

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 039829

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.03.17

(21) Номер заявки
201890957

(22) Дата подачи заявки
2016.10.14

(51) Int. Cl. A61K 31/4439 (2006.01)
C07H 19/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

(31) 62/242,282

(32) 2015.10.15

(33) US

(43) 2018.09.28

(86) PCT/US2016/057042

(87) WO 2017/066571 2017.04.20

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АДЖИОС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК.; СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН
(US)

(72) Изобретатель:
Агреста Сэмюэл В., Висванадхан
Кришнан, Димартино Йорге, Чопра
Вивек Сародж Кумар, Макбет Кайл
Дж., Найт Роберт Дуглас, Кенвин
Лори, Сюй Цян (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A1-20130190249

IM et al. 'DNMT3A and IDH mutations in acute
myeloid leukemia and other myeloid malignancies:
associations with prognosis and potential treatment
strategies', Leukemia, 2014, Vol. 28, pp. 1774-1783,
abstract; pg 1779, col. 2, para 3

US-A1-20090286752

US-A1-20140094503

WO-A1-2015138839

(57) Предоставляются способы и композиции для лечения рака у пациентов, имеющих IDH1 мутацию, с использованием комбинации ингибитора мутантного фермента IDH1 и деметилирующего ДНК средства.

B1

039829

039829

B1

Заявление об установлении приоритета

Настоящая заявка испрашивает приоритет из заявки U.S.S.N. 62/242282, поданной 15 октября 2015 г., которая включена в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте.

Область, к которой относится изобретение

В настоящей заявке представлены комбинированные терапии для лечения гематологических злокачественных опухолей и солидных опухолей. В одном варианте осуществления терапии включают лечение ингибитором IDH1 и деметилирующим ДНК средством.

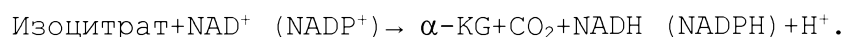
Предпосылки создания изобретения

Изоцитратдегидрогеназы (IDHs) катализируют окислительное декарбоксилирование изоцитрата в 2-оксоглутарат (т.е. α -кетоглутарат). Эти ферменты относятся к двум разным подклассам, один из которых использует NAD(+) в качестве акцептора электронов, а другой NADP(+). Были сообщения о пяти изоцитратдегидрогеназах: три NAD(+)-зависимые изоцитратдегидрогеназы, которые локализованы в митохондриальном матриксе, и две NADP(+)-зависимые изоцитратдегидрогеназы, одна из которых является митохондриальной, а другая преимущественно цитозольной. Каждый NADP(+)-зависимый изофермент является гомодимером.

IDH1 (изоцитратдегидрогеназа 1 (NADP+), цитозольная) также известна как IDH; IDP; IDCD; IDPC или PICD. Белок, кодируемый этим геном, представляет собой NADP(+)-зависимую изоцитратдегидрогеназу, обнаруженную в цитоплазме и пероксисомах. Она содержит PTS-1 пероксисомальную направляющую сигнальную последовательность. Присутствие этого фермента в пероксисомах предполагает роли в регенерации NADPH для интрапероксисомальных восстановлений, таких как преобразование 2,4-диеноил-CoAs в 3-еноил-CoAs, а также в пероксисомальных реакциях, которые потребляют 2-оксоглутарат, а именно, в α -гидроксилировании фитановой кислоты. Цитоплазматический фермент играет существенную роль в продукции цитоплазматического NADPH.

Ген IDH1 человека кодирует белок, состоящий из 414 аминокислот. Нуклеотидную и аминокислотную последовательности для человеческого IDH1 можно найти в GenBank под номером NM_005896.2 и NP_005887.2 соответственно. Нуклеотидная и аминокислотная последовательности для IDH1 также описаны, например, в Nekrutenko et al., Mol. Biol. Evol. 15: 1674-1684 (1998); Geisbrecht et al., J. Biol. Chem. 274:30527-30533 (1999); Wiemann et al., Genome Res. 11:422-435 (2001); The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127 (2004); Lubec et al., Submitted (DEC-2008) to UniProtKB; Kullmann et al., Submitted (JUN-1996) to the EMBL/GenBank/DB J. databases; и Sjoebloom et al., Science 314:268-274 (2006).

Немутантный, например, дикого типа IDH1 катализирует окислительное декарбоксилирование изоцитрата в α -кетоглутарат с восстановлением, таким образом, NAD⁺ (NADP⁺) до NADH (NADPH), например, в прямой реакции



Было обнаружено, что мутации IDH1, присутствующие в некоторых раковых клетках, приводят к новой способности фермента катализировать NADH-зависимое восстановление α -кетоглутарата в R(-)-2-гидроксиглутарат (2HG). Считается, что продукция 2HG способствует образованию и прогрессированию рака (Dang, L. et al., Nature 2009, 462:739-44).

Разработка селективных ингибиторов IDH1 мутантного фермента обеспечила возможность терапевтической пользы для AML пациентов, имеющих IDH1 мутацию. Это привело к успешным ответам в клинике с уменьшенной популяцией бластов и благоприятным эффектом на дифференцированные функциональные клетки крови. Однако генетическая нагрузка присутствует у пациентов даже с хорошим общим ответом. Поэтому существует потребность в улучшенных терапиях для лечения острого миелоидного лейкоза с IDH1 мутациями.

Сущность изобретения

В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлены способы лечения гематологических злокачественных опухолей путем введения субъекту комбинации ингибитора мутантного IDH1 и деметилирующего ДНК средства. В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное заболевание представляет собой прогрессирующее гематологическое злокачественное заболевание.

В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлен способ лечения гематологических злокачественных опухолей, таких как острый миелогенный лейкоз (AML), миелодиспластический синдром (MDS), миелопролиферативные опухоли (MPN), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), В-клеточные острые лимфобластные лейкозы (B-ALL) или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), каждая из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля IDH1, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества (S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролин-2-карбоксамида или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, стереоизомера, изотополога, пролекарства или полиморфа (соединение 2) и деметилирующего ДНК средства. В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное заболевание представляет собой прогрессирующее гематологическое злокачественное заболевание.

В одном варианте осуществления деметилирующее ДНК средство представляет собой цитидиновый

аналог.

В одном варианте осуществления цитидиновые аналоги, полезные в способах, представленных в настоящей заявке, включают, но не ограничиваются этим, 5-азацитидин (азацитидин), 5-азадезоксцитидин (децитабин), цитарабин, псевдоизоцитидин, гемцитабин, зебуларин, FCdR, эмтрива, 5,6-дигидро-5-азацитидин и прокаин. В одном варианте осуществления цитидиновый аналог представляет собой децитабин или азацитидин. В одном варианте осуществления цитидиновый аналог представляет собой азацитидин.

В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлен способ лечения гематологических злокачественных опухолей, таких как острый миелогенный лейкоз (AML), миелодиспластический синдром (MDS), миелопролиферативные опухоли (MPN), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), В-клеточные острые лимфобластные лейкозы (B-ALL) или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), каждая из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля IDH1, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения 2 и азацитидина. В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное заболевание представляет собой прогрессирующее гематологическое злокачественное заболевание.

В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлен способ лечения гематологических злокачественных опухолей, таких как острый миелогенный лейкоз (AML), миелодиспластический синдром (MDS), миелопролиферативные опухоли (MPN), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), В-клеточные острые лимфобластные лейкозы (B-ALL) или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), каждая из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля IDH1, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения 2 и цитидинового аналога. В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное заболевание представляет собой прогрессирующее гематологическое злокачественное заболевание.

В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлен способ лечения гематологических злокачественных опухолей, таких как острый миелогенный лейкоз (AML), миелодиспластический синдром (MDS), миелопролиферативные опухоли (MPN), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), В-клеточные острые лимфобластные лейкозы (B-ALL) или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), каждая из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля IDH1, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения 2 и азацитидина. В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное заболевание представляет собой прогрессирующее гематологическое злокачественное заболевание.

В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлен способ лечения солидных опухолей, таких как глиома, меланома, хондросаркома, холангиокарцинома (включая внутripеченочную холангиокарциному (IHCC), рак предстательной железы, рак толстой кишки или немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), каждая из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля IDH1, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения 2 и деметилирующего ДНК средства.

В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлен способ лечения солидных опухолей, таких как глиома, меланома, хондросаркома, холангиокарцинома (включая внутripеченочную холангиокарциному (IHCC), рак предстательной железы, рак толстой кишки или немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), каждая из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля IDH1, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения 2 и азацитидина.

В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлен способ лечения солидных опухолей, таких как глиома, меланома, хондросаркома, холангиокарцинома (включая внутripеченочную холангиокарциному (IHCC), рак предстательной железы, рак толстой кишки или немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), каждая из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля IDH1, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения 2 и азацитидина.

В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлена фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения 2 и цитидинового аналога.

В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлена фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения 2 и азацитидина.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1А представляет схему для последовательного лечения комбинацией соединения 2 и азацитидина: 3 дня (QDx3) предварительного лечения азацитидином (AZA), с последующим лечением соединением 2 в течение 7 дней, затем эристропоэтином (ЕРО)+соединением 2 еще в течение 7 дней. Клетки собирали в день 18 и подвергали различным анализам конечных точек для контроля дифференциации и смертности.

Фиг. 1В представляет схему для одновременного лечения комбинацией соединения 2 и азацитидина: лечение в течение 7 дней комбинацией азацитидина и соединения 2, с последующим лечением в течение 7 дней азацитидином, соединением 2 и ЕРО. Клетки собирали в день 14 и подвергали различным

анализам конечных точек для контроля дифференциации и смертности.

Фиг. 2А представляет эффект азацитидина, соединения 2 и одновременно вводимой комбинации азацитидина и соединения 2 на цвет клеточного осадка, где красный цвет указывает на гемоглобинизацию. Азацитидин имеет незначительный или вообще никакого эффекта на цвет клеточного осадка; однако с комбинацией азацитидин+соединение 2 окрашивание/гемоглобинизация было заметно больше, чем только с соединением 2.

Фиг. 2В представляет подобный эффект дифференциации с последовательной схемой введения азацитидина и соединения 2.

Фиг. 2С представляет эффект одновременной и последовательной схем на маркер дифференциации CD235a (гликофорин А). Повышенную CD235a экспрессию наблюдали в клетках, обработанных одновременно используемой комбинацией азацитидин+соединение 2, по сравнению с отдельными средствами.

Фиг. 3А представляет эффект на РНК экспрессию маркера дифференциации HBG с отдельно используемыми средствами азацитидином и соединением 2 и одновременно используемой комбинации азацитидин+соединение 2.

Фиг. 3В представляет эффект на РНК экспрессию маркера дифференциации KLF1 с отдельно используемыми средствами азацитидином и соединением 2 и одновременно используемой комбинации азацитидин+соединение 2.

Фиг. 3С представляет эффект на РНК экспрессию маркера дифференциации HBG с отдельно используемыми средствами AZA и соединением 2 и последовательно используемой комбинации азацитидин+соединение 2.

Фиг. 3D представляет эффект на РНК экспрессию маркера дифференциации KLF1 с отдельно используемыми средствами азацитидином и соединением 2 и одновременно используемой комбинации азацитидин+соединение 2.

Фиг. 4 представляет эффект комбинации азацитидина и соединения 2 на рост и апоптоз TF-1 R132H клеток в реальном времени.

Фиг. 5 представляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму (XPRD) соединения 2 формы 1.

Фиг. 6 представляет полученный методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) профиль соединения 2 формы 1.

Фиг. 7 представляет полученный при помощи термогравиметрического анализа (TGA) профиль соединения 2 формы 1.

Фиг. 8 представляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму (XPRD) соединения 2 формы 2.

Фиг. 9 представляет полученный методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) профиль соединения 2 формы 2.

Фиг. 10 представляет полученный при помощи термогравиметрического анализа (TGA) профиль соединения 2 формы 2.

Подробное описание изобретения

Подробности, касающиеся конструкции и расположения компонентов, описанных далее в описании или проиллюстрированных на чертежах, не следует рассматривать как ограничивающие. Другие варианты осуществления и другие пути осуществления на практике настоящего изобретения включены явным образом. Также фразеология и терминология, используемые в настоящей заявке, предназначены для целей описания, и не должны рассматриваться как ограничивающие. Использование в настоящей заявке терминов "включая", "включающий" или "имеющий", "содержащий", "включающий в себя" и их вариантов предназначено для охвата элементов, перечисленных после них, и их эквивалентов, также дополнительных элементов.

Определения.

Термин "ингибитор мутантного IDH1" или "ингибитор IDH1 мутанта(мутантов)" означает молекулу, например, полипептид, пептид или малую молекулу (например, молекулу меньше чем 1000 Да) или аптомер, которая связывается с IDH1 мутантной субъединицей и ингибирует неактивность, например, путем ингибирования образования димера, например гомодимера мутантных IDH1 субъединиц или гетеродимера мутантной и дикого типа субъединиц. В некоторых вариантах осуществления ингибирование неактивности составляет по меньшей мере около 60, 70, 80, 90, 95 или 99% по сравнению с активностью в отсутствие ингибитора мутантного IDH1. В одном варианте осуществления ингибитор мутантного IDH1 представляет собой соединение 2.

Термин "повышенные уровни 2HG" означает, что 10, 20 30, 50, 75, 100, 200, 500% или больше 2HG присутствует у субъекта с мутантным IDH1 аллелем по сравнению с субъектом, у которого отсутствует мутантный IDH1 аллель. Термин "повышенные уровни 2HG" может относиться к количеству 2HG в клетке, в опухоли, в органе, включающем опухоль, или в жидкости организма.

Термин "жидкость организма" включает одну или несколько из амниотической жидкости, окружающей плод, внутриглазной жидкости, крови (например, плазма крови), сыворотки, цереброспинальной жидкости, серной пробки, химуса, предэякулята, женского эякулята, интрестрициальной жидкости, лимфы, грудного молока, слизи (например, жидкость, выделяемая при насморке или кашле), плевральной

жидкости, гноя, слюны, секрета сальных желез, спермы, сыворотки, пота, слез, мочи, влагалищного секрета или рвоты.

Термины "ингибировать" или "предотвращать" включают как полное, так и частичное ингибирование и предотвращение. Ингибитор может полностью или частично ингибировать предполагаемую мишень.

Термин "субъект" предназначен для включения человека и отличных от человека животных. Примеры относящихся к людям субъектов включают пациента-человека (указываемого как пациент), имеющего расстройство, например расстройство, описанное в настоящей заявке, или здорового субъекта. Термин "отличные от человека животные" в соответствии с одним аспектом изобретения включает всех позвоночных животных, например, немлекопитающих (таких как цыплята, амфибии, рептилии) и млекопитающих, таких как отличные от человека приматы, одомашненные и/или сельскохозяйственно полезные животные, например овца, собака, кошка, корова, свинья и т.д.

Термин "лечение" означает уменьшение, подавление, ослабление, уменьшение тяжести, остановку или стабилизацию развития или прогрессирования заболевания/расстройства (например, гематологического злокачественного заболевания, включая прогрессирующее гематологическое злокачественное заболевание, такого как острый миелогенный лейкоз (AML), миелодиспластический синдром (MDS), миелолипролиферативные новообразования (MPN), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), острые В-клеточные лимфобластные лейкозы (B-ALL) или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), каждое из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH1), уменьшение тяжести заболевания/расстройства или улучшение симптомов, связанных с заболеванием/расстройством.

Количество соединения, включая его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, стереоизомер, изотополог, пролекарство или полиморф, эффективное для лечения расстройства, или "терапевтически эффективное количество" или "терапевтически эффективная доза" относится к количеству соединения или его фармацевтически приемлемой соли, включая его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, стереоизомер, изотополог, пролекарство или полиморф, которое является эффективным, при введении субъекту одной или нескольких доз, для лечения клетки или для лечения, частичного устранения симптомов, облегчения или улучшения состояния у субъекта, страдающего расстройством, лучше того, что можно было бы ожидать в отсутствие такого лечения.

Термин "совместное введение", как он используется в настоящей заявке в отношении дополнительных терапевтических средств для лечения рака, означает, что дополнительное терапевтическое средство для лечения рака можно вводить вместе с соединением, представленным в настоящей заявке, в виде части одной дозированной формы (такой как композиция, содержащая соединение и второе терапевтическое средство, как описано выше) или в виде нескольких отдельных дозированных форм. Альтернативно, дополнительное терапевтическое средство для лечения рака можно вводить до, последовательно или после введения соединения, представленного в настоящей заявке. В такой комбинированной терапии как соединения, представленные в настоящей заявке, так и второе терапевтическое средство(средства) вводят обычными способами. Введение композиции, содержащей как соединение, представленное в настоящей заявке, так и второе терапевтическое средство, субъекту не исключает отдельное введение этого же терапевтического средства, любого другого второго терапевтического средства или любого соединения, предоставленного в настоящей заявке, субъекту в другое время во время курса лечения. Термин "совместное введение", используемый в настоящей заявке в отношении дополнительного лечения рака, означает, что дополнительное лечение рака может происходить до, последовательно, одновременно или после введения соединения, представленного в настоящей заявке.

Термин "деметилирующее ДНК средство" относится к средству, которое ингибирует перенос метильной группы в ДНК. В одном варианте осуществления ДНК деметилирующее средство представляет собой цитидиновый аналог.

Термин "цитидиновый аналог", используемый в настоящей заявке, предназначен для охвата свободного основания цитидинового аналога или его соли, сольвата, гидрата, кокристалла, комплекса, пролекарства, предшественника, метаболита и/или производного. В некоторых вариантах осуществления цитидиновый аналог, на который ссылаются в настоящей заявке, охватывает свободное основание цитидинового аналога или его соль, сольват, гидрат, кокристалл или комплекс.

В некоторых вариантах осуществления цитидиновый аналог, на который ссылаются в настоящей заявке, охватывает свободное основание цитидинового аналога или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат.

Термин "по существу свободный от других стереоизомеров", как он используется в настоящей заявке, означает препарат, обогащенный соединением, имеющим выбранную стереохимию в одном или нескольких выбранных стереоцентрах, по меньшей мере на около 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99%.

Термин "обогащенный" означает, что, по меньшей мере, указанный процент препарата представляет собой соединение, имеющее выбранную стереохимию в одном или нескольких выбранных стереоцентрах.

Термин "кристаллический" относится к твердому веществу, имеющему высокорегулярную химиче-

скую структуру. В частности, кристаллическое соединение 2 может быть получено в виде одной или нескольких отдельных кристаллических форм соединения 2. Для целей настоящей заявки термины "кристаллическая форма", "отдельная кристаллическая форма" и "полиморф" являются синонимами; термины отражают различия между кристаллами, которые имеют разные свойства (например, разные картины XRPD и/или разные результаты DSC сканирования). Термин "полиморф" включает псевдополиморфы, которые обычно представляют собой различные сольваты вещества, и, следовательно, их свойства отличаются друг от друга. Таким образом, каждый отдельный полиморф и псевдополиморф соединения 2 рассматривается как отдельная кристаллическая форма.

Термин "по существу кристаллический" относится к формам, которые могут быть по меньшей мере на определенный процент по массе кристаллическими. Конкретные массовые проценты представляют собой 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% или любой процент между 10% и 100%. В некоторых вариантах осуществления, по существу, кристаллический относится к соединению 2, которое является по меньшей мере на 70% кристаллическим. В других вариантах осуществления, по существу, кристаллический относится к соединению 2, которое является по меньшей мере на 90% кристаллическим.

Термин "выделенный" относится к формам, которые могут, по меньшей мере, на определенный процент по массе состоять из определенной кристаллической формы соединения. Конкретные массовые проценты представляют собой 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5, 99,9% или любой процент между 90% и 100%.

Термин "сolvat или сольватированный" означает физическую ассоциацию соединения, включая его кристаллическую форму, по настоящему изобретению с одной или несколькими молекулами растворителя. Эта физическая ассоциация включает образование водородных связей. В некоторых случаях сольват может быть выделен, например, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. "Сolvat или сольватированный" охватывает как в фазе раствора, так и выделяемые сольваты. Типичные сольваты включают, например, гидрат, этанолаты или метанолаты.

Термин "гидрат" означает сольват, в котором молекулой растворителя является H_2O , которая присутствует в определенном стехиометрическом количестве, и может, например, включать полугидрат, моногидрат, дигидрат или тригидрат.

Термин "смесь" используется для обозначения объединенных элементов смеси, независимо от фазового состояния комбинации (например, жидкой или жидкой/кристаллической).

Термин "затравка" используется для обозначения добавления кристаллического материала для инициирования перекристаллизации или кристаллизации.

Термин "антирастворитель" используется для обозначения растворителя, в котором соединения, включая их кристаллические формы, плохо растворимы.

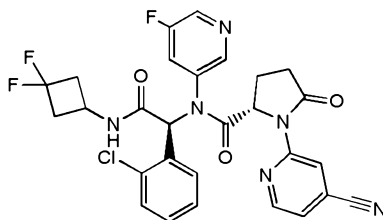
Термин "фармацевтически приемлемый носитель или адъювант" относится к носителю или адъюванту, который можно вводить субъекту вместе с соединением по одному из аспектов настоящего изобретения и который не разрушает его фармакологическую активность и нетоксичен при введении в дозах, достаточных для доставки терапевтического количества соединения.

Термин "фармацевтически приемлемая соль", как он используется в настоящей заявке, относится к нетоксичным кислотным- или основным-аддитивным солям соединения, к которому относится этот термин. Примеры фармацевтически приемлемых солей обсуждаются в Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts". J. Pharm. Sci. Vol. 66, pp. 1-19.

Термин "около" означает "приблизительно", "порядка", "грубо" или "примерно". Когда термин "около" используется в сочетании с числовым диапазоном, он модифицирует этот диапазон, расширяя границы выше и ниже установленных численных значений. Как правило, термин "около" используется в настоящей заявке для изменения численного значения выше и ниже заявленного значения на 10%.

Соединения.

Соединение 2 представляет собой (S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-5-окспирролидин-2-карбоксамид, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, стереоизомер, изотополог, пролекарство или полиморф. Соединение 2 имеет следующую химическую структуру:



Соединение 2 также может включать одно или несколько изотопных замещений. Например, H мо-

жет быть в любой изотопной форме ("изотопологи"), включая ^1H , ^2H (D или дейтерий), и ^3H (T или тритий); C может быть в любой изотопной форме, включая ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C ; O может быть в любой изотопной форме, включая ^{16}O и ^{18}O ; и т.п. Например, соединение 2 является обогащенным конкретной изотопной формой H, C и/или O по меньшей мере на около 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99%.

Соединение 2 в некоторых вариантах осуществления также может быть представлено в нескольких таутомерных формах, в таких случаях один аспект изобретения специально включает все таутомерные формы соединения 2, описанного в настоящей заявке, даже если только одна таутомерная форма может быть представлена (например, кето-енольные таутомеры). Все такие изомерные формы соединения 2 специально включены в настоящее изобретение. Синтез соединения 2 описан в опубликованной заявке США US-2013-0190249-A1, опубликованной 25 июля 2013 г., которая включена посредством ссылки во всей полноте.

Может быть удобно или желательно получить, очистить и/или обработать соответствующую соль соединения 2, например фармацевтически приемлемую соль. Примеры фармацевтически приемлемых солей обсуждаются в Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts". J. Pharm. Sci. Vol. 66, pp. 1-19.

Например, если соединение 2 является анионным или содержит функциональную группу, которая может быть анионной (например, $-\text{NH}-$ может быть $-\text{N}^-$), тогда соль может быть образована с подходящим катионом. Примеры подходящих неорганических катионов включают, но не ограничиваются этим, ионы щелочных металлов, такие как Na^+ и K^+ , катионы щелочно-земельных металлов, такие как Ca^{2+} и Mg^{2+} , и другие катионы, такие как Al^{3+} . Примеры некоторых подходящих замещенных аммониевых ионов включают ионы, происходящие из: этиламина, диэтиламина, дициклогексиламина, триэтиламина, бутиламина, этилендиамина, этаноламина, диэтанолламина, пиперазина, бензиламина, фенилбензиламина, холина, меглумина и трометамина, а также аминокислот, таких как лизин и аргинин. Примером обычного четвертичного аммониевого иона является $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Если соединение 2 является катионным или имеет функциональную группу, которая может быть катионной (например, $-\text{NHR}$ может быть $-\text{NH}_2\text{R}^+$), тогда соль может быть образована с подходящим анионом. Примеры подходящих неорганических анионов включают, но не ограничиваются этим, производные следующих неорганических кислот: хлористоводородной, бромистоводородной, иодистоводородной, серной, сернистой, азотной, азотистой, фосфорной и фосфористой.

Примеры подходящих органических анионов включают, но не ограничиваются этим, соединения, образованные из следующих органических кислот: 2-ацетилоксибензойной, уксусной, аскорбиновой, аспарагиновой, бензойной, камфорсульфоновой, коричной, лимонной, эдетиновой, этандисульфоновой, этансульфоновой, фумаровой, глюкогептоновой, глюконовой, глутаминовой, гликолевой, гидроксималеиновой, гидроксинафталинкарбоновой, изетиновой, молочной, лактобионовой, лауриновой, малеиновой, яблочной, метансульфоновой, муциновой, олеиновой, щавелевой, пальмитиновой, памовой, пантотеновой, фенилуксусной, фенилсульфоновой, пропионовой, пировиноградной, салициловой, стеариновой, янтарной, сульфаниловой, винной, толуолсульфоновой и валериановой. Примеры подходящих полимерных органических анионов включают, но не ограничиваются этим, соединения, образованные из следующих полимерных кислот: дубильной кислоты, карбоксиметилцеллюлозы.

Таким образом, соединение 2 для использования в способах и фармацевтических композициях, представленных в настоящей заявке, включает соединение 2 как таковое, а также его фармацевтически приемлемые соли, сольваты, таутомеры, стереоизомеры, изотопологи, пролекарства или полиморфы. Соединение 2, представленное в настоящей заявке, может быть модифицировано и преобразовано в пролекарство путем добавления соответствующих функциональных групп для усиления отдельных биологических свойств, например нацеливания на конкретную ткань. Такие модификации (например, пролекарства) известны в данной области и включают те, которые повышают биологическое проникновение в определенный биологический компартмент (например, кровь, лимфатическую систему, центральную нервную систему), повышают пероральную доступность, повышают растворимость, делая возможным введение путем инъекции, изменяют метаболизм и изменяют скорость экскреции. Примеры пролекарств включают сложные эфиры (например, фосфаты, эфиры аминокислот (например, валина)), карбаматы и другие фармацевтически приемлемые производные, которые при введении субъекту способны предоставлять активные соединения.

Было обнаружено, что соединение 2 может существовать в различных твердых формах. В одном варианте осуществления представлены твердые формы, которые включают чистые кристаллические формы. В другом варианте осуществления в настоящей заявке представлены твердые формы, которые включают сольватированные формы и аморфные формы. Настоящее раскрытие предоставляет некоторые твердые формы соединения 2. В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие предоставляет композиции, содержащие соединение 2 в форме, описанной в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления предоставленных композиций соединение 2 присутствует в виде смеси одной или нескольких твердых форм; в некоторых вариантах осуществления предоставленных композиций соединение 2 присутствует в одной форме.

В одном варианте осуществления изобретения соединение 2 представляет собой одну кристаллическую форму или любую из описанных в настоящей заявке отдельных кристаллических форм. Синтез

кристаллических форм соединения 2 описан в публикациях WO 2015/138837 и WO 2015/138839, опубликованных 17 сентября 2015 г., которые включены в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме. Также представлены фармацевтические композиции, включающие по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель; и соединение 2, где соединение 2 представляет собой одну кристаллическую форму или любую из описанных в настоящей заявке кристаллических форм. Также предусматриваются применения соединения 2, где соединение 2 представляет собой одну кристаллическую форму или любую из описанных в настоящей заявке отдельных кристаллических форм, для получения фармацевтической композиции.

Однако следует понимать, что не вся такая информация требуется специалисту в данной области для определения того, что такая конкретная форма присутствует в данной композиции, но что определение конкретной формы можно осуществить с использованием любой части иллюстративной информации, которую специалист в данной области признает достаточной для установления наличия конкретной формы, например, даже один характерный пик может быть достаточным для специалиста в данной области, чтобы понять, что такая конкретная форма присутствует.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, определенная доля, выраженная в процентах по массе, соединения 2 является кристаллической. Конкретный массовый процент может составлять 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% или любой процент между 10% и 100%. Когда определенная доля, выраженная в процентах по массе, соединения 2 является кристаллической, остальная часть соединения 2 представляет собой аморфную форму соединения 2. Неограничивающие примеры кристаллического соединения 2 включают одну кристаллическую форму соединения 1 или смесь разных отдельных кристаллических форм. В некоторых вариантах осуществления соединения 2 является по меньшей мере на 90 мас.% кристаллическим. В некоторых других вариантах осуществления соединения 2 является по меньшей мере на 95 мас.% кристаллическим.

В другом варианте осуществления определенная доля, выраженная в процентах по массе, кристаллического соединения 2 представляет собой одну конкретную кристаллическую форму или комбинацию отдельных кристаллических форм. Конкретный массовый процент может составлять 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% или любой процент между 10% и 100%. В другом варианте осуществления соединения 2 по меньшей мере на 90 мас.% состоит из одной кристаллической формы. В другом варианте осуществления соединения 2 по меньшей мере на 95 мас.% состоит из одной кристаллической формы.

В последующем описании соединения 2 варианты осуществления изобретения могут быть описаны со ссылкой на конкретную кристаллическую форму соединения 2, которая характеризуется одним или несколькими свойствами, как обсуждается в настоящей заявке. Описания, характеризующие кристаллические формы, также могут быть использованы для описания смеси различных кристаллических форм, которые могут присутствовать в кристаллическом соединении 2. Однако конкретные кристаллические формы соединения 2 также могут быть охарактеризованы одной или несколькими характеристиками кристаллической формы, описанными в настоящей заявке, с учетом или без учета ссылки на конкретную кристаллическую форму.

Кристаллические формы далее иллюстрируются подробными описаниями и иллюстративными примерами, приведенными ниже. XRPD пики, описанные в табл. 1-2, могут варьироваться в пределах $\pm 0,2^\circ$ в зависимости от инструмента, используемого для получения данных. Интенсивность XRPD пиков, описанных в табл. 1-2, может изменяться на 10%.

Форма 1.

В одном варианте осуществления отдельная кристаллическая форма, форма 1, соединения 2 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD), показанной на фиг. 5, и данными, показанными в табл. 1, полученными с использованием CuK α излучения. В частном варианте осуществления полиморф может быть охарактеризован одним или несколькими пиками, взятыми из фиг. 5, как показано в табл. 1. Например, полиморф может быть охарактеризован одним, или двумя, или тремя, или четырьмя, или пятью, или шестью, или семью, или восемью, или девятью из пиков, показанных в табл. 1.

Таблица 1

Угол 2-Тета°	Интенсивность %
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

В другом варианте осуществления форма 1 может быть охарактеризована пиками, идентифицированными при 2θ углах 8,6, 15,6, 18,5, 20,6, 21,6 и 26,4°. В другом варианте осуществления форма 1 может быть охарактеризована пиками, идентифицированными при 2θ углах 8,6, 15,6, 18,5 и 21,6°.

В другом варианте осуществления форма 1 может быть охарактеризована методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), данные показаны на фиг. 6. DSC график представляет тепловой поток как функцию температуры из образца, при этом скорость изменения температуры составляет около 10°C/мин. Профиль характеризуется эндотермическим переходом с температурой начала перехода около 140,1°C с температурой плавления при около 149,9°C.

В другом варианте осуществления форма 1 может быть охарактеризована термогравиметрическим анализом (TGA), показанным на фиг. 7. TGA профиль графически представляет процент потери массы образца как функцию температуры, при этом скорость изменения температуры составляет около 10°C/мин. Потеря массы представляет собой потерю около 0,44% массы образца при изменении температуры от около 29,0 до 125,0°C.

Форма 2.

В одном варианте осуществления отдельная кристаллическая форма, форма 2 соединения 2 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD), показанной на фиг. 8, и данными, показанными в табл. 2, полученными с использованием CuK α излучения. В частном варианте осуществления полиморф может быть охарактеризован одним или несколькими пиками, взятыми из фиг. 8, как показано в табл. 2. Например, полиморф может быть охарактеризован одним, или двумя, или тремя, или четырьмя, или пятью, или шестью, или семью, или восемью, или девятью, или десятью из пиков, показанных в табл. 2.

Таблица 2

Угол 2-Тета°	Интенсивность %
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

В другом варианте осуществления форма 2 может быть охарактеризована пиками, идентифицированными при 2θ углах 9,8, 11,6, 19,6, 22,5, 23,0 и 31,4°. В другом варианте осуществления форма 2 может быть охарактеризована пиками, идентифицированными при 2θ углах 9,8, 11,6, 19,6 и 23,0°.

В другом варианте осуществления форма 2 может быть охарактеризована методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), данные показаны на фиг. 9. DSC график представляет тепловой поток как функцию температуры из образца, при этом скорость изменения температуры составляет около 10°C/мин. Профиль характеризуется эндотермическим переходом с температурой начала перехода около 62,7°C с температурой плавления при около 72,5°C и эндотермическим переходом с температурой начала перехода около 145,6°C с температурой плавления при около 153,6°C.

В другом варианте осуществления форма 2 может быть охарактеризована термогравиметрическим анализом (TGA), показанным на фиг. 10. TGA профиль графически представляет процент потери массы образца как функцию температуры, при этом скорость изменения температуры составляет около 10°C/мин. Потеря массы представляет собой потерю около 0,57% массы образца при изменении температуры от около 29,3 до 170,3°C.

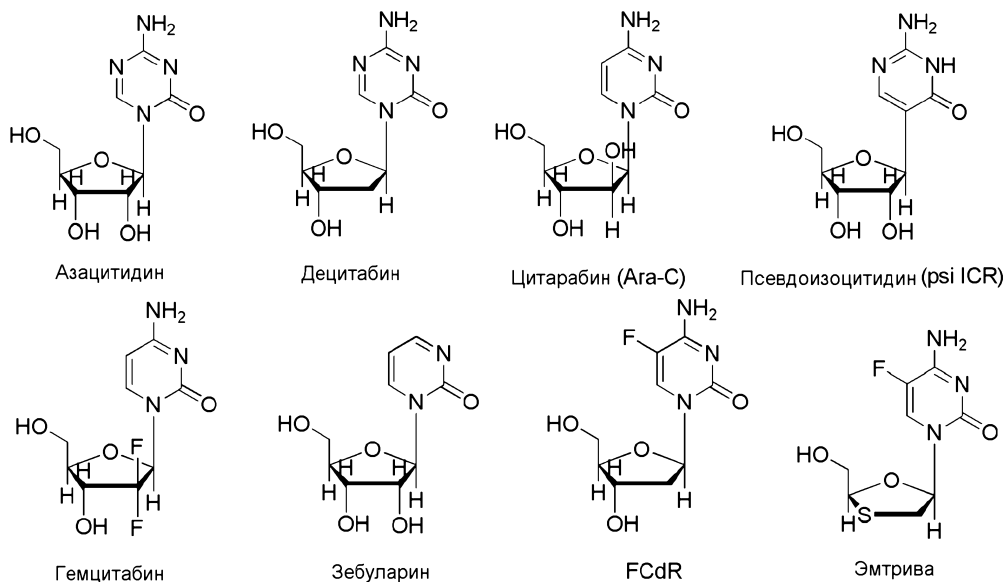
Другие варианты осуществления относятся к одной кристаллической форме соединения 2, характе-

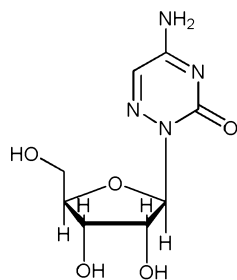
ризующей сочетанием вышеупомянутых характеристик любой из описанных отдельных кристаллических форм. Характеризация может включать любую комбинацию одного или нескольких из XRPD, TGA и DSC, описанных для конкретного полиморфа. Например, отдельная кристаллическая форма соединения 2 может быть охарактеризована любой комбинацией результатов XRPD, касающихся положений основных пиков в XRPD скане; и/или любой комбинацией одного или нескольких параметров, полученных из данных XRPD сканирования. Эта одна кристаллическая форма соединения 2 также может быть охарактеризована TGA данными потери массы, ассоциированной с образцом, в заданном диапазоне температур; и/или температурой, при которой начинается конкретный переход к потере массы. DSC-определения температуры, ассоциированной с максимальным тепловым потоком во время передачи тепла, и/или температуры, при которой образец начинает претерпевать теплопередачу, также могут характеризовать кристаллическую форму. Изменение массы образца и/или изменение сорбции/десорбции воды на молекулу соединения 2, определенное путем измерения сорбции/десорбции воды в диапазоне относительной влажности (например, от 0 до 90%), также могут характеризовать отдельно взятую кристаллическую форму соединения 2.

Деметилирующие ДНК средства.

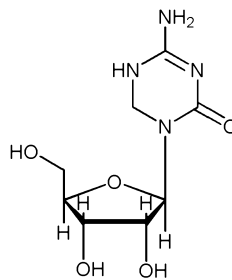
В одном варианте осуществления способы, представленные в настоящей заявке, включают введение или совместное введение одного или нескольких деметилирующих ДНК средств. В одном варианте осуществления деметилирующие ДНК средства представляют собой цитидиновые аналоги. В некоторых вариантах осуществления цитидиновый аналог представляет собой азациитидин) или 5-аза-2'-дезоксцитидин (децитабин). В некоторых вариантах осуществления цитидиновый аналог представляет собой азациитидин. В некоторых вариантах осуществления цитидиновый аналог представляет собой 5-аза-2'-дезоксцитидин (децитабин). В некоторых вариантах осуществления цитидиновый аналог представляет собой, например, 1-β-D-арабинофуранозилцитозин (цитарабин или ara-C); псевдоизоцитидин (psi ICR); 5-фтор-2'-дезоксцитидин (FCdR); 2'-дезокс-2',2'-дифторцитидин (гемцитабин); 5-аза-2'-дезокс-2',2'-дифторцитидин; 5-аза-2'-дезокс-2'-фторцитидин; 1-β-D-рибофуранозил-2(1H)-пиримидинон (зебуларин); 2',3'-дидезокси-5-фтор-3'-тиацитидин (эмтрива); 2'-циклоцитидин (анцитабин); 1-β-D-арабинофуранозил-5-азацитозин (фазарабин или ara-AC); 6-азациитидин (6-аза-CR); 5,6-дигидро-5-азациитидин (dH-аза-CR); N⁴-пентилоксикарбонил-5'-дезокс-5-фторцитидин (капецитабин); N⁴-октадецил-цитарабин или цитарабин элаидиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления цитидиновые аналоги включают любое соединение, которое является структурно родственным цитидину или дезоксцитидину и функционально имитирует и/или антагонизирует действие цитидина или дезоксцитидина.

В некоторых вариантах осуществления иллюстративные цитидиновые аналоги имеют структуры, представленные ниже:





6-Азацидин



5-6-Дигидро-5-азацидин

Цитидиновые аналоги для использования в способах, представленных в настоящей заявке, можно получить с использованием синтетических способов и процедур, указанных в настоящей заявке, либо известных из литературы. Например, конкретные способы для синтеза азациитидина и децитабина раскрыты, например, в патенте США № 7038038 и в ссылочных документах, обсуждаемых в нем, каждый из которых включен в настоящую заявку посредством ссылки. Другие цитидиновые аналоги для использования в способах, представленных в настоящей заявке, можно получить, например, с использованием процедур, известных в данной области, или можно приобрести из коммерческого источника. В одном варианте осуществления цитидиновые аналоги для использования в способах, представленных в настоящей заявке, можно получить в конкретной твердой форме (например, аморфной или кристаллической форме). См., например, патент США № 6887855, изданный 8 мая 2005 г., и патент США № 6943249, изданный 13 сентября 2005 г., которые оба включены в настоящую заявку посредством ссылки во всей их полноте.

В одном варианте осуществления цитидиновый аналог, используемый в способах, представленных в настоящей заявке, представляет собой свободное основание или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В одном варианте осуществления свободное основание или фармацевтически приемлемая соль или сольват представляет собой твердое вещество. В другом варианте осуществления свободное основание или фармацевтически приемлемая соль или сольват представляет собой твердое вещество в аморфной форме. Еще в одном варианте осуществления свободное основание или фармацевтически приемлемая соль или сольват представляет собой твердое вещество в кристаллической форме. Например, конкретные варианты осуществления предоставляют азациитидин и децитабин в твердых формах, которые можно получить, например, в соответствии со способами, описанными в патентах США №№ 6887855; 6943249; 7038038; 7078518; 7192781; 7772199 и патентной заявке США № 2005/027675, каждый из этих документов включен посредством ссылки в настоящую заявку во всей их полноте. В других вариантах осуществления азациитидин и децитабин в твердых формах можно получить с использованием других способов, известных в данной области.

В одном варианте осуществления цитидиновый аналог, используемый в способах, представленных в настоящей заявке, представляет собой фармацевтически приемлемую соль цитидинового аналога, которая включает, но не ограничивается этим, такие соли, как ацетат, адипат, альгинат, аспарат, бензоат, бензолсульфонат (безилат), бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, 1,2-этанedisульфат (эдизилат), этансульфонат (эзилат), формиат, фумарат, глюкгоптанаат, глицерофосфат, гликолят, гемисульфат, гептанаат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидроидид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, малонат, метансульфонат (мезилат), 2-нафталинсульфонат (напсилат), никотинат, нитрат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, салицилат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, тозилат или ундеканат.

Азациитидин представляет собой 4-амино-1-β-D-рибофуранозил-s-триазин-2(1H)-он, также известный как VIDAZA® (Celgene Corporation). Его эмпирическая формула C₈H₁₂N₄O₅, молекулярная масса равна 244. Азациитидин представляет собой твердое вещество от белого до не совсем белого цвета, которое нерастворимо в ацетоне, этаноле и метилкетоне; слабо растворимо в этаноле/воде (50/50), пропиленгликоле и полиэтиленгликоле; умеренно растворимо в воде, насыщенном водном растворе октанола, 5% растворе декстрозы в воде, N-метил-2-пирролидоне, физиологическом растворе и 5% Tween 80 в воде и растворимо в диметилсульфоксиде (DMSO).

VIDAZA® одобрен для лечения пациентов с повышенным риском MDS. Он поставляется в стерильной форме для восстановления в виде суспензии для подкожной инъекции или восстановления в виде раствора с последующим разбавлением для внутривенной инфузии. Флаконы VIDAZA® содержат 100 мг азациитидина и 100 мг маннита в виде стерильного лиофилизированного порошка. Одобренная схема введения представляет собой подкожную инъекцию два раза в день или внутривенную инфузию один раз в день в течение семи последовательных дней 28-дневного цикла лечения.

Пероральный азациитидин эффективен и безопасен для пациентов с более низким риском миелодиспластического синдрома (MDS) и острого миелоидного лейкоза (AML). В одном варианте осуществления доза, используемая пациентами с MDS и AML, составляет 300 мг один раз в день в расчете на дли-

тельное введение (14 или 21 день 28-дневного цикла лечения). В одном варианте осуществления начальная доза для перорального азацитина составляет 120 мг, а максимальная переносимая доза составляет 480 мг.

Децитабин представляет собой 4-амино-1-(2-дезоксид-β-D-эритропентофуранозил)-1,3,5-триазин-2(1H)-он, также известный как DACOGEN®. Его эмпирическая формула $C_8H_{12}N_4O_4$, молекулярная масса равна 228,21. Децитабин представляет собой тонкодисперсный порошок от белого до почти белого цвета, который слабо растворим в этаноле/воде (50/50), метаноле/воде (50/50) и метаноле; умеренно растворим в воде и растворим в диметилсульфоксиде (DMSO).

DACOGEN™ одобрен для лечения пациентов с миелодиспластическими синдромами. Он поставляется в прозрачном бесцветном стеклянном флаконе в виде белого стерильного лиофилизированного порошка для инъекций. Каждый стеклянный флакон 20 мл в виде одной дозы содержит 50 мг децитабина, 68 мг одноосновного фосфата калия (дигидрофосфат калия) и 11,6 мг гидрохлорида натрия.

Композиции и пути введения.

В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлена фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество ингибитора мутантного IDH1 и деметилирующего ДНК средства. В одном варианте осуществления ингибитор мутантного IDH1 представляет собой соединение 2.

В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлена фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения 2 и азацитина.

В одном варианте осуществления соединения 2 и азацитин сформулированы в виде одной композиции. В другом варианте осуществления соединения 2 и азацитин сформулированы в виде отдельных композиций.

В одном варианте осуществления соединения, используемые в способах, представленных в настоящей заявке, можно сформулировать вместе с фармацевтически приемлемым носителем или адъювантом в фармацевтически приемлемые композиции для введения субъекту. В другом варианте осуществления такие фармацевтически приемлемые композиции кроме того включают дополнительные терапевтические средства в количествах, эффективных для достижения модуляции заболевания или симптомов заболевания, включая те, которые описаны в настоящей заявке.

Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и наполнители, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях по одному из аспектов настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются этим, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующие системы доставки лекарственных средств (SEDDS), такие как d-α-токоферол полиэтиленгликоль 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических дозированных формах, такие как Tween или другие аналогичные полимерные матрицы для доставки, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, солей или электролиты, такие как протаминсульфат, динатрийгидрофосфат, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропилен блок-полимеры, полиэтиленгликоль и ланолин. Циклодекстрины, такие как α, β и γ-циклодекстрины, или химически модифицированные производные, такие как гидроксиалкилциклодекстрины, включая 2 и 3 гидроксипропил-циклодекстрины или другие солюбилизованные производные, также могут быть преимущественно использованы для усиления доставки соединения 2, описанного в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция включает соединение 2 и эксципиент. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, которая включает соединение 2 и эксципиент, предназначена для перорального введения. В одном варианте осуществления эксципиент представляет собой разбавитель, связующее, разрыхлитель, смачивающий агент, стабилизатор, вещество, способствующее скольжению, и/или смазывающее вещество.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция включает соединение 2 и/или азацитин и эксципиент. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, которая включает соединение 2 и/или азацитин и эксципиент, предназначена для перорального введения.

Форматы пероральной доставки для соединения 2 и/или азацитина включают, но не ограничиваются этим, таблетки, капсулы, капли, растворы, суспензии и сиропы и могут также включать множество гранул, шариков, порошков или пеллет, которые могут быть или не быть инкапсулированными. Такие форматы также могут быть указаны в настоящей заявке как "лекарственное ядро", которое содержит соединение 2 и/или азацитин.

Конкретные варианты осуществления настоящего изобретения предоставляют твердые пероральные дозированные формы, которые представляют собой таблетки или капсулы. В некоторых вариантах осуществления состав представляет собой таблетку, содержащую соединение 2 и/или азацитин. В некоторых вариантах осуществления состав представляет собой капсулу, содержащую соединение 2 и/или

азациитидин. В некоторых вариантах осуществления таблетки или капсулы, представленные в настоящей заявке, необязательно содержат один или несколько эксципиентов, таких как, например, агенты скольжения, разбавители, смазывающие вещества, красители, разрыхлители, гранулирующие агенты, связующие, полимеры и покрывающие агенты. В некоторых вариантах осуществления состав представляет собой таблетку с немедленным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой состав с контролируемым высвобождением, высвобождающую активный фармацевтический ингредиент (API), например, по существу, в желудке. В некоторых вариантах осуществления состав представляет собой твердую желатиновую капсулу. В некоторых вариантах осуществления состав представляет собой мягкую желатиновую капсулу. В некоторых вариантах осуществления капсула представляет собой капсулу из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC). В некоторых вариантах осуществления состав представляет собой капсулу с немедленным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления состав представляет собой капсулу с немедленным или контролируемым высвобождением, высвобождающую API, например, по существу, в желудке. В некоторых вариантах осуществления состав представляет собой быстро распадающуюся таблетку, которая практически растворяется во рту после введения. В некоторых вариантах осуществления охватывается применение соединения 2 и/или азациитидина для получения фармацевтической композиции для лечения злокачественного заболевания, характеризующегося присутствием мутантного аллеля IDH1, где композицию получают для перорального введения.

Конкретные варианты осуществления настоящего изобретения предоставляют фармацевтические составы (например, пероральные составы немедленного высвобождения и/или составы, которые высвобождают API, по существу, в желудке), включающие соединение 2 и/или азациитидин, которые достигают определенного значения AUC (например, AUC(0-t) или AUC(0-∞)) у субъекта (например, человека), которому перорально вводят состав. Конкретные варианты осуществления предоставляют пероральные составы, которые достигают значения AUC по меньшей мере около 25 нг·ч/мл, по меньшей мере около 50 нг·ч/мл, по меньшей мере около 75 нг·ч/мл, по меньшей мере около 100 нг·ч/мл, по меньшей мере около 150 нг·ч/мл, по меньшей мере около 200 нг·ч/мл, по меньшей мере около 250 нг·ч/мл, по меньшей мере около 300 нг·ч/мл, по меньшей мере около 350 нг·ч/мл, по меньшей мере около 400 нг·ч/мл, по меньшей мере около 450 нг·ч/мл, по меньшей мере около 500 нг·ч/мл, по меньшей мере около 550 нг·ч/мл, по меньшей мере около 600 нг·ч/мл, по меньшей мере около 650 нг·ч/мл, по меньшей мере около 700 нг·ч/мл, по меньшей мере около 750 нг·ч/мл, по меньшей мере около 800 нг·ч/мл, по меньшей мере около 850 нг·ч/мл, по меньшей мере около 900 нг·ч/мл, по меньшей мере около 950 нг·ч/мл, по меньшей мере около 1000 нг·ч/мл, по меньшей мере около 1100 нг·ч/мл, по меньшей мере около 1200 нг·ч/мл, по меньшей мере около 1300 нг·ч/мл, по меньшей мере около 1400 нг·ч/мл, по меньшей мере около 1500 нг·ч/мл, по меньшей мере около 1600 нг·ч/мл, по меньшей мере около 1700 нг·ч/мл, по меньшей мере около 1800 нг·ч/мл, по меньшей мере около 1900 нг·ч/мл, по меньшей мере около 2000 нг·ч/мл, по меньшей мере около 2250 нг·ч/мл или по меньшей мере около 2500 нг·ч/мл. В особых вариантах осуществления AUC определяют из фармакокинетического профиля время-концентрация, полученного из образцов крови животных или людей-добровольцев после введения.

Конкретные варианты осуществления настоящего изобретения предоставляют фармацевтические составы (например, пероральные составы немедленного высвобождения и/или составы, которые высвобождают API, по существу, в желудке), включающие соединение 2 и/или азациитидин, которые достигают конкретной максимальной концентрации в плазме (C_{max}) у субъекта, которому перорально вводят состав. Конкретные варианты осуществления предоставляют пероральные составы, которые достигают C_{max} соединения 2 и/или цитидинового аналога по меньшей мере около 25 нг/мл, по меньшей мере около 50 нг/мл, по меньшей мере около 75 нг/мл, по меньшей мере около 100 нг/мл, по меньшей мере около 150 нг/мл, по меньшей мере около 200 нг/мл, по меньшей мере около 250 нг/мл, по меньшей мере около 300 нг/мл, по меньшей мере около 350 нг/мл, по меньшей мере около 400 нг/мл, по меньшей мере около 450 нг/мл, по меньшей мере около 500 нг/мл, по меньшей мере около 550 нг/мл, по меньшей мере около 600 нг/мл, по меньшей мере около 650 нг/мл, по меньшей мере около 700 нг/мл, по меньшей мере около 750 нг/мл, по меньшей мере около 800 нг/мл, по меньшей мере около 850 нг/мл, по меньшей мере около 900 нг/мл, по меньшей мере около 950 нг/мл, по меньшей мере около 1000 нг/мл, по меньшей мере около 1100 нг/мл, по меньшей мере около 1200 нг/мл, по меньшей мере около 1300 нг/мл, по меньшей мере около 1400 нг/мл, по меньшей мере около 1500 нг/мл, по меньшей мере около 1600 нг/мл, по меньшей мере около 1700 нг/мл, по меньшей мере около 1800 нг/мл, по меньшей мере около 1900 нг/мл, по меньшей мере около 2000 нг/мл, по меньшей мере около 2250 нг/мл или по меньшей мере около 2500 нг/мл.

Конкретные варианты осуществления изобретения предоставляют фармацевтические составы (например, пероральные составы немедленного высвобождения и/или композиции, которые высвобождают API, по существу, в желудке), включающие соединение 2 и/или азациитидин, с которыми достигается определенное время для достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max}) у субъекта, которому перорально вводят состав. Конкретные варианты осуществления предоставляют пероральные составы, которые достигают T_{max} цитидинового аналога меньше чем около 10 мин, меньше чем около 15 мин, мень-

ше чем около 20 мин, меньше чем около 25 мин, меньше чем около 30 мин, меньше чем около 35 мин, меньше чем около 40 мин, меньше чем около 45 мин, меньше чем около 50 мин, меньше чем около 55 мин, меньше чем около 60 мин, меньше чем около 65 мин, меньше чем около 70 мин, меньше чем около 75 мин, меньше чем около 80 мин, меньше чем около 85 мин, меньше чем около 90 мин, меньше чем около 95 мин, меньше чем около 100 мин, меньше чем около 105 мин, меньше чем около 110 мин, меньше чем около 115 мин, меньше чем около 120 мин, меньше чем около 130 мин, меньше чем около 140 мин, меньше чем около 150 мин, меньше чем около 160 мин, меньше чем около 170 мин, меньше чем около 180 мин, меньше чем около 190 мин, меньше чем около 200 мин, меньше чем около 210 мин, меньше чем около 220 мин, меньше чем около 230 мин или меньше чем около 240 мин. В конкретных вариантах осуществления T_{\max} значение измеряют от момента времени, когда перорально вводят состав.

Конкретные варианты осуществления изобретения предоставляют пероральные дозированные формы, включающие соединение 2 и/или азацитидин, где пероральные дозированные формы имеют энтеросолюбильное покрытие. Конкретные варианты осуществления предоставляют проницаемое или частично проницаемое (например, "пропускающее жидкость") энтеросолюбильное покрытие с порами. В конкретных вариантах осуществления таблетка с проницаемым или частично проницаемым энтеросолюбильным покрытием высвобождает соединение 2 и/или азацитидин немедленным образом, по существу, в желудке.

В настоящей заявке представлены дозированные формы, предназначенные для предоставления максимальной абсорбции и/или эффективной доставки соединения 2 и/или азацитидина при пероральном введении, например, для высвобождения, по существу, в желудке. Соответственно, некоторые варианты осуществления настоящего изобретения предоставляют твердую пероральную дозированную форму соединения 2 и/или азацитидина с использованием фармацевтических эксципиентов, предназначенную для немедленного высвобождения API при пероральном введении, например, по существу, в желудке. Конкретные составы немедленного высвобождения включают определенное количество соединения 2 и/или азацитидина и необязательно один или несколько эксципиентов. В некоторых вариантах осуществления состав может представлять собой таблетку с немедленным высвобождением или капсулу с немедленным высвобождением (такую как, например, НРМС капсула).

В настоящей заявке представлены способы получения составов, представленных в настоящей заявке, включающих соединение 2 и/или азацитидин, представленные в настоящей заявке (например, пероральные составы немедленного высвобождения и/или составы, которые высвобождают API, по существу, в желудке). В конкретных вариантах осуществления составы, представленные в настоящей заявке, можно получить с использованием традиционных способов, известных специалистам в области, которая относится к фармацевтическим составам, описанных, например, в соответствующих справочниках. См., например, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, (2000); Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, (1999); Gibson, *Pharmaceutical Pre formulation and Formulation*, CRC Press (2001).

В конкретных вариантах осуществления составы, представленные в настоящей заявке (например, пероральные составы немедленного высвобождения, составы, которые высвобождают API, по существу, в желудке, или быстро распадающиеся составы, которые растворяются, по существу, во рту), включают соединение 2 и/или азацитидин в точно определенном количестве. В конкретных вариантах осуществления точно определенное количество соединения 2 и/или азацитидина в составе составляет, например, около 10 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 20 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 40 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 60 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 80 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 100 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 120 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 140 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 160 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 180 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 200 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 220 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 240 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 260 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 280 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 300 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 320 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 340 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 360 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 380 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 400 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 420 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 440 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 460 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 480 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 500 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 600 мг. В одном

варианте осуществления конкретное количество составляет около 700 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 800 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 900 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 1000 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 1100 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 1200 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 1300 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 1400 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 1500 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 1600 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 1700 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 1800 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 1900 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 2000 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 2100 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 2200 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 2300 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 2400 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 2500 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 3000 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 4000 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 5000 мг.

В некоторых вариантах осуществления состав представляет собой таблетку, где таблетку получают с использованием стандартных признанных в данной области техники процедур и оборудования для получения таблеток. В некоторых вариантах осуществления способ для формирования таблеток представляет собой прямое прессование порошкообразной кристаллической и/или гранулированной композиции, включающей соединение 2 и/или азацитидин только или в комбинации с одним или несколькими эксципиентами, такими как, например, носители, добавки, полимеры или т.п. В некоторых вариантах осуществления в качестве альтернативы прямому прессованию таблетки можно получить с использованием способов мокрого гранулирования или сухого гранулирования. В некоторых вариантах осуществления таблетки получают формованием, а не прессованием, исходя из влажного или иного легко поддающегося обработке материала. В некоторых вариантах осуществления используют методы прессования и гранулирования.

В некоторых вариантах осуществления состав представляет собой капсулу, где капсулы можно получить с использованием стандартных признанных в данной области техники процедур и оборудования для получения капсул. В некоторых вариантах осуществления можно получить мягкие желатиновые капсулы, которые содержат смесь соединения 2 и/или цитидинового аналога и растительное масло или неводные смешиваемые с водой вещества, такие как, например, полиэтиленгликоль и т.п. В некоторых вариантах осуществления можно получить твердые желатиновые капсулы, содержащие гранулы соединения 2 и/или цитидинового аналога в комбинации с твердым порошкообразным носителем, таким как, например, лактоза, сахароза, сорбит, маннит, картофельный крахмал, кукурузный крахмал, амилопектин, производные целлюлозы или желатин. В некоторых вариантах осуществления оболочки твердой желатиновой капсулы можно получить из композиции капсулы, включающей желатин и небольшое количество пластификатора, такого как глицерин. В некоторых вариантах осуществления в качестве альтернативы желатину оболочку капсулы можно получить из углевода. В некоторых вариантах осуществления композиция капсулы может дополнительно включать полимеры, красители, отдушки и опалесцирующие агенты, при необходимости. В некоторых вариантах осуществления капсула включает НРМС.

В некоторых вариантах осуществления состав соединения 2 и/или азацитидина получают с использованием водных растворителей, не вызывающих существенного гидрофильного разложения азацитидина. В некоторых вариантах осуществления состав соединения 2 и/или азацитидина представляет собой таблетку, которая содержит покрытие, нанесенное на лекарственное ядро с использованием водных растворителей, не вызывающих существенного гидрофильного разложения азацитидина в составе. В некоторых вариантах осуществления вода используется в качестве растворителя для покрытия лекарственного ядра. В некоторых вариантах осуществления пероральная дозированная форма соединения 2 и/или азацитидина представляет собой таблетку, содержащую пленочное покрытие, нанесенное на лекарственное ядро с использованием водных растворителей. В конкретных вариантах осуществления вода используется в качестве растворителя для пленочного покрытия. В конкретных вариантах осуществления на таблетку, содержащую соединение 2 и/или азацитидин, наносят пленочное покрытие с использованием водных растворителей, не вызывающих разложение фармацевтической композиции. В конкретных вариантах осуществления вода используется в качестве растворителя для пленочного покрытия, не вызывающего разложение фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления пероральная дозированная форма, содержащая соединение 2 и/или азацитидин и водное пленочное покрытие, предоставляет немедленное высвобождение лекарственного средства при пероральной доставке. В некоторых вариантах осуществления пероральная дозированная форма, содержащая соединение 2 и/или азацитидин и водное пленочное покрытие, предоставляет контролируемое высвобождение лекарственного средства в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта, например в желудке при пероральном введе-

нии. В конкретных вариантах осуществления таблетка с пленочным покрытием на водной основе содержит соединение 2 и/или азацитидин в качестве API.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предоставляется фармацевтический состав с контролируемым высвобождением для перорального введения азацитидина, который высвобождает соединение 2 и/или азацитидин, по существу, в желудке, включающий: а) определенное количество соединения 2 и/или азацитидина; б) компонент, контролирующий высвобождение лекарственного средства, для контроля высвобождения соединения 2 и/или азацитидина, по существу, в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта, например в желудке; и с) необязательно один или несколько эксципиентов. В некоторых вариантах осуществления пероральную дозированную форму, содержащую соединение 2 и/или азацитидин, получают в виде таблетки или капсулы с контролируемым высвобождением, которая включает лекарственное ядро, включающее фармацевтическую композицию, и необязательные эксципиенты. Необязательно, наносят "уплотняющее покрытие" или "оболочку". В некоторых вариантах осуществления состав, представленный в настоящей заявке, включающий соединение 2 и/или азацитидин, представленные в настоящей заявке, представляет собой таблетку или капсулу с контролируемым высвобождением, которая включает терапевтически эффективное количество соединения 2 и/или азацитидина, компонент, контролирующий высвобождение лекарственного средства, который контролирует высвобождение соединения 2 и/или азацитидина, по существу, в желудке при пероральном введении, и необязательно один или несколько эксципиентов.

Конкретные варианты осуществления предоставляют компонент, контролирующий высвобождение лекарственного средства, который представляет собой полимерную матрицу, которая набухает под воздействием желудочной жидкости, обеспечивая удержание состава в желудке и замедленное высвобождение соединения 2 и/или азацитидина из полимерной матрицы, по существу, в желудке. В некоторых вариантах осуществления такие составы могут быть получены путем включения соединения 2 и/или азацитидина в подходящую полимерную матрицу в процессе формулирования. Примеры таких составов известны в данной области. См., например, Shell et al., патентная публикация США № 2002/0051820 (заявка № 09/909061); Shell et al., патентная публикация США № 2003/0039688 (заявка № 10/048523); Gusler et al., патентная публикация США № 2003/0104053 (заявка № 10/029134), каждая из которых включена в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте.

В некоторых вариантах осуществления компонент, контролирующий высвобождение лекарственного средства, может включать оболочку, окружающую содержащее лекарственное средство ядро, где оболочка высвобождает соединение 2 и/или азацитидин из ядра, например, обеспечивая возможность диффузии соединения 2 и/или азацитидина из ядра и способствуя удерживанию состава в желудке путем набухания под воздействием желудочных жидкостей до размера, который удерживается в желудке. В некоторых вариантах осуществления такие составы могут быть получены путем первого прессования смеси соединения 2 и/или азацитидина и одного или нескольких эксципиентов с образованием лекарственного ядра и прессования другой порошкообразной смеси поверх лекарственного ядра с образованием оболочки, или заключения лекарственного ядра в оболочку капсулы, выполненную из подходящих материалов. Примеры таких составов известны в данной области. См., например, Berner et al., патентная публикация США № 2003/0104062, заявка № 10/213823), включенную в настоящей заявке в качестве ссылки во всей полноте.

В некоторых вариантах осуществления представленные фармацевтические составы содержат соединение 2 и/или азацитидин и, необязательно, один или несколько эксципиентов с образованием "лекарственного ядра". Необязательные эксципиенты включают, например, разбавители (образующие объем вещества), смазывающие вещества, разрыхлители, наполнители, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, консерванты, красители, ароматизаторы, связующие, вспомогательные эксципиенты, агенты скольжения, эксципиенты, усиливающие проникновение, пластификаторы и т.п., например, как известно в данной области. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что некоторые вещества служат в одной фармацевтической композиции для нескольких целей. Например, некоторые вещества являются связующими, которые помогают удерживать таблетку в целости после прессования, но также являются разрыхлителями, которые способствуют распадению таблетки на части, как только она достигнет целевого места доставки. Выбор эксципиентов и количеств для использования сможет легко определить специалист, занимающийся формулированием композиций, на основе опыта и рассмотрения стандартных процедур и описанных работ, доступных в данной области.

В некоторых вариантах осуществления составы, представленные в настоящей заявке, включают одно или несколько связующих. Связующие можно использовать, например, для придания когезионных свойств таблетке и, таким образом, обеспечить, чтобы таблетка оставалась целой после прессования. Подходящие связующие включают, но не ограничиваются этим, крахмал (включая кукурузный крахмал и предварительно желатинизированный крахмал), желатин, сахара (включая сахарозу, глюкозу, декстрозу и лактозу), полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, воски и природные и синтетические смолы, например аравийскую камедь, альгинат натрия поливинилпирролидон, целлюлозные полимеры (включая гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу и т.п.), вигум, карбомер (например, карбопол), натрий, декст-

рин, гуаровую камедь, гидрированное растительное масло, алюмосиликат магния, мальтодекстрин, полиметакрилаты, повидон (например, KOLLIDON, PLASDONE), микрокристаллическую целлюлозу и другие. Связующие также включают, например, аравийскую камедь, агар, альгиновую кислоту, кабоме-ры, каррагенан, ацетатфталат целлюлозы, камедь рожкового дерева, хитозан, кондитерский сахар, коповидон, декстраты, декстрин, декстозу, этилцеллюлозу, желатин, глицерилбегенат, гуаровую камедь, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилкрахмал, гипромеллозу, инулин, лактозу, алюмосиликат магния, мальтодекстрин, мальтозу, метилцеллюлозу, поллоксамер, поликарбофил, полидекстозу, полиэтиленоксид, полиметилакрилаты, повидон, альгинат натрия, натрий карбоксиметилцеллюлозу, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, стеариновую кислоту, сахарозу и зеин. Связующее может присутствовать в расчете на массу лекарственного ядра в количестве около 2% мас./мас. лекарственного ядра; около 4% мас./мас. лекарственного ядра, около 6% мас./мас. лекарственного ядра, около 8% мас./мас. лекарственного ядра, около 10% мас./мас. лекарственного ядра, около 12% мас./мас. лекарственного ядра, около 14% мас./мас. лекарственного ядра, около 16% мас./мас. лекарственного ядра, около 18% мас./мас. лекарственного ядра, около 20% мас./мас. лекарственного ядра, около 22% мас./мас. лекарственного ядра, около 24% мас./мас. лекарственного ядра, около 26% мас./мас. лекарственного ядра, около 28% мас./мас. лекарственного ядра, около 30% мас./мас. лекарственного ядра, около 32% мас./мас. лекарственного ядра, около 34% мас./мас. лекарственного ядра, около 36% мас./мас. лекарственного ядра, около 38% мас./мас. лекарственного ядра, около 40% мас./мас. лекарственного ядра, около 42% мас./мас. лекарственного ядра, около 44% мас./мас. лекарственного ядра, около 46% мас./мас. лекарственного ядра, около 48% мас./мас. лекарственного ядра, около 50% мас./мас. лекарственного ядра, около 52% мас./мас. лекарственного ядра, около 54% мас./мас. лекарственного ядра, около 56% мас./мас. лекарственного ядра, около 58% мас./мас. лекарственного ядра, около 60% мас./мас. лекарственного ядра, около 62% мас./мас. лекарственного ядра, около 64% мас./мас. лекарственного ядра, около 66% мас./мас. лекарственного ядра, около 68% мас./мас. лекарственного ядра, около 70% мас./мас. лекарственного ядра, около 72% мас./мас. лекарственного ядра, около 74% мас./мас. лекарственного ядра, около 76% мас./мас. лекарственного ядра, около 78% мас./мас. лекарственного ядра, около 80% мас./мас. лекарственного ядра, около 82% мас./мас. лекарственного ядра, около 84% мас./мас. лекарственного ядра, около 86% мас./мас. лекарственного ядра, около 88% мас./мас. лекарственного ядра, около 90% мас./мас. лекарственного ядра, около 92% мас./мас. лекарственного ядра, около 94% мас./мас. лекарственного ядра, около 96% мас./мас. лекарственного ядра, около 98% мас./мас. лекарственного ядра или больше, если такое количество определено как подходящее. В некоторых вариантах осуществления подходящее количество конкретного связующего определяет специалист в данной области.

В некоторых вариантах осуществления представленные составы содержат один или несколько разбавителей. Разбавители можно использовать, например, для увеличения объема, чтобы в конечном итоге обеспечить практический объем таблетки. Подходящие разбавители включают дикальцийфосфат, сульфат кальция, лактозу, целлюлозу, каолин, маннит, хлорид натрия, сухой крахмал, микрокристаллическую целлюлозу (например, AVICEL), сверхтонкую целлюлозу, предварительно желатинизированный крахмал, карбонат кальция, сульфат кальция, сахар, декстраты, декстрин, декстозу, двухосновный фосфат кальция, трехосновный фосфат кальция, каолин, карбонат магния, оксид магния, мальтодекстрин, маннит, полиметакрилаты (например, EUDRAGIT), хлорид калия, хлорид натрия, сорбит и тальк.

Растворители также включают, например, альгинат аммония, карбонат кальция, фосфат кальция, сульфат кальция, ацетат целлюлозы, прессуемый сахар, кондитерский сахар, декстраты, декстрин, декстозу, эритрит, этилцеллюлозу, фруктозу, фумаровую кислоту, глицерилпальмитостеарат, изомальт, каолин, лацитол, лактозу, маннит, карбонат магния, оксид магния, мальтодекстрин, мальтозу, триглицериды со средней длиной цепи, микрокристаллическую целлюлозу, микрокристаллическую силиконизированную целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, полидекстозу, полиметилакрилаты, симетикон, альгинат натрия, хлорид натрия, сорбит, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, сахарозу, сульфобутилэфир- β -циклодекстрин, тальк, трагакант, трегалозу и ксилит. Разбавители можно использовать в количествах, рассчитанных для получения желаемого объема для таблетки или капсулы; в некоторых вариантах осуществления разбавитель используют в количестве около 5% или больше, около 10% или больше, около 15% или больше, около 20% или больше, около 22% или больше, около 24% или больше, около 26% или больше, около 28% или больше, около 30% или больше, около 32% или больше, около 34% или больше, около 36% или больше, около 38% или больше, около 40% или больше, около 42% или больше, около 44% или больше, около 46% или больше, около 48% или больше, около 50% или больше, около 52% или больше, около 54% или больше, около 56% или больше, около 58% или больше, около 60% или больше, около 62% или больше, около 64% или больше, около 66% или больше, около 68% или больше, около 70% или больше, около 72% или больше, около 74% или больше, около 76% или больше, около 78% или больше, около 80% или больше, около 82% или больше, около 84% или больше, около 86% или больше, около 88% или больше, около 90% или больше, около 92% или больше, около 94% или больше, около 96% или больше, около 98% или больше, около 100% или больше, мас./мас. лекарственного ядра; между около 10 и около 90% мас./мас. лекарственного ядра; между около 20 и около 80% мас./мас. лекарственного ядра; между около 30 и около 70% мас./мас. лекарственного ядра; между около 40 и около 60% мас./мас. лекарственного ядра. В некоторых вариантах осуществления

подходящее количество конкретного разбавителя определяет специалист в данной области.

В некоторых вариантах осуществления составы, представленные в настоящей заявке, содержат одно или несколько смазывающих веществ. Смазывающие вещества можно использовать, например, для облегчения изготовления таблеток; примеры подходящих смазывающих веществ включают, например, растительные масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и масло теоброма, глицерин, стеарат магния, стеарат кальция и стеариновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления стеараты, если они присутствуют, составляют не более чем приблизительно 2% мас. от массы содержащего лекарственное средство ядра. Другие примеры смазывающих веществ включают, например, стеарат кальция, глицерин моностеарат, глицерин бегенат, глицерин пальмитостеарат, лаурилсульфат магния, стеарат магния, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, полоксамер, полиэтиленгликоль, бензоат калия, бензоат натрия, хлорид натрия, лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия, стеариновую кислоту, тальк и стеарат цинка. В конкретных вариантах осуществления смазывающее вещество представляет собой стеарат магния. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество присутствует в расчете на массу лекарственного ядра в количестве около 0,2% мас./мас. лекарственного ядра, около 0,4% мас./мас. лекарственного ядра, около 0,6% мас./мас. лекарственного ядра, около 0,8% мас./мас. лекарственного ядра, около 1,0% мас./мас. лекарственного ядра, около 1,2% мас./мас. лекарственного ядра, около 1,4% мас./мас. лекарственного ядра, около 1,6% мас./мас. лекарственного ядра, около 1,8% мас./мас. лекарственного ядра, около 2,0% мас./мас. лекарственного ядра, около 2,2% мас./мас. лекарственного ядра, около 2,4% мас./мас. лекарственного ядра, около 2,6% мас./мас. лекарственного ядра, около 2,8% мас./мас. лекарственного ядра, около 3,0% мас./мас. лекарственного ядра, около 3,5% мас./мас. лекарственного ядра, около 4% мас./мас. лекарственного ядра, около 4,5% мас./мас. лекарственного ядра, около 5% мас./мас. лекарственного ядра, около 6% мас./мас. лекарственного ядра, около 7% мас./мас. лекарственного ядра, около 8% мас./мас. лекарственного ядра, около 10% мас./мас. лекарственного ядра, около 12% мас./мас. лекарственного ядра, около 14% мас./мас. лекарственного ядра, около 16% мас./мас. лекарственного ядра, около 18% мас./мас. лекарственного ядра, около 20% мас./мас. лекарственного ядра, около 25% мас./мас. лекарственного ядра, около 30% мас./мас. лекарственного ядра, около 35% мас./мас. лекарственного ядра, около 40% мас./мас. лекарственного ядра, между около 0,2 и около 10% мас./мас. лекарственного ядра, между около 0,5 и около 5% мас./мас. лекарственного ядра или между около 1 и около 3% мас./мас. лекарственного ядра. В некоторых вариантах осуществления подходящее количество конкретного смазывающего вещества определяет специалист в данной области.

В некоторых вариантах осуществления составы, представленные в настоящей заявке, включают один или несколько разрыхлителей. Разрыхлители можно использовать, например, для облегчения разложения таблетки, и они могут представлять собой, например, крахмалы, глины, целлюлозы, альгинаты, камеди или сшитые полимеры. Разрыхлители также включают, например, альгиновую кислоту, кальций карбоксиметилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу (например, AC-DI-SOL, PRIMELLOSE), коллоидный диоксид кремния, натрий кроскармеллозу, кросповидон (например, KOLLIDON, POLYPLASDONE), гуаровую камедь, алумосиликат магния, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, калий полакрилин, порошкообразную целлюлозу, предварительно желатинизированный крахмал, альгинат натрия, натрий крахмалгликолят (например, EXPLOTAB) и крахмал. Дополнительные разрыхлители включают, например, альгинат кальция, хитозан, докузат натрия, гидроксипропилцеллюлозу и повидон. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель присутствует в расчете на массу лекарственного ядра в количестве около 1% мас./мас. лекарственного ядра, около 2% мас./мас. лекарственного ядра, около 3% мас./мас. лекарственного ядра, около 4% мас./мас. лекарственного ядра, около 5% мас./мас. лекарственного ядра, около 6% мас./мас. лекарственного ядра, около 7% мас./мас. лекарственного ядра, около 8% мас./мас. лекарственного ядра, около 9% мас./мас. лекарственного ядра, около 10% мас./мас. лекарственного ядра, около 12% мас./мас. лекарственного ядра, около 14% мас./мас. лекарственного ядра, около 16% мас./мас. лекарственного ядра, около 18% мас./мас. лекарственного ядра, около 20% мас./мас. лекарственного ядра, около 22% мас./мас. лекарственного ядра, около 24% мас./мас. лекарственного ядра, около 26% мас./мас. лекарственного ядра, около 28% мас./мас. лекарственного ядра, около 30% мас./мас. лекарственного ядра, около 32% мас./мас. лекарственного ядра, больше чем около 32% мас./мас. лекарственного ядра, между около 1 и около 10% мас./мас. лекарственного ядра, между около 2 и около 8% мас./мас. лекарственного ядра, между около 3 и около 7% мас./мас. лекарственного ядра или между около 4 и около 6% мас./мас. лекарственного ядра. В некоторых вариантах осуществления подходящее количество конкретного разрыхлителя определяет специалист в данной области.

В некоторых вариантах осуществления составы, представленные в настоящей заявке, содержат один или несколько стабилизаторов. Стабилизаторы (также называемые усилителями абсорбции) можно использовать, например, для ингибирования или замедления реакций разложения лекарственного средства, которые включают, например, окислительные реакции. Стабилизаторы включают, например, d-α-токоферил полиэтиленгликоль 1000 сукцинат (витамин E TPGS), арабийскую камедь, альбумин, альгиновую кислоту, стеарат алюминия, альгинат аммония, аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, бензонит, бутилированный гидрокситолуол, альгинат кальция, стеарат кальция, кальций карбоксиметилцел-

люлозу, каррагенан, камедь рожкового дерева, коллоидный диоксид кремния, циклодекстрины, диэтанол-ламин, эдетаты, этилцеллюлозу, этиленгликоль пальмитостеарат, глицеринмоностеарат, гуаровую камедь, гидроксипропилцеллюлозу, гипромеллозу, инвертный сахар, лецитин, силикат магния, моноэтанол-ламин, пектин, полоксамер, поливиниловый спирт, альгинат калия, полакрилин калия, повидон, пропи-галлат, пропиленгликоль, альгинат пропиленгликоля, раффинозу, ацетат натрия, альгинат натрия, борат натрия, натрий карбоксиметилцеллюлозу, стеарилфумарат натрия, сорбит, стеариловый спирт, суфобу-тил- β -циклодекстрин, трегалозу, белый воск, ксантановую камедь, ксилит, желтый воск и ацетат цинка. В некоторых вариантах осуществления стабилизатор присутствует в расчете на массу лекарственного ядра в количестве около 1% мас./мас. лекарственного ядра, около 2% мас./мас. лекарственного ядра, около 3% мас./мас. лекарственного ядра, около 4% мас./мас. лекарственного ядра, около 5% мас./мас. лекарственного ядра, около 6% мас./мас. лекарственного ядра, около 7% мас./мас. лекарственного ядра, около 8% мас./мас. лекарственного ядра, около 9% мас./мас. лекарственного ядра, около 10% мас./мас. лекарственного ядра, около 12% мас./мас. лекарственного ядра, около 14% мас./мас. лекарственного ядра, около 16% мас./мас. лекарственного ядра, около 18% мас./мас. лекарственного ядра, около 20% мас./мас. лекарственного ядра, около 22% мас./мас. лекарственного ядра, около 24% мас./мас. лекарственного ядра, около 26% мас./мас. лекарственного ядра, около 28% мас./мас. лекарственного ядра, около 30% мас./мас. лекарственного ядра, около 32% мас./мас. лекарственного ядра, между около 1 и около 10% мас./мас. лекарственного ядра, между около 2 и около 8% мас./мас. лекарственного ядра, между около 3 и около 7% мас./мас. лекарственного ядра или между около 4 и около 6% мас./мас. лекарственного ядра. В некоторых вариантах осуществления подходящее количество конкретного стабилизатора определяет специа-лист в данной области.

В некоторых вариантах осуществления составы, представленные в настоящей заявке, содержат од-но или несколько веществ, способствующих скольжению. Вещества, способствующие скольжению, можно использовать, например, для улучшения свойств текучести порошковой композиции или грануля-та или для повышения точности дозирования. Эксципиенты, которые могут выполнять роль агентов скольжения, включают, например, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, порошкообразную целлюлозу, крахмал, трехосновный фосфат кальция, силикат кальция, порошкообразную целлюлозу, коллоидный диоксид кремния, силикат магния, трисиликат магния, диоксид кремния, крахмал, трехос-новный фосфат кальция и тальк. В некоторых вариантах осуществления вещество, способствующее скольжению, присутствует в расчете на массу лекарственного ядра в количестве меньше чем около 1% мас./мас. лекарственного ядра, около 1% мас./мас. лекарственного ядра, около 2% мас./мас. лекарствен-ного ядра, около 3% мас./мас. лекарственного ядра, около 4% мас./мас. лекарственного ядра, около 5% мас./мас. лекарственного ядра, около 6% мас./мас. лекарственного ядра, около 7% мас./мас. лекарствен-ного ядра, около 8% мас./мас. лекарственного ядра, около 9% мас./мас. лекарственного ядра, около 10% мас./мас. лекарственного ядра, около 12% мас./мас. лекарственного ядра, около 14% мас./мас. лекарст-венного ядра, около 16% мас./мас. лекарственного ядра, около 18% мас./мас. лекарственного ядра, около 20% мас./мас. лекарственного ядра, около 22% мас./мас. лекарственного ядра, около 24% мас./мас. ле-карственного ядра, около 26% мас./мас. лекарственного ядра, около 28% мас./мас. лекарственного ядра, около 30% мас./мас. лекарственного ядра, около 32% мас./мас. лекарственного ядра, между около 1 и около 10% мас./мас. лекарственного ядра, между около 2 и около 8% мас./мас. лекарственного ядра, ме-жду около 3 и около 7% мас./мас. лекарственного ядра или между около 4 и около 6% мас./мас. лекарст-венного ядра. В некоторых вариантах осуществления подходящее количество конкретного вещества, способствующего скольжению, определяет специалист в данной области.

В некоторых вариантах осуществления составы, представленные в настоящей заявке, включают один или несколько усилителей проницаемости (также называемых, например, усиливающими проница-тельную способность веществами). В некоторых вариантах осуществления усилители проницаемости повышают поглощение азациитидина через стенку желудочно-кишечного тракта (например, желудка). В некоторых вариантах осуществления усилитель проницаемости изменяет скорость и/или количество аза-цитидина, поступающего в кровоток. В конкретных вариантах осуществления d- α -токоферил полиэти-ленгликоль-1000 сукцинат (Витамин E TPGS) используют в качестве усилителя проницаемости. В кон-кретных вариантах осуществления используют один или несколько других подходящих усилителей про-ницаемости, включая, например, любой усилитель проницаемости, известный в данной области.

В одном варианте осуществления представленные в настоящей заявке фармацевтические компози-ции можно вводить перорально, парентерально, при помощи ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или через имплантированный резервуар, предпочтительно путем перо-рального введения или введения путем инъекции. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции могут содержать любые обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адьюванты или наполнители. В некоторых случаях pH состава можно регулировать с помощью фарма-цевтически приемлемых кислот, оснований или буферов для повышения стабильности включенного в композицию соединения или его формы доставки. Термин "парентеральный", как он используется в на-стоящей заявке, включает подкожную, внутрикожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисустав-

ную, внутриартериальную, интрасиновиальную, интрастернальную, интратекальную, внутриочаговую и интракраниальную инъекцию или методы инфузии.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции, представленные в настоящей заявке, могут быть в форме стерильного инъекционного препарата, например, в форме стерильной водной или масляной суспензии для инъекций. Эту суспензию можно получить в соответствии со способами, известными в данной области, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих веществ (таких как, например, Tween 80) и суспендирующих веществ. Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Из приемлемых носителей и растворителей, которые можно использовать, можно указать маннит, воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, являются подходящими для получения препаратов для инъекций, а также природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксизтилированных формах. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать длинноцепочечный спиртовой разбавитель или диспергатор или карбоксиметилцеллюлозу или аналогичные диспергирующие вещества, которые обычно используют для формулирования фармацевтически приемлемых дозированных форм, таких как эмульсии и/или суспензии. Другие традиционно используемые поверхностно-активные вещества, такие как Tween или Span, и/или другие аналогичные эмульгаторы или агенты для повышения биодоступности, которые обычно используют для получения фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других дозированных форм, также можно использовать для целей формулирования.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции, представленные в настоящей заявке, также можно вводить в виде суппозитория для ректального введения. Эти композиции могут быть получены путем смешивания соединения по одному аспекту настоящего изобретения с подходящим не раздражающим эксципиентом, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке с высвобождением активных компонентов. Такие вещества включают, но не ограничиваются этим, масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Местное введение фармацевтических композиций, представленных в настоящей заявке, полезно, когда желаемое лечение включает области или органы, легко доступные для местного применения. Для местного нанесения на кожу фармацевтическая композиция должна быть сформулирована в виде подходящей мази, содержащей активные компоненты, суспендированные или растворенные в носителе. Носители для местного введения соединений по одному из аспектов настоящего изобретения включают, но не ограничиваются этим, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, соединения полиоксизтилена-полиоксипропилена, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, фармацевтическая композиция может быть сформулирована в виде подходящего лосьона или крема, содержащего активное соединение, суспендированное или растворенное в носителе, с подходящими эмульгаторами. Подходящие носители включают, но не ограничиваются этим, минеральное масло, сорбитан моностеарат, полисорбат 60, воск, включающий цетиловые эфиры, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду. Представленные фармацевтические композиции также можно применять местно к нижнему отделу кишечного тракта при помощи состава для ректального суппозитория или в виде подходящего состава клизмы. Также включены трансдермальные пластыри для местного применения.

В одном варианте осуществления представленные фармацевтические композиции можно вводить при помощи назального аэрозоля или путем ингаляции. Такие композиции получают в соответствии со способами, хорошо известными в области формулирования фармацевтических препаратов, и они могут быть получены в виде растворов в физиологическом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других солюбилизующих или диспергирующих веществ, известных в данной области.

Когда композиции, представленные в настоящей заявке, включают комбинацию соединения 2 и азациитидина, и соединение 2 и азациитидин должны присутствовать при уровнях дозы между около 1-100% и более предпочтительно между около 5-95% дозы, обычно вводимой в режиме монотерапии. Азациитидин можно вводить отдельно, как часть многодозового режима, от соединений одного аспекта настоящего изобретения. Альтернативно, азациитидин может быть частью единой дозированной формы, смешанный вместе с соединением 2 в одну композицию.

В одном варианте осуществления композиции, представленные в настоящей заявке, например, можно вводить путем инъекции, внутривенно, интраартериально, подкожно, интраперитонеально, внутримышечно или подкожно; или перорально, буккально, назально, через слизистую оболочку, местно, в виде офтальмологического препарата или путем ингаляции, при этом доза находится в пределах от около 0,5 до около 100 мг/кг массы тела, альтернативно дозы в диапазоне между 1 мг и 1000 мг/доза, которые вводят каждые 4-120 ч или в соответствии с требованиями конкретного лекарственного средства. Спосо-

бы, представленные в настоящей заявке, предусматривают введение эффективного количества соединения или композиции соединения для достижения желаемого или заявленного эффекта. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции вводят от примерно 1 до примерно 6 раз в день или, альтернативно, в виде непрерывной инфузии. Такое введение можно использовать при длительной или неотложной терапии. Количество активного ингредиента, которое можно объединить с материалами-носителями для получения единичной стандартной дозированной формы, варьируется в зависимости от хозяина, которого лечат, и конкретного способа введения. Типичный препарат содержит от около 5 до около 95% активного соединения (мас./мас.). Альтернативно, такие препараты содержат от около 20 до около 80% активного соединения.

Может потребоваться более низкая или более высокая доза, чем те, которые указаны выше. Конкретные дозировки и схемы введения для любого конкретного субъекта зависят от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, режим питания, время введения, скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств, тяжесть и ход заболевания, состояния или симптомов, предрасположенность субъекта к заболеванию, состоянию или симптомам и мнение лечащего врача.

При улучшении состояния субъекта в случае необходимости можно вводить поддерживающую дозу соединения, композиции или комбинации, описанных в настоящей заявке, если это необходимо. Впоследствии дозировку или частоту введения или и то, и другое можно уменьшить в зависимости от симптомов до уровня, при котором улучшенное состояние сохраняется, когда симптомы ослаблены до желаемого уровня. Однако для субъектов может потребоваться прерывистое лечение на длительной основе при любом повторении симптомов заболевания.

Твердые дисперсии соединения 2.

В некоторых вариантах осуществления соединение 2 вводят в композициях, включающих соединение 2 и один или несколько полимеров как часть твердой дисперсии (например, аморфной твердой дисперсии). В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия включает соединение 2 и один или несколько полимеров. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия включает соединение 2, один или несколько полимеров и одно или несколько поверхностно-активных веществ. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия включает соединение 2 и один полимер. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия включает соединение 2, один полимер и поверхностно-активное вещество.

В некоторых вариантах осуществления твердые дисперсии, представленные в настоящей заявке, включающие соединение 2, повышают растворимость соединения 2 по сравнению с чистой кристаллической формой соединения 2 (например, форма 1 или форма 2) и, таким образом, предоставляют лучшее воздействие при пероральном введении твердой дисперсии субъекту. В одном варианте осуществления твердая дисперсия включает соединение 2, один или несколько полимеров и необязательно одно или несколько повышающих растворимость поверхностно-активных веществ.

Например, водорастворимость формы 1 составляет от около 0,025 до около 0,035 мг/мл, а водорастворимость формы 2 составляет от около 0,008 до около 0,010 мг/мл.

Форма 2 имеет растворимость около 0,018 мг/мл в имитации кишечного сока натошак (FASSIF) при pH 6,1 через 4 ч. Для сравнения аморфные высушенные распылением дисперсии имеют растворимость от около 0,05 до около 0,50 мг/мл в FASSIF через 3 ч.

В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия демонстрирует экспозицию соединения 2 при введении субъекту по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80% или по меньшей мере около 90% выше по сравнению с введением *in situ* аморфного соединения 2. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия демонстрирует экспозицию соединения 2 при введении субъекту по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80% или по меньшей мере около 90% выше по сравнению с введением чистого кристаллического соединения 2.

В исследованиях фармакокинетики у крыс и обезьян умеренное улучшение воздействия наблюдается при введении пероральных дозированных форм в виде твердых дисперсий по сравнению с введением *in situ* аморфного вещества. Например, твердая дисперсия, содержащая 50% мас./мас. соединения 2 и 50% мас./мас. поливинилацетатфталата (PVAP), имеет примерно в два раза более высокую экспозицию по сравнению с *in situ* аморфным соединением 2 у самцов крыс Sprague Dawley. Нет никакой существенной разницы в экспозиции между твердой дисперсией, содержащей 70% мас./мас. соединения 2 и 30% мас./мас. пероральной дозированной формы, и *in situ* аморфным соединением 2. У самцов обезьян цино-молгус нет никакой существенной разницы между экспозицией твердой дисперсии, содержащей 50% мас./мас. соединения 2 и 50% мас./мас. ацетата сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, также известного как ацетат сукцинат гипромелозы (HPMCAS), и *in situ* аморфного соединения 2. Аналогичным образом, твердая дисперсия, содержащая 50% мас./мас. соединения 2 и 50% мас./мас. гидроксипропилметилцеллюлозы, также известной как фталат гипромеллозы (HPMC-фталат), не имеет существенной

разницы по сравнению с *in situ* аморфным соединением 2. В то время как *in situ* аморфные терапевтические соединения обычно используют в исследованиях для введения животным, они не являются подходящими дозированными формами для введения людям.

Как описано в фармакокинетическом испытании на крысах в примере 4, экспозиция соединения 2 улучшается, когда вводят дозированные формы в виде твердых дисперсий, по сравнению с чистым кристаллическим соединением 2 формы 2.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть соединения 2 в твердой дисперсии находится в аморфном состоянии (например, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99%). В других вариантах осуществления твердая дисперсия, по существу, не содержит кристаллическое соединение 2.

В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой дисперсию аморфного твердого вещества (например, высушенного распылением), включающую соединение 2 и полимер. Дисперсия аморфного твердого вещества может включать, например, меньше чем около 30%, меньше чем около 20%, меньше чем около 15%, меньше чем около 10%, меньше чем около 5%, меньше чем около 4%, меньше чем около 3%, меньше чем около 2% или меньше чем около 1% кристаллического соединения 2, например, может быть, по существу, свободной от кристаллического соединения 2.

В одном варианте осуществления твердая дисперсия демонстрирует заданный уровень физической и/или химической стабильности. Например, твердая дисперсия сохраняет около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90%, около 95%, около 98% или около 99% аморфного соединения 2 при хранении при 25°C в закрытом водонепроницаемом контейнере, например в сосуде из темного стекла, контейнере из полиэтилена высокой плотности (HDPE) или двойных полиэтиленовых пакетах с закрученным нейлоновым скреплением, помещенных в HDPE контейнер с десиккантом.

В некоторых вариантах осуществления полимер повышает химическую или физическую стабильность (например, как измерено при помощи дифференциального сканирующего калориметра с модуляцией по температуре) соединения 2 при хранении (например, при 2-8°C, например, 4°C или при комнатной температуре) по меньшей мере на около 10% (например, по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 70%, по меньшей мере на около 80% или по меньшей мере на около 90%) по сравнению с аморфным соединением 2 без присутствия полимера.

Твердая дисперсия, как правило, демонстрирует температуру стеклования, где дисперсия делает переход из твердого стеклообразного состояния в каучукоподобную композицию. Как правило, чем выше температура стеклования, тем выше физическая стабильность дисперсии. Существование температуры стеклования, как правило, указывает на то, что по меньшей мере большая часть композиции (например, дисперсии) находится в аморфном состоянии. Температура стеклования (T_g) твердой дисперсии, подходящей для фармацевтических применений, как правило, по меньшей мере около 50°C. В некоторых вариантах осуществления более высокие температуры являются предпочтительными. Поэтому в некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, раскрываемая в настоящей заявке, имеет T_g по меньшей мере около 100°C (например, по меньшей мере около 100°C, по меньшей мере около 105°C, по меньшей мере около 110°C, по меньшей мере около 115°C, по меньшей мере около 120°C, по меньшей мере около 125°C, по меньшей мере около 130°C, по меньшей мере около 135°C, по меньшей мере около 140°C, по меньшей мере около 150°C, по меньшей мере около 160°C, по меньшей мере около 170°C, по меньшей мере около 175°C, по меньшей мере около 180°C или по меньшей мере около 190°C). В некоторых вариантах осуществления T_g доходит до около 200°C. В некоторых вариантах осуществления T_g доходит до около 130°C (например, по меньшей мере около 110°C, по меньшей мере около 111°C, по меньшей мере около 112°C, по меньшей мере около 113°C, по меньшей мере около 114°C, по меньшей мере около 115°C, по меньшей мере около 116°C, по меньшей мере около 117°C, по меньшей мере около 118°C, по меньшей мере около 119°C, по меньшей мере около 120°C, по меньшей мере около 121°C, по меньшей мере около 122°C, по меньшей мере около 123°C, по меньшей мере около 124°C, по меньшей мере около 125°C, по меньшей мере около 126°C, по меньшей мере около 127°C, по меньшей мере около 128°C, по меньшей мере около 129°C или по меньшей мере около 130°C). Если не указано иное, температуры стеклования, раскрытые в настоящей заявке, измерены в сухих условиях.

В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия имеет более высокую температуру стеклования, чем температура стеклования аморфного соединения 2, измеренную без присутствия полимера(полимеров). В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия имеет скорость релаксации, которая ниже, чем скорость релаксации аморфного соединения 2, измеренную без присутствия полимера(полимеров).

Примеры полимеров в твердой дисперсии включают производные целлюлозы (например, гидроксипропилметилцеллюлоза, также известная как гипромелоза, (HPMC), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, также известный как фталат гипромелозы (HPMCP), ацетат сукцинат гидроксипропилметил-

целлюлозы, также известный как ацетат сукцинат гипромелозы, (HPMCAS), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), этилцеллюлозу или ацетат фталат целлюлозы; поливинилпирролидоны (PVP); полиэтиленгликоли (PEG); поливиниловые спирты (PVA); поливиниловые сложные эфиры, такие как поливинилацетат-фталат (PVAF); акрилаты, такие как полиметакрилат (например, Eudragit.RTM. E); циклодекстрины (например, β -циклодекстрин); поли(D,L-лактид) (PLA), поли(D,L-лактид)-ко-гликолид (PLGA); и их сополимеры и производные, включая, например, поливинилпирролидон-винилацетат (PVP-VA), поливинилкапролакт-ам-поливинил и ацетат-полиэтиленгликолевый сополимер, сополимер метилакрилата/метакриловой кислоты; Soluplus; Copovidone; и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия включает один водорастворимый полимер. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия включает один частично водорастворимый полимер. В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой целлюлозный полимер.

В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой HPMCAS (например, HPMCAS различных сортов: HPMCAS-M, HPMCAS-MG или HPMCAS-HG). В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой PVAF. В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой HPMC (например, HPMC различных сортов: HPMC60SH50, HPMCE50 или HPMCE15). В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой HPMCP (например, HPMCP различных сортов: например, HPMCP-HP55).

В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой pH-зависимый энтеросолюбильный полимер. Такие pH-зависимые энтеросолюбильные полимеры включают, но не ограничиваются этим, производные целлюлозы (например, ацетат фталат целлюлозы (CAP)), HPMCP, HPMCAS, карбоксиметилцеллюлозу (CMC) или ее соль (например, натриевую соль, такую как (CMC-Na)); ацетат тримеллитат целлюлозы (CAT), ацетат фталат гидроксипропилцеллюлозы (HPCAP), ацетат фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAP) и ацетат фталат метилцеллюлозы (MCAP), полиметакрилаты (например, Eudragit S) или их смеси.

В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, также известный как ацетат сукцинат гипромелозы (HPMCAS), например HPMCAS-HG.

В другом варианте осуществления полимер(полимеры) представляет собой нерастворимый сшитый полимер, например поливинилпирролидон (например, кросповидон). В другом варианте осуществления полимер(полимеры) представляет собой поливинилпирролидон (PVP).

В некоторых вариантах осуществления один или несколько полимеров присутствуют в твердой дисперсии в количестве между около 10 и 90% мас./мас. (например, между около 20 и около 80% мас./мас.; между около 30 и около 70% мас./мас.; между около 40 и около 60% мас./мас. или между около 15 и около 35% мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления полимер(полимеры) присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 10 до около 80% мас./мас., например от около 30 до около 75% мас./мас., или от около 40 до около 65% мас./мас., или от около 45 до около 55% мас./мас., например, около 46% мас./мас., около 47% мас./мас., около 48% мас./мас., около 49% мас./мас., около 50% мас./мас., около 51% мас./мас., около 52% мас./мас., около 53% мас./мас. или около 54% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления полимер(полимеры) присутствует в твердой дисперсии в количестве около 48% мас./мас., около 48,5% мас./мас., около 49% мас./мас., около 49,5% мас./мас., около 50% мас./мас., около 50,5% мас./мас., около 51% мас./мас., около 51,5% мас./мас., около 52% мас./мас., или около 52,5% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления полимер(полимеры) присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 30% мас./мас. до около 70% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления полимер(полимеры) присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 35% мас./мас. до около 65% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления полимер(полимеры) присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 40% мас./мас. до около 60% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления полимер(полимеры) присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 45% мас./мас. до около 55% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления полимер(полимеры) присутствует в твердой дисперсии в количестве около 50% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления соединение 2 присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 10 до 90% мас./мас. (например, между около 20 и около 80% мас./мас.; между около 30 и около 70% мас./мас.; между около 40 и около 60% мас./мас. или между около 15 и около 35% мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления соединение 2 присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 10 до около 80% мас./мас., например от около 30 до около 75% мас./мас., или от около 40 до около 65% мас./мас., или от около 45 до около 55% мас./мас., например около 46% мас./мас., около 47% мас./мас., около 48% мас./мас., около 49% мас./мас., около 50% мас./мас., около 51% мас./мас., около 52% мас./мас., около 53% мас./мас. или около 54% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления соединение 2 присутствует в твердой дисперсии в количестве около 48% мас./мас., около 48,5% мас./мас., около 49% мас./мас., около 49,5% мас./мас., около 50% мас./мас., около 50,5% мас./мас., около 51% мас./мас., около 51,5% мас./мас., около 52% мас./мас. или около 52,5% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления соединение 2 присутствует в твердой дисперсии в количест-

ве от около 30% мас./мас. до около 70% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления соединение 2 присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 35% мас./мас. до около 65% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления соединения 2 присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 40% мас./мас. до около 60% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления соединения 2 присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 45% мас./мас. до около 55% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления соединения 2 присутствует в твердой дисперсии в количестве около 50% мас./мас.

В другом варианте осуществления твердая дисперсия включает от около 20 до около 80% мас./мас. соединения 2 и от около 20 до около 80% полимера(полимеров). В другом варианте осуществления твердая дисперсия включает от около 25 до около 75% мас./мас. соединения 2 и от около 25 до около 75% полимера(полимеров). В другом варианте осуществления твердая дисперсия включает от около 30 до около 70% мас./мас. соединения 2 и от около 30 до около 70% полимера(полимеров). В другом варианте осуществления твердая дисперсия включает от около 35 до около 65% мас./мас. соединения 2 и от около 35 до около 65% полимера(полимеров). В другом варианте осуществления твердая дисперсия включает от около 40 до около 60% мас./мас. соединения 2 и от около 40 до около 60% полимера(полимеров). В другом варианте осуществления твердая дисперсия включает от около 45 до около 55% мас./мас. соединения 2 и от около 45 до около 55% полимера(полимеров). В другом варианте осуществления твердая дисперсия включает от около 50% мас./мас. соединения 2 и от около 50% мас./мас. полимера(полимеров).

В другом варианте осуществления твердая дисперсия включает от около 45 до около 55% мас./мас. соединения 2 и от около 45 до около 55% мас./мас. HPMCAS (например, HPMCAS-MG или HPMCAS-HG или других сортов, таких как LF, MF, HF или LG) или PVAP. В другом варианте осуществления твердая дисперсия включает около 50% мас./мас. соединения 2 и около 50% мас./мас. HPMCAS.

В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия также включает поверхностно-активное вещество или инертное фармацевтически приемлемое вещество. Примеры поверхностно-активных веществ в твердой дисперсии включают лаурилсульфат натрия (SLS), витамин Е или его производное (например, витамин Е TPGS), докузат натрия, додецилсульфат натрия, полисорбаты (такие как Tween 20 и Tween 80), полочсамеры (такие как полочсамер 335 и полочсамер 407), глицерилмоноолеат, Span 65, Span 25, Capryol 90, блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена (например, Плурионик F108, Плурионик P-123) и их смеси. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой SLS. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой витамин Е или его производное (например, витамин Е TPGS).

В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 0,1 до около 10% мас./мас., например, от около 0,5 до около 2% мас./мас. или от около 1 до около 3% мас./мас., от около 1 до около 4% мас./мас. или от около 1 до около 5% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в твердой дисперсии в количестве около 0,1% мас./мас., около 0,2% мас./мас., около 0,3% мас./мас., около 0,4% мас./мас., около 0,5% мас./мас., около 0,6% мас./мас., около 0,7% мас./мас., около 0,8% мас./мас., около 0,9% мас./мас. или около 1% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в твердой дисперсии в количестве около 0,5% мас./мас., около 1% мас./мас., около 1,5% мас./мас., около 2% мас./мас., около 2,5% мас./мас., около 3% мас./мас., около 3,5% мас./мас., около 4% мас./мас., около 4,5% мас./мас. или около 5% мас./мас.

Способы получения твердых дисперсий.

В некоторых вариантах осуществления твердую дисперсию можно получить в соответствии со способом, описанным в настоящей заявке. Как правило, способы, которые можно использовать, являются такими, которые включают быстрое удаление растворителя или смеси растворителей из смеси или охлаждение расплавленного образца. Такие способы включают, но не ограничиваются этим, выпаривание на роторном испарителе, сушку вымораживанием (т.е. лиофилизацию), сушку в вакууме, отверждение расплава и экструзию расплава. Один вариант осуществления настоящего раскрытия включает твердую дисперсию, полученную распылительной сушкой. В одном варианте осуществления продукт, получаемый распылительной сушкой, сушат для удаления растворителя или смеси растворителей.

Препараты, раскрытые в настоящей заявке, например фармацевтическая композиция, могут быть получены распылительной сушкой смеси, включающей соединение 2, один или несколько полимеров и подходящий растворитель или смесь растворителей. Распылительная сушка включает распыление жидкой смеси, содержащей, например, твердое вещество и растворитель или смесь растворителей, и удаление растворителя или смеси растворителей. Растворитель или смесь растворителей также может содержать нелетучий растворитель, такой как ледяная уксусная кислота. Распыление можно осуществить, например, через двухлоточную или находящуюся под давлением или ультразвуковую форсунку или на вращающемся диске.

Распылительная сушка превращает жидкий подаваемый материал в высушенную твердую форму. Распылительная сушка обычно включает распыление жидкого исходного раствора в спрей, состоящий из капелек, и контактирование капелек с горячим воздухом или газом в сушильной камере. Спреи обычно получают при помощи вращающихся (колесных) или распылительных форсунок. Испарение влаги из

капель и образование сухих частиц происходит в контролируемых условиях температуры и воздушного потока.

Необязательно, вторичный процесс сушки, такой как сушка в псевдооживленном слое или вакуумная сушка, можно использовать для уменьшения остаточных растворителей (и других добавок, таких как ледяная уксусная кислота) до фармацевтически приемлемых уровней. Как правило, распылительная сушка включает контактирование высокодисперсной жидкой суспензии или раствора (например, распыленного раствора) и достаточного объема горячего воздуха или газа (например, азота, например чистого азота) для получения испарения и сушки капель жидкости. Препарат, подлежащий сушке распылением, может представлять собой любой раствор, крупнодисперсную суспензию, взвесь, коллоидную дисперсию или пасту, которые могут быть распылены с использованием выбранного устройства для распылительной сушки. В стандартной процедуре препарат распыляют в потоке теплого отфильтрованного воздуха (или в газе, например, азоте), который испаряет растворитель и передает высушенный продукт в коллектор (например, циклон). Отработанный воздух или газ затем истощается растворителем (или смесью растворителя, включая любые добавки, такие как ледяная уксусная кислота) (например, затем фильтруется) или, альтернативно, отработанный воздух или газ направляется в конденсатор для сбора и потенциальной рециркуляции растворителя или смеси растворителей. Например, если используется газ (например, азот), газ затем необязательно рециркулируют, снова нагревают и возвращают в установку в замкнутой системе. Для осуществления распылительной сушки можно использовать коммерчески доступные типы устройств. Например, коммерческие распылительные сушилки производятся Buchi Ltd. and Niro (например, PSD линия распылительных сушилок производства Niro).

Для распылительной сушки обычно используют массовую концентрацию материала от примерно 1 до примерно 30% или примерно до 50% (т.е. терапевтически активное соединение плюс и эксципиенты), предпочтительно по меньшей мере около 10%. В некоторых вариантах осуществления массовая концентрация менее 10% может приводить к плохим выходам и неприемлемо длительному времени работы. В общем, верхний предел массовой концентрации зависит от вязкости (например, способности к перекачке) полученного раствора и растворимости компонентов в растворе. Как правило, вязкость раствора может определять размер частиц в полученном порошкообразном продукте.

Процедуры и способы для распылительной сушки можно найти в Perry's Chemical Engineering Handbook, 6th Ed., R.H. Perry, D.W. Green & J.O. Maloney, eds., McGraw-Hill Book Co. (1984); и Marshall "Atomization and Spray-Drying" 50, Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954). Как правило, распылительную сушку осуществляют с температурой на входе от около 40 до около 200°C, например, от около 70 до около 150°C, предпочтительно от около 40 до около 60°C, от около 50 до около 55°C или от около 80 до около 110°C, например, около 90°C. Распылительную сушку, как правило, осуществляют с температурой на выходе от около 20 до около 100°C, например, от около 25 до около 30°C (например, около 26°C), от около 40 до около 50°C, от около 50 до около 65°C, например, от около 56 до около 58°C.

Удаление растворителя или смеси растворителей может потребовать последующей стадии сушки, такой как сушка на поддонах, сушка в псевдооживленном слое (например, от около комнатной температуры до около 100°C), сушка в вакууме, микроволновая сушка, барабанная сушка или с использованием двухконусной вакуумной сушилки (например, от около комнатной температуры до около 200°C).

В одном варианте осуществления распылительная сушка представляет собой распылительную сушку в псевдооживленном слое (FSD). Стадии в FSD могут включать, например, получение жидкого подаваемого раствора (например, содержащего соединение 2 и необязательно полимер(полимеры) и/или поверхностно-активное вещество(вещества), растворенные или суспендированные в растворителе(растворителях)); распыление (например, с использованием форсунки под давлением, ротационного распылителя или диска, двухлоточной форсунки или других способов распыления) подаваемого раствора при подаче в сушильную камеру распылительной сушилки, например, работающей в режиме FSD; сушку подаваемого раствора в сушильной камере нагретым воздухом или нагретым газом (например, азотом) с получением продукта, где более крупные частицы продукта отделяются, например выпадают, в то время как мелкие частицы переносятся потоком воздуха или газа в верхнюю часть сушильной камеры (например, естественной конвекцией) и в циклон, и повторное введение (например, в верхнюю часть сушильной камеры или аксиально в середину камеры) мелких частиц в сушильную камеру, где повторно введенные мелкие частицы могут агломерироваться с вновь образованным продуктом с образованием агломерированного продукта, при этом, если агломерированный продукт достаточно крупный, он будет отделяться, если он не является достаточно крупным для отделения, агломерированный продукт будет переноситься конвекцией в верхнюю часть камеры и в циклон и повторно вводится в камеру. Этот процесс повторяется до тех пор, пока не образуется агломерированный продукт, который будет достаточно крупным для осаждения. Мелкие частицы можно повторно вводить из циклона в сушильную камеру через питающий трубопровод.

В некоторых вариантах осуществления вместо сушки подаваемого раствора нагретым воздухом или нагретым газом подаваемый раствор можно отверждать распылением, например, камера находится при комнатной температуре (например, 21±4°C) или охлаждается, например, для процесса используют охла-

жденный газ (например, азот).

FSD может дополнительно включать сбор агломерированного продукта в первой псевдоожижающей камере; за которым может последовать выгрузка агломерированного продукта из первой псевдоожижающей камеры во вторую псевдоожижающую камеру, в которой может происходить процесс последующей сушки.

Агломерированный продукт (например, который отделяется в сушильной камере) затем может быть перенесен из второй псевдоожижающей камеры в третью псевдоожижающую камеру, где агломерированный продукт охлаждается. Затем агломерированный продукт (например, твердая дисперсия аморфного соединения) может быть дополнительно обработан. Например, продукт можно сразу подвергнуть прессованию. Продукт необязательно можно смешать с поверхностно-активным веществом, эксципиентом или фармацевтически приемлемым носителем, например, до прямого прессования. Продукт необязательно можно подвергнуть дополнительной переработке, например, путем измельчения, гранулирования, смешивания и/или смешивания с расплавленным гранулятом, поверхностно-активным веществом, эксципиентом и/или фармацевтически приемлемым носителем.

FSD можно осуществлять в коммерческой распылительной сушилке, работающей в режиме распылительной сушки в псевдоожиженном слое (режим FSD). FSD можно осуществлять либо в режиме открытого цикла, либо в режиме замкнутого цикла (например, сушильный газ, например, азот, рециркулируется). Примеры подходящих распылительных сушилок для использования в FSD включают сушилки от Niro (например, PSD линия распылительных сушилок, производимых Niro: PHARMASD[®], химические сушилки или SD линии). FSD можно, по существу, осуществлять в любой распылительной сушилке, которая сконфигурирована таким образом, чтобы обеспечить повторное введение мелких частиц в сушильную камеру.

Дополнительную последующую сушку, например, в вакуумной сушилке или с псевдоожиженным слоем или с двойным конусом или биконической сушилке или барабанной сушилке можно осуществить, если это необходимо/применимо, для удаления других растворителей. В некоторых вариантах осуществления осуществляют стадию последующей сушки.

Для удаления растворителя или смеси растворителей можно применять вакуумную сушку, распылительную сушку, распылительную сушку в псевдоожиженном слое, в лотковой сушилке, лиофилизацию, выпаривание на роторном испарителе и другие процедуры сушки. Применение любого из этих способов с использованием соответствующих параметров обработки в соответствии с настоящим раскрытием предоставит соединение 2 в аморфном состоянии в конечном продукте в виде твердой дисперсии. При использовании соответствующих условий (например, низкие температуры на выходе в распылительной сушилке, использование растворителей с низкой температурой кипения, использование нагретого газа), которые приводят к получению дисперсии, например, порошка с желательными свойствами (например, средний размер частиц (d₅₀) 40-200 мкм, например 40-150 мкм), объемная плотность порошка >0,2 г/мл (например, от 0,2 до 0,5 г/мл) или >0,25 г/мл, улучшенная текучесть порошка (например, низкие когезионные силы, низкое межчастичное трение); и/или сухого порошка с низким содержанием OVI (органические летучие примеси), например, ниже ICH пределов и/или спецификаций пользователя), дисперсию можно непосредственно спрессовать в дозированную форму.

В некоторых вариантах осуществления температура на входе находится в пределах между около 50 и около 200°C, например, между около 60 и около 150°C, между около 70 и около 100°C, между около 60 и около 95°C, между около 65 и около 85°C, между около 70 и около 90°C, между около 85 и около 95°C или между около 70 и около 85°C.

В некоторых вариантах осуществления температура на выходе находится в пределах между комнатной температуры (например, USP комнатной температуры (например, 21+4°C)) и около 80°C, например, между около 25 и около 75°C, между около 30 и около 65°C, между около 35 и около 70°C, между около 40 и около 65°C, между около 45 и около 60°C, между около 35 и около 45°C, между около 35 и около 40°C или между около 37 и около 40°C.

В некоторых вариантах осуществления заданная температура псевдоожиженных слоев (температура для каждого слоя выбрана независимо от температуры, выбранной для другого слоя) находится в пределах между около комнатной температуры (например, USP комнатной температуры (например, 21+4°C)) и около 100°C, например, между около 30 и около 95°C, между около 40 и около 90°C, между около 50 и около 80°C, между около 60 и около 85°C, между около 65 и около 95°C или между около 80 и около 95°C.

FSD можно осуществить на смеси, содержащей соединение 2. Например, FSD можно осуществить на смеси, содержащей соединение 2 и один или несколько полимеров и необязательно одно или несколько поверхностно-активных веществ и необязательно один или несколько дополнительных эксципиентов), с получением твердой дисперсии аморфного соединения 2, например, которую можно непосредственно спрессовать в пероральную дозированную форму (например, таблетку). Альтернативно, дисперсию можно смешать с одним или несколькими эксципиентами перед прессованием.

В одном варианте осуществления способ получения твердой дисперсии соединения 2 включает:

а) образование смеси соединения 2, одного или нескольких полимеров и одного или нескольких растворителей; и

б) быстрое удаление растворителя(растворителей) из раствора с образованием твердой аморфной дисперсии, включающей соединение 2 и один или несколько полимеров. Один или несколько полимеров и один или несколько растворителей могут быть любыми из тех, которые раскрыты в настоящей заявке.

В некоторых вариантах осуществления растворитель удаляют распылительной сушкой. В некоторых вариантах осуществления твердую дисперсию сушат на лотках с использованием конвекционной лотковой сушилки. В некоторых вариантах осуществления твердую дисперсию просеивают через сито.

В одном варианте осуществления соединение 2 является кристаллическим. В другом варианте осуществления соединение 2 является аморфным.

Как должно быть понятно специалистам в данной области, распылительную сушку можно осуществлять и часто осуществляют в присутствии инертного газа, такого как азот. В некоторых вариантах осуществления способы, которые включают распылительную сушку, можно осуществить в присутствии сверхкритической жидкости, включающей диоксид углерода, или смеси, включающей диоксид углерода.

В другом варианте осуществления способ получения твердой дисперсии соединения 2 включает:

а) образование смеси соединения 2, полимера и растворителя; и

б) распылительную сушку смеси с образованием твердой дисперсии, включающей соединение 2 и полимер.

Необязательно, можно осуществить последующую сушку и/или доочистку мокрой высушенной дисперсией до ниже ИСН или данных спецификаций для остаточных растворителей.

Эти способы можно использовать для получения фармацевтических композиций, раскрытых в настоящей заявке. Количества и характеристики компонентов, используемых в способах, могут быть такими, которые раскрыты в настоящей заявке.

В некоторых вариантах осуществления растворитель включает один или несколько летучих растворителей для растворения или суспендирования соединения 2 и полимера(полимеров). В некоторых вариантах осуществления один или несколько растворителей полностью растворяет соединение 2 и полимер(полимеры).

В некоторых вариантах осуществления один или несколько растворителей представляют собой летучие растворители (например, метилхлорид, ацетон, метанол, этанол, хлороформ, тетрагидрофуран (THF) или их смесь). Примеры подходящих летучих растворителей включают такие, которые растворяют или суспендируют терапевтически активное соединение либо как таковые, либо в комбинации с другим сорастворителем. В некоторых вариантах осуществления растворитель(растворители) полностью растворяет терапевтически активное соединение. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ацетон. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой метанол.

В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой нелетучий растворитель (например, органические кислоты, такие как ледяная уксусная кислота, диметилсульфоксид (DMSO), диметилформамид (DMF) или вода). В некоторых вариантах осуществления нелетучий растворитель представляет собой компонент в системе растворителя. Например, нелетучий растворитель присутствует в качестве компонента в растворителе от около 1 до около 20% мас./мас. (например, от около 3 до около 15% мас./мас., от около 4 до около 12% мас./мас. или от около 5 до около 10% мас./мас.).

В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой смесь растворителей. Например, растворитель может включать от около 0 до около 30% ацетона и от около 70 до около 100% метанола, или растворитель может включать от около 0 до около 40% ацетона и от около 60 до около 100% метанола. Другие примеры отношения метанола к ацетону включают 80:20, 75:25, 70:30, 60:40, 55:45 и 50:50.

В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой комбинацию растворителей, включающую по меньшей мере один нелетучий растворитель. Например, растворитель представляет собой комбинацию компонентов, которая включает как летучий растворитель, так и нелетучий растворитель. В некоторых вариантах осуществления система растворителя представляет собой комбинацию летучего растворителя или комбинации растворителей, таких как метанол и ацетон, с нелетучим растворителем, таким как ледяная уксусная кислота. Например, система растворителя включает от около 40 до около 80% метанола, от около 20 до около 35% ацетона и от около 1 до около 15% ледяной уксусной кислоты (например, от около 50 до около 70% метанола, от около 25 до около 30% ацетона и от около 3 до около 12% ледяной уксусной кислоты).

В некоторых вариантах осуществления система растворителя представляет собой комбинацию летучего растворителя или комбинации растворителей, таких как метанол и ацетон, с нелетучим растворителем, таким как вода. Например, система растворителя включает от около 40 до около 80% метанола, от около 20 до около 35% ацетона и от около 0,1 до около 15% воды (например, от около 50 до около 70% метанола, от около 25 до около 30% ацетона и от около 1 до около 5% воды).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции твердой дисперсии можно получить способом, описанным в настоящей заявке. Например, твердая дисперсия, включающая: (а) соединение 2 и (б) один или несколько полимеров и необязательно одно или несколько поверхностно-

активных веществ и необязательно один или несколько дополнительных эксципиентов.

А. Фармацевтические композиции, содержащие твердые дисперсии соединения 2.

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены фармацевтические композиции, включающие: (а) твердую дисперсию, включающую соединение 2 и полимер; и (b) один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. Примеры фармацевтически приемлемых носителей включают наполнители, разрыхлители, смачивающие агенты, вещества, способствующие скольжению, и смазывающие вещества.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции можно перорально вводить в любой перорально приемлемой дозированной форме, включая, но не ограничиваясь этим, капсулы, таблетки, эмульсии и водные суспензии, дисперсии и растворы.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой таблетку.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает полученную прямым прессованием дозированную форму соединения 2.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция также включает наполнитель. Наполнитель может представлять собой, например, микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, маннит, этилцеллюлозу, сорбит, крахмал, сахарозу, фосфат кальция, порошкообразную целлюлозу, кремний-содержащую микрокристаллическую целлюлозу, изомальт или их смеси. В некоторых вариантах осуществления наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

В некоторых вариантах осуществления наполнитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве между около 10 и 50% мас./мас. (например, между около 15 и около 45% мас./мас.; между около 20 и около 40% мас./мас.; между около 25 и около 35% мас./мас. или между около 28 и около 32% мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления наполнитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 20 до около 35% мас./мас., например от около 25 до около 34% мас./мас. или от около 26 до около 33% мас./мас. или от около 27 до около 32% мас./мас., например около 28% мас./мас., около 28,5% мас./мас., около 29% мас./мас., около 29,5% мас./мас., около 30% мас./мас., около 30,5% мас./мас., около 31% мас./мас. или около 31,5% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления наполнитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 29% мас./мас., около 29,1% мас./мас., около 29,2% мас./мас., около 29,3% мас./мас., около 29,4% мас./мас., около 29,5% мас./мас., около 29,6% мас./мас., около 29,7% мас./мас., около 29,8% мас./мас., около 29,9% мас./мас. или около 30% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления наполнитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве между около 25 и около 35% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления наполнитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 29,5% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция также включает разрыхлитель. Разрыхлитель может представлять собой, например, коллоидный диоксид кремния, порошкообразную целлюлозу, силикат кальция, кросповидон, альгинат кальция, метилцеллюлозу, хитозан, карбоксиметилцеллюлозу, натрий кроскармеллозу, карбоксиметилкрахмал, альгинат натрия, натрий крахмалгликолят, прежелатинизированный крахмал или их смеси. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель представляет собой натрий кроскармеллозу.

В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве между около 1 и 15% мас./мас. (например, между около 3 и около 12% мас./мас.; между около 4 и около 10% мас./мас.; между около 5 и около 7% мас./мас. или между около 6 и около 7% мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 3% мас./мас., около 3,5% мас./мас., около 4% мас./мас., около 4,5% мас./мас., около 5% мас./мас., около 5,5% мас./мас., около 6% мас./мас. или около 6,5% мас./мас., около 7% мас./мас., около 7,5% мас./мас., около 8% мас./мас., около 8,5% мас./мас., около 9% мас./мас., около 9,5% мас./мас. или около 10% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве между около 5 и около 7% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 6% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция также включает смачивающий агент. Смачивающий агент может представлять собой, например, лаурилсульфат натрия, додецилсульфат натрия, полисорбаты (такие как Tween 20 и Tween 80), полоксамеры (такие как Полоксамер 335 и Полоксамер 407), глицерилмоноолеат или их смеси. В некоторых вариантах осуществления смачивающий агент представляет собой лаурилсульфат натрия.

В некоторых вариантах осуществления смачивающий агент присутствует в фармацевтической композиции в количестве между около 0,1 и 2% мас./мас. (например, между около 0,5 и около 2% мас./мас.; между около 0,5 и около 1,5% мас./мас. или между около 1 и около 1,5% мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления смачивающий агент присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 0,1% мас./мас., около 0,2% мас./мас., около 0,3% мас./мас., около 0,4% мас./мас., около 0,5% мас./мас., около 0,6% мас./мас., около 0,7% мас./мас. или около 0,8% мас./мас., около 0,9% мас./мас., около 1% мас./мас., около 1,1% мас./мас., около 1,2% мас./мас., около 1,3% мас./мас., около 1,4% мас./мас., около

1,5% мас./мас., около 1,6% мас./мас., около 1,7% мас./мас., около 1,8% мас./мас., около 1,9% мас./мас. или около 2% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления смачивающий агент присутствует в фармацевтической композиции в количестве между около 0,5 и около 1,5% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления смачивающий агент присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 1% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция также включает вещество, способствующее скольжению. Вещество, способствующее скольжению, может представлять собой, например, диоксид кремния, коллоидный диоксид кремния, трехосновный фосфат кальция, стеарат магния, трисиликат магния, порошкообразную целлюлозу, тальк, крахмал и их смеси. В некоторых вариантах осуществления вещество, способствующее скольжению, представляет собой коллоидный диоксид кремния.

В некоторых вариантах осуществления вещество, способствующее скольжению, присутствует в фармацевтической композиции в количестве между около 0,1 и 5% мас./мас. (например, между около 1 и около 4% мас./мас.; между около 1 и около 3% мас./мас. или между около 1,5 и около 2,5% мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления вещество, способствующее скольжению, присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 0,5% мас./мас., около 1% мас./мас., около 1,5% мас./мас., около 2% мас./мас., около 2,5% мас./мас., около 3% мас./мас., около 3,5% мас./мас. или около 4% мас./мас., около 4,5% мас./мас. или около 5% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления вещество, способствующее скольжению, присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 1,1% мас./мас., около 1,2% мас./мас., около 1,3% мас./мас., около 1,4% мас./мас., около 1,5% мас./мас., около 1,6% мас./мас., около 1,7% мас./мас., около 1,8% мас./мас., около 1,9% мас./мас., около 2% мас./мас., 2,1% мас./мас., около 2,2% мас./мас., около 2,3% мас./мас., около 2,4% мас./мас., около 2,5% мас./мас., около 2,6% мас./мас., около 2,7% мас./мас., около 2,8% мас./мас., около 2,9% мас./мас. или около 3% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления вещество, способствующее скольжению, присутствует в фармацевтической композиции в количестве между около 1 и около 3% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления вещество, способствующее скольжению, присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 2% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция также включает смазывающее вещество. Смазывающее вещество может представлять собой, например, стеарат магния, тальк, стеарилфумарат натрия, глицерилбегенат, гидролизованное растительное масло, стеарат цинка, стеарат кальция, стеарат сахарозы, поливиниловый спирт, лаурилсульфат магния или их смеси. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество присутствует в фармацевтической композиции в количестве между около 0,1 и 5% мас./мас. (например, между около 1 и около 4% мас./мас.; между около 1 и около 3% мас./мас. или между около 1 и около 2% мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 0,5% мас./мас., около 1% мас./мас., около 1,5% мас./мас., около 2% мас./мас., около 2,5% мас./мас., около 3% мас./мас., около 3,5% мас./мас. или около 4% мас./мас., около 4,5% мас./мас. или около 5% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 0,1% мас./мас., около 0,2% мас./мас., около 0,3% мас./мас., около 0,4% мас./мас., около 0,5% мас./мас., около 0,6% мас./мас., около 0,7% мас./мас., около 0,8% мас./мас., около 0,9% мас./мас., около 1% мас./мас., около 1,1% мас./мас., около 1,2% мас./мас., около 1,3% мас./мас., около 1,4% мас./мас., около 1,5% мас./мас., около 1,6% мас./мас., около 1,7% мас./мас., около 1,8% мас./мас., около 1,9% мас./мас., около 2% мас./мас., 2,1% мас./мас., около 2,2% мас./мас., около 2,3% мас./мас., около 2,4% мас./мас. или около 2,5% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество присутствует в фармацевтической композиции в количестве между около 0,5 и около 2,5% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 1,5% мас./мас.

В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия составляет около 25-85 мас.% от общей массы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия составляет от около 50 до около 70 мас.% от общей массы фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления соединение 2 составляет около 15-45% от общей массы фармацевтической композиции, и один или несколько полимеров составляют около 15-45% от общей массы фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления соединение 2 составляет около 20% мас./мас. фармацевтической композиции, один или несколько полимеров составляют около 40% мас./мас. фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления соединение 2 составляет около 25% мас./мас. фармацевтической композиции, один или несколько полимеров составляют около 35% мас./мас. фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления соединение 2 составляет около 30% мас./мас. фармацевтической композиции, один или несколько полимеров составляют около 30% мас./мас. фармацевтической композиции.

композиции.

В некоторых вариантах осуществления соединение 2 составляет около 35% мас./мас. фармацевтической композиции, один или несколько полимеров составляют около 25% мас./мас. фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия составляет от около 50 до около 70% мас./мас. фармацевтической композиции, наполнитель составляет от около 25 до около 35% мас./мас. фармацевтической композиции, разрыхлитель составляет от около 5 до около 7% мас./мас. фармацевтической композиции, смачивающий агент составляет от около 0,5 до около 1,5% мас./мас. фармацевтической композиции, вещество, способствующее скольжению, составляет от около 1 до около 3% мас./мас. фармацевтической композиции, смазывающее вещество составляет от около 0,5 до около 2,5% мас./мас. фармацевтической композиции, таким образом, получая в общей сумме 100 мас.% композиции.

В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия составляет около 60% мас./мас. фармацевтической композиции, наполнитель составляет около 29,5% мас./мас. фармацевтической композиции, разрыхлитель составляет около 6% мас./мас. фармацевтической композиции, смачивающий агент составляет около 1% мас./мас. фармацевтической композиции, вещество, способствующее скольжению, составляет около 2% мас./мас. фармацевтической композиции, смазывающее вещество составляет около 1,5% мас./мас. фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает от около 25 до около 35% мас./мас. соединения 2, от около 25 до около 35% мас./мас. ацетата сукцината гипромелозы (HPMCAS), от около 25 до около 35% мас./мас. микрокристаллической целлюлозы, от около 5 до около 7% мас./мас. натрий кроскармелозы, от около 0,5 до около 1,5% мас./мас. лаурилсульфата натрия, от около 1 до около 3% мас./мас. коллоидного диоксида кремния и от около 0,5 до около 2,5% мас./мас. стеарата магния, таким образом, получая в общей сумме 100 мас.%, композиции.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает около 30% мас./мас. соединения 2, около 30% мас./мас. ацетата сукцината гипромелозы (HPMCAS), около 29,5% мас./мас. Микрокристаллической целлюлозы, около 6% мас./мас. натрий кроскармелозы, около 1% мас./мас. лаурилсульфата натрия, около 2% мас./мас. коллоидного диоксида кремния и около 1,5% мас./мас. стеарата магния.

В некоторых вариантах осуществления твердую дисперсию, наполнитель, разрыхлитель, смачивающий агент, вещество, способствующее скольжению, и смазывающее вещество добавляют интрагранулярно. В некоторых вариантах осуществления дополнительное количество наполнителя, разрыхлителя, вещества, способствующего скольжению, и смазывающего вещества добавляют экстрагранулярно.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает следующие интрагранулярно добавленные компоненты: твердая дисперсия составляет от около 50 до около 70% мас./мас. фармацевтической композиции, наполнитель составляет от около 18 до около 26% мас./мас. фармацевтической композиции, разрыхлитель составляет от около 2 до около 6% мас./мас. фармацевтической композиции, смачивающий агент составляет от около 0,5 до около 1,5% мас./мас. фармацевтической композиции, вещество, способствующее скольжению, составляет от около 0,5 до около 1,5% мас./мас. фармацевтической композиции, и смазывающее вещество составляет от около 0,25 до около 1% мас./мас. фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает следующие экстрагранулярно добавленные компоненты: дополнительное количество наполнителя составляет от около 4 до около 12% мас./мас. фармацевтической композиции, дополнительное количество разрыхлителя составляет от около 1 до около 3% мас./мас. фармацевтической композиции, дополнительное количество вещества, способствующего скольжению, составляет от около 0,5 до около 1,5% мас./мас. фармацевтической композиции, и дополнительное количество смазывающего вещества составляет от около 0,5 до около 1,5% мас./мас. фармацевтической композиции, и они добавлены экстрагранулярно.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает следующие интрагранулярно добавленные компоненты: твердая дисперсия составляет около 60% мас./мас. фармацевтической композиции, наполнитель составляет около 21,5% мас./мас. фармацевтической композиции, разрыхлитель составляет около 4% мас./мас. фармацевтической композиции, смачивающий агент составляет около 1% мас./мас. фармацевтической композиции, вещество, способствующее скольжению, составляет около 1% мас./мас. фармацевтической композиции, и смазывающее вещество составляет около 0,5% мас./мас. фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает следующие экстрагранулярно добавленные компоненты: дополнительное количество наполнителя составляет около 8% мас./мас. фармацевтической композиции, дополнительное количество разрыхлителя составляет около 2% мас./мас. фармацевтической композиции, дополнительное количество вещества, способствующего скольжению, составляет около 1% мас./мас. фармацевтической композиции, и дополнительное количество смазывающего вещества составляет около 1% мас./мас. фармацевтической композиции, и они добавлены экстрагранулярно.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает следующие интра-

гранулярно добавленные компоненты: твердая дисперсия, включающая соединение 2 и ацетат сукцинат гипромелозы (HPMCAS), составляет от около 50 до около 70% мас./мас. фармацевтической композиции, микрокристаллическая целлюлоза составляет от около 18 до около 26% мас./мас. фармацевтической композиции, натрий кроскармелоза составляет от около 2 до около 6% мас./мас. фармацевтической композиции, лаурилсульфат натрия составляет от около 0,5 до около 1,5% мас./мас. фармацевтической композиции, коллоидный диоксид кремния составляет от около 0,5 до около 1,5% мас./мас. фармацевтической композиции, и стеарат магния составляет от около 0,25 до около 1% мас./мас. фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает следующие экстрагранулярно добавленные компоненты: дополнительное количество микрокристаллической целлюлозы составляет от около 4 до около 12% мас./мас. фармацевтической композиции, дополнительное количество натрий кроскармелозы составляет от около 1 до около 3% мас./мас. фармацевтической композиции, дополнительное количество коллоидного диоксида кремния составляет от около 0,5 до около 1,5% мас./мас. фармацевтической композиции, и дополнительное количество стеарата магния составляет от около 0,5 до около 1,5% мас./мас. фармацевтической композиции, и они добавлены экстрагранулярно.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает следующие интрагранулярно добавленные компоненты: твердая дисперсия, включающая соединение 2 и ацетат сукцинат гипромелозы (HPMCAS), составляет около 60% мас./мас. фармацевтической композиции, микрокристаллическая целлюлоза составляет около 21,5% мас./мас. фармацевтической композиции, натрий кроскармелоза составляет около 4% мас./мас., фармацевтической композиции, лаурилсульфат натрия составляет около 1% мас./мас. фармацевтической композиции, коллоидный диоксид кремния составляет около 1% мас./мас. фармацевтической композиции, и стеарат магния составляет около 0,5% мас./мас. фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает следующие экстрагранулярно добавленные компоненты: дополнительное количество микрокристаллической целлюлозы составляет около 8% мас./мас. фармацевтической композиции, дополнительное количество натрий кроскармелозы составляет около 2% мас./мас. фармацевтической композиции, дополнительное количество коллоидного диоксида кремния составляет около 1% мас./мас. фармацевтической композиции, и дополнительное количество стеарата магния составляет около 1% мас./мас. фармацевтической композиции, и они добавлены экстрагранулярно.

Способы применения.

В некоторых вариантах осуществления ингибиторная активность соединения 2 против IDH1 мутантов (например, IDH1 R132H, IDH1 R132C, IDH1 R132L, IDH1 R132V, IDH1 R132S или IDH1 R132GF) может быть испытана способами, описанными в примере А публикации PCT № WO 2013/107291 и публикации США № US 2013/0190249, включенных в настоящую заявку посредством ссылки во всей их полноте, или аналогичными способами.

В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлен способ лечения гематологических злокачественных опухолей путем введения субъекту комбинации ингибитора мутантного IDH1 и ДНК-деметилирующего средства. В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное заболевание представляет собой прогрессирующее гематологическое злокачественное заболевание.

В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлен способ лечения солидных опухолей путем введения субъекту комбинации ингибитора мутантного IDH1 и деметилирующего ДНК средства.

В одном варианте осуществления ингибитор мутантного IDH1 представляет собой соединение 2.

В одном варианте осуществления деметилирующее ДНК средство представляет собой азацитидин.

В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлен способ лечения гематологических злокачественных опухолей, таких как острый миелогенный лейкоз (AML), миелодиспластический синдром (MDS), миелопролиферативные опухоли (MPN), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), В-клеточные острые лимфобластные лейкозы (B-ALL) или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), каждая из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля IDH1, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения 2 и азацитидина. В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное заболевание представляет собой прогрессирующее гематологическое злокачественное заболевание.

В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлен способ лечения гематологических злокачественных опухолей, таких как острый миелогенный лейкоз (AML), миелодиспластический синдром (MDS), миелопролиферативные опухоли (MPN), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), В-клеточные острые лимфобластные лейкозы (B-ALL) или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), каждая из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля IDH1, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения 2 или его твердой суспензии и азацитидина. В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное заболевание представляет собой прогрессирующее гематологическое злокачественное заболевание.

В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлен способы лечения гематологиче-

100%.

В одном варианте осуществления злокачественное заболевание, подлежащее лечению, характеризуется мутантным аллелем IDH1, где IDH1 мутация приводит к новой способности фермента катализировать NADH-зависимое восстановление α-кетоглутарата в R(-)-2-гидроксиглутарат у пациента. В одном аспекте этого варианта осуществления мутантный IDH1 имеет R132X мутацию. В одном аспекте этого варианта осуществления R132X мутация выбрана из R132H, R132C, R132L, R132V, R132S и R132G. В другом аспекте R132X мутация представляет собой R132H или R132C. Еще в одном аспекте R132X мутация представляет собой R132H.

Злокачественное заболевание можно анализировать путем секвенирования образцов клеток для определения присутствия и специфической природы (например, измененной аминокислоты, присутствующей в) мутации в положении аминокислоты 132 IDH1.

Не будучи связанными теорией, авторы настоящего изобретения обнаружили, что мутантные аллели IDH1, где IDH1 мутация приводит к новой способности фермента катализировать NADH-зависимое восстановление кетоглутарата в R(-)-2-гидроксиглутарат, и, в частности, R132H мутации IDH1 характеризуют разнородности всех типов рака, независимо от их клеточной природы или локализации в организме. Таким образом, соединения, композиции и способы, представленные в настоящей заявке, являются полезными для лечения гематологического злокачественного заболевания, включая прогрессирующее гематологическое злокачественное заболевание, такое как острый миелогенный лейкоз (AML), миелодиспластический синдром (MDS), миелопролиферативные опухоли (MPN), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), В-клеточные острые лимфобластные лейкозы (B-ALL) или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), каждое из которых характеризуется присутствием мутантного аллеля IDH1, придающего такую активность, и, в частности, IDH1 R132H или R132C мутацией. В другом аспекте соединения и способы, описанные в настоящей заявке, являются полезными для лечения солидной опухоли, такой как глиома, меланома, хондросаркома, холангиокарцинома (включая внутривенечечную холангиокарциному (IHCC), рак предстательной железы, рак толстой кишки характеризуется присутствием мутантного аллеля IDH1, придающего такую активность, и, в частности, IDH1 R132H или R132C мутацией.

В одном варианте осуществления злокачественное заболевание представляет собой опухоль, где по меньшей мере 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90% опухолевых клеток несут IDH1 мутацию и, в частности, IDH1 R132H или R132C мутацию, во время диагностики или лечения.

В одном варианте осуществления эффективность лечения злокачественного заболевания контролируется путем измерения уровней 2HG у субъекта. Обычно уровни 2HG измеряют до начала лечения, при этом повышенный уровень требует применения соединения 2. Как только повышенные уровни установлены, уровень 2HG определяют в ходе и/или после прекращения лечения для установления эффективности. В некоторых вариантах осуществления уровень 2HG определяют только в ходе и/или после прекращения лечения. Снижение уровня 2HG в ходе лечения и после лечения свидетельствует об эффективности. Аналогичным образом, определение того, что уровни 2HG не повышаются в течение или после лечения, также свидетельствует об эффективности. Как правило, измерения 2HG используют вместе с другими хорошо известными определениями эффективности лечения злокачественных новообразований, такими как уменьшение количества и размера опухолей и/или других поражений, связанных с раком, улучшение общего состояния здоровья субъекта и изменения других биомаркеров, которые связаны с эффективностью лечения злокачественных заболеваний.

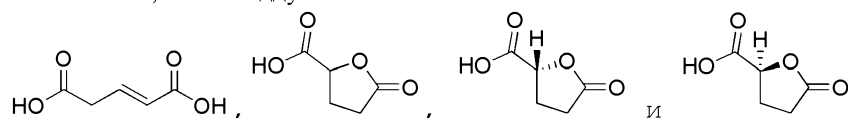
2HG может быть обнаружен в образце способами, описанными в публикации РСТ № WO 2011/050210 и публикации США № US 2012/0121515, включенных в настоящую заявку посредством ссылки во всей их полноте, или аналогичными способами. В иллюстративном способе 2HG может быть обнаружен в образце методом ЖХ/МС. Образец смешивают 80:20 с метанолом и центрифугируют при 3000 об/мин в течение 20 мин при 4°C. Полученный супернатант можно собирать и хранить при 80°C до ЖХМС/МС для оценки уровней 2-гидроксиглутарата. Можно использовать различные способы разделения жидкостной хроматографией (ЖХ). Каждый метод может быть связан отрицательной электрораспылительной ионизацией (ESI, 3,0 кВ) с тройными квадрупольными масс-спектрометрами, работающими в режиме мониторинга множественных реакций (MRM), с МС параметрами, оптимизированными на вводимых стандартных растворах метаболита. Метаболиты можно разделить хроматографией с обращенной фазой с использованием 10 мМ трибутиламина в качестве агента для образования пары ионов в водной подвижной фазе в соответствии с вариантом ранее описанного метода (Luo et al., J. Chromatogr A 1147, 153, 64, 2007). Один способ позволяет разделять ТСА метаболиты: t=0, 50% В; t=5, 95% В; t=7, 95% В; t=8, 0% В, где В относится к органической подвижной фазе 100% метанола. Другой способ специфичен для 2-гидроксиглутарата с быстрым линейным градиентом от 50 до 95% В (буферы определены выше) в течение 5 мин. В качестве колонки можно использовать Synergi Hydro RP, 100 мм × 2 мм, размер частиц 2,1 мкм (Phenomenex), как описано выше. Метаболиты можно количественно оценить путем сравнения площадей пиков с чистыми стандартами метаболитов при известной концентрации. Исследования потока метаболита из 13C-глутамина можно осуществить, как описано, например, в Munger et al. Nat. Biotechnol. 26, 117986, 2008.

В одном варианте осуществления 2HG непосредственно оценивают.

В другом варианте осуществления оценивают производное 2HG, образованное в процессе осуществления аналитического метода. В качестве примера такое производное может представлять собой производное, образованное в МС-анализе. Производные могут включать аддукт соли, например Na аддукт, вариант гидратации или вариант гидратации, который также является аддуктом соли, например аддукт Na, например, полученный в анализе МС.

В другом варианте осуществления оценивают метаболическое производное 2HG. Примеры включают виды, которые накапливаются, или повышаются, или уменьшаются в результате присутствия 2HG, такие как глутарат или глутамат, которые будут соотноситься с 2HG, например R-2HG.

Иллюстративные 2HG производные включают дегидратированные производные, такие как соединения, представленные ниже, или их аддукт соли



Известно, что 2HG накапливается при наследственном метаболическом расстройстве 2-гидроксиглутаровой ацидурии. Это заболевание вызвано дефицитом фермента 2-гидроксиглутаратдегидрогеназы, который превращает 2HG в α -KG (Struys, E.A. et al. *Am. J. Hum. Genet.* 76, 358-60 (2005)). У пациентов с дефицитом 2-гидроксиглутаратдегидрогеназы накапливается 2HG в головном мозге, как оценивают при помощи MPT и CSF анализа, развивается лейкоэнцефалопатия, и они имеют повышенный риск развития опухолей головного мозга (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)). Кроме того, повышенные уровни 2HG в головном мозге приводят к увеличению уровней ROS (Kolker, S. et al., *Eur JN euros ci* 16, 21-8 (2002), Latini, A. et al., *Eur. J. Neurosci* 17, 2017-22 (2003)), что потенциально способствует увеличению риска развития рака. Способность 2HG действовать как агонист рецептора NMDA может способствовать этому эффекту (Kolker, S. et al., *Eur. J. Neurosci* 16, 21-8 (2002)). 2HG также может быть токсичным для клеток путем конкурентного ингибирования глутамата и/или α KG с использованием ферментов. К ним относятся трансаминазы, которые позволяют использовать азот глутамата для биосинтеза аминокислот и нуклеиновых кислот, и α KG-зависимые пролилгидроксилазы, такие как те, которые регулируют уровни Hif1- α .

Таким образом, в соответствии с другим вариантом осуществления в настоящей заявке представлен способ лечения 2-гидроксиглутаровой ацидурии, в частности D-2-гидроксиглутаровой ацидурии у субъекта путем введения субъекту соединения 2, и азациитидина.

Способы, описанные в настоящей заявке, могут дополнительно включать различные стадии оценки до и/или после лечения соединением 2 и азациитидином.

В одном варианте осуществления до и/или после лечения соединением 2 и азациитидином способ дополнительно включает стадию оценки роста, размера, массы тела, инвазивности, стадии и/или другого фенотипа злокачественного заболевания.

В одном варианте осуществления до и/или после лечения соединением 2 и азациитидином способ дополнительно включает стадию оценки IDH1 генотипа злокачественного заболевания. Это можно осуществить обычными способами, известными из уровня техники, такими как ДНК секвенирование, иммуноанализ и/или оценка присутствия, дистрибуции или уровня 2HG.

В одном варианте осуществления до и/или после лечения соединением 2 и азациитидином способ дополнительно включает стадию определения уровня 2HG у субъекта. Это можно осуществить при помощи спектроскопического анализа, например анализа на основе магнитного резонанса, например, МРТ и/или магнитно-резонансной спектроскопии, анализа образца жидкости организма, такого как анализ сыворотки или спинно-мозговой жидкости, или анализа хирургического материала, например масс-спектропии.

В одном варианте осуществления соединение 2 и азациитидин вводят одновременно. В одном варианте осуществления соединение 2 и азациитидин вводят последовательно.

В одном варианте осуществления в зависимости от заболевания, подлежащего лечению, и состояния субъекта соединение 2 можно вводить пероральным, парентеральным (например, с использованием внутримышечной, интраперитонеальной, внутривенной, CIV, интракостеральной инъекции или инфузии, подкожной инъекции или импланта), ингаляционным, назальным, вагинальным, ректальным, сублингвальным или местным (например, чрескожным или локальным) путем введения. Соединение 2 можно сформулировать отдельно или с одним или несколькими активными средствами в виде подходящей единицы дозирования с использованием фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, адъювантов и наполнителей, подходящих для каждого пути введения.

В одном варианте осуществления количество соединения 2, вводимое в способах, представленных в настоящей заявке, может варьироваться, например, между около 5 и около 2000 мг/день. В одном вари-

- 34 -

ления конкретное количество составляет около 1200 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет или около 1500 мг. В некоторых вариантах осуществления конкретные количества составляют, например, до около 10 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 20 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 50 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 75 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 100 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 120 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 150 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 200 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 250 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 300 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 350 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 400 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 450 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 500 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 600 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 700 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 800 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 900 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 1000 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 1200 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 1500 мг.

В одном варианте осуществления соединение 2 можно доставлять в виде разовой дозы, например в виде одной болюсной инъекции или пероральных таблеток или пилюль; или в течение некоторого времени, например, в виде непрерывной инфузии в течение определенного времени или дробных болюсных доз в течение определенного времени. В одном варианте осуществления соединение 1 можно вводить в режиме повторения, если необходимо, например, до тех пор, пока пациент не ощутит стабилизацию или регрессию заболевания, или до тех пор, пока пациент не ощутит прогрессирование заболевания или неприемлемую токсичность. Стабильное заболевание или его отсутствие определяют способами, известными в данной области, такими как оценка симптомов у пациента, медицинский осмотр, визуализация опухоли, которую осуществляют с использованием рентгена, компьютерной томографии, ПЭТ или МРТ сканирования и другими общепринятыми методами оценки.

В некоторых вариантах осуществления соединение 2 вводят пациенту циклами (например, ежедневное введение в течение одной недели, затем перерыв без какого-либо введения до трех недель). Циклическая терапия включает введение активного средства в течение некоторого периода времени, с последующим перерывом в течение некоторого периода времени и повторение этого последовательного введения. Циклическая терапия может уменьшить развитие резистентности, избежать развития или уменьшить побочные эффекты и/или улучшить эффективность лечения.

В одном варианте осуществления способ, представленный в настоящей заявке, включает введение соединения 2 с использованием 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 или больше чем 40 циклов введения. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 1. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 2. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 3. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 4. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 5. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 6. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 7. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 8. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 9. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 10. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 11. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 12. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 13. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 14. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 15. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 16. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 17. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 18. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 19. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 20. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 21. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 22. В одном варианте осуществления среднее число циклов

введения в группе пациентов составляет примерно 23. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 24. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 25. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 26. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 27. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 28. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 29. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 30. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет больше чем примерно 30 циклов.

В некоторых вариантах осуществления циклы лечения включают несколько доз соединения 2, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение нескольких дней (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или больше чем 14 дней), необязательно с последующими лекарственными каникулами (например, 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 или больше чем 28 дней).

В одном варианте осуществления в зависимости от заболевания, подлежащего лечению, и состояния субъекта азацитидин можно вводить пероральным, парентеральным (например, внутримышечно, интраперитонеально, внутривенно, CIV, при помощи интракостеральной инъекции или инфузии, подкожной инъекции или импланта), ингаляционным, назальным, вагинальным, ректальным, сублингвальным или местным (например, чрескожным или локальным) путем введения. Азацитидин можно сформулировать отдельно или вместе с соединением 2 и/или одним или несколькими активными средствами в виде подходящей единицы дозирования с использованием фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, адъювантов и наполнителей, подходящих для каждого пути введения.

В одном варианте осуществления азацитидин вводят, например, внутривенным (в/в), подкожным (п/к) или пероральным путем. Некоторые варианты осуществления, представленные в настоящей заявке, предоставляют совместное введение азацитидина с соединением 2 и/или одним или несколькими дополнительными активными средствами для предоставления синергического терапевтического эффекта у субъектов, нуждающихся в этом. Совместно вводимое активное средство(средства) может представлять собой противораковое терапевтическое средство, описанное в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления совместно вводимое активное средство(средства) может представлять собой ингибитор IDH1. В некоторых вариантах осуществления совместно вводимое активное средство(средства) можно вводить, например, перорально или путем инъекции (например, в/в или п/к).

В некоторых вариантах осуществления циклы лечения включают несколько доз азацитидина, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение нескольких дней (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или больше чем 14 дней), необязательно с последующими лекарственными каникулами (например, 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 или больше чем 28 дней). Подходящие размеры доз для способов, представленных в настоящей заявке, включают, например, терапевтически эффективные количества и профилактически эффективные количества. Например, в некоторых вариантах осуществления количество азацитидина, вводимое в способах, представленных в настоящей заявке, может варьироваться, например, между около 50 и около 2000 мг/м²/день. В некоторых вариантах осуществления количество азацитидина находится в диапазоне между около 100 и около 1000 мг/м²/день. В некоторых вариантах осуществления количество азацитидина находится в диапазоне между около 100 и около 500 мг/м²/день. В некоторых вариантах осуществления количество азацитидина находится в диапазоне между около 50 и около 500 мг/м²/день. В некоторых вариантах осуществления количество азацитидина находится в диапазоне между около 50 и около 200 мг/м²/день. В некоторых вариантах осуществления количество азацитидина находится в диапазоне между около 50 и около 100 мг/м²/день. В некоторых вариантах осуществления количество азацитидина находится в диапазоне между около 50 и около 75 мг/м²/день. В некоторых вариантах осуществления количество азацитидина находится в диапазоне между около 120 и около 250 мг/м²/день. В некоторых вариантах осуществления конкретная дозировка составляет около 50 мг/м²/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 60 мг/м²/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 75 мг/м²/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 80 мг/м²/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 100 мг/м²/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 120 мг/м²/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 140 мг/м²/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 150 мг/м²/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 180 мг/м²/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 200 мг/м²/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 220 мг/м²/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 240 мг/м²/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 250 мг/м²/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 260 мг/м²/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 280 мг/м²/день. В одном вари-

[illegible][illegible]

конкретная дозировка составляет до около 600 мг/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 700 мг/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 800 мг/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 900 мг/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 1000 мг/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 1200 мг/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 1500 мг/день.

В одном варианте осуществления количество азациитидина в фармацевтической композиции или дозированной форме, представленной в настоящей заявке, может варьироваться, например, между около 5 и около 2000 мг. В одном варианте осуществления в диапазоне между около 10 и около 2000 мг. В одном варианте осуществления в диапазоне между около 20 и около 2000 мг. В одном варианте осуществления в диапазоне между около 50 и около 1000 мг. В одном варианте осуществления в диапазоне между около 50 и около 500 мг. В одном варианте осуществления в диапазоне между около 50 и около 250 мг. В одном варианте осуществления в диапазоне между около 100 и около 500 мг. В одном варианте осуществления в диапазоне между около 150 и около 500 мг. В некоторых вариантах осуществления конкретное количество составляет около 10 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 20 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 50 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 75 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 100 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 120 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 150 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 200 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 250 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 300 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 350 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 400 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 450 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 500 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 600 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 700 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 800 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 900 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 1000 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 1200 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 1500 мг. В некоторых вариантах осуществления конкретное количество составляет до около 10 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 20 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 50 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 75 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 100 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 120 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 150 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 200 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 250 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 300 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 350 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 400 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 450 мг.

В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 500 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 600 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 700 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 800 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 900 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 1000 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 1200 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 1500 мг.

В одном варианте осуществления азациитидин можно доставлять в виде разовой дозы, например, в виде разовой болюсной инъекции или пероральных таблеток или пилюль; или в течение некоторого времени, например, в виде непрерывной инфузии в течение определенного времени или дробных болюсных доз в течение определенного времени. В одном варианте осуществления азациитидин можно вводить в режиме повторения, если необходимо, например, до тех пор, пока пациент не ощутит стабилизацию или регрессию заболевания, или до тех пор, пока пациент не ощутит прогрессирование заболевания или неприемлемую токсичность. Стабильное заболевание или его отсутствие определяют способами, известными в данной области, такими как оценка симптомов у пациента, медицинский осмотр, визуализация опухоли, которую осуществляют с использованием рентгена, компьютерной томографии, ПЭТ или МРТ сканирования и другими общепринятыми методами оценки.

В одном варианте осуществления азациитидин можно вводить один раз в день или в виде нескольких дробных ежедневных доз, например два раза в день, три раза в день и четыре раза в день. В одном варианте осуществления введение может быть непрерывным (т.е. ежедневно в течение последовательных

дней или каждый день), прерывистым, например, циклами (т.е. включая дни, недели или месяцы перерыва, когда не вводят никакого средства). В одном варианте осуществления азацитидин вводят ежедневно, например, один раз или более чем один раз каждый день в течение некоторого периода времени. В одном варианте осуществления азацитидин вводят ежедневно в течение непрерывного периода по меньшей мере 7 дней. В некоторых вариантах осуществления азацитидин вводят вплоть до 52 недель. В одном варианте осуществления азацитидин вводят прерывисто, т.е. с остановкой и началом либо с регулярными, либо с нерегулярными интервалами. В одном варианте осуществления азацитидин вводят один-шесть дней в неделю. В одном варианте осуществления азацитидин вводят через день. В одном варианте осуществления азацитидин вводят циклами (например, вводят ежедневно или непрерывно в течение некоторого периода, прерываемого периодом отдыха). В одном варианте осуществления азацитидин вводят ежедневно в течение двух-восьми последовательных недель, затем перерыв без какого-либо введения до одной недели; или, например, вводят ежедневно в течение одной недели, затем перерыв без какого-либо введения до трех недель).

В одном варианте осуществления частота введения варьируется от примерно один раз в день до примерно один раз в месяц. В одном варианте осуществления азацитидин вводят один раз в день. В другом варианте осуществления азацитидин вводят два раза в день. Еще в одном варианте осуществления азацитидин вводят три раза в день. Еще в одном варианте осуществления азацитидин вводят четыре раза в день. В одном варианте осуществления азацитидин вводят один раз через день. В одном варианте осуществления азацитидин вводят два раза в неделю. В одном варианте осуществления азацитидин вводят один раз каждую неделю. В одном варианте осуществления азацитидин вводят один раз каждые две недели. В одном варианте осуществления азацитидин вводят один раз каждые три недели. В одном варианте осуществления азацитидин вводят один раз каждые четыре недели.

В одном варианте осуществления азацитидин вводят один раз в день от одного дня до шести месяцев. В одном варианте осуществления азацитидин вводят от одной недели до трех месяцев. В одном варианте осуществления азацитидин вводят от одной недели до четырех недель. В одном варианте осуществления азацитидин вводят от одной недели до трех недель. В одном варианте осуществления азацитидин вводят от одной недели до двух недель.

В одном варианте осуществления азацитидин вводят один раз в день в течение примерно одной недели. В одном варианте осуществления азацитидин вводят один раз в день в течение примерно двух недель. В одном варианте осуществления азацитидин вводят один раз в день в течение примерно трех недель. В одном варианте осуществления азацитидин вводят один раз в день в течение примерно четырех недель. В одном варианте осуществления азацитидин вводят один раз в день в течение примерно 6 недель. В одном варианте осуществления азацитидин вводят один раз в день в течение примерно 9 недель. В одном варианте осуществления азацитидин вводят один раз в день в течение примерно 12 недель. В одном варианте осуществления азацитидин вводят один раз в день в течение примерно 15 недель. В одном варианте осуществления азацитидин вводят один раз в день в течение примерно 18 недель. В одном варианте осуществления азацитидин вводят один раз в день в течение примерно 21 недель. В одном варианте осуществления азацитидин вводят один раз в день в течение примерно 26 недель. В некоторых вариантах осуществления азацитидин вводят прерывисто. В некоторых вариантах осуществления азацитидин вводят прерывисто в количестве между около 50 и около 2000 мг/м²/день. В некоторых вариантах осуществления азацитидин вводят непрерывно. В некоторых вариантах осуществления азацитидин вводят непрерывно в количестве между около 50 и около 1000 мг/м²/день.

В некоторых вариантах осуществления азацитидин вводят пациенту циклами (например, ежедневное введение в течение одной недели, затем перерыв без какого-либо введения до трех недель). Циклическая терапия включает введение активного средства в течение некоторого периода времени, с последующим перерывом в течение некоторого периода времени и повторение этого последовательного введения. Циклическая терапия может уменьшить развитие резистентности, избежать развития или уменьшить побочные эффекты и/или улучшить эффективность лечения.

В одном варианте осуществления способ, представленный в настоящей заявке, включает введение азацитидина с использованием 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 или больше чем 40 циклов введения. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 1. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 2. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 3. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 4. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 5. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 6. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 7. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 8. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 9. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 10. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 11. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 12. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 13. В одном варианте осуществления среднее число циклов составля-

[illegible]

перерыв составляет 28 дней. Частоту, количество и продолжительность циклов введения можно увеличить или уменьшить.

В одном варианте осуществления соединение 2 вводят перорально один раз в день. В одном варианте осуществления соединения 2 вводят в дни 1-28 каждого 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления 50 мг соединения 2 вводят перорально один раз в день. В другом варианте осуществления 100 мг соединения 2 вводят перорально один раз в день. Еще в одном варианте осуществления 200 мг соединения 2 вводят перорально один раз в день. В одном варианте осуществления азациитидин вводят подкожно в течение 7 дней. В одном варианте осуществления азациитидин вводят в дни 1-7 каждого 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления 75 мг/м²/день азациитидина вводят в дни 1-7 каждого 28-дневного цикла.

Примеры

Пример 1. Эффект комбинации соединения 2 и азациитидина на ЕРО-дифференциацию в АМЛ клетках.

ЕРО анализ дифференциации в TF1-IDH1^{R132H} клетках.

Клеточную дифференциацию, рост и гибель оценивали в TF1-IDH1^{R132H} клетках с использованием *in vitro* ЕРО анализа дифференциации и парадигм схем введения, представленных на фиг. 1. Клетки обрабатывали носителем, только АЗА, только соединением 2 или комбинацией АЗА+соединение 2. В последовательной схеме клетки предварительно обрабатывали АЗА в течение трех дней перед добавлением соединения 2. В одновременной схеме клетки обрабатывали совместно АЗА и соединением 2 в ходе всего анализа.

Анализ оценки конечных точек представляли собой следующие: оценка цвета клеточного осадка (анализ гемоглобинизации); HBG и РНК KLF1 методом количественной ПЦР в реальном времени (RT-qPCR); определение CD235a-положительных клеточных популяций методом проточной цитометрии (маркеры дифференциации); и оценка роста и апоптоза с использованием системы визуализации IncuCyte Zoom в реальном времени.

Соединения: соединение 2 использовали в виде 10 мМ исходного раствора в DMSO. Исходный раствор разделяли на аликвоты в виде 20 мкл партий и хранили при -20°C. Рабочий раствор оттаивали и хранили при комнатной температуре в темноте для использования в текущих экспериментах.

Азациитидин (АЗА) хранили в сушильном шкафу при 4°C. Требуемое количество отвешивали в закрываемых сверху весах Mettler и восстанавливали в воде без РНКазы и ДНКазы с получением 10 мМ рабочего раствора. Раствор разделяли на аликвоты в виде 30 мкл партий и хранили при -20°C. Свежий 10 мМ АЗА флакон оттаивали каждый раз для эксперимента и выбрасывали после использования.

Каждый раз, когда требовалось, получали свежий 100× исходный раствор для каждого соединения из замороженных исходных растворов, т.е. 100 мкМ исходный раствор получали путем добавления 10 мкл 10 мМ исходного раствора в 990 мкл среды. Из этого 100× исходного раствора требуемый объем добавляли к клеткам для получения определенной желаемой конечной концентрации.

Клеточные линии: сконструированные TF-1 эритролейкозные клетки, чрезмерно экспрессирующие IDH1^{R132H} аллель, выращивали в RPMI, содержащей HEPES и L-глутамин (Lonza 12-115F), 10% FBS (HyClone SH30088,03), пенициллин/стрептомицин (Life Technologies 15070-063), G418: конечная концентрация 500 мкг/мл (Life Technologies 10131-027), GM-CSF: конечная концентрация 5 нг/мл (R&D 215-GM-050). G418 и GM-CSF добавляли свежими в среду каждый раз при пересеве клеток. Среду заменяли каждые 2-3 дня (путем осаждения клеток центрифугированием и ресуспендирования в свежей среде или путем добавления 2 мл клеток к 10 мл свежей среды. При обработке клеток соединением среду всегда заменяли путем осаждения клеток для обеспечения нужной концентрации соединения).

Анализ. ЕРО анализ дифференциации: TF1/pLVX и TF1 IDH1^{R132H} клетки (100000 клеток/мл) предварительно обрабатывали в течение 7 дней соединением 2, АЗА или комбинацией (среду заменяли каждые 2 дня) и промывали три раза при помощи PBS для удаления остаточного GM-CSF. Клетки затем индуцировали для дифференциации с использованием ЕРО (2 ед./мл) в присутствии или в отсутствие соединения 2. Индукцию продолжали в течение 7 дней и клеточные осадки собирали и осуществляли визуализацию для определения уровня гемоглобинизации (в качестве имитации для дифференцировки в клеточных линиях крови).

HBG и KLF1 qPCR: РНК выделяли из клеток с использованием набора RNeasy (Qiagen) и 500 нг РНК использовали для получения кДНК (набор Superscript VILO, Life technologies), с последующей qPCR в реальном времени для определения фетального гемоглобина (HBG) и экспрессии гена KLF-1 с использованием Taqman зондов, полученных от Applied Biosciences.

Результаты. Повышенная ЕРО-индуцированная дифференциация с использованием комбинаций АЗА+соединение 2.

Клеточную дифференциацию, рост и гибель оценивали в TF1-IDH1^{R132H} клетках с использованием *in vitro* ЕРО анализа дифференциации и парадигм схем введения, представленных на фиг. 1. Клетки обрабатывали носителем, только АЗА, только соединением 2 или комбинацией АЗА+соединение 2. В последовательной схеме клетки предварительно обрабатывали АЗА в течение трех дней перед добавлением

соединения 2. В одновременной схеме клетки обрабатывали совместно AZA и соединением 2 в ходе всего анализа.

Схожие тенденции наблюдали как с одновременными, так и с последовательными схемами на дифференцировочные конечные точки гемоглобинизации (фиг. 2A, 2B), экспрессию маркера CD235 (фиг. 2C) и KLF1 (Kruppel-подобный фактор 1) и HBG (ген гемоглобина A/B) РНК уровни (фиг. 3). С одновременной схемой отдельное средство соединения 2 повышало продукцию гемоглобина дозозависимым образом, о чем свидетельствует более насыщенный красный цвет клеточных осадков с 0,2 и 1,0 мкМ соединения 2, а также повышенное содержание маркера эритроидной дифференцировки CD235a (гликофорин А) (фиг. 2C). Отдельное средство AZA имело незначительный или не имело никакого эффекта на цвет клеточного осадка; однако с комбинацией AZA+соединение 2 получали заметно большее окрашивание/гемоглобинизацию, чем с соединением 2, используемым отдельно (фиг. 2A). Это сопровождалось повышенной экспрессией CD235a в клетках, обработанных комбинацией, в сравнении с отдельными средствами (фиг. 2C). Повышенные эффекты при использовании комбинации были наиболее выражены при наивысшей концентрации AZA 1 мкМ. Повышенную дифференциацию также наблюдали с последовательной схемой, что касается конечных точек гемоглобинизации (фиг. 2B), но не CD235a экспрессии (фиг. 2C).

С одновременной схемой дозозависимые повышения экспрессии РНК маркера дифференциации HBG наблюдали с отдельно используемым средством соединением 2, и одновременно вводимая комбинация AZA+соединение 2 (0,2 мкМ) приводила к потенцированию (фиг. 3A). Например, отдельно соединение 2 (0,2 мкМ) и AZA (1,0 мкМ) показали 25-кратное и 1-кратное повышение экспрессии HBG гена соответственно (фиг. 3A); тогда как комбинация AZA (1,0 мкМ)+соединение 2 (0,2 мкМ) приводила к 46-кратному повышению (фиг. 3A). Дозозависимые повышения РНК экспрессии маркера дифференциации KLF1 также наблюдали с отдельно используемым соединением 2; однако повышенная активность с использованием AZA была менее явной, чем для экспрессии HBG (фиг. 3B). Повышенную дифференциацию при HBG РНК экспрессии также наблюдали с последовательной схемой при концентрации AZA 1 мкМ (фиг. 2C).

Повышенная клеточная гибель с одновременно используемой комбинацией AZA+соединение 2. Для отслеживания клеточного роста и гибели в реальном времени осуществляли анализ в реальном времени с использованием IncuCyte Zoom (фиг. 4). TF-1-IDH1^{R132H} клетки обрабатывали DMSO, отдельно используемым AZA (1 мкМ), отдельно используемым соединением 2 (0,1, 0,3 или 1,0 мкМ) или комбинацией AZA+соединение 2 при каждой концентрации.

Рост: AZA замедлял рост TF-1-IDH1^{R132H} клеток, тогда как соединение 2 в виде отдельного средства слегка промотировало клеточный рост по сравнению с DMSO контролем. Рост клеток, которые обрабатывали комбинациями AZA+соединение 2, был сопоставим с DMSO контролем (медленнее, чем с отдельно используемым соединением 2, быстрее, чем с отдельно используемым AZA).

Апоптоз: отдельное используемое соединение 2 не имело никакого эффекта на индукцию апоптоза. В поздних точках времени (>60 ч) отдельно используемый AZA повышал апоптоз выше, чем DMSO контроль. Клетки, которые обрабатывали комбинациями AZA+соединение 2 (0,1 и 0,3 мкМ соединения 2), имели более высокую индукцию апоптоза, чем при отдельно используемом AZA, показывая потенцирование.

Обсуждение. AML представляет собой комплексное заболевание с фенотипом блока дифференцировки. Блок дифференцировки может вызываться мутациями в генах, которые контролируют клеточную память/эпигенетическое состояние (например, DNMT3A, TET2, IDH1/2 и ASXL1) (Ley et al., (2010). DNMT3A mutations in острый myeloid leukemia. N. Engl. J. Med. 363, 2424-2433; Patel et al., (2012). Prognostic relevance of integrated genetic profiling in острый myeloid leukemia. N. Engl. J. Med. 366, 1079-1089). Для восстановления дифференциации до лейкозных гемопоэтических стволовых клеток программа дифференциации нуждается в переключении для преодоления эпигенетических эффектов этих мутаций-основателей.

В этом исследовании были продемонстрированы преимущества сочетания AZA+соединение 2 в модельной системе AML с мутантным IDH-1, а именно TF1-IDH1^{R132H} клеточной линии. Результаты обобщены ниже.

Одновременное введение комбинации AZA+соединение 2 повышало дифференциацию и гибель, как показано повышением гемоглобинизации выше, чем при отдельном использовании этих средств, потенцированием эффекта соединения 2 на экспрессию мРНК HBG и потенцированием эффекта AZA на апоптоз.

Последовательная обработка с использованием AZA+соединение 2 повышала дифференциацию, как показано повышением гемоглобинизации выше, чем при отдельном использовании этих средств, и больше, чем аддитивным повышением мРНК экспрессии HBG гена.

Взяты вместе эти результаты указывают на новую комбинационную парадигму для сочетания AZA и соединения 2 с получением положительного эффекта для AML пациентов с мутантным IDH1 и более конкретно AML пациентов с IDH1^{R132H}-мутантом. На основании этого механизма эта комбинация может транслироваться на другие типы рака с IDH1-мутантом и, в частности, типы рака с IDH1^{R132H}-мутантом.

Пример 2. Фаза 1b/2. Открытое рандомизированное исследование 2 комбинаций, направленных на мутантную изоцитратдегидрогеназу (IDH) терапий плюс азацитидин: пероральное соединение 2 плюс подкожный азацитидин и пероральное соединение 1 плюс п/к азацитидин у субъектов с впервые диагностированным острым миелоидным лейкозом с IDH1 или IDH2 мутацией, соответственно, которые не являются кандидатами для приема интенсивной индукционной химиотерапии.

Показание: лечение пациентов 18 лет и старше с впервые диагностированным острым миелоидным лейкозом (AML) с IDH1 или IDH2 мутацией, которые не являются кандидатами для приема интенсивной индукционной химиотерапии (IC).

Ключевые цели - фаза 1b (стадия повышения дозы).

Основные цели.

Оценить безопасность и переносимость комбинационных лечений пероральное соединение 2 + подкожный (п/к) азацитидин и пероральный 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-[[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]амино]-1,3,5-триазин-2-ил]амино]пропан-2-ол (далее указан как соединение 1) + п/к азацитидин у субъектов с впервые диагностированным AML с IDH1 или IDH2 мутацией, соответственно, которые не являются кандидатами для приема интенсивной IC.

Установить рекомендуемую дозу 2 фазы (RP2D) перорального соединения 2 и перорального соединения 1 при введении с п/к азацитидином.

Второстепенная цель.

Оценить предварительную эффективность комбинационных лечений пероральное соединение 2 + п/к азацитидин и пероральное соединение 1 + п/к азацитидин у субъектов с впервые диагностированным AML с IDH1 или IDH2 мутацией, соответственно, которые не являются кандидатами для приема интенсивной IC.

Фаза 2 (стадия рандомизированного исследования).

Основная цель.

Оценить эффективность комбинационных лечений пероральное соединение 2 + п/к азацитидин и пероральное соединение 1 + п/к азацитидин против п/к азацитидина у субъектов с впервые диагностированным AML с IDH1 или IDH2 мутацией, соответственно, которые не являются кандидатами для приема интенсивной IC.

Второстепенные цели.

Оценить безопасность перорального соединения 2 и перорального соединения 1 при введении с п/к азацитидином.

Охарактеризовать фармакокинетику (PK) перорального соединения 2, соединения 1 и п/к азацитидина при введении в комбинации.

Оценить PK и PD взаимосвязи перорального соединения 2 и перорального соединения 1 при введении с п/к азацитидином с супрессией уровней 2-гидроксиглутарата (2-HG) в образцах костного мозга и плазмы. Оценить эффект перорального соединения 2 и перорального соединения 1 при введении с п/к азацитидином против вводимого отдельно п/к азацитидина на конечные точки качества жизни, обусловленного состоянием здоровья (HRQoL).

План исследования.

Это исследование фазы 1b/2 представляет собой открытое рандомизированное многоцентровое испытание для оценки безопасности и эффективности перорального соединения 2 + п/к азацитидин и перорального соединения 1 + п/к азацитидин у субъектов с впервые диагностированным AML с IDH1 или IDH2 мутацией соответственно. Исследуемая популяция состоит из субъектов, которые не являются кандидатами для приема интенсивной IC. Исследование включает стадию повышения дозы фазы 1b и стадию рандомизированного исследования фазы 2.

Фаза 1b. Стадия подбора дозы.

Фаза 1b представляет собой открытое исследование по подбору дозы для оценки безопасности и переносимости комбинаций перорального соединения 2 и перорального соединения 1 с п/к азацитидином для определения RP2Ds этих 2 средств при введении в комбинации с п/к азацитидином. Предварительные клинические активности режимов пероральное соединение 2 + п/к азацитидин и пероральное соединение 1 + п/к азацитидин также будут оценены.

Фаза 1b состоит из 3 периодов: 1) скрининг; 2) лечение и 3) последующее наблюдение.

Процедуры скрининга субъектов будут проходить в течение скринингового периода за 28 дней до начала исследуемого лечения. Диагноз AML с IDH мутацией будет основан на рассмотрении на месте анализа костномозгового пунктата и/или образцов периферической крови на гематопатологию и IDH генную мутацию. Субъекты, подходящие для участия в исследовании, не должны быть кандидатами для приема интенсивной IC, на основании мнения исследователя, из-за присутствия сопутствующих патологий, отказа от оценки общего состояния или других факторов. Субъекты с впервые диагностированным AML с IDH1 мутацией будут зачислены в группу введения перорального соединения 2 + п/к азацитидин, а субъекты с впервые диагностированным AML с IDH2 мутацией будут зачислены в группу введения перорального соединения 1 + п/к азацитидин. В редком случае, когда у субъекта диагностирован AML, ассоциированный с двойной IDH1 и IDH2 мутацией, назначение в группу лечения пероральным соеди-

нением 2 или соединением 1 будет основано на совместном решении исследователя и медицинского наблюдателя и задокументировано в медицинских документах.

В период лечения будут использовать стандартную 3+3 схему. Исследовательская группа, анализирующая дозу (DRT), состоящая из медицинского наблюдателя, ведущего врача-исследователя безопасности, специалиста по биостатистике, представителей или уполномоченных лиц других функциональных областей, при необходимости, и все исследователи из активного центра и/или уполномоченные лица (на местах с субъектом, получающим исследуемое лекарственное средство), будут рассматривать все нежелательные явления (AEs), испытываемые субъектами в течение цикла 1 каждого уровня дозы, для определения, была ли превышена максимально переносимая доза (MTD) перорального соединения 2 или соединения 1 при введении в комбинации с п/к азациитидином. Планируется оценка одного уровня дозы перорального соединения 2 (500 мг ежедневно) и 2 уровней дозы перорального соединения 1 (100 мг ежедневно и 200 мг ежедневно). Уровни дозы ниже чем 500 мг ежедневно для перорального соединения 2 и ниже чем 100 мг ежедневно для перорального соединения 1 будут оцениваться, если эти дозы в комбинации с п/к азациитидином будут определены как превышающие MTD в ходе цикла 1. Временные прекращения/отсрочки приема препарата и уменьшение доз можно использовать для решения проблем токсичности. Субъекты могут принимать исследуемое лечение до момента, когда может случиться прогрессирование заболевания/рецидив, когда исследуемое лечение станет непереносимым или когда субъект захочет прервать исследуемое лечение по какой-либо причине. Ответ на лечение будет оцениваться исследователями в соответствии с модифицированными критериями международной рабочей группы (IWG) для оценки AML ответа (Cheson, et al., J. Clin. Oncol. 2003; 21(24):4642-9).

Гематологическое улучшение (HI) будет оцениваться в соответствии с IWG критериями оценки HI миелодиспластических синдромов (Cheson, et al., Blood 2006; 108(2):419-25). Субъекты должны пройти оценки завершения лечения при прекращении исследуемого лечения. Причина для прекращения лечения будет зарегистрирована в электронной истории болезни (eCRF) и в медицинских документах.

Все субъекты, прекратившие исследуемое лечение по любой причине, кроме отзыва информированного согласия на последующее наблюдение, будут далее наблюдаться для оценки AEs, сопутствующих препаратов, сопутствующих процедур, трансфузий, употребления медикаментов и услуг здравоохранения, ответа, гематологического улучшения, последующей AML терапии и выживаемости.

Все субъекты, прекратившие исследуемое лечение по любой причине, кроме отзыва информированного согласия на последующее наблюдение или прогрессирования заболевания, будут далее оцениваться в течение периода последующего наблюдения на ответ до тех пор, пока не случится прогрессирование заболевания.

Все субъекты, прекратившие исследуемое лечение по любой причине, кроме отзыва информированного согласия на последующее наблюдение, будут далее наблюдаться для оценки последующей AML терапии и выживаемости.

Исследование будет осуществляться в соответствии с руководящими указаниями International Conference on Harmonization (ICH) Good Clinical Practices (GCPs).

Фаза 2. Стадия рандомизированного исследования.

Фаза 2 представляет собой открытое рандомизированное исследование для оценки эффективности комбинаций перорального соединения 2 и перорального соединения 1 с п/к азациитидином против используемого отдельно п/к азациитидина для оценки общего процента пациентов с объективным ответом (ORR), бессобытийной выживаемости (EFS) и морфологической полной ремиссии (CR).

Фаза 2 также состоит из 3 периодов: 1) скрининг; 2) лечение и 3) последующее наблюдение.

Также как в фазе 1b, процедуры скрининга субъектов будут проходить в течение скринингового периода за 28 дней до начала исследуемого лечения, диагноз AML будет ставиться на месте для зачисления в исследование и подтверждаться на основании последующего централизованного рассмотрения. IDH мутация будет оцениваться централизованно с использованием образцов костномозгового пунктата и/или периферической крови. Субъекты, подходящие для участия в исследовании, не должны быть кандидатами для приема интенсивной IC, на основании мнения исследователя, из-за присутствия сопутствующих патологий, отказа от оценки общего состояния или других факторов.

После определения годности для включения в исследование субъекты с впервые диагностированным AML с IDH1 или IDH2 мутацией будут рандомизированы при соотношении 2:1 в 1 из 3 групп. Субъекты с IDH1 мутацией будут рандомизированы для приема перорального соединения 2 + п/к азациитидин (группа 1) против п/к азациитидина (группа 3) в соотношении 2:1; и субъекты с IDH2 мутацией будут рандомизированы для приема перорального соединения 1 + п/к азациитидин (группа 2) против п/к азациитидина (группа 3) в соотношении 2:1. Группы 1 и 2 будут включать минимум 50 случайно выбранных субъектов, и группа 3 будет включать минимум 25 случайно выбранных IDH1 и 25 случайно выбранных IDH2 (в общей сложности 50 субъектов в группе 3) (в общей сложности 150 субъектов во всех группах). В редком случае, когда у субъекта диагностирован AML, ассоциированный с двойной IDH1 и IDH2 мутацией, рандомизация в группу лечения пероральным соединением 2 или соединением 1 будет основано на решении исследователя и медицинского наблюдателя.

Субъекты будут стратифицированы по цитогенетике (лучший или промежуточный против плохого

цитогенетического риска).

Исследуемое лечение будет начинаться в тот же день, что и рандомизация. Оценки в ходе исследуемого лечения включают эффективность, безопасность, HRQoL, использование медикаментов и услуг здравоохранения, фармакокинетику, фармакодинамику и сравнительные исследования.

Ретроспективное централизованное рассмотрение всех костномозговых пунктатов и/или биопсий, образцов периферической крови и цитогенетических данных, собранных в ходе исследования, будет осуществляться персоналом, не имеющим никакой информации о лечении субъектов. Централизованные оценки будут использованы в статистических анализах. Расхождения между централизованными и сделанными на месте оценками будут рассмотрены третьей стороной, и подтвержденные данные будут использованы в статистических анализах.

Ответ на лечение и Н1 будут оцениваться исследователями и ретроспективно имеющим обезличенные данные независимым комитетом по оценке ответа (IRAC) в соответствии с модифицированными IWG критериями AML ответа (Cheson, J. Clin. Oncol. 2003; 21(24): 4642-9) и IWG критериями Н1 миелодиспластических синдромов (Cheson, et al., Blood 2006; 108(2):419-25) соответственно.

Временные прекращения приема препарата, отсрочки приема препарата или модификации доз можно использовать для решения проблем токсичности и/или повышения ответа на лечение в ходе исследуемого лечения.

Прекращение приема соединения 2, соединения 1 или азацитидина для субъектов в группах введения комбинации разрешается. Субъекты могут продолжить лечение одним средством соединением 2, соединением 1 или азацитидином, если по мнению исследователя субъект продолжает показывать клиническую пользу и соответствие всем определенным протоколом критериям для продолжения исследуемого лечения. Исследуемое лечение будет прекращено, если субъект имеет прогрессирующее заболевание или принимает альтернативные терапии.

Решение о выбывании субъекта из исследования, которое не будет приостановлено или отклонено спонсором, остается на ответственности лечащего врача-исследователя. Однако до выбывания субъекта из исследования рекомендуется, чтобы исследователь контактировал с медицинским наблюдателем и передал подходящие подтверждающие документы на рассмотрение и обсуждение.

Все субъекты, которые получили по меньшей мере одну дозу исследуемого лечения, должны пройти оценки завершения лечения (ЕОТ), когда исследуемое лечение прекращается. Причина для прекращения лечения будет зарегистрирована в электронной истории болезни (eCRF) и в медицинских документах.

Все субъекты, прекратившие исследуемое лечение по любой причине, кроме отзыва информированного согласия на последующее наблюдение, будут далее наблюдаться для оценки АЕс, сопутствующих препаратов, сопутствующих процедур, трансфузий, использования медикаментов и услуг здравоохранения, ответа, гематологических улучшений, последующей AML терапии и выживаемости.

Все субъекты, прекратившие исследуемое лечение по любой причине, кроме отзыва информированного согласия на последующее наблюдение или прогрессирования заболевания, будут далее оцениваться на ответ в течение периода последующего наблюдения данного до тех пор, пока не случится прогрессирование заболевания.

Все субъекты, прекратившие исследуемое лечение по любой причине, кроме отзыва информированного согласия на последующее наблюдение, будут далее наблюдаться для оценки последующей AML терапии и выживаемости.

Исследование будет осуществляться в соответствии с International Conference on Harmonization (ICH) Good Clinical Practices (GCPs).

Продолжительность исследования.

Ожидается, что полная продолжительность исследования составит примерно 60 месяцев, включая подбор субъектов, скрининг, лечение и последующее наблюдение для фазы 1b и фазы 2. Подбор субъектов, как ожидается, займет 7 месяцев для фазы 1b и 17 месяцев для фазы 2. Для одного субъекта ожидаемая продолжительность фазы 1b как сегмента исследования составит примерно 13 месяцев, включая скрининговый период до 28 дней, и ожидаемая продолжительность фазы 2 как сегмента исследования составит примерно 25 месяцев, включая скрининговый период до 28 дней.

Окончание испытания определяют либо как дату последнего визита последнего пациента для завершения последующего наблюдения после лечения или как дату получения последнего результата наблюдений от последнего субъекта, который требуется для первичного, вторичного и/или поискового анализа, как определено в протоколе, в зависимости от того, что является более поздней датой.

Испытание будет продолжаться, пока не произойдет необходимое количество EFS событий для полной статистической мощности исследования.

Исследуемые лечения.

Соединение 2 и соединение 1 вводят перорально один раз в день (QD) в дни 1-28 каждого 28-дневного цикла. Субъектов следует проинструктировать, чтобы они принимали их ежедневную дозу примерно в одно и то же время каждый день \pm 4 ч. Каждую дозу следует принимать со стаканом воды и принимать за наиболее возможно короткий период времени. Субъектов следует проинструктировать,

чтобы они проглатывали таблетки целиком, а не разжевывали таблетки. Необходимо воздерживаться от приема пищи в течение 2 ч до введения и 1 ч после введения соединения 2 или соединения 1. Вода разрешается при голодании.

Азацитидин будут вводить п/к в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла лечения, начиная в день 1 как в фазе 1b, так и в фазе 2. В ходе фазы 2 субъекты, рандомизированные в группы введения только азацитидина, будут принимать азацитидин $75 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ п/к в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла. Все рандомизированные субъекты будут принимать азацитидин $75 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ п/к в течение 7 дней каждые 28 дней вплоть до завершения исследования, если только они не будут прекращать лечение. Кроме того, субъекты могут принимать самое лучшее поддерживающее лечение, при необходимости, включая антибиотики и трансфузии, по усмотрению исследователя. В случае, если 2 или менее доз пропущаются в течение 7-дневного периода введения, введение должно продолжаться, чтобы субъект принял полную 7-дневную терапию. Если пропущено 3 или более дней в течение 7-дневного периода введения, исследователь должен сообщить об этом спонсору, и решение о введении будет приниматься в зависимости от каждого отдельного случая.

Фаза 1b.

Фаза 1b будет использовать 3+3 схему. Для соединения 2 один уровень дозы будет исследован у 3 субъектов. Когорта 1 будет начинать с перорального соединения 2500 мг один раз в день и азацитидина $75 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ п/к в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла, начиная в день 1 каждого цикла. Когорту -1 будут исследовать при 250 мг один раз в день и азацитидин $75 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ п/к в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла, если 2 или более субъектов в когорте 1 имеют дозоограничивающую токсичность (DLT) в когорте 1.

Для соединения 1 будут исследовать два уровня дозы. Когорта 1 будет начинать с 100 мг перорального соединения 1 один раз в день и азацитидина $75 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ п/к в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла, начиная в день 1 каждого цикла. Если никакой DLT не наблюдается, RP2D будет подтверждаться DRT, и 100 мг доза будет использоваться в качестве начальной дозы для фазы 2 сегмента исследования. Увеличение дозы для когорты 2 будет также начинаться с 200 мг перорального соединения 1 один раз в день и азацитидина $75 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ п/к в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла, начиная в день 1 каждого цикла для исследования переносимости комбинации при этом уровне дозы. Когорту -1 с пероральным соединением 1 50 мг ежедневно и азацитидином $75 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ п/к в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла, начиная в день 1 каждого цикла, будут исследовать, если 2 или более субъектов имеют DLT в когорте 1.

DRT будет оценивать все токсичности каждого субъекта после 1 цикла и определять, нужны ли дальнейшие модификации дозы для конкретных субъектов.

Фаза 2.

Группа введения комбинации соединения 2.

Субъекты с IDH1 мутацией будут принимать соединение 2 при рекомендуемой дозе 2 фазы (RP2D) перорально раз в день (QD) в дни 1-28 каждого 28-дневного цикла+азацитидин $75 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ п/к в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла.

Группа введения комбинации соединения 1.

Субъекты с IDH2 мутацией будут принимать соединение 1 при RP2D перорально QD в дни 1-28 каждого 28-дневного цикла+азацитидин $75 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ п/к в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла.

Группа введения только азацитидина.

Субъекты с IDH1 или IDH2 мутацией будут принимать азацитидин $75 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ п/к в течение 7 дней каждого 28-дневного цикла.

Обзор ключевых оценок эффективности.

Эффективность.

Серийное взятие образцов крови и костного мозга будут использовать для определения ответа на терапию, начиная с цикла 2. Ответ будет оцениваться на месте в ходе фазы 1b. В ходе фазы 2 ответ будет оцениваться на месте и подтверждаться централизованно в соответствии с модифицированными IWG критериями на основании сообщаемых лабораторных гематологических показателей, клинических анализов периферической крови, костномозговых пунктатов и/или биопсий и цитогенетики.

Субъекты, которые прекращают исследуемое лечение до рецидива или прогрессирования, будут продолжать ежемесячные визиты в клинику вплоть до подтверждения рецидива или прогрессирования. Для субъектов, которые прекратили исследуемое лечение из-за рецидива или прогрессирования, ежемесячное последующее наблюдение можно осуществлять при посещении клиники или по телефону. Субъектов будут отслеживать до тех пор, пока они не умрут, не будут потеряны для отслеживания или пока не отзовут согласие для дальнейшего сбора данных или до завершения исследования.

Обзор других ключевых оценок.

Безопасность.

Оценки безопасности включают нежелательные явления, медицинский осмотр, оценку общего состояния по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), основные физиологические показатели, эхокардиограмму (ЕCHO) или радионуклидную ангиографию (MUGA), электрокардиограмму (ECG),

кардиомаркеры, анализ мочи, анализ свертывания крови, гематологию, биохимический анализ сыворотки, трансфузии, тест на беременность (только для женщин, способных к деторождению (FCBP)) и сопутствующие препараты или процедуры.

PK/PD соединения 2 и соединения 1 в плазме.

PK профиль комбинаций соединения 2/соединения 1 и азацитидина будут оценивать по концентрациям в плазме и PK параметрам комбинаций соединения 2/соединения 1 и азацитидина в фазе 2 сегменте. Концентрации в плазме 2-HG будут оцениваться в зависимости от концентраций в плазме соединения 2 или соединения 1 в динамике по времени.

Учет исследуемого продукта.

Пероральное соединение 2 и соединение 1 распределяют в день 1 каждого цикла лечения и отчитываются после завершения каждого цикла лечения.

Введение азацитидина будет осуществляться п/к персоналом исследовательского центра. Точные записи всех IP, включая препарат и дозирование, будут сделаны в соответствующем разделе CRF субъекта и первичных документах.

Статистические методы.

Фаза 1b.

Статистические анализы в фазе 1b будут в основном описательными. Данные в виде таблиц будут представлены для характеристик распределения, демографических и базовых характеристик, параметров безопасности, PK, PD и клинической активности. Качественные данные будут обобщены по распределениям численности (количество и процент пациентов), а текущие данные будут обобщены при помощи описательной статистики (среднее значение, стандартное отклонение, срединное значение, минимум и максимум). Данные будут обобщены по уровню дозы или в общем, по мере необходимости.

Фаза 2.

Первичная конечная точка эффективности общего процента пациентов с объективным ответом (ORR) в фазе 2 включает ответы CR, CRp, морфологическое безлейкозное состояние [MLFS], CRi и PR, в соответствии с модифицированным IWG критериями AML ответа. Разница в лечении в ORR будет проанализирована с использованием точного критерия Фишера в ITT популяции. Этот критерий обеспечит узловое р-значение для сравнения ORRs перорального соединения 2+п/к азацитидин против объединенной группы монотерапии азацитидином, которая включает субъектов с IDH1 или IDH2 мутациями, и которые рандомизированно включены в группу введения азацитидина как монотерапии, и ORRs перорального соединения 1+п/к азацитидин против объединенной группы монотерапии азацитидином отдельно.

Максимум 150 субъектов будут случайным образом распределены в этом исследовании, при этом 50 IDH1 субъектов в группу перорального соединения 2+п/к азацитидин, 50 IDH2 субъектов в группу перорального соединения 1+п/к азацитидин и объединенные 50 IDH1 или IDH2 субъектов в группу азацитидиновой монотерапии (объединенная азацитидиновая монотерапия). Сравнения будут осуществляться отдельно для перорального соединения 2+п/к азацитидин против объединенной азацитидиновой монотерапии и для соединения 1+азацитидин против объединенной азацитидиновой монотерапии. Предполагая ORR 30% в объединенной группе азацитидиновой монотерапии и ORR 50% для обеих групп пероральное соединение 1+п/к азацитидин и пероральное соединение 2+п/к азацитидин, этот спланированный объем выборки (50 на группу лечения) для каждого сравнения будет обеспечивать 78% мощности исследования для определения 20% улучшения в ORR и демонстрации статистически значимой разницы в ORR при вероятности ошибки первого рода 0,2 (двусторонний критерий). Множественное сравнение не учитывалось при расчете объема выборки.

Критерии включения.

Пациенты должны соответствовать следующим критериям для зачисления в исследование.

Возраст субъекта >18 лет на момент подписания формы информированного согласия (ICF).

Субъект должен понимать и добровольно подписать ICF до проведения каких-либо связанных с исследованием оценок/процедур.

Субъект готов и способен придерживаться схемы визитов и других протокольных требований исследования.

Субъект имеет ранее не леченный AML первичный (т.е. de novo) или вторичный (прогрессирование MDS или миелопролиферативных опухолей [MPN] или связанный с терапией) AML в соответствии с классификацией ВОЗ с $\geq 20\%$ лейкобластов в костном мозге. Имеют мутацию IDH1 или IDH2 гена (R132, R140 или R172); подтвержденное местное тестирование можно использовать для подтверждения соответствия требованиям для фазы 1, но нужно осуществить централизованные тестирования для подтверждения соответствия требованиям для фазы 2; по оценке исследователя, которые не являются кандидатами для приема интенсивной IC.

Субъект имеет оценку общего состояния 0, 1 или 2 по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

Субъект имеет удовлетворительную функцию органов, определенную как сывороточная аспарагинаминотрансфераза/сывороточная глутаминовая оксалоуксусная трансаминаза (AST/SGOT) и аланина-

минотрансфераза (ALT/SGPT) $\leq 3 \times \text{ULN}$, если только это не считают связанным с лейкозным органом; общий сывороточный билирубин $< 1,5 \times \text{ULN}$. Более высокие уровни приемлемы, если это можно отнести за счет неэффективного эритропоэза, синдрома Жильбера (например, генная мутация в UGT1A1) или влияния лейкозного органа; сывороточный креатинин $< 2 \times \text{ULN}$ или клиренс креатинина > 30 мл/мин на основании определения скорости клубочковой фильтрации по Крокфурту-Голту (GFR): $(140 - \text{возраст}) \times (\text{масса тела в кг}) \times (0,85 \text{ если женщина}) / 72 \times \text{сывороточный креатинин}$.

Согласны на серийное взятие костномозгового пунктата/биопсии.

Женщины с репродуктивным потенциалом (FCBP) * могут участвовать, если только они соответствуют следующим условиям: со β -субъединицы человеческого хорионического гонадотропного гормона (β -hCG) (чувствительность по меньшей мере 25 мМЕ/мл) при скрининге; и имеют отрицательный тест на беременность, основанный на определении р-hCG в сыворотке или моче (по усмотрению исследователя в соответствии с местными правилами) (чувствительность по меньшей мере 25 мМЕ/мл) за 72 ч до начала исследуемого лечения в период лечения (следует отметить, что серологический тест на беременность при скрининге можно использовать в качестве теста до начала исследуемого лечения в период лечения, если он был сделан в пределах 72-часового временного интервала).

Субъекты мужского пола с партнером-женщиной с репродуктивным потенциалом должны согласиться воздерживаться от полового акта или использовать по меньшей мере два высокоэффективных способа контрацепции (например, синтетические презервативы со спермицидом и т.д.) при скрининге и на протяжении всего исследования и должны избегать зачатия ребенка на протяжении всего исследования и в течение 4 месяцев после последнего исследуемого лечения (6 месяцев после последней дозы азациитидина в Канаде).

Критерии исключения.

Присутствие любого из следующих будет запрещать зачисление субъекта в исследование.

У субъекта подозревается или подтвержден острый промиелоцитарный лейкоз на основании морфологии, иммунофенотипа, молекулярного анализа или кариотипа.

Субъект имеет AML вследствие хронического миелогенного лейкоза (CML).

Субъект принимал препарат направленного действия против IDH1 или IDH2 мутации.

Субъект принимал предшествующую системную противораковую терапию, HSCT или лучевую терапию для лечения AML. Необходимо отметить, что гидроксимочевина разрешается до начала исследуемого лечения для контроля лейкоцитоза у субъектов с содержанием лейкоцитов (WBC) $> 30 \times 10^9/\text{л}$ (однако гидроксимочевину не следует принимать в течение 72 ч до введения и после введения азациитидина). Для субъектов с вторичным AML (например, MDS или MPN) лечение предшествующего рака не является исключаяющим; полная информация о лечении будет собрана в CRF.

Субъект принимал предшествующее лечение азациитидином или децитабином для лечения MDS.

Субъект имеет или у него подозревается лейкоз центральной нервной системы (ЦНС). Оценка цереброспинальной жидкости требуется, только если лейкоз, затрагивающий ЦНС, подозревается при скрининге.

Субъект имеет непосредственно угрожающие жизни тяжелые осложнения лейкоза, такие как неконтролируемое кровотечение, пневмония с гипоксией или шок, и/или синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Субъект имеет серьезное активное сердечное заболевание в течение 6 месяцев до начала исследуемого лечения, включая застойную сердечную недостаточность класса III или IV по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов (NYHA); острый коронарный синдром (ACS); и/или инсульт; или фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $< 40\%$ на основании данных эхокардиограммы (ЕЧО) или радионуклидной ангиографии (MUGA), полученных в течение 28 дней до начала исследуемого лечения.

Субъект имеет предшествующую историю злокачественного заболевания, отличного от MDS, MPN или AML, не считая случаев, когда у субъекта не было заболевания в течение ≥ 1 года до начала исследуемого лечения. Однако субъекты со следующей историей/сопутствующими состояниями допускаются: базальная или сквамозноклеточная карцинома кожи; карцинома in situ шейки матки; карцинома in situ молочной железы; случайно гистологически выявленный рак предстательной железы (T1a или T1b с использованием системы определения клинической стадии опухоли, узлов, метастазов).

Известно, что субъект является серопозитивным или имеет активную вирусную инфекцию вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или активную инфекцию вирусом гепатита В (HBV) или вирусом гепатита С (HCV).

Известно, что субъект имеет дисфагию, синдром укороченного кишечника, гастропарез или другие состояния, которые ограничивают прием или желудочно-кишечную абсорбцию перорально вводимых лекарств.

Субъект имеет неконтролируемую гипертензию (систолическое кровяное давление [BP] > 180 мм рт.ст. или диастолическое BP > 100 мм рт.ст.).

Субъекты, принимающие следующие препараты, являющиеся чувствительными субстратами CYP, которые имеют узкий терапевтический диапазон, исключаются из исследования, если только они не мо-

гут быть переведены на другие лекарственные средства по меньшей мере за 5 периодов полужизни до начала исследуемого лечения: фенитоин (CYP2C9), S-мефенитоин (CYP2C19), тиоридазин (CYP2D6), теофиллин и тизанидин (CYP1A2).

Субъект принимает розувастатин - препарат, являющийся чувствительным субстратом транспортера белка резистентности рака молочной железы (BCRP); субъект должен быть исключен из исследования, если только он/она не может быть переведен на другие лекарственные средства по меньшей мере за 5 периодов полужизни до начала исследуемого лечения.

Субъект имеет активную неконтролируемую системную грибковую, бактериальную или вирусную инфекцию (определенную как сохраняющиеся признаки/симптомы, связанные с инфекцией, без улучшения, несмотря на соответствующие антибиотики, противовирусную терапию и/или другое лечение).

Известно, что у субъекта имеется или есть подозрения на аллергию к какому-либо из компонентов исследуемой терапии.

Субъект принимает препараты, которые известны как удлиняющие QT интервал, если только он/она не может быть переведен на другие лекарственные средства по меньшей мере за >5 периодов полужизни до начала исследуемого лечения. (Если эквивалентное средство недоступно, QTc будут тщательно контролировать).

Субъект имеет QTc интервал (т.е. скорректированный интервал QT с использованием формулы Фредерика [QTcF]) ≥ 450 мс или другие факторы, повышающие риск удлинения QT или аритмических событий (например, сердечная недостаточность, гипокалиемия, семейная история синдрома удлиненного интервала QT) при скрининге.

Беременная или кормящая женщина.

Субъект имеет любое серьезное медицинское состояние, отклонения лабораторных показателей от нормы или психическое заболевание, которое может быть препятствием для участия субъекта в исследовании.

Субъект имеет любое состояние, включая наличие отклонений лабораторных показателей, при котором субъект будет подвергаться неприемлемому риску, если он/она будет участвовать в исследовании.

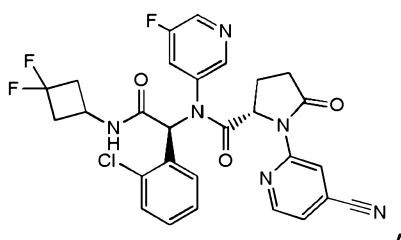
Субъект имеет любое состояние, которое мешает способности интерпретировать данные исследования.

В некоторых вариантах осуществления AML пациенты, принимающие соединение 2 и азациитидин, например, в соответствии с клиническим протоколом, представленным в настоящей заявке, будут показывать ответ на лечение. В некоторых вариантах осуществления ответ на лечение представляет собой полную ремиссию (CR), морфологическое безлейкозное состояние (MLFS), морфологическую полную ремиссию с частичным восстановлением нейтрофилов (CRi), морфологическую полную ремиссию с частичным восстановлением тромбоцитов (CRp) или частичную ремиссию (PR), в соответствии с модифицированными IWG критериями AML ответа. В некоторых вариантах осуществления ответ на лечение представляет собой гематологическое улучшение, например, улучшение ответа нейтрофилов (Hi-N), ответа тромбоцитов (Hi-P) и/или ответа эритроидов (Hi-E), в соответствии с IWG MDS HI критериями. В некоторых вариантах осуществления AML пациенты, принимающие лечение соединением 2 и азациитидином в способах, представленных в настоящей заявке, будут показывать улучшение бессобытийной выживаемости (EFS), продолжительности ответа, HRQoL и/или общей выживаемости.

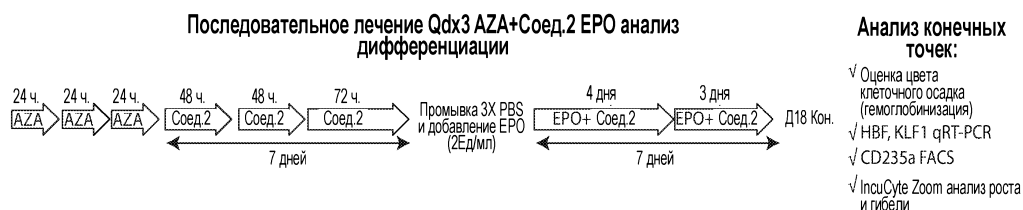
Таким образом, имея описание некоторых аспектов нескольких вариантов осуществления, должно быть понятно, что различные изменения, модификации и улучшения будут очевидны специалистам в данной области техники. Такие изменения, модификации и усовершенствования предусматриваются как часть настоящего раскрытия и предполагается, что они находятся в пределах сущности и объема изобретения. Соответственно, вышеприведенное описание и чертежи представлены только в качестве примера.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

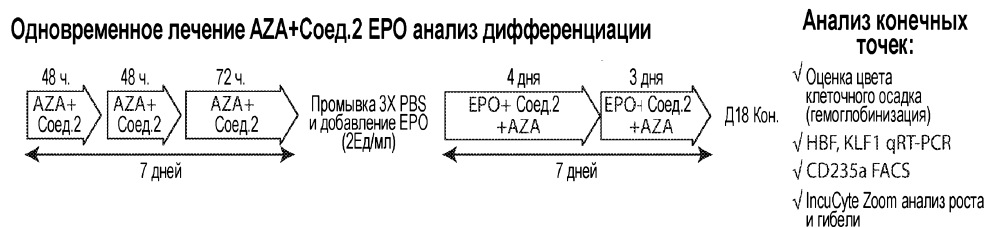
1. Способ лечения впервые диагностированного острого миелогенного лейкоза (AML), характеризующегося присутствием мутантного аллеля IDH1, включающий введение субъекту ингибитора мутантной изоцитратдегидрогеназы 1 (IDH1) и азациитидина, где ингибитор мутантной IDH1 представляет собой (S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид (соединение 2), имеющий следующую формулу:



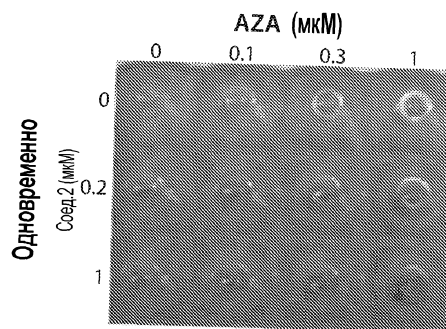
- или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или полиморф.
2. Способ по п.1, где IDH1 мутация представляет собой IDH1 R132X мутацию.
 3. Способ по п.1 или 2, где IDH1 мутация представляет собой IDH1 R132H, R132C, R132L, R132V, R132S или R132GF мутацию.
 4. Способ по п.1, где доза соединения 2 составляет около 20-2000 мг/день, где термин около означает в пределах 10% от указанного значения.
 5. Способ по п.1, где доза соединения 2 составляет около 50-500 мг/день, где термин около означает в пределах 10% от указанного значения.
 6. Способ по п.1, где доза соединения 2 составляет около 50 мг/день, где термин около означает в пределах 10% от указанного значения.
 7. Способ по п.1, где доза соединения 2 составляет около 75 мг/день, где термин около означает в пределах 10% от указанного значения.
 8. Способ по п.1, где доза соединения 2 составляет около 100 мг/день, где термин около означает в пределах 10% от указанного значения.
 9. Способ по п.1, где доза азациитидина составляет от около 50 до около 500 мг/м², где термин около означает в пределах 10% от указанного значения.
 10. Способ по п.1, где доза азациитидина составляет от около 50 до около 200 мг/м², где термин около означает в пределах 10% от указанного значения.
 11. Способ по п.1, где доза азациитидина составляет около 50 мг/м², где термин около означает в пределах 10% от указанного значения.
 12. Способ по п.1, где доза азациитидина составляет около 60 мг/м², где термин около означает в пределах 10% от указанного значения.
 13. Способ по п.1, где доза азациитидина составляет около 75 мг/м², где термин около означает в пределах 10% от указанного значения.
 14. Способ по п.1, где соединение 2 и азациитидин вводят одновременно.
 15. Способ по п.1, где соединение 2 и азациитидин вводят последовательно.



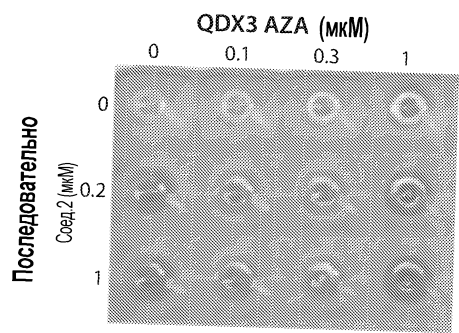
Фиг. 1А



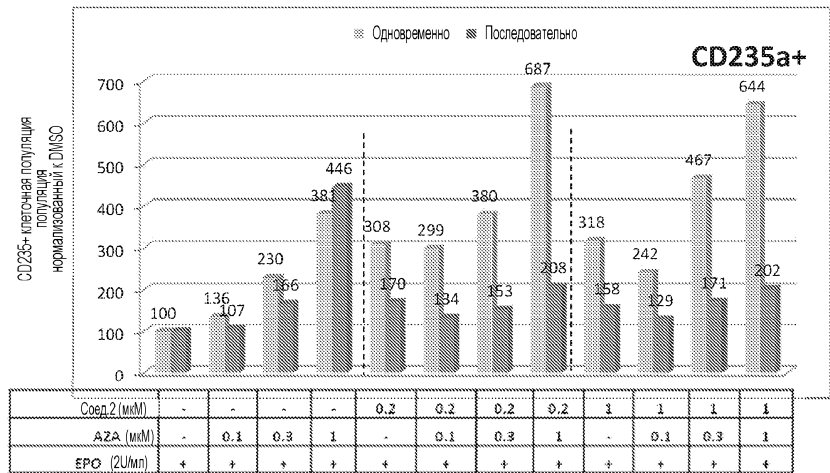
Фиг. 1В



Фиг. 2А

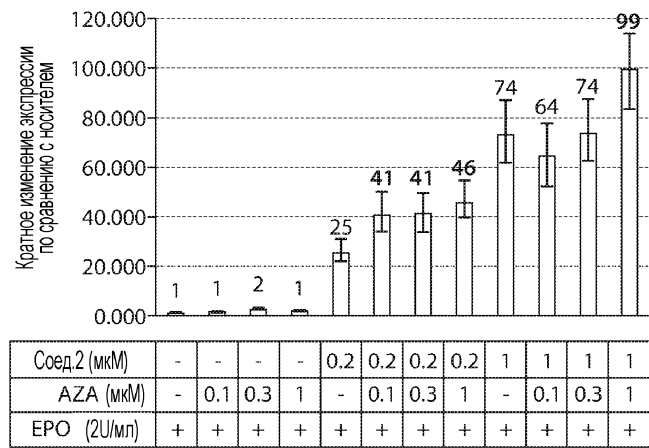


Фиг. 2В



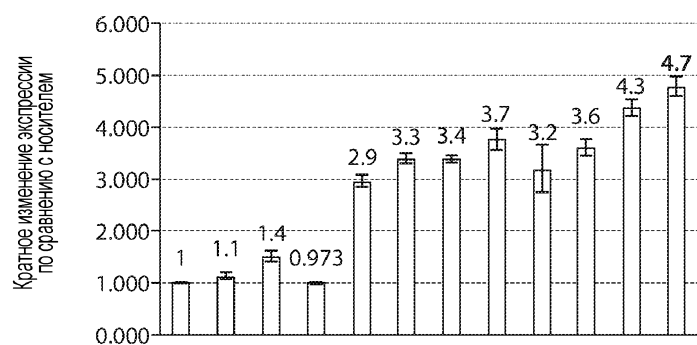
Фиг. 2С

Одновременно День 14 (HBG qRT-PCR)



Фиг. 3А

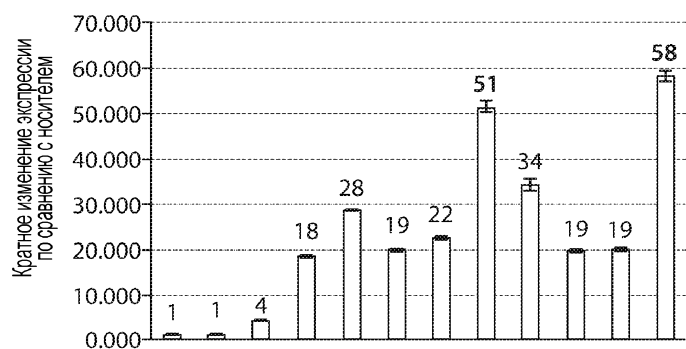
Последовательно День 18 (KLF1 qRT-PCR)



Соед.2 (мкМ)	-	-	-	-	0.2	0.2	0.2	0.2	1	1	1	1
AZA (мкМ)	-	0.1	0.3	1	-	0.1	0.3	1	-	0.1	0.3	1
EPO (2U/мл)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Фиг. 3B

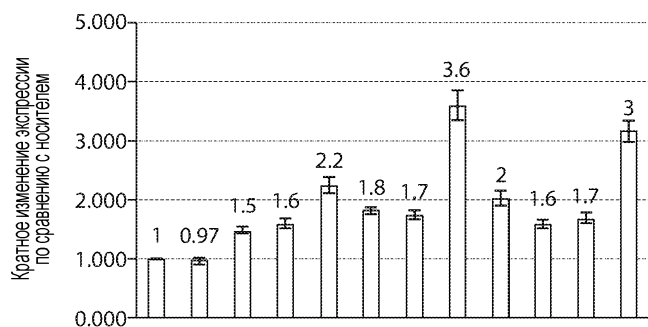
Последовательно День 18 (HBG qRT-PCR)



Соед.2 (мкМ)	-	-	-	-	0.2	0.2	0.2	0.2	1	1	1	1
AZA (мкМ)	-	0.1	0.3	1	-	0.1	0.3	1	-	0.1	0.3	1
EPO (2U/мл)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

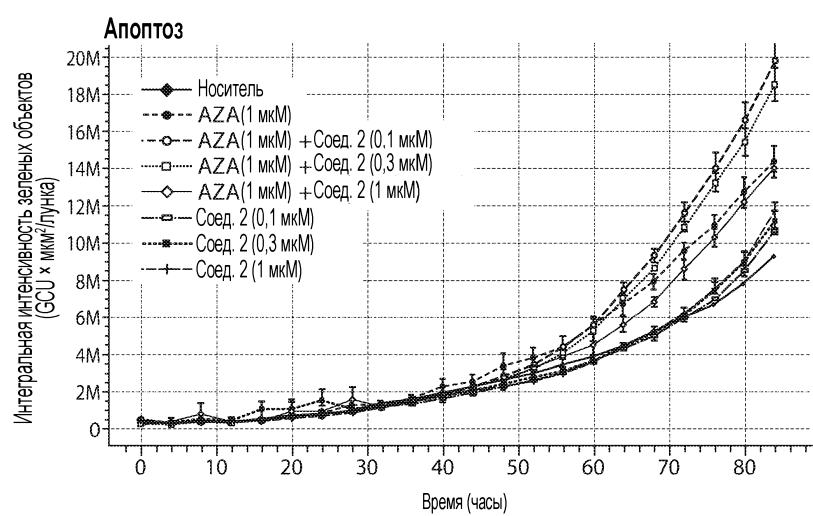
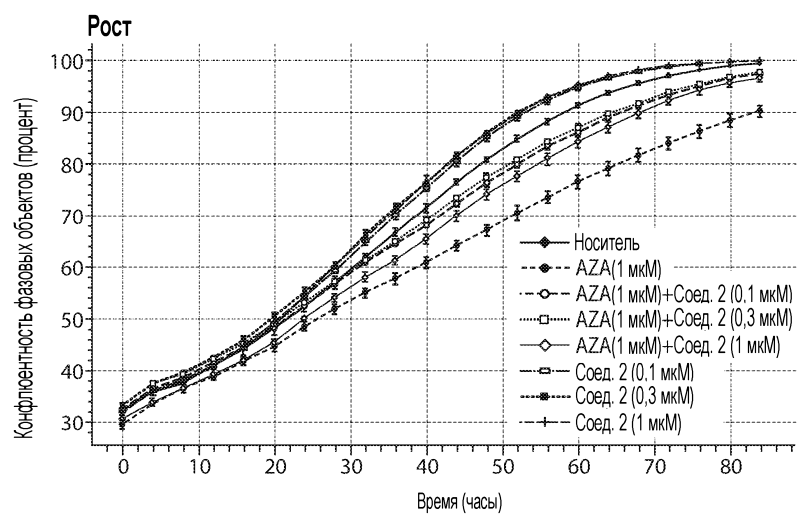
Фиг. 3C

Последовательно День 18 (KLF1 qRT-PCR)

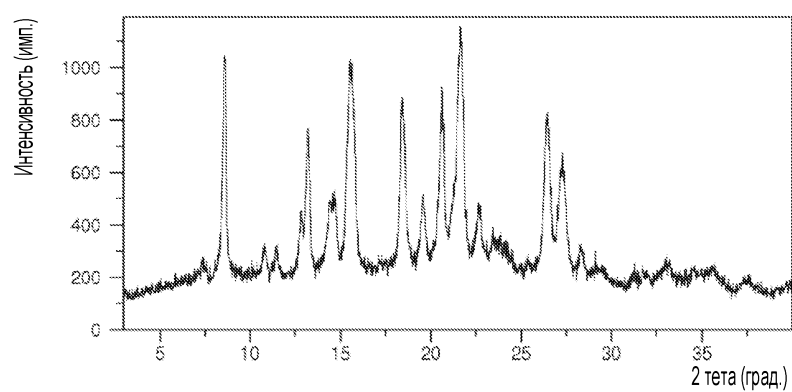


Соед.2 (мкМ)	-	-	-	-	0.2	0.2	0.2	0.2	1	1	1	1
AZA (мкМ)	-	0.1	0.3	1	-	0.1	0.3	1	-	0.1	0.3	1
EPO (2U/мл)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

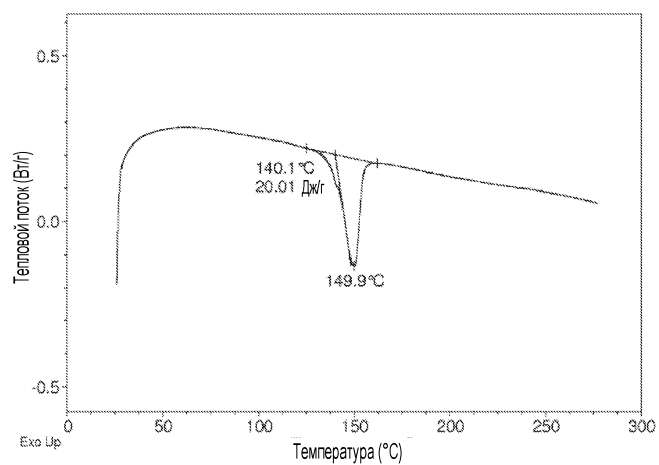
Фиг. 3D



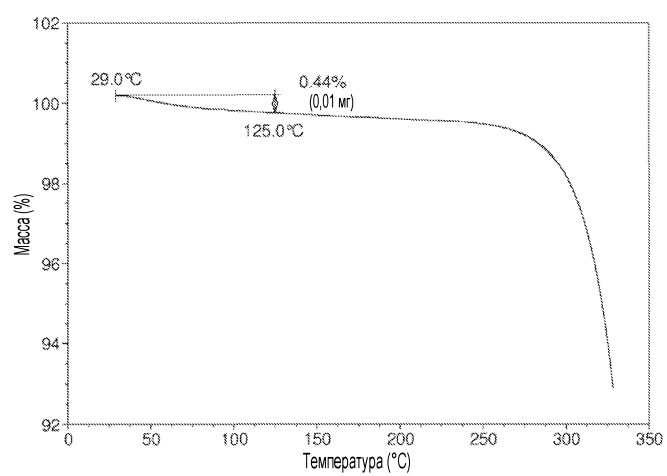
Фиг. 4



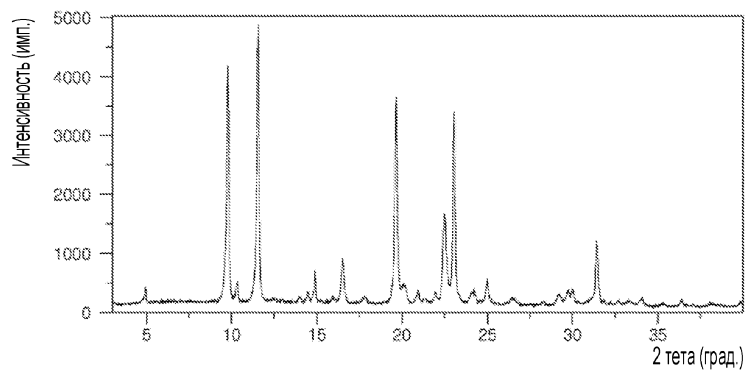
Фиг. 5



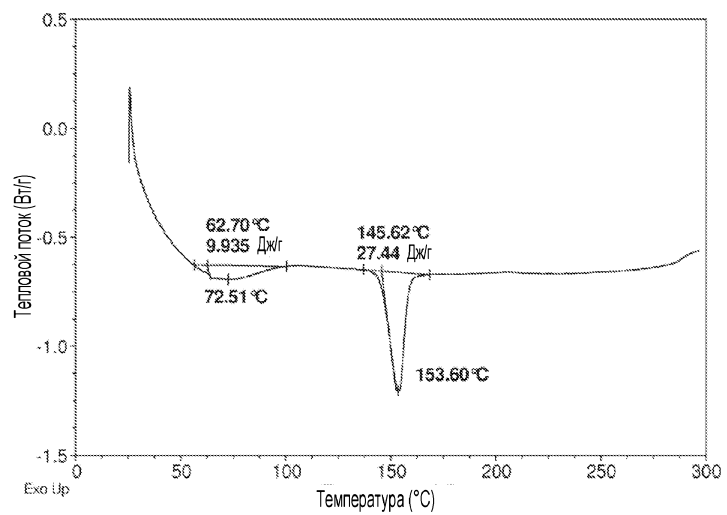
Фиг. 6



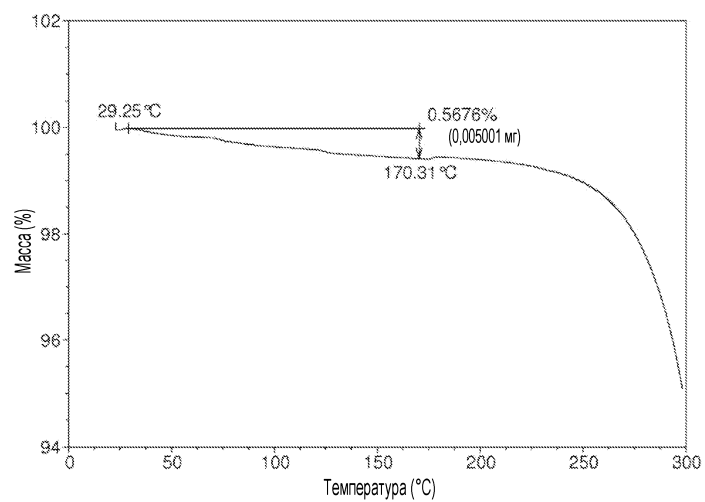
Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2