компоненты:

моногидрат лактозы 155,0;

микрокристаллическая целлюлоза 60,0;

кросповидон 7,5;

коллоидный диоксид кремния 1,25;

стеарат магния 1,25;

причем масса активного компонента указана в пересчете на свободное основание.

10. Способ по п.6, в котором субъекту ежедневно один раз в сутки вводят 200 мг активного компонента.

11. Способ по п.6, в котором субъекту ежедневно один раз в сутки вводят 300 мг активного компонента.

12. Способ по п.6, в котором субъекту ежедневно один раз в сутки вводят 400 мг активного компонента.

13. Способ по п.6, в котором субъекту ежедневно один раз в сутки вводят 500 мг активного компонента.

14. Способ по п.6, в котором субъекту ежедневно один раз в сутки вводят 600 мг активного компонента.

15. Способ по п.6, в котором субъект представляет собой человека.

16. Способ по п.6, в котором Ph+ лейкемия представляет собой хронический миелолейкоз или Ph+ острый лимфобластный лейкоз.

Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2