



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123400** (13) **C2**
(51) МПК (2021.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

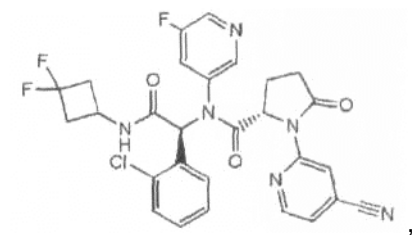
<p>(21) Номер заявки: a 2018 05180</p> <p>(22) Дата подання заявки: 14.10.2016</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 01.04.2021</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/242,282</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 15.10.2015</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 25.10.2018, Бюл.№ 20</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 31.03.2021, Бюл.№ 13</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/US2016/057042, 14.10.2016</p>	<p>(72) Винахідник(и): Агреста Семюел В. (US), Вісванадхан Крішнан (US), Дімартіно Йорге (US), Чопра Вівек Сародж Кумар (US), Макбет Кайл Дж. (US), Найт Роберт Дуглас (US), Кенвін Лорі (US), Сюй Цян (US)</p> <p>(73) Володілець (володільці): АДЖИОС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК., 88 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, United States of America (US), СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН, 86 Morris Avenue, Summit, NJ 07901, United States of America (US)</p> <p>(74) Представник: Бреус Наталія Володимирівна, реєстр. №167</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: ERICA HANSEN ET AL, "AG-120, an Oral, Selective, First-in-Class, Potent Inhibitor of Mutant IDH1, Reduces Intracellular 2HG and Induces Cellular Differentiation in TF-1 R132H Cells and Primary Human IDH1 Mutant AML Patient Samples Treated Ex Vivo", BLOOD, US, (20141204), vol. 124, no. 21, ISSN 0006-4971, page 3734, XP055342511 ASHKAN EMADI ET AL, "Presence of isocitrate dehydrogenase mutations may predict clinical response to hypomethylating agents in patients with acute myeloid leukemia : Response to DNMTIs in mIDH AML", AMERICAN JOURNAL OF HEMATOLOGY, US, (20150227), vol. 90, no. 5, doi:10.1002/ajh.23965, ISSN 0361-8609, pages E77 - E79, XP055586933 US 2013/190249 A1, 25.07.2013 WO 2015/138839 A1, 17.09.2015 IM et al., "DNMT3A and IDH mutations in acute myeloid leukemia and other myeloid malignancies: associations with prognosis and potential treatment strategies", Leukemia, (20140000), vol. 28, no. 9, pages 1774 - 1783, XP055376926 US 2009/286752 A1, 19.11.2009</p>
---	---

(54) КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН

(57) Реферат:

UA 123400 C2

Винахід стосується способу лікування гострого мієлогенного лейкозу (AML), який включає введення суб'єкту інгібітора мутантної ізоцитратдегідрогенази-1 (IDH1) і азацитину, де інгібітор мутантної IDH1 являє собою (S)-N-((S)-1-(2-хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(5-фторпіридин-3-іл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід, що має наступну формулу:



або його фармацевтично прийнятну сіль (СПОЛУКА 2), і де AML характеризується присутністю мутації R132X IDH1, вибраної з R132H, R132C, R132L, R132V, R132S та R132G.

Дана заявка просить пріоритет заявки U.S.S.N. 62/242282, поданої 15 жовтня 2015 року, яка включена в дану заявку за допомогою посилання у всій повноті.

Галузі, до якої належить винахід

У даній заявці представлені комбіновані терапії для лікування гематологічних злоякісних пухлин і солідних пухлин. В одному варіанті здійснення терапії включають лікування інгібітором IDH1 і деметилуючим ДНК засобом.

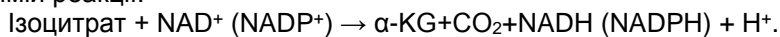
Передумови створення винаходу

Ізоцитратдегідрогенази (IDHs) каталізують окисне декарбоксилювання ізоцитрату в 2-оксоглутарат (тобто α -кетоглутарат). Ці ферменти належать до двох різних підкласів, один з яких використовує NAD(+) як акцептор електронів, а інший NADP(+). Були повідомлення про п'ять ізоцитратдегідрогеназ: три NAD(+)-залежні ізоцитратдегідрогенази, які локалізовані в мітохондріальному матриксі, і дві NADP(+)-залежні ізоцитратдегідрогенази, одна з яких є мітохондріальною, а інша переважно цитозольною. Кожний NADP(+)-залежний ізофермент є гомодимером.

IDH1 (ізоцитратдегідрогеназа 1 (NADP+), цитозольна) також відома як IDH; IDP; IDCD; IDPC або PICD. Білок, кодований цим геном, являє собою NADP(+)-залежну ізоцитратдегідрогеназу, виявлену в цитоплазмі і пероксисомах. Вона містить PTS-1 пероксисомальну спрямовуючу сигнальну послідовність. Присутність цього ферменту в пероксисомах передбачає ролі в регенерації NADPH для інтрапероксисомальних відновлень, таких як перетворення 2,4-дієноїл-CoAs в 3-єноїл-CoAs, а також у пероксисомальних реакціях, які споживають 2-оксоглутарат, а саме в альфа-гідроксилюванні фітанової кислоти. Цитоплазматичний фермент відіграє суттєву роль у продукції цитоплазматичного NADPH.

Ген IDH1 людини кодує білок, що складається з 414 амінокислот. Нуклеотидну і амінокислотну послідовності для людського IDH1 можна знайти в GenBank під номером NM_005896.2 і NP_005887.2, відповідно. Нуклеотидна і амінокислотна послідовності для IDH1 також описані, наприклад, 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 EMB L/GenBank/DB J databases; і Sjoebloom et al., Science, 314:268-274(2006).

Немутантний, наприклад дикого типу, IDH1 каталізує окисне декарбоксилювання ізоцитрату в α -кетоглутарат з відновленням, таким чином, NAD⁺ (NADP⁺) до NADH (NADPH), наприклад, у прямій реакції:



Було виявлено, що мутації IDH1, присутні в деяких ракових клітинах, приводять до нової здатності ферменту каталізувати NADH-залежне відновлення α -кетоглутарату в R(-)-2-гідроксиглутарат (2HG). Вважається, що продукція 2HG сприяє утворенню і прогресуванню раку (Dang L. et al., Nature, 2009, 462:739-44).

Розробка селективних інгібіторів IDH1 мутантного ферменту забезпечила можливість терапевтичної користі для AML-пацієнтів, що мають IDH1 мутацію. Це привело до успішних відповідей у клініці зі зменшеної популяції blastів і сприятливим ефектом на диференційовані функціональні клітини крові. Однак генетичне навантаження присутнє у пацієнтів навіть із гарною загальною відповіддю. Тому існує потреба в поліпшених терапіях для лікування гострого мієлоїдного лейкозу з IDH1 мутаціями.

Суть винаходу

В одному варіанті здійснення в даній заявці представлені способи лікування гематологічних злоякісних пухлин шляхом введення суб'єкту комбінації інгібітору мутантного IDH1 і деметилуючого ДНК засобу. В одному варіанті здійснення гематологічне злоякісне захворювання являє собою прогресуюче гематологічне злоякісне захворювання.

В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування гематологічних злоякісних пухлин, таких як гострий мієлогенний лейкоз (AML), мієлодиспластичний синдром (MDS, мієлопроліферативні пухлини (MPN), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), В-клітинні гострі лімфобластні лейкози (B-ALL) або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома), кожна з яких характеризується присутністю мутантного алеля IDH1, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості (S)-N-((S)-1-(2-хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(5-фторпіридин-3-іл)-5-оксопіролідін-2-карбоксаміду або його фармацевтично прийнятної солі, сольовату, таутомеру, стереоізомера, ізотополога, проліків або поліморфу (СПОЛУКА 2) і деметилуючого ДНК засобу. В одному варіанті здійснення гематологічне злоякісне захворювання являє собою прогресуюче гематологічне злоякісне захворювання.

В одному варіанті здійснення деметилуючий ДНК засіб являє собою цитидиновий аналог.

В одному варіанті здійснення цитидинові аналоги, корисні в способах, представлених у даній заявці, включають, але не обмежуються цим, 5-азацитидин (азацитидин), 5-азадезоксцитидин (децитабін), цитарабін, псевдоізоцитидин, гемцитабін, зебуларин, FCdR, Емтриву, 5,6-дигідро-5-азацитидин і прокаїн. В одному варіанті здійснення цитидиновий аналог являє собою децитабін або азацитидин. В одному варіанті здійснення цитидиновий аналог являє собою азацитидин.

В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування гематологічних злоякісних пухлин, таких як гострий мієлогенний лейкоз (AML), мієлодиспластичний синдром (MDS), мієлопроліферативні пухлини (MPN), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), В-клітинні гострі лімфобластні лейкози (B-ALL) або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома), кожна з яких характеризується присутністю мутантного алеля IDH1, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості СПОЛУКИ 2 і азацитидину. В одному варіанті здійснення гематологічне злоякісне захворювання являє собою прогресуюче гематологічне злоякісне захворювання.

В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування гематологічних злоякісних пухлин, таких як гострий мієлогенний лейкоз (AML), мієлодиспластичний синдром (MDS), мієлопроліферативні пухлини (MPN), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), В-клітинні гострі лімфобластні лейкози (B-ALL) або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома), кожна з яких характеризується присутністю мутантного алеля IDH1, який включає введення суб'єкту фармацевтичної композиції, що включає терапевтично ефективну кількість СПОЛУКИ 2 і цитидинового аналога. В одному варіанті здійснення гематологічне злоякісне захворювання являє собою прогресуюче гематологічне злоякісне захворювання.

В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування гематологічних злоякісних пухлин, таких як гострий мієлогенний лейкоз (AML), мієлодиспластичний синдром (MDS), мієлопроліферативні пухлини (MPN), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), В-клітинні гострі лімфобластні лейкози (B-ALL) або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома), кожна з яких характеризується присутністю мутантного алеля IDH1, який включає введення суб'єкту фармацевтичної композиції, що включає терапевтично ефективну кількість СПОЛУКИ 2 і азацитидину. В одному варіанті здійснення гематологічне злоякісне захворювання являє собою прогресуюче гематологічне злоякісне захворювання.

В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування солідних пухлин, таких як гліома, меланома, хондросаркома, холангіокарцинома (включаючи внутрішньопечінкову холангіокарциному (IHCC)), рак передміхурової залози, рак товстої кишки або недрібноклітинний рак легені (NSCLC), кожна з яких характеризується присутністю мутантного алеля IDH1, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості СПОЛУКИ 2 і деметилуючого ДНК засобу.

В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування солідних пухлин, таких як гліома, меланома, хондросаркома, холангіокарцинома (включаючи внутрішньопечінкову холангіокарциному (IHCC)), рак передміхурової залози, рак товстої кишки або недрібноклітинний рак легені (NSCLC), кожна з яких характеризується присутністю мутантного алеля IDH1, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості СПОЛУКИ 2 і азацитидину.

В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування солідних пухлин, таких як гліома, меланома, хондросаркома, холангіокарцинома (включаючи внутрішньопечінкову холангіокарциному (IHCC)), рак передміхурової залози, рак товстої кишки або недрібноклітинний рак легені (NSCLC), кожна з яких характеризується присутністю мутантного алеля IDH1, який включає введення суб'єкту фармацевтичної композиції, що включає терапевтично ефективну кількість СПОЛУКИ 2 і азацитидину.

В одному варіанті здійснення в даній заявці представлена фармацевтична композиція, яка включає терапевтично ефективну кількість СПОЛУКИ 2 і цитидинового аналога.

В одному варіанті здійснення в даній заявці представлена фармацевтична композиція, яка включає терапевтично ефективну кількість СПОЛУКИ 2 і азацитидину.

Короткий опис креслень

Фіг. 1А представляє схему для послідовного лікування комбінацією СПОЛУКИ 2 і азацитидину: 3 дні (QDx3) попереднього лікування азацитидином (AES), з наступним лікуванням СПОЛУКОЮ 2 протягом 7 днів, потім еритропоєтином (ЕРО)+СПОЛУКОЮ 2 ще протягом 7 днів. Клітини збирали в День 18 і піддавали різним аналізам кінцевих точок для контролю диференціації і смертності. Фіг. 1В представляє схему для одночасного лікування комбінацією СПОЛУКИ 2 і азацитидину: лікування протягом 7 днів комбінацією азацитидину і СПОЛУКИ 2, з

наступним лікуванням протягом 7 днів азацитидином, СПОЛУКОЮ 2 і ЕРО. Клітини збирали в День 14 і піддавали різним аналізам кінцевих точок для контролю диференціації і смертності.

Фіг. 2А представляє ефект азацитидину, СПОЛУКИ 2 і комбінації, що вводиться одночасно, азацитидину і СПОЛУКИ 2 на колір клітинного осаду, де червоний колір указує на гемоглобінізацію. Азацитидин має незначний або взагалі ніякого ефекту на колір клітинного осаду; однак, з комбінацією азацитидин+СПОЛУКА 2 забарвлення/гемоглобінізація було помітно більше, ніж тільки із СПОЛУКОЮ 2. Фіг. 2В представляє подібний ефект диференціації з послідовною схемою введення азацитидину і СПОЛУКИ 2. Фіг. 2С представляє ефект одночасної і послідовної схем на маркер диференціації CD235a (Глікофорин А). Підвищену CD235a-експресію спостерігали в клітинах, оброблених одночасно використовуваною комбінацією азацитидин+СПОЛУКА 2, у порівнянні з окремими засобами.

Фіг. 3А представляє ефект на РНК-експресію маркера диференціації HBG з окремо використовуваними засобами азацитидином і СПОЛУКОЮ 2 і одночасно використовуваною комбінацією азацитидин+СПОЛУКА 2. Фіг. 3В представляє ефект на РНК-експресію маркера диференціації KLF1 з окремо використовуваними засобами азацитидином і СПОЛУКОЮ 2 і одночасно використовуваною комбінацією азацитидин+СПОЛУКА 2. Фіг. 3С представляє ефект на РНК-експресію маркера диференціації HBG з окремо використовуваними засобами AES і СПОЛУКОЮ 2 і послідовно використовуваною комбінацією азацитидин+СПОЛУКА 2. Фіг. 3D представляє ефект на РНК-експресію маркера диференціації KLF1 з окремо використовуваними засобами азацитидином і СПОЛУКОЮ 2 і одночасно використовуваною комбінацією азацитидин+СПОЛУКА 2.

Фіг. 4 представляє ефект комбінації азацитидину і СПОЛУКИ 2 на ріст і апоптоз TF1 R132H клітин у реальному часі.

Фіг. 5 представляє рентгенівську порошкову дифрактограму (XPRD) СПОЛУКИ 2 Форми 1.

Фіг. 6 представляє одержаний методом диференціальної скануючої калориметрії (DSC) профіль СПОЛУКИ 2 Форми 1.

Фіг. 7 представляє одержаний за допомогою термогравіметричного аналізу (TGA) профіль СПОЛУКИ 2 Форми 1.

Фіг. 8 представляє рентгенівську порошкову дифрактограму (XPRD) СПОЛУКИ 2 Форми 2.

Фіг. 9 представляє одержаний методом диференціальної скануючої калориметрії (DSC) профіль СПОЛУКИ 2 Форми 2.

Фіг. 10 представляє одержаний за допомогою термогравіметричного аналізу (TGA) профіль СПОЛУКИ 2 Форми 2.

Докладний опис винаходу

Подробиці, що стосуються конструкції і розташування компонентів, розкритих далі в описі або проілюстрованих на кресленнях, не слід розглядати як обмежувальні. Інші варіанти здійснення і інші шляхи здійснення на практиці даного винаходу включені явно. Також, фразеологія і термінологія, використовувані в даній заявці, призначені для цілей опису і не повинні розглядатися як обмежувальні. Використання в даній заявці термінів "включаючи", "що включає" або "що має", "містить", "що включає в себе" і їх варіантів призначене для охоплення елементів, перерахованих після них, і їх еквівалентів, також додаткових елементів.

Визначення

Термін "інгібітор мутантного IDH1" або "інгібітор IDH1 мутанта (мутантів)" означає молекулу, наприклад поліпептид, пептид або малу молекулу (наприклад, молекулу менше ніж 1000 дальтон) або аптомер, що зв'язується з IDH1 мутантною субодиницею і інгібує неактивність, наприклад, шляхом інгібування утворення димеру, наприклад гомодимеру мутантних IDH1 субодиниць або гетеродимеру мутантної і дикого типу субодиниць. У деяких варіантах здійснення інгібування неактивності становить щонайменше близько 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 99 % у порівнянні з активністю за відсутності інгібітору мутантного IDH1. В одному варіанті здійснення інгібітор мутантного IDH1 являє собою СПОЛУКУ 2.

Термін "підвищені рівні 2HG" означає, що 10 %, 20 %, 30 %, 50 %, 75 %, 100 %, 200 %, 500 % або більше 2HG присутньо у суб'єкта з мутантним IDH1 алелем у порівнянні із суб'єктом, у якого відсутній мутантний IDH1 алель. Термін "підвищені рівні 2HG" може стосуватися кількості 2HG у клітині, у пухлині, в органі, що включає пухлину, або в рідині організму.

Термін "рідина організму" включає одну або декілька з амніотичної рідини, що оточує плід, внутрішньоочної рідини, крові (наприклад, плазма крові), сироватки, цереброспінальної рідини, сірчаної пробки, хімусу, передєякуляту, жіночого еякуляту, інтрестиціальної рідини, лімфи, грудного молока, слизу (наприклад, рідина, що виділяється при нежиті або кашлі), плевральної рідини, гною, слини, секрету сальних залоз, сперми, сироватки, поту, сліз, сечі, піхвового секрету або блювоти.

Термін "інгібувати" або "запобігати" включає як повне, так і часткове інгібування і запобігання. Інгібітор може повністю або частково інгібувати передбачувану мішень.

Термін "суб'єкт" призначений для включення людини і відмінних від людини тварин. Приклади суб'єктів, що належать до людей, включають пацієнта-людину (що вказується як пацієнт), що має розлад, наприклад розлад, описаний в даній заявці, або здорового суб'єкта. Термін "відмінні від людини тварини", відповідно до одного аспекту винаходу, включає всіх хребетних тварин, наприклад нессавців (таких як курчата, амфібії, рептилії) і ссавців, таких як відмінні від людини примати, одомашнені і/або сільськогосподарсько корисні тварини, наприклад вівця, собака, кішка, корова, свиня і т. д.

Термін "лікування" означає зменшення, пригнічення, ослаблення, зменшення тяжкості, зупинення або стабілізацію розвитку або прогресування захворювання/розладу (наприклад, гематологічного злоякісного захворювання, включаючи прогресуюче гематологічне злоякісне захворювання, такого як гострий мієлогенний лейкоз (AML), мієлодиспластичний синдром (MDS), мієлопроліферативні новоутворення (MPN), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), гострі В-клітинні лімфобластні лейкози (B-ALL) або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома), кожне з яких характеризується наявністю мутантного алеля IDH1), зменшення тяжкості захворювання/розладу або поліпшення симптомів, пов'язаних із захворюванням/розладом.

Кількість сполуки, включаючи її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, таутомер, стереоізомер, ізотополог, проліки або поліморф, ефективна для лікування розладу, або "терапевтично ефективна кількість", або "терапевтично ефективна доза" стосуються кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, включаючи її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, таутомер, стереоізомер, ізотополог, проліки або поліморф, яка є ефективною, при введенні суб'єкту однієї або декількох доз, для лікування клітини або для лікування, часткового усунення симптомів, полегшення або поліпшення стану у суб'єкта, що страждає розладом, краще того, що можна було б очікувати за відсутності такого лікування.

Термін "спільне введення", як він використовується в даній заявці відносно додаткових терапевтичних засобів для лікування раку, означає, що додатковий терапевтичний засіб для лікування раку можна вводити разом із сполукою, представленою у даній заявці, у вигляді частини однієї дозованої форми (такої як композиція, що містить сполуку і другий терапевтичний засіб, як описано вище) або у вигляді декількох окремих дозованих форм. Альтернативно, додатковий терапевтичний засіб для лікування раку можна вводити до, послідовно або після введення сполуки, представленої в даній заявці. У такій комбінованій терапії як сполуки, представлені в даній заявці, так і другий терапевтичний засіб (засоби) вводять звичайними способами. Введення композиції, яка містить як сполуку, представлену в даній заявці, так і другий терапевтичний засіб, суб'єкту не виключає окреме введення цього ж терапевтичного засобу, будь-якого іншого другого терапевтичного засобу або будь-якої сполуки, наданої в даній заявці, суб'єкту в інший час під час курсу лікування. Термін "спільне введення", використовуваний у даній заявці відносно додаткового лікування раку, означає, що додаткове лікування раку може відбуватися до, послідовно, одночасно або після введення сполуки, представленої в даній заявці.

Термін "деметилуючий ДНК засіб" стосується засобу, який інгібує перенесення метильної групи в ДНК. В одному варіанті здійснення деметилуючий ДНК засіб являє собою цитидиновий аналог.

Термін "цитидиновий аналог", використовуваний у даній заявці, призначений для охоплення вільної основи цитидинового аналога або його солі, сольвату, гідрату, співкристала, комплексу, проліків, попередника, метаболіту і/або похідного. У деяких варіантах здійснення цитидиновий аналог, на який посилаються в даній заявці, охоплює вільну основу цитидинового аналога або його сіль, сольват, гідрат, співкристал або комплекс. У деяких варіантах здійснення цитидиновий аналог, на який посилаються в даній заявці, охоплює вільну основу цитидинового аналога або його фармацевтично прийнятну сіль, сольват або гідрат.

Термін " по суті вільний від інших стереоізомерів", як він використовується в даній заявці, означає препарат, збагачений сполукою, що має вибрану стереохімію в одному або декількох вибраних стереоцентрах, щонайменше на близько 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 %.

Термін "збагачений" означає, що щонайменше зазначений відсоток препарату являє собою сполуку, що має вибрану стереохімію в одному або декількох вибраних стереоцентрах.

Термін "кристалічний" стосується твердої речовини, що має високорегулярну хімічну структуру. Зокрема, кристалічна СПОЛУКА 2 може бути одержана у вигляді однієї або декількох окремих кристалічних форм СПОЛУКИ 2. Для цілей даної заявки терміни "кристалічна форма",

"окрема кристалічна форма" і "поліморф" є синонімами; терміни відображують відмінності між кристалами, які мають різні властивості (наприклад, різні картини XRPD і/або різні результати DSC-сканування). Термін "поліморф" включає псевдополіморфи, які звичайно являють собою різні сольвати речовини, і, отже, їх властивості відрізняються одна від одної. Таким чином, кожний окремий поліморф і псевдополіморф СПОЛУКИ 2 розглядається як окрема кристалічна форма.

Термін "по суті кристалічний" стосується форм, які можуть бути щонайменше на визначений відсоток по масі кристалічними. Конкретні масові відсотки являють собою 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 % або будь-який відсоток між 10 % і 100 %. У деяких варіантах здійснення по суті кристалічний стосується СПОЛУКИ 2, яка є щонайменше на 70 % кристалічною. В інших варіантах здійснення по суті кристалічний стосується СПОЛУКИ 2, яка є щонайменше на 90 % кристалічною.

Термін "виділений" стосується форм, які можуть, щонайменше на визначений відсоток по масі, складатися з визначеної кристалічної форми сполуки. Конкретні масові відсотки являють собою 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 %, 99,9 % або будь-який відсоток між 90 % і 100 %.

Термін "сольват" або "сольватований" означає фізичну асоціацію сполуки, включаючи її кристалічну форму, за даним винаходом з однією або декількома молекулами розчинника. Ця фізична асоціація включає утворення водневих зв'язків. У деяких випадках сольват може бути виділений, наприклад, коли одна або декілька молекул розчинника включені в кристалічну решітку кристалічної твердої речовини. "Сольват" або "сольватований" охоплює як сольвати у фазі розчину, так і сольвати, що виділяються. Типові сольвати включають, наприклад, гідрат, етанолати або метанолати.

Термін "гідрат" означає сольват, у якому молекулою розчинника є H_2O , яка присутня у визначеній стехіометричній кількості, і може, наприклад, включати напівгідрат, моногідрат, дигідрат або тригідрат.

Термін "суміш" використовується для позначення об'єднаних елементів суміші, незалежно від фазового стану комбінації (наприклад, рідкої або рідкої/кристалічної).

Термін "затравка" використовується для позначення додавання кристалічного матеріалу для ініціювання перекристалізації або кристалізації.

Термін "антирозчинник" використовується для позначення розчинника, у якому сполуки, включаючи їх кристалічні форми, погано розчинні.

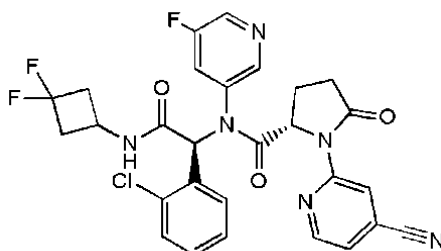
Термін "фармацевтично прийнятний носій або ад'ювант" стосується носія або ад'юванту, який можна вводити суб'єкту разом із сполукою за одним з аспектів даного винаходу і який не руйнує її фармакологічну активність і нетоксичний при введенні в дозах, достатніх для доставки терапевтичної кількості сполуки.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль", як він використовується в даній заявці, стосується нетоксичних кислотно- або основно-адитивних солей сполуки, якої стосується цей термін. Приклади фармацевтично прийнятних солей обговорюються в Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts". J. Pharm. Sci. Vol. 66, pp. 1-19.

Термін "близько" означає "порядку", "грубо" або "приблизно". Коли термін "близько" використовується в комбінації із числовим діапазоном, він модифікує цей діапазон, розширюючи границі вище і нижче встановлених числових значень. Як правило, термін "близько" використовується в даній заявці для зміни числового значення вище і нижче заявленого значення на 10 %.

Сполуки

СПОЛУКА 2 являє собою (S)-N-((S)-1-(2-хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(5-фторпіридин-3-іл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід, його фармацевтично прийнятну сіль, сольват, таутомер, стереоізомер, ізотополог, проліки або поліморф. СПОЛУКА 2 має наступну хімічну структуру:



СПОЛУКА 2 також може включати одне або декілька ізотопних заміщень. Наприклад, Н може бути в будь-якій ізотопній формі (ізотопологи), включаючи ^1H , ^2H (D або дейтерій) і ^3H (Т або тритій); С може бути в будь-якій ізотопній формі, включаючи ^{12}C , ^{13}C і ^{14}C ; О може бути в будь-якій ізотопній формі, включаючи ^{16}O і ^{18}O ; і т. п. Наприклад, СПОЛУКА 2 є збагаченою
 5 конкретно ізотопною формою Н, С і/або О щонайменше на близько 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 %.

СПОЛУКА 2 у деяких варіантах здійснення також може бути представлена в декількох таутомерних формах, у таких випадках один аспект винаходу спеціально включає всі таутомерні форми СПОЛУКИ 2, описаної в даній заявці, навіть якщо тільки одна таутомерна
 10 форма може бути представлена (наприклад, кето-енольні таутомери). Усі такі ізомерні форми СПОЛУКИ 2 спеціально включені в даний винахід. Синтез СПОЛУКИ 2 описаний в заявці США AES-2013-0190249-A 1, опублікованій 25 липня 2013 року, яка включена за допомогою посилання у всій повноті.

Може бути зручно або бажано одержати, очистити і/або обробити відповідну сіль СПОЛУКИ
 15 2, наприклад фармацевтично прийнятну сіль. Приклади фармацевтично прийнятних солей обговорюються в Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts". J. Pharm. Sci. Vol. 66, pp. 1-19.

Наприклад, якщо СПОЛУКА 2 є аніонною або містить функціональну групу, яка може бути аніонною (наприклад, -NH- може бути -N-), тоді сіль може бути утворена з придатним катіоном.
 20 Приклади придатних неорганічних катіонів включають, але не обмежуються цим, іони лужних металів, такі як Na^+ і K^+ , катіони лужноземельних металів, такі як Ca^{2+} і Mg^{2+} , і інші катіони, такі як Al^{3+} . Приклади деяких придатних заміщених амонієвих іонів включають іони, що походять з: етиламіну, діетиламіну, дициклогексиламіну, триетиламіну, бутиламіну, етилендіаміну, етанолламіну, діетанолламіну, піперазину, бензиламіну, фенілбензиламіну, холіну, меглуміну і
 25 трометаміну, а також амінокислот, таких як лізин і аргінін. Прикладом звичайного четвертинного амонієвого іона є $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Якщо СПОЛУКА 2 є катіонною або має функціональну групу, яка може бути катіонною (наприклад, -NHR може бути $-\text{NH}_2\text{R}^+$), тоді сіль може бути утворена з придатним аніоном.
 30 Приклади придатних неорганічних аніонів включають, але не обмежуються цим, похідні наступних неорганічних кислот: хлористоводневої, бромистоводневої, йодистоводневої, сірчаної, сірчистої, азотної, азотистої, фосфорної і фосфористої.

Приклади придатних органічних аніонів включають, але не обмежуються цим, сполуки, утворені з наступних органічних кислот: 2-ацетилоксибензойної, оцтової, аскорбінової, аспарагінової, бензойної, камфорсульфонової, коричнеї, лимонної, едетинової,
 35 етандисульфонової, етансульфонової, фумарової, глюкогептонової, глюконової, глутамінової, гліколевої, гідроксималеїнової, гідроксинафталінкарбонової, ізетіонової, молочної, лактобіонової, лауринової, малеїнової, яблучної, метансульфонової, муцинової, олеїнової, щавлевої, пальмітинової, памової, пантотенової, фенілоцтової, фенілсульфонової, пропіонової, піровиноградної, саліцилової, стеаринової, бурштинової, сульфанілової, винної,
 40 толуолсульфонової і валеріанової. Приклади придатних полімерних органічних аніонів включають, але не обмежуються цим, сполуки, утворені з наступних полімерних кислот: дубильної кислоти, карбоксиметилцелюлози.

Таким чином, СПОЛУКА 2 для використання в способах і фармацевтичних композиціях, представлених у даній заявці, включає СПОЛУКУ 2 як таку, а також її фармацевтично прийнятні
 45 солі, сольвати, таутомери, стереоізмери, ізотопологи, проліки або поліморфи. СПОЛУКА 2, представлена в даній заявці, може бути модифікована і перетворена в проліки шляхом додавання відповідних функціональних груп для посилення окремих біологічних властивостей, наприклад націлювання на конкретну тканину. Такі модифікації (наприклад, проліків) відомі в даній галузі і включають ті, які підвищують біологічне проникнення у визначений біологічний
 50 компартмент (наприклад, кров, лімфатичну систему, центральну нервову систему), підвищують пероральну доступність, підвищують розчинність, роблячи можливим введення шляхом ін'єкції, змінюють метаболізм і змінюють швидкість екскреції. Приклади проліків включають складні ефіри (наприклад, фосфати, ефіри амінокислот (наприклад, валіну)), карбамати і інші фармацевтично прийнятні похідні, які при введенні суб'єкту здатні надавати активні сполуки.

Було виявлено, що СПОЛУКА 2 може існувати в різних твердих формах. В одному варіанті здійснення представлені тверді форми, які включають чисті кристалічні форми. В іншому
 55 варіанті здійснення в даній заявці представлені тверді форми, які включають сольватовані форми і аморфні форми. Дане розкриття надає деякі тверді форми СПОЛУКИ 2. У деяких варіантах здійснення дане розкриття надає композиції, що містять СПОЛУКУ 2 у формі,
 60 описаній в даній заявці. У деяких варіантах здійснення наданих композицій СПОЛУКА 2

присутня у вигляді суміші однієї або декількох твердих форм; у деяких варіантах здійснення представлених композицій СПОЛУКА 2 присутня в одній формі.

В одному варіанті здійснення винаходу СПОЛУКА 2 являє собою одну кристалічну форму або будь-яку з описаних у даній заявці окремих кристалічних форм. Синтез кристалічних форм СПОЛУКИ 2 описаний у публікаціях WO 2015/138837 і WO 2015/138839, опублікованих 17 вересня 2015 року, які включені в даний опис за допомогою посилання в повному обсязі. Також представлені фармацевтичні композиції, які включають щонайменше один фармацевтично прийнятний носій або розріджувач і СПОЛУКУ 2, де СПОЛУКА 2 являє собою одну кристалічну форму або будь-яку з описаних у даній заявці кристалічних форм. Також передбачаються застосування СПОЛУКИ 2, де СПОЛУКА 2 являє собою одну кристалічну форму або будь-яку з описаних у даній заявці окремих кристалічних форм, для одержання фармацевтичної композиції.

У даному описі представлений підбір ілюстративної інформації для опису кристалічних форм СПОЛУКИ 2. Однак слід розуміти, що не вся така інформація потрібна фахівцю в даній галузі для визначення того, що така конкретна форма присутня в даній композиції, але що визначення конкретної форми можна здійснити з використанням будь-якої частини ілюстративної інформації, яку фахівець у даній галузі визнає достатньою для встановлення наявності конкретної форми, наприклад навіть один характерний пік може бути достатнім для фахівця в даній галузі, щоб зрозуміти, що така конкретна форма присутня.

В одному варіанті здійснення щонайменше визначена частка, виражена у відсотках по масі, СПОЛУКИ 2 є кристалічною. Конкретний масовий відсоток може становити 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 % або будь-який відсоток між 10 % і 100 %. Коли визначена частка, виражена у відсотках по масі, СПОЛУКИ 2 є кристалічною, інша частина СПОЛУКИ 2 являє собою аморфну форму СПОЛУКИ 2. Необмежувальні приклади кристалічної СПОЛУКИ 2 включають одну кристалічну форму СПОЛУКИ 1 або суміш різних окремих кристалічних форм. У деяких варіантах здійснення СПОЛУКА 2 є щонайменше на 90 % мас. кристалічною. У деяких інших варіантах здійснення СПОЛУКА 2 є щонайменше на 95 % мас. кристалічною.

В іншому варіанті здійснення визначена частка, виражена у відсотках по масі, кристалічної СПОЛУКИ 2 являє собою одну конкретну кристалічну форму або комбінацію окремих кристалічних форм. Конкретний масовий відсоток може становити 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 % або будь-який відсоток між 10 % і 100 %. В іншому варіанті здійснення СПОЛУКА 2 щонайменше на 90 % мас. складається з однієї кристалічної форми. В іншому варіанті здійснення СПОЛУКА 2 щонайменше на 95 % мас. складається з однієї кристалічної форми.

У подальшому описі СПОЛУКИ 2 варіанти здійснення винаходу можуть бути описані з посиланням на конкретну кристалічну форму СПОЛУКИ 2, яка характеризується однією або декількома властивостями, як обговорюється в даній заявці. Описи, що характеризують кристалічні форми, також можуть бути використані для опису суміші різних кристалічних форм, які можуть бути присутні у кристалічній СПОЛУЦІ 2. Однак конкретні кристалічні форми СПОЛУКИ 2 також можуть бути охарактеризовані однією або декількома характеристиками кристалічної форми, описаними в даній заявці, з урахуванням або без урахування посилання на конкретну кристалічну форму.

Кристалічні форми далі ілюструються докладними описами і ілюстративними прикладами, наведеними нижче. XRPD-піки, описані в таблицях 1-2, можуть варіюватися в межах $\pm 0,2^\circ$ залежно від інструмента, використовуваного для одержання даних. Інтенсивність XRPD-пиків, описаних у таблицях 1-2, може змінюватися на 10 %.

Форма 1

В одному варіанті здійснення окрема кристалічна форма, Форма 1, СПОЛУКИ 2 характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою (XRPD), показаною на Фіг. 5, і даними, показаними в Таблиці 1, одержаними з використанням SiKa-випромінювання. У окремому варіанті здійснення поліморф може бути охарактеризований одним або декількома піками, узятими з Фіг. 5, як показано в Таблиці 1. Наприклад, поліморф може бути охарактеризований одним або двома, або трьома, або чотирма, або п'ятьма, або шістьма, або сімома, або вісьмома, або дев'ятьма з піків, показаних у Таблиці 1.

Таблиця 1

Кут, 2-тета°	Інтенсивність, %
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 іншому варіанті здійснення Форма 1 може бути охарактеризована піками, ідентифікованими при 2 θ -кутах 8,6, 15,6, 18,5, 20,6, 21,6 і 26,4°. В іншому варіанті здійснення Форма 1 може бути охарактеризована піками, ідентифікованими при 2 θ -кутах 8,6, 15,6, 18,5 і 21,6°.

В іншому варіанті здійснення Форма 1 може бути охарактеризована методом диференціальної скануючої калориметрії (DSC), дані показані на Фіг. 6. DSC-графік представляє тепловий потік як функцію температури зі зразка, при цьому швидкість зміни температури становить близько 10 °C/хв. Профіль характеризується ендотермічним переходом з температурою початку переходу близько 140,1 °C, з температурою плавлення при близько 149,9 °C.

В іншому варіанті здійснення Форма 1 може бути охарактеризована термогравіметричним аналізом (TGA), показаним на Фіг. 7. TGA-профіль графічно представляє відсоток втрати маси зразка як функцію температури, при цьому швидкість зміни температури становить близько 10 °C/хв. Втрата маси являє собою втрату близько 0,44 % маси зразка при зміні температури від близько 29,0 °C до 125,0 °C.

Форма 2

В одному варіанті здійснення окрема кристалічна форма, Форма 2, СПОЛУКИ 2 характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою (XRPD), показаною на Фіг. 8, і даними, показаними в Таблиці 2, одержаними з використанням CuK α -випромінювання. У окремому варіанті здійснення поліморф може бути охарактеризований одним або декількома піками, узятими з Фіг. 8, як показано в Таблиці 2. Наприклад,

поліморф може бути охарактеризований одним або двома, або трьома, або чотирма, або п'ятьма, або шістьма, або сімома, або вісьмома, або дев'ятьма, або десятьма з піків, показаних у Таблиці 2.

Таблиця 2

Кут, 2-тета°	Інтенсивність, %
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 іншому варіанті здійснення Форма 2 може бути охарактеризована піками, ідентифікованими при 2 θ -кутах 9,8, 11,6, 19,6, 22,5, 23,0 і 31,4°. В іншому варіанті здійснення Форма 2 може бути охарактеризована піками, ідентифікованими при 2 θ -кутах 9,8, 11,6, 19,6 і 23,0°.

В іншому варіанті здійснення Форма 2 може бути охарактеризована методом диференціальної скануючої калориметрії (DSC), дані показані на Фіг. 9. DSC-графік представляє

тепловий потік як функцію температури зі зразка, при цьому швидкість зміни температури становить близько 10 °С/хв. Профіль характеризується ендотермічним переходом з температурою початку переходу близько 62,7 °С, з температурою плавлення при близько 72,5 °С, і ендотермічним переходом з температурою початку переходу близько 145,6 °С, з температурою плавлення при близько 153,6 °С.

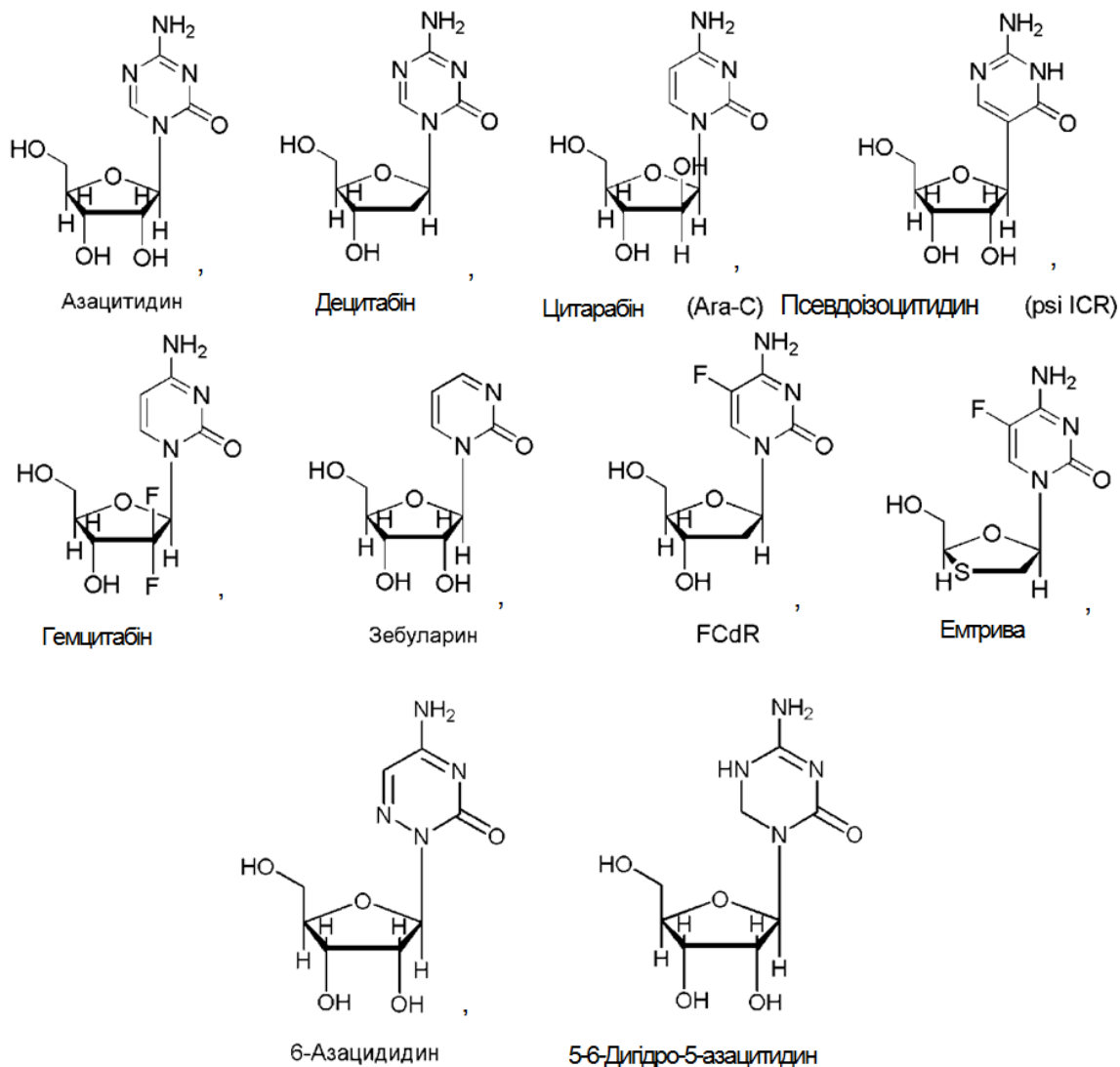
В іншому варіанті здійснення Форма 2 може бути охарактеризована термогравіметричним аналізом (TGA), показаним на Фіг. 10. TGA-профіль графічно представляє відсоток втрати маси зразка як функцію температури, при цьому швидкість зміни температури становить близько 10 °С/хв. Втрата маси являє собою втрату близько 0,57 % маси зразка при зміні температури від близько 29,3 °С до 170,3 °С.

Інші варіанти здійснення стосуються однієї кристалічної форми СПОЛУКИ 2, що характеризується комбінацією вищезгаданих характеристик будь-якої з описаних окремих кристалічних форм. Характеризація може включати будь-яку комбінацію одного або декількох з XRPD, TGA і DSC, описаних для конкретного поліморфу. Наприклад, окрема кристалічна форма СПОЛУКИ 2 може бути охарактеризована будь-якою комбінацією результатів XRPD, що стосуються положень основних піків в XRPD-скані; і/або будь-якою комбінацією одного або декількох параметрів, одержаних з даних XRPD-сканування. Ця одна кристалічна форма СПОЛУКИ 2 також може бути охарактеризована TGA-даними втрати маси, асоційованої зі зразком, у заданому діапазоні температур; і/або температурою, при якій починається конкретний перехід до втрати маси. DSC-визначення температури, асоційованої з максимальним тепловим потоком під час передачі тепла, і/або температури, при якій зразок починає зазнавати теплопередачу, також можуть характеризувати кристалічну форму. Зміна маси зразка і/або зміна сорбції/десорбції води на молекулу СПОЛУКИ 2, визначена шляхом вимірювання сорбції/десорбції води в діапазоні відносної вологості (наприклад, від 0 % до 90 %), також можуть характеризувати окремо взятую кристалічну форму СПОЛУКИ 2.

Деметилуючі ДНК засоби

В одному варіанті здійснення способи, представлені в даній заявці, включають введення або спільне введення одного або декількох деметилуючих ДНК засобів. В одному варіанті здійснення деметилуючі ДНК засоби являють собою цитидинові аналоги. У деяких варіантах здійснення цитидиновий аналог являє собою азацитидин або 5-аза-2'-дезоксцитидин (децитабін). У деяких варіантах здійснення цитидиновий аналог являє собою азацитидин. У деяких варіантах здійснення цитидиновий аналог являє собою 5-аза-2'-дезоксцитидин (децитабін). У деяких варіантах здійснення цитидиновий аналог являє собою, наприклад: 1-β-D-арабінофуранозилцитозин (Цитарабін або Ara-C); псевдоізоцитидин (psi ICR); 5-фтор-2'-дезоксцитидин (FCdR); 2'-дезокс-2',2'-дифторцитидин (Гемцитабін); 5-аза-2'-дезокс-2',2'-дифторцитидин; 5-аза-2'-дезокс-2'-фторцитидин; 1-β-D-рибофуранозил-2(1H)-піримідинон (Зебуларин); 2',3'-дидезокси-5-фтор-3'-тіацитидин (Емтрива); 2'-циклоцитидин (Анцитабін); 1-β-D-арабінофуранозил-5-азацитозин (Фазарабін або Ara-AC); 6-азацитидин (6-аза-CR); 5,6-дигідро-5-азацитидин (dH-аза-CR); N⁴-пентилоксикарбоніл-5'-дезокс-5-фторцитидин (капецитабін); N⁴-октадецилцитарабін або цитарабін елаїдинової кислоти. У деяких варіантах здійснення цитидинові аналоги включають будь-яку сполуку, яка є структурно спорідненою цитидину або дезоксцитидину і функціонально імітує і/або антагонізує дію цитидину або дезоксцитидину.

У деяких варіантах здійснення ілюстративні цитидинові аналоги мають структури, представлені нижче:



Цитидинові аналоги для використання в способах, представлених у даній заявці, можна одержати з використанням синтетичних способів і процедур, зазначених у даній заявці або відомих з літератури. Наприклад, конкретні способи для синтезу азацитидину і децитабіну розкриті, наприклад, у Патенті США № 7038038 і в посилальних документах, обговорюваних у ньому, кожний з яких включений у дану заявку за допомогою посилання. Інші цитидинові аналоги для використання в способах, представлених у даній заявці, можна одержати, наприклад, з використанням процедур, відомих у даній галузі, або можна придбати з комерційного джерела. В одному варіанті здійснення цитидинові аналоги для використання в способах, представлених у даній заявці, можна одержати в конкретній твердій формі (наприклад, аморфній або кристалічній формі). Див., наприклад, Патент США № 6887855, виданий 8 травня 2005 року, і Патент США № 6943249, виданий 13 вересня 2005 року, які обидва включені в дану заявку за допомогою посилання у всій їх повноті.

В одному варіанті здійснення цитидиновий аналог, використовуваний у способах, представлених у даній заявці, являє собою вільну основу або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват. В одному варіанті здійснення вільна основа або фармацевтично прийнятна сіль або сольват являє собою тверду речовину. В іншому варіанті здійснення вільна основа або фармацевтично прийнятна сіль або сольват являє собою тверду речовину в аморфній формі. Ще в одному варіанті здійснення вільна основа або фармацевтично прийнятна сіль або сольват являє собою тверду речовину в кристалічній формі. Наприклад, конкретні варіанти здійснення надають азацитидин і децитабін у твердих формах, які можна одержати, наприклад, згідно зі способами, описаними в Патентах США №№ 6887855; 6943249; 7038038; 7078518; 7192781; 7772199 і патентних заявках США №№ 2005/027675, кожний із цих документів включений за допомогою посилання в дану заявку у всій їх повноті. В інших варіантах здійснення азацитидин і

децитабін у твердих формах можна одержати з використанням інших способів, відомих у даній галузі.

В одному варіанті здійснення цитидиновий аналог, використовуваний у способах, представлених у даній заявці, являє собою фармацевтично прийнятну сіль цитидинового аналога, яка включає, але не обмежується цим, такі солі як ацетат, адипат, альгінат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат (безилат), бісульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропіонат, диглюконат, додецилсульфат, 1,2-етандисульфат (едизилат), етансульфонат (езилат), форміат, фумарат, глюкогептаноат, гліцерофосфат, гліколят, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксіетансульфонат, лактат, малеат, малонат, метансульфонат (мезилат), 2-нафталінсульфонат (напсилат), нікотинат, нітрат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, фосфат, пікрат, півалат, пропіонат, саліцилат, сукцинат, сульфат, тартрат, тіоціанат, тозилат або ундеканоат.

Азацитидин являє собою 4-аміно-1-β-D-рибофуранозил-s-триазин-2(1H)-он, також відомий як VIDAZA® (Celgene Corporation). Його емпірична формула $C_8H_{12}N_4O_5$, молекулярна маса дорівнює 244. Азацитидин являє собою тверду речовину від білого до не зовсім білого кольору, яка нерозчинна в ацетоні, етанолі і метилкетоні; слабкорозчинна в етанолі/воді (50/50), пропіленгліколі і поліетиленгліколі; помірно розчинна у воді, насиченому водному розчині октанолу, 5 % розчині декстрази у воді, N-метил-2-піролідоні, фізіологічному розчині і 5 % Tween 80 у воді і розчинна в диметилсульфоксиді (DMSO).

VIDAZA® схвалений для лікування пацієнтів з підвищеним ризиком MDS. Він постачається в стерильній формі для відновлення у вигляді суспензії для підшкірної ін'єкції або відновлення у вигляді розчину з наступним розведенням для внутрішньовенної інфузії. Флакони VIDAZA® містять 100 мг азацитидину і 100 мг маніту вигляді стерильного ліофілізованого порошку. Схвалена схема введення являє собою підшкірну ін'єкцію два рази на день або внутрішньовенну інфузію один раз на день протягом семи послідовних днів 28-денного циклу лікування.

Пероральний азацитидин ефективний і безпечний для пацієнтів з більш низьким ризиком мієлодиспластичного синдрому (MDS) і гострого мієлоїдного лейкозу (AML). В одному варіанті здійснення доза, використовувана пацієнтами з MDS і AML, становить 300 мг один раз на день, розраховуючи на тривале введення (14 або 21 день 28-денного циклу лікування). В одному варіанті здійснення початкова доза для перорального азацитидину становить 120 мг, а максимальна переносима доза становить 480 мг.

Децитабін являє собою 4-аміно-1-(2-дезоксі-β-D-еритропентофуранозил)-1,3,5-триазин-2(1H)-он, також відомий як DACOGEN®. Його емпірична формула $C_8H_{12}N_4O_4$, молекулярна маса дорівнює 228,21. Децитабін являє собою тонкодисперсний порошок від білого до майже білого кольору, який слабкорозчинний в етанолі/воді (50/50), метанолі/воді (50/50) і метанолі; помірно розчинний у воді і розчинний у диметилсульфоксиді (DMSO).

DACOGEN® схвалений для лікування пацієнтів з мієлодиспластичними синдромами. Він постачається в прозорому безбарвному скляному флаконі у вигляді білого стерильного ліофілізованого порошку для ін'єкцій. Кожний скляний флакон 20 мл, у вигляді однієї дози, містить 50 мг децитабіну, 68 мг одноосновного фосфату калію (дигідрофосфат калію) і 11,6 мг гідрохлориду натрію.

Композиції і шляхи введення

В одному варіанті здійснення в даній заявці представлена фармацевтична композиція, яка включає терапевтично ефективну кількість інгібітору мутантного IDH1 і деметилуючого ДНК засобу. В одному варіанті здійснення інгібітор мутантного IDH1 являє собою СПОЛУКУ 2.

В одному варіанті здійснення в даній заявці представлена фармацевтична композиція, яка включає терапевтично ефективну кількість СПОЛУКИ 2 і азацитидину.

В одному варіанті здійснення СПОЛУКА 2 і азацитидин сформульовані у вигляді однієї композиції. В іншому варіанті здійснення СПОЛУКА 2 і азацитидин сформульовані у вигляді окремих композицій.

В одному варіанті здійснення сполуки, використовувані в способах, представлених у даній заявці, можна сформулювати разом з фармацевтично прийнятним носієм або ад'ювантом у фармацевтично прийнятні композиції для введення суб'єкту. В іншому варіанті здійснення такі фармацевтично прийнятні композиції, крім того, включають додаткові терапевтичні засоби в кількостях, ефективних для досягнення модуляції захворювання або симптомів захворювання, включаючи ті, які описані в даній заявці.

Фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти і наповнювачі, які можуть бути використані у фармацевтичних композиціях за одним з аспектів даного винаходу, включають, але не

обмежуються цим, іонообмінники, оксид алюмінію, стеарат алюмінію, лецитин, самоемульгуючі системи доставки лікарських засобів (SEDDS), такі як d- α -токоферол поліетиленгліколь 1000 сукцинат, поверхнево-активні речовини, використовувані у фармацевтичних дозованих формах, такі як Tween або інші аналогічні полімерні матриці для доставки, сироваткові білки, такі як людський сироватковий альбумін, буферні речовини, такі як фосфати, гліцин, сорбінову кислоту, сорбат калію, суміші неповних гліцеридів насичених рослинних жирних кислот, воду, солі або електроліти, такі як протамінсульфат, динатрійгідрофосфат, гідрофосфат калію, хлорид натрію, солі цинку, колоїдний діоксид кремнію, трисилікат магнію, полівінілпіролідон, речовини на основі целюлози, поліетиленгліколь, натрію карбоксиметилцелюлозу, поліакрилати, воски, поліетилен-поліоксипропілен блок-полімери, поліетиленгліколь і ланолін. Циклодекстрини, такі як α -, β - і γ -циклодекстрин, або хімічно модифіковані похідні, такі як гідроксіалкілциклодекстрини, включаючи 2- і 3-гідроксипропілциклодекстрини або інші солюбілізовані похідні, також можуть бути переважно використані для посилення доставки СПОЛУКИ 2, описаної в даній заявці.

В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція включає СПОЛУКУ 2 і ексципієнт. В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція, яка включає СПОЛУКУ 2 і ексципієнт, призначена для перорального введення. В одному варіанті здійснення ексципієнт являє собою розріджувач, зв'язуюче, розпушувач, змочувальний агент, стабілізатор, речовину, що сприяє ковзанню, і/або мастильну речовину.

В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція включає СПОЛУКУ 2 і/або азацитидин і ексципієнт. В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція, яка включає СПОЛУКУ 2 і/або азацитидин і ексципієнт, призначена для перорального введення.

Формати пероральної доставки для СПОЛУКИ 2 і/або азацитидину включають, але не обмежуються цим, таблетки, капсули, каплетти, розчини, суспензії і сиропи і можуть також включати множинну гранул, кульок, порошків або пелет, які можуть бути або не бути інкапсульованими. Такі формати також можуть бути зазначені в даній заявці як "лікарське ядро", яке містить СПОЛУКУ 2 і/або азацитидин.

Конкретні варіанти здійснення даного винаходу надають тверді пероральні дозовані форми, які являють собою таблетки або капсули. У деяких варіантах здійснення склад являє собою таблетку, яка містить СПОЛУКУ 2 і/або азацитидин. У деяких варіантах здійснення склад являє собою капсулу, яка містить СПОЛУКУ 2 і/або азацитидин. У деяких варіантах здійснення таблетки або капсули, представлені в даній заявці, необов'язково містять один або декілька ексципієнтів, таких як, наприклад, агенти ковзання, розріджувачі, мастильні речовини, барвники, розпушувачі, гранулюючі агенти, зв'язуючі, полімери і покривні агенти. У деяких варіантах здійснення склад являє собою таблетку з негайним вивільненням. У деяких варіантах здійснення композиція являє собою склад з контрольованим вивільненням, що вивільняє активний фармацевтичний інгредієнт (API), наприклад, по суті в шлунку. У деяких варіантах здійснення склад являє собою тверду желатинову капсулу. У деяких варіантах здійснення склад являє собою м'яку желатинову капсулу. У деяких варіантах здійснення капсула являє собою капсулу з гідроксипропілметилцелюлози (HPMC). У деяких варіантах здійснення склад являє собою капсулу з негайним вивільненням. У деяких варіантах здійснення склад являє собою капсулу з негайним або контрольованим вивільненням, що вивільняє API, наприклад, по суті в шлунку. У деяких варіантах здійснення склад являє собою таблетку, що швидко розпадається, яка практично розчиняється в роті після введення. У деяких варіантах здійснення охоплюється застосування СПОЛУКИ 2 і/або азацитидину для одержання фармацевтичної композиції для лікування злоякісного захворювання, що характеризується присутністю мутантного алеля IDH1, де композицію одержують для перорального введення.

Конкретні варіанти здійснення даного винаходу надають фармацевтичні склади (наприклад, пероральні склади негайного вивільнення і/або склади, які вивільняють API по суті в шлунку), які включають СПОЛУКУ 2 і/або азацитидин, які досягають визначеного значення AUC (наприклад, AUC(0-t) або AUC(0- ∞)) у суб'єкта (наприклад, людини), якому перорально вводять склад. Конкретні варіанти здійснення надають пероральні склади, які досягають значення AUC щонайменше близько 25 нг-год./мл, щонайменше близько 50 нг-год./мл, щонайменше близько 75 нг-год./мл, щонайменше близько 100 нг-год./мл, щонайменше близько 150 нг-год./мл, щонайменше близько 200 нг-год./мл, щонайменше близько 250 нг-год./мл, щонайменше близько 300 нг-год./мл, щонайменше близько 350 нг-год./мл, щонайменше близько 400 нг-год./мл, щонайменше близько 450 нг-год./мл, щонайменше близько 500 нг-год./мл, щонайменше близько 550 нг-год./мл, щонайменше близько 600 нг-год./мл, щонайменше близько 650 нг-год./мл, щонайменше близько 700 нг-год./мл, щонайменше близько 750 нг-год./мл, щонайменше близько 800 нг-год./мл, щонайменше близько 850 нг-год./мл, щонайменше близько 900 нг-

год./мл, щонайменше близько 950 нг-год./мл, щонайменше близько 1000 нг-год./мл, щонайменше близько 1100 нг-год./мл, щонайменше близько 1200 нг-год./мл, щонайменше близько 1300 нг-год./мл, щонайменше близько 1400 нг-год./мл, щонайменше близько 1500 нг-год./мл, щонайменше близько 1600 нг-год./мл, щонайменше близько 1700 нг-год./мл, щонайменше близько 1800 нг-год./мл, щонайменше близько 1900 нг-год./мл, щонайменше близько 2000 нг-год./мл, щонайменше близько 2250 нг-год./мл або щонайменше близько 2500 нг-год./мл. В особливих варіантах здійснення AUC визначають із фармакокінетичного профілю час-концентрація, одержаного зі зразків крові тварин або людей-добровольців після введення.

Конкретні варіанти здійснення даного винаходу надають фармацевтичні склади (наприклад, пероральні склади негайного вивільнення і/або склади, які вивільняють API по суті в шлунку), які включають СПОЛУКУ 2 і/або азацитидин, які досягають конкретної максимальної концентрації в плазмі (C_{max}) у суб'єкта, якому перорально вводять склад. Конкретні варіанти здійснення надають пероральні склади, які досягають C_{max} СПОЛУКИ 2 і/або цитидинового аналога щонайменше близько 25 нг/мл, щонайменше близько 50 нг/мл, щонайменше близько 75 нг/мл, щонайменше близько 100 нг/мл, щонайменше близько 150 нг/мл, щонайменше близько 200 нг/мл, щонайменше близько 250 нг/мл, щонайменше близько 300 нг/мл, щонайменше близько 350 нг/мл, щонайменше близько 400 нг/мл, щонайменше близько 450 нг/мл, щонайменше близько 500 нг/мл, щонайменше близько 550 нг/мл, щонайменше близько 600 нг/мл, щонайменше близько 650 нг/мл, щонайменше близько 700 нг/мл, щонайменше близько 750 нг/мл, щонайменше близько 800 нг/мл, щонайменше близько 850 нг/мл, щонайменше близько 900 нг/мл, щонайменше близько 950 нг/мл, щонайменше близько 1000 нг/мл, щонайменше близько 1100 нг/мл, щонайменше близько 1200 нг/мл, щонайменше близько 1300 нг/мл, щонайменше близько 1400 нг/мл, щонайменше близько 1500 нг/мл, щонайменше близько 1600 нг/мл, щонайменше близько 1700 нг/мл, щонайменше близько 1800 нг/мл, щонайменше близько 1900 нг/мл, щонайменше близько 2000 нг/мл, щонайменше близько 2250 нг/мл або щонайменше близько 2500 нг/мл.

Конкретні варіанти здійснення винаходу надають фармацевтичні склади (наприклад, пероральні склади негайного вивільнення і/або композиції, які вивільняють API по суті в шлунку), які включають СПОЛУКУ 2 і/або азацитидин, з якими досягається визначений час для досягнення максимальної концентрації в плазмі (T_{max}) у суб'єкта, якому перорально вводять склад. Конкретні варіанти здійснення надають пероральні склади, які досягають T_{max} цитидинового аналога менше ніж близько 10 хв., менше ніж близько 15 хв., менше ніж близько 20 хв., менше ніж близько 25 хв., менше ніж близько 30 хв., менше ніж близько 35 хв., менше ніж близько 40 хв., менше ніж близько 45 хв., менше ніж близько 50 хв., менше ніж близько 55 хв., менше ніж близько 60 хв., менше ніж близько 65 хв., менше ніж близько 70 хв., менше ніж близько 75 хв., менше ніж близько 80 хв., менше ніж близько 85 хв., менше ніж близько 90 хв., менше ніж близько 95 хв., менше ніж близько 100 хв., менше ніж близько 105 хв., менше ніж близько 110 хв., менше ніж близько 115 хв., менше ніж близько 120 хв., менше ніж близько 130 хв., менше ніж близько 140 хв., менше ніж близько 150 хв., менше ніж близько 160 хв., менше ніж близько 170 хв., менше ніж близько 180 хв., менше ніж близько 190 хв., менше ніж близько 200 хв., менше ніж близько 210 хв., менше ніж близько 220 хв., менше ніж близько 230 хв. або менше ніж близько 240 хв. У конкретних варіантах здійснення T_{max} значення вимірюють від моменту часу, коли перорально вводять склад.

Конкретні варіанти здійснення винаходу надають пероральні дозовані форми, які включають СПОЛУКУ 2 і/або азацитидин, де пероральні дозовані форми мають ентросолюбільне покриття. Конкретні варіанти здійснення надають проникне або частково проникне (наприклад, "яке пропускає рідину") ентросолюбільне покриття з порами. У конкретних варіантах здійснення таблетка із проникним або частково проникним ентросолюбільним покриттям вивільняє СПОЛУКУ 2 і/або азацитидин негайним чином по суті в шлунку.

У даній заявці представлені дозовані форми, призначені для надання максимальної абсорбції і/або ефективною доставки СПОЛУКИ 2 і/або азацитидину при пероральному введенні, наприклад для вивільнення по суті в шлунку. Відповідно, деякі варіанти здійснення даного винаходу надають тверду пероральну дозовану форму СПОЛУКИ 2 і/або азацитидину з використанням фармацевтичних ексципієнтів, призначену для негайного вивільнення API при пероральному введенні, наприклад по суті в шлунку. Конкретні склади негайного вивільнення включають визначену кількість СПОЛУКИ 2 і/або азацитидину і необов'язково один або декілька ексципієнтів. У деяких варіантах здійснення склад може являти собою таблетку з негайним вивільненням або капсулу з негайним вивільненням (таку як, наприклад, НРМС-капсула).

У даній заявці представлені способи одержання складів, представлених у даній заявці, які включають СПОЛУКУ 2 і/або азацитидин, представлені в даній заявці (наприклад, пероральні

склади негайного вивільнення і/або склади, які вивільняють API по суті в шлунку). У конкретних варіантах здійснення склади, представлені в даній заявці, можна одержати з використанням традиційних способів, відомих фахівцям в галузі, яка стосується фармацевтичних складів, описаних, наприклад, у відповідних довідниках. Див., наприклад, 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 Preformulation and Formulation, CRC Press (2001).

У конкретних варіантах здійснення склади, представлені в даній заявці (наприклад, пероральні склади негайного вивільнення, склади, які вивільняють API по суті в шлунку, або склади, що швидко розпадаються, які розчиняються по суті в роті), включають СПОЛУКУ 2 і/або азацитидин у точно визначеній кількості. У конкретних варіантах здійснення точно визначена кількість СПОЛУКИ 2 і/або азацитидину в складі становить, наприклад, близько 10 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 20 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 40 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 60 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 80 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 100 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 120 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 140 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 160 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 180 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 200 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 220 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 240 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 260 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 280 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 300 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 320 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 340 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 360 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 380 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 400 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 420 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 440 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 460 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 480 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 500 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 600 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 700 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 800 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 900 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 1000 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 1100 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 1200 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 1300 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 1400 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 1500 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 1600 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 1700 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 1800 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 1900 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 2000 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 2100 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 2200 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 2300 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 2400 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 2500 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 3000 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 4000 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 5000 мг.

У деяких варіантах здійснення склад являє собою таблетку, де таблетку одержують із використанням стандартних визнаних у даній галузі техніки процедур і обладнання для одержання таблеток. У деяких варіантах здійснення спосіб для формування таблеток являє собою пряме пресування порошкоподібної кристалічної і/або гранульованої композиції, що включає СПОЛУКУ 2 і/або азацитидин тільки або в комбінації з одним або декількома ексципієнтами, такими як, наприклад, носії, добавки, полімери або т. п. У деяких варіантах здійснення, як альтернатива прямому пресуванню, таблетки можна одержати з використанням способів мокрого гранулювання або сухого гранулювання. У деяких варіантах здійснення таблетки одержують формуванням, а не пресуванням, виходячи з вологого або іншого

матеріалу, що легко піддається обробці. У деяких варіантах здійснення використовують методи пресування і гранулювання.

У деяких варіантах здійснення склад являє собою капсулу, де капсули можна одержати з використанням стандартних визнаних у даній галузі техніки процедур і обладнання для одержання капсул. У деяких варіантах здійснення можна одержати м'які желатинові капсули, які містять суміш СПОЛУКИ 2 і/або цитидинового аналога і рослинну олію або неводні речовини, що змішуються з водою, такі як, наприклад, поліетиленгліколь і т. п. У деяких варіантах здійснення можна одержати тверді желатинові капсули, які містять гранули СПОЛУКИ 2 і/або цитидинового аналога в комбінації із твердим порошкоподібним носієм, таким як, наприклад, лактоза, сахароза, сорбіт, маніт, картопляний крохмаль, кукурудзяний крохмаль, амілопектин, похідні целюлози або желатин. У деяких варіантах здійснення оболонку твердої желатинової капсули можна одержати з композиції капсули, яка включає желатин і невелику кількість пластифікатору, такого як гліцерин. У деяких варіантах здійснення, як альтернатива желатину, оболонку капсули можна одержати з вуглеводу. У деяких варіантах здійснення композиції капсули може додатково включати полімери, барвники, віддушки і опалесцюючі агенти, при необхідності. У деяких варіантах здійснення капсула включає НРМС.

У деяких варіантах здійснення склад СПОЛУКИ 2 і/або азацитидину одержують із використанням водних розчинників, що не викликають суттєвого гідрофільного розкладання азацитидину. У деяких варіантах здійснення склад СПОЛУКИ 2 і/або азацитидину являє собою таблетку, яка містить покриття, нанесене на лікарське ядро з використанням водних розчинників, що не викликають суттєвого гідрофільного розкладання азацитидину в складі. У деяких варіантах здійснення вода використовується як розчинник для покриття лікарського ядра. У деяких варіантах здійснення пероральна дозована форма СПОЛУКИ 2 і/або азацитидину являє собою таблетку, яка містить плівкове покриття, нанесене на лікарське ядро з використанням водних розчинників. У конкретних варіантах здійснення вода використовується як розчинник для плівкового покриття. У конкретних варіантах здійснення на таблетку, яка містить СПОЛУКУ 2 і/або азацитидин, наносять плівкове покриття з використанням водних розчинників, що не викликають розкладання фармацевтичної композиції. У конкретних варіантах здійснення вода використовується як розчинник для плівкового покриття, що не викликає розкладання фармацевтичної композиції. У деяких варіантах здійснення пероральна дозована форма, яка містить СПОЛУКУ 2 і/або азацитидин і водне плівкове покриття, надає негайне вивільнення лікарського засобу при пероральній доставці. У деяких варіантах здійснення пероральна дозована форма, яка містить СПОЛУКУ 2 і/або азацитидин і водне плівкове покриття, надає контрольоване вивільнення лікарського засобу у верхньому відділі шлунково-кишкового тракту, наприклад у шлунку, при пероральному введенні. У конкретних варіантах здійснення таблетка із плівковим покриттям на водній основі містить СПОЛУКУ 2 і/або азацитидин як API.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу надається фармацевтичний склад з контрольованим вивільненням для перорального введення азацитидину, який вивільняє СПОЛУКУ 2 і/або азацитидин по суті в шлунку, який включає: а) визначену кількість СПОЛУКИ 2 і/або азацитидину; б) компонент, що контролює вивільнення лікарського засобу, для контролю вивільнення СПОЛУКИ 2 і/або азацитидину по суті у верхньому відділі шлунково-кишкового тракту, наприклад у шлунку; і с) необов'язково один або декілька ексципієнтів. У деяких варіантах здійснення пероральну дозовану форму, яка містить СПОЛУКУ 2 і/або азацитидин, одержують у вигляді таблетки або капсули з контрольованим вивільненням, яка включає лікарське ядро, що включає фармацевтичну композицію, і необов'язкові ексципієнти. Необов'язково, наносять "ущільнююче покриття" або "оболонку". У деяких варіантах здійснення склад, представлений у даній заявці, який включає СПОЛУКУ 2 і/або азацитидин, представлені в даній заявці, являє собою таблетку або капсулу з контрольованим вивільненням, яка включає терапевтично ефективну кількість СПОЛУКИ 2 і/або азацитидину, компонент, що контролює вивільнення лікарського засобу, який контролює вивільнення СПОЛУКИ 2 і/або азацитидину по суті в шлунку при пероральному введенні, і необов'язково один або декілька ексципієнтів.

Конкретні варіанти здійснення надають компонент, що контролює вивільнення лікарського засобу, який являє собою полімерну матрицю, яка набухає під впливом шлункової рідини, забезпечуючи утримання складу в шлунку і уповільнене вивільнення СПОЛУКИ 2 і/або азацитидину з полімерної матриці по суті у шлунку. У деяких варіантах здійснення такі склади можуть бути одержані шляхом включення СПОЛУКИ 2 і/або азацитидину в придатну полімерну матрицю в процесі формулювання. Приклади таких складів відомі в даній галузі. Див., Наприклад, Shell et al., патентна публікація США № 2002/0051820 (заявка № 09/909061); Shell et al., патентна публікація США № 2003/0039688 (заявка № 10/048523); Gusler et al., патентна

публікація США № 2003/0104053 (заявка № 10/029134), кожна з яких включена в даний опис за допомогою посилання у всій повноті.

У деяких варіантах здійснення компонент, що контролює вивільнення лікарського засобу, може включати оболонку, яка оточує ядро, що містить лікарський засіб, де оболонка вивільняє СПОЛУКУ 2 і/або азацитидин з ядра, наприклад, забезпечуючи можливість дифузії СПОЛУКИ 2 і/або азацитидину з ядра і сприяючи утриманню складу в шлунку шляхом набухання під впливом шлункових рідин до розміру, який утримується в шлунку. У деяких варіантах здійснення такі склади можуть бути одержані шляхом першого пресування суміші СПОЛУКИ 2 і/або азацитидину і одного або декількох ексципієнтів з утворенням лікарського ядра і пресування іншої порошкоподібної суміші поверх лікарського ядра з утворенням оболонки або поміщення лікарського ядра в оболонку капсули, виконану з придатних матеріалів. Приклади таких складів відомі в даній галузі. Див., Наприклад, Berner et al., патентна публікація США № 2003/0104062 (заявка № 10/213823), включена в даній заявці як посилання у всій повноті.

У деяких варіантах здійснення представлені фармацевтичні склади містять СПОЛУКУ 2 і/або азацитидин і, необов'язково, один або декілька ексципієнтів з утворенням "лікарського ядра". Необов'язкові ексципієнти включають, наприклад, розріджувачі (утворюючи об'єм речовини), мастильні речовини, розпушувачі, наповнювачі, стабілізатори, поверхнево-активні речовини, консерванти, барвники, ароматизатори, зв'язуючі, допоміжні ексципієнти, агенти ковзання, ексципієнти, що підсилюють проникнення, пластифікатори і таке інше, наприклад, як відомо в даній галузі. Фахівцям у даній галузі техніки повинно бути зрозуміло, що деякі речовини служать в одній фармацевтичній композиції для декількох цілей. Наприклад, деякі речовини є зв'язуючими, які допомагають утримувати таблетку цілою після пресування, але також є розпушувачами, які сприяють розпаданню таблетки на частини, як тільки вона досягне цільового місця доставки. Вибір ексципієнтів і кількостей для використання зможе легко визначити фахівець, що займається формулюванням композицій, на основі досвіду і розгляду стандартних процедур і описаних робіт, доступних у даній галузі.

У деяких варіантах здійснення склади, представлені в даній заявці, включають одне або декілька зв'язуючих. Зв'язуючі можна використовувати, наприклад, для надання когезійних властивостей таблетці і, таким чином, забезпечити, щоб таблетка залишалася цілою після пресування. Придатні зв'язуючі включають, але не обмежуються цим, крохмаль (включаючи кукурудзяний крохмаль і попередньо желатинізований крохмаль), желатин, цукри (включаючи сахарозу, глюкозу, декстрозу і лактозу), поліетиленгліколь, пропіленгліколь, воски і природні і синтетичні смоли, наприклад аравійську камедь, альгінат натрію полівінілпіролідон, целюлозні полімери (включаючи гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, метилцелюлозу, етилцелюлозу, гідроксietилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу і т. п.), вігум, карбомер (наприклад, карбопол), натрій, декстрин, гуарову камедь, гідровану рослинну олію, алюмосилікат магнію, мальтодекстрин, поліметакрилати, повідон (наприклад, KOLLIDON, PLASDONE), мікрокристалічну целюлозу і інші. Зв'язуючі також включають, наприклад, аравійську камедь, агар, альгінову кислоту, кабомери, карагенан, ацетатфталат целюлози, камедь ріжкового дерева, хітозан, кондитерський цукор, коповідон, декстрати, декстрин, декстрозу, етилцелюлозу, желатин, гліцерилбегенат, гуарову камедь, гідроксietилцелюлозу, гідроксиметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілкрохмаль, гіпромелозу, інулін, лактозу, алюмосилікат магнію, мальтодекстрин, мальтозу, метилцелюлозу, полоксамер, полікарбофіл, полідекстрозу, поліетиленоксид, поліметилакрилати, повідон, альгінат натрію, натрію карбоксиметилцелюлозу, крохмаль, попередньо желатинізований крохмаль, стеаринову кислоту, сахарозу і зеїн. Зв'язуюче може бути присутнім, розраховуючи на масу лікарського ядра, у кількості близько 2 % мас./мас. лікарського ядра; близько 4 % мас./мас. лікарського ядра, близько 6 % мас./мас. лікарського ядра, близько 8 % мас./мас. лікарського ядра, близько 10 % мас./мас. лікарського ядра, близько 12 % мас./мас. лікарського ядра, близько 14 % мас./мас. лікарського ядра, близько 16 % мас./мас. лікарського ядра, близько 18 % мас./мас. лікарського ядра, близько 20 % мас./мас. лікарського ядра, близько 22 % мас./мас. лікарського ядра, близько 24 % мас./мас. лікарського ядра, близько 26 % мас./мас. лікарського ядра, близько 28 % мас./мас. лікарського ядра, близько 30 % мас./мас. лікарського ядра, близько 32 % мас./мас. лікарського ядра, близько 34 % мас./мас. лікарського ядра, близько 36 % мас./мас. лікарського ядра, близько 38 % мас./мас. лікарського ядра, близько 40 % мас./мас. лікарського ядра, близько 42 % мас./мас. лікарського ядра, близько 44 % мас./мас. лікарського ядра, близько 46 % мас./мас. лікарського ядра, близько 48 % мас./мас. лікарського ядра, близько 50 % мас./мас. лікарського ядра, близько 52 % мас./мас. лікарського ядра, близько 54 % мас./мас. лікарського ядра, близько 56 % мас./мас. лікарського ядра, близько 58 % мас./мас. лікарського ядра, близько 60 % мас./мас. лікарського ядра, близько 62 % мас./мас.

лікарського ядра, близько 64 % мас./мас. лікарського ядра, близько 66 % мас./мас. лікарського ядра, близько 68 % мас./мас. лікарського ядра, близько 70 % мас./мас. лікарського ядра, близько 72 % мас./мас. лікарського ядра, близько 74 % мас./мас. лікарського ядра, близько 76 % мас./мас. лікарського ядра, близько 78 % мас./мас. лікарського ядра, близько 80 % мас./мас. лікарського ядра, близько 82 % мас./мас. лікарського ядра, близько 84 % мас./мас. лікарського ядра, близько 86 % мас./мас. лікарського ядра, близько 88 % мас./мас. лікарського ядра, близько 90 % мас./мас. лікарського ядра, близько 92 % мас./мас. лікарського ядра, близько 94 % мас./мас. лікарського ядра, близько 96 % мас./мас. лікарського ядра, близько 98 % мас./мас. лікарського ядра або більше, якщо така кількість визначена як придатна. У деяких варіантах здійснення придатну кількість конкретного зв'язуючого визначає фахівець у даній галузі.

У деяких варіантах здійснення представлені склади містять один або декілька розріджувачів. Розріджувачі можна використовувати, наприклад, для збільшення об'єму, щоб в остаточному підсумку забезпечити практичний об'єм таблетки. Придатні розріджувачі включають дикальційфосфат, сульфат кальцію, лактозу, целюлозу, каолін, маніт, хлорид натрію, сухий крохмаль, мікрокристалічну целюлозу (наприклад, AVICEL), надтонку целюлозу, попередньо желатинізований крохмаль, карбонат кальцію, сульфат кальцію, цукор, декстрати, декстрин, декстозу, двоосновний фосфат кальцію, триосновний фосфат кальцію, каолін, карбонат магнію, оксид магнію, мальтодекстрин, маніт, поліметакрилати (наприклад, EUDRAGIT), хлорид калію, хлорид натрію, сорбіт і тальк. Розчинники також включають, наприклад, альгінат амонію, карбонат кальцію, фосфат кальцію, сульфат кальцію, ацетат целюлози, пресований цукор, кондитерський цукор, декстрати, декстрин, декстозу, еритрит, етилцелюлозу, фруктозу, фумарову кислоту, гліцерилпальмітостеарат, ізомальт, каолін, лацитол, лактозу, маніт, карбонат магнію, оксид магнію, мальтодекстрин, мальтозу, тригліцериди із середньою довжиною ланцюга, мікрокристалічну целюлозу, мікрокристалічну силіконізовану целюлозу, порошкоподібну целюлозу, полідекстозу, поліметилакрилати, симетикон, альгінат натрію, хлорид натрію, сорбіт, крохмаль, попередньо желатинізований крохмаль, сахарозу, сульфобутилефір-β-циклодекстрин, тальк, трагакант, трегалозу і ксиліт. Розріджувачі можна використовувати в кількостях, розрахованих для одержання бажаного об'єму для таблетки або капсули; у деяких варіантах здійснення розріджувач використовують у кількості близько 5 % або більше, близько 10 % або більше, близько 15 % або більше, близько 20 % або більше, близько 22 % або більше, близько 24 % або більше, близько 26 % або більше, близько 28 % або більше, близько 30 % або більше, близько 32 % або більше, близько 34 % або більше, близько 36 % або більше, близько 38 % або більше, близько 40 % або більше, близько 42 % або більше, близько 44 % або більше, близько 46 % або більше, близько 48 % або більше, близько 50 % або більше, близько 52 % або більше, близько 54 % або більше, близько 56 % або більше, близько 58 % або більше, близько 60 % або більше, близько 62 % або більше, близько 64 % або більше, близько 68 % або більше, близько 70 % або більше, близько 72 % або більше, близько 74 % або більше, близько 76 % або більше, близько 78 % або більше, близько 80 % або більше, близько 85 % або більше, близько 90 % або більше або близько 95 % або більше, мас./мас., лікарського ядра; між близько 10 % і близько 90 % мас./мас. лікарського ядра; між близько 20 % і близько 80 % мас./мас. лікарського ядра; між близько 30 % і близько 70 % мас./мас. лікарського ядра; між близько 40 % і близько 60 % мас./мас. лікарського ядра. У деяких варіантах здійснення придатну кількість конкретного розріджувача визначає фахівець у даній галузі.

У деяких варіантах здійснення склади, представлені в даній заявці, містять одну або декілька мастильних речовин. Мастильні речовини можна використовувати, наприклад, для полегшення виготовлення таблеток; приклади придатних мастильних речовин включають, наприклад, рослинні олії, такі як арахісова олія, бавовняна олія, кунжутна олія, оливкова олія, кукурудзяна олія і олія теоброми, гліцерин, стеарат магнію, стеарат кальцію і стеаринову кислоту. У деяких варіантах здійснення стеарати, якщо вони присутні, становлять не більше ніж приблизно 2 % мас. від маси ядра, що містить лікарський засіб. Інші приклади мастильних речовин включають, наприклад, стеарат кальцію, гліцеринмоностеарат, гліцеринбегенат, гліцеринпальмітостеарат, лаурилсульфат магнію, стеарат магнію, міристинову кислоту, пальмітинову кислоту, полоксамер, поліетиленгліколь, бензоат калію, бензоат натрію, хлорид натрію, лаурилсульфат натрію, стеарилфумарат натрію, стеаринову кислоту, тальк і стеарат цинку. У конкретних варіантах здійснення мастильна речовина являє собою стеарат магнію. У деяких варіантах мастильна речовина присутня, розраховуючи на масу лікарського ядра, у кількості близько 0,2 % мас./мас. лікарського ядра, близько 0,4 % мас./мас. лікарського ядра, близько 0,6 % мас./мас. лікарського ядра, близько 0,8 % мас./мас. лікарського ядра, близько

1,0 % мас./мас. лікарського ядра, близько 1,2 % мас./мас. лікарського ядра, близько 1,4 % мас./мас. лікарського ядра, близько 1,6 % мас./мас. лікарського ядра, близько 1,8 % мас./мас. лікарського ядра, близько 2,0 % мас./мас. лікарського ядра, близько 2,2 % мас./мас. лікарського ядра, близько 2,4 % мас./мас. лікарського ядра, близько 2,6 % мас./мас. лікарського ядра, близько 2,8 % мас./мас. лікарського ядра, близько 3,0 % мас./мас. лікарського ядра, близько 3,5 % мас./мас. лікарського ядра, близько 4 % мас./мас. лікарського ядра, близько 4,5 % мас./мас. лікарського ядра, близько 5 % мас./мас. лікарського ядра, близько 6 % мас./мас. лікарського ядра, близько 7 % мас./мас. лікарського ядра, близько 8 % мас./мас. лікарського ядра, близько 10 % мас./мас. лікарського ядра, близько 12 % мас./мас. лікарського ядра, близько 14 % мас./мас. лікарського ядра, близько 16 % мас./мас. лікарського ядра, близько 18 % мас./мас. лікарського ядра, близько 20 % мас./мас. лікарського ядра, близько 25 % мас./мас. лікарського ядра, близько 30 % мас./мас. лікарського ядра, близько 35 % мас./мас. лікарського ядра, близько 40 % мас./мас. лікарського ядра, між близько 0,2 % і близько 10 % мас./мас. лікарського ядра, між близько 0,5 % і близько 5 % мас./мас. лікарського ядра або між близько 1 % і близько 3 % мас./мас. лікарського ядра. У деяких варіантах здійснення придатну кількість конкретної мастильної речовини визначає фахівець у даній галузі.

У деяких варіантах здійснення складки, представлені в даній заявці, включають один або декілька розпушувачів. Розпушувачі можна використовувати, наприклад, для полегшення розкладання таблетки, і вони можуть являти собою, наприклад, крохмалі, глини, целюлози, альгіни, камеді або зшиті полімери. Розпушувачі також включають, наприклад, альгінову кислоту, кальцію карбоксиметилцелюлозу, натрію карбоксиметилцелюлозу (наприклад, AC-DI-SOL, PRIMELLOSE), колоїдний діоксид кремнію, натрію кроскармелозу, кросповідон (наприклад, KOLLIDON, POLYPLASDONE), гуарову камедь, алюмосилікат магнію, метилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, калію полакрилін, порошкоподібну целюлозу, попередньо желатинізований крохмаль, альгінат натрію, натрію крохмальгліколят (наприклад, EXPLATAB) і крохмаль. Додаткові розпушувачі включають, наприклад, альгінат кальцію, хітозан, докюзат натрію, гідроксипропілцелюлозу і повідон. У деяких варіантах здійснення розпушувач присутній, розраховуючи на масу лікарського ядра, у кількості близько 1 % мас./мас. лікарського ядра, близько 2 % мас./мас. лікарського ядра, близько 3 % мас./мас. лікарського ядра, близько 4 % мас./мас. лікарського ядра, близько 5 % мас./мас. лікарського ядра, близько 6 % мас./мас. лікарського ядра, близько 7 % мас./мас. лікарського ядра, близько 8 % мас./мас. лікарського ядра, близько 9 % мас./мас. лікарського ядра, близько 10 % мас./мас. лікарського ядра, близько 12 % мас./мас. лікарського ядра, близько 14 % мас./мас. лікарського ядра, близько 16 % мас./мас. лікарського ядра, близько 18 % мас./мас. лікарського ядра, близько 20 % мас./мас. лікарського ядра, близько 22 % мас./мас. лікарського ядра, близько 24 % мас./мас. лікарського ядра, близько 26 % мас./мас. лікарського ядра, близько 28 % мас./мас. лікарського ядра, близько 30 % мас./мас. лікарського ядра, близько 32 % мас./мас. лікарського ядра, більше ніж близько 32 % мас./мас. лікарського ядра, між близько 1 % і близько 10 % мас./мас. лікарського ядра, між близько 2 % і близько 8 % мас./мас. лікарського ядра, між близько 3 % і близько 7 % мас./мас. лікарського ядра або між близько 4 % і близько 6 % мас./мас. лікарського ядра. У деяких варіантах здійснення придатну кількість конкретного розпушувача визначає фахівець у даній галузі.

У деяких варіантах здійснення складки, представлені в даній заявці, містять один або декілька стабілізаторів. Стабілізатори (також називані підсилювачами абсорбції) можна використовувати, наприклад, для інгібування або уповільнення реакцій розкладання лікарського засобу, які включають, наприклад, окисні реакції. Стабілізатори включають, наприклад, d-альфа-токоферил поліетиленгліколь 1000 сукцинат (вітамін E TPGS), аравійську камедь, альбумін, альгінову кислоту, стеарат алюмінію, альгінат амонію, аскорбінову кислоту, аскорбілпальмітат, бентоніт, бутилований гідрокситолуол, альгінат кальцію, стеарат кальцію, кальцію карбоксиметилцелюлозу, карагенан, камедь ріжкового дерева, колоїдний діоксид кремнію, циклодекстрини, діетаноламін, едетати, етилцелюлозу, етиленглікольпальмітостеарат, гліцеринмоностеарат, гуарову камедь, гідроксипропілцелюлозу, гіпромелозу, інвертний цукор, лецитин, силікат магнію, моноетаноламін, пектин, полоксамер, полівініловий спирт, альгінат калію, полакрилін калію, повідон, пропілгалат, пропіленгліколь, альгінат пропіленгліколю, рафінозу, ацетат натрію, альгінат натрію, борат натрію, натрію карбоксиметилцелюлозу, стеарилфумарат натрію, сорбіт, стеариловий спирт, суфобутил-b-циклодекстрин, трегалозу, білий віск, ксантанову камедь, ксиліт, жовтий віск і ацетат цинку. У деяких варіантах здійснення стабілізатор присутній, розраховуючи на масу лікарського ядра, у кількості близько 1 % мас./мас. лікарського ядра, близько 2 % мас./мас. лікарського ядра, близько 3 % мас./мас. лікарського ядра, близько 4 % мас./мас. лікарського ядра, близько 5 % мас./мас. лікарського ядра, близько 6 % мас./мас. лікарського ядра, близько 7 % мас./мас. лікарського ядра, близько 8 % мас./мас. лікарського ядра, близько 9 % мас./мас. лікарського ядра, близько 10 % мас./мас. лікарського ядра, більше ніж близько 10 % мас./мас. лікарського ядра, між близько 1 % і близько 10 % мас./мас. лікарського ядра, між близько 2 % і близько 8 % мас./мас. лікарського ядра, між близько 3 % і близько 7 % мас./мас. лікарського ядра або між близько 4 % і близько 6 % мас./мас. лікарського ядра. У деяких варіантах здійснення придатну кількість конкретного стабілізатора визначає фахівець у даній галузі.

ядра, близько 6 % мас./мас. лікарського ядра, близько 7 % мас./мас. лікарського ядра, близько 8 % мас./мас. лікарського ядра, близько 9 % мас./мас. лікарського ядра, близько 10 % мас./мас. лікарського ядра, близько 12 % мас./мас. лікарського ядра, близько 14 % мас./мас. лікарського ядра, близько 16 % мас./мас. лікарського ядра, близько 18 % мас./мас. лікарського ядра, близько 20 % мас./мас. лікарського ядра, близько 22 % мас./мас. лікарського ядра, близько 24 % мас./мас. лікарського ядра, близько 26 % мас./мас. лікарського ядра, близько 28 % мас./мас. лікарського ядра, близько 30 % мас./мас. лікарського ядра, близько 32 % мас./мас. лікарського ядра, між близько 1 % і близько 10 % мас./мас. лікарського ядра, між близько 2 % і близько 8 % мас./мас. лікарського ядра, між близько 3 % і близько 7 % мас./мас. лікарського ядра або між близько 4 % і близько 6 % мас./мас. лікарського ядра. У деяких варіантах здійснення придатну кількість конкретного стабілізатора визначає фахівець у даній галузі.

У деяких варіантах здійснення складу, представлені в даній заявці, містять одну або декілька речовин, що сприяють ковзанню. Речовини, що сприяють ковзанню, можна використовувати, наприклад, для поліпшення властивостей плинності порошкової композиції або гранулата або для підвищення точності дозування. Експіцієнти, які можуть виконувати роль агентів ковзання, включають, наприклад, колоїдний діоксид кремнію, трисилікат магнію, порошкоподібну целюлозу, крохмаль, триосновний фосфат кальцію, силікат кальцію, порошкоподібну целюлозу, колоїдний діоксид кремнію, силікат магнію, трисилікат магнію, діоксид кремнію, крохмаль, триосновний фосфат кальцію і тальк. У деяких варіантах здійснення речовина, що сприяє ковзанню, присутня, розраховуючи на масу лікарського ядра, у кількості менше ніж близько 1 % мас./мас. лікарського ядра, близько 1 % мас./мас. лікарського ядра, близько 2 % мас./мас. лікарського ядра, близько 3 % мас./мас. лікарського ядра, близько 4 % мас./мас. лікарського ядра, близько 5 % мас./мас. лікарського ядра, близько 6 % мас./мас. лікарського ядра, близько 7 % мас./мас. лікарського ядра, близько 8 % мас./мас. лікарського ядра, близько 9 % мас./мас. лікарського ядра, близько 10 % мас./мас. лікарського ядра, близько 12 % мас./мас. лікарського ядра, близько 14 % мас./мас. лікарського ядра, близько 16 % мас./мас. лікарського ядра, близько 18 % мас./мас. лікарського ядра, близько 20 % мас./мас. лікарського ядра, близько 22 % мас./мас. лікарського ядра, близько 24 % мас./мас. лікарського ядра, близько 26 % мас./мас. лікарського ядра, близько 28 % мас./мас. лікарського ядра, близько 30 % мас./мас. лікарського ядра, близько 32 % мас./мас. лікарського ядра, між близько 1 % і близько 10 % мас./мас. лікарського ядра, між близько 2 % і близько 8 % мас./мас. лікарського ядра, між близько 3 % і близько 7 % мас./мас. лікарського ядра або між близько 4 % і близько 6 % мас./мас. лікарського ядра. У деяких варіантах здійснення придатну кількість конкретної речовини, що сприяє ковзанню, визначає фахівець у даній галузі.

У деяких варіантах здійснення складу, представлені в даній заявці, включають один або декілька підсилювачів проникності (також називаних, наприклад, речовинами, що підсилюють проникну здатність). У деяких варіантах здійснення підсилювачі проникності підвищують поглинання азацитидину через стінку шлунково-кишкового тракту (наприклад, шлунка). У деяких варіантах здійснення підсилювач проникності змінює швидкість і/або кількість азацитидину, що надходить у кровотік. У конкретних варіантах здійснення d-альфа-токоферил поліетилєнглїколь-1000 сукцинат (вітамін E TPGS) використовують як підсилювач проникності. У конкретних варіантах здійснення використовують один або декілька інших придатних підсилювачів проникності, включаючи, наприклад, будь-який підсилювач проникності, відомий у даній галузі.

В одному варіанті здійснення представлені в даній заявці фармацевтичні композиції можна вводити перорально, парентерально, за допомогою інгаляційного спрею, місцево, ректально, назально, букально, вагінально або через імплантований резервуар, переважно шляхом перорального введення або введення шляхом ін'єкції. В одному варіанті здійснення фармацевтичні композиції можуть містити будь-які звичайні нетоксичні фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти або наповнювачі. У деяких випадках рН складу можна регулювати за допомогою фармацевтично прийнятних кислот, основ або буферів для підвищення стабільності включеної в композицію сполуки або її форми доставки. Термін "парентеральний", як він використовується в даній заявці, включає підшкірну, внутрішньошкірну, внутрішньовенну, внутрішньом'язову, внутрішньосуглобову, внутрішньоартеріальну, інтрасиновіальну, інтрастернальну, інтратекальну, внутрішньоосередкову і інтракраніальну ін'єкцію або методи інфузії.

В одному варіанті здійснення фармацевтичні композиції, представлені в даній заявці, можуть бути у формі стерильного ін'єкційного препарату, наприклад у формі стерильної водної або масляної суспензії для ін'єкцій. Цю суспензію можна одержати згідно зі способами, відомими в даній галузі, з використанням придатних диспергуючих або змочувальних речовин (таких як, наприклад, Tween 80) і суспендує речовин. Стерильний препарат для ін'єкцій

може також являти собою стерильний розчин або суспензію для ін'єкцій у нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі. Із прийнятних носіїв і розчинників, які можна використовувати, можна вказати маніт, воду, розчин Рінгера і ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні нелеткі масла звичайно використовують як розчинник або суспендує середовище. Для цієї мети можна використовувати будь-яке м'яке нелетке масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Жирні кислоти, такі як олеїнова кислота і її гліцеридні похідні, є придатними для одержання препаратів для ін'єкцій, а також природні фармацевтично прийнятні олії, такі як оливкова олія або касторова олія, особливо в їх поліоксіетилованих формах. Ці масляні розчини або суспензії можуть також містити довголанцюжковий спиртовий розріджувач або диспергатор або карбоксиметилцелюлозу або аналогічні диспергуючі речовини, які звичайно використовують для формулювання фармацевтично прийнятних дозованих форм, таких як емульсії і/або суспензії. Інші традиційно використовувані поверхнево-активні речовини, такі як Tween або Span, і/або інші аналогічні емульгатори або агенти для підвищення біодоступності, які звичайно використовують для одержання фармацевтично прийнятних твердих, рідких або інших дозованих форм, також можна використовувати для цілей формулювання.

В одному варіанті здійснення фармацевтичної композиції, представлені в даній заявці, також можна вводити у вигляді супозиторіїв для ректального введення. Ці композиції можуть бути одержані шляхом змішування сполуки за одним аспектом даного винаходу з придатним неподразнюючим ексципієнтом, який є твердим при кімнатній температурі, але рідким при ректальній температурі і, отже, буде плавитися в прямій кишці з вивільненням активних компонентів. Такі речовини включають, але не обмежуються цим, масло какао, бджолиний віск і поліетиленгліколі.

Місцеве введення фармацевтичних композицій, представлених у даній заявці, корисне, коли бажане лікування включає області або органи, легко доступні для місцевого застосування. Для місцевого нанесення на шкіру фармацевтична композиція повинна бути сформульована у вигляді придатної мазі, що містить активні компоненти, суспендовані або розчинені в носії. Носії для місцевого введення сполук за одним з аспектів даного винаходу включають, але не обмежуються цим, мінеральне масло, рідкий вазелін, білий вазелін, пропіленгліколь, сполуку поліоксіетилену-поліоксипропілену, емульгуючий віск і воду. Альтернативно, фармацевтична композиція може бути сформульована у вигляді придатного лосьйону або крему, що містить активну сполуку, суспендовану або розчинену в носії, з придатними емульгаторами. Придатні носії включають, але не обмежуються цим, мінеральне масло, сорбітанмоностеарат, полісорбат 60, віск, що включає цетилові ефіри, цетеариловий спирт, 2-октилдодеканол, бензиловий спирт і воду. Представлені фармацевтичні композиції також можна застосовувати місцево до нижнього відділу кишкового тракту за допомогою складу для ректального супозиторія або у вигляді придатного складу клізми. Також включені трансдермальні пластири для місцевого застосування.

В одному варіанті здійснення представлених фармацевтичних композицій можна вводити за допомогою назального аерозолі або шляхом інгаляції. Такі композиції одержують згідно зі способами, добре відомими в галузі формулювання фармацевтичних препаратів, і вони можуть бути одержані у вигляді розчинів у фізіологічному розчині з використанням бензинового спирту або інших придатних консервантів, промоторів абсорбції для підвищення біодоступності, фторвуглеводнів і/або інших солюбілізуючих або диспергуючих речовин, відомих у даній галузі.

Коли композиції, представлені в даній заявці, включають комбінацію СПОЛУКИ 2 і азацитидину, і СПОЛУКА 2 і азацитидин повинні бути присутні при рівнях дози між близько 1-100 % і більш переважно між близько 5-95 % дози, що звичайно вводиться в режимі монотерапії. Азацитидин можна вводити окремо, як частину багатодозового режиму, від сполук одного аспекту даного винаходу. Альтернативно, азацитидин може бути як частина єдиної дозованої форми змішаний разом із СПОЛУКОЮ 2 в одну композицію.

В одному варіанті здійснення композиції, представлені в даній заявці, наприклад, можна вводити шляхом ін'єкції, внутрішньовенно, інтраартеріально, підшкірно, інтраперитонеально, внутрішньом'язово або підшкірно; або перорально, букально, назально, через слизову оболонку, місцево, у вигляді офтальмологічного препарату або шляхом інгаляції, при цьому доза знаходиться в межах від близько 0,5 до близько 100 мг/кг маси тіла, альтернативно дози в діапазоні між 1 і 1000 мг/дозу, які вводять кожні 4-120 годин або відповідно до вимог конкретного лікарського засобу. Способи, представлені в даній заявці, передбачають введення ефективної кількості сполуки або композиції сполуки для досягнення бажаного або заявленого ефекту. В одному варіанті здійснення фармацевтичної композиції вводять від приблизно 1 до приблизно 6 разів на день або, альтернативно, у вигляді безперервної інфузії. Таке введення

можна використовувати при тривалій або невідкладній терапії. Кількість активного інгредієнта, яку можна об'єднати з матеріалами-носіями для одержання одиної стандартної дозованої форми, варіюється залежно від хазяїна, якого лікують, і конкретного способу введення. Типовий препарат містить від близько 5 % до близько 95 % активної сполуки (мас./мас.). Альтернативно, такі препарати містять від близько 20 % до близько 80 % активної сполуки.

Може бути потрібна більш низька або більш висока доза, ніж ті, які зазначені вище. Конкретні дозування і схеми введення для будь-якого конкретного суб'єкта залежать від множини факторів, включаючи активність конкретної використовуваної сполуки, вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать, режим харчування, час введення, швидкість екскреції, комбінацію лікарських засобів, тяжкість і хід захворювання, стану або симптомів, схильність суб'єкта до захворювання, стану або симптомів і думку лікаря.

При поліпшенні стану суб'єкта у випадку потреби можна вводити підтримуючу дозу сполуки, композиції або комбінації, описаних у даній заявці, якщо це необхідно. Надалі дозування або частоту введення або і те, і інше можна зменшити залежно від симптомів до рівня, при якому поліпшений стан зберігається, коли симптоми ослаблені до бажаного рівня. Однак для суб'єктів може бути потрібне переривчасте лікування на тривалій основі при будь-якому повторенні симптомів захворювання.

Тверді дисперсії СПОЛУКИ 2

У деяких варіантах здійснення СПОЛУКУ 2 вводять у композиціях, які включають СПОЛУКУ 2 і один або декілька полімерів як частину твердої дисперсії (наприклад, аморфної твердої дисперсії). У деяких варіантах здійснення тверда дисперсія включає СПОЛУКУ 2 і один або декілька полімерів. У деяких варіантах здійснення тверда дисперсія включає СПОЛУКУ 2, один або декілька полімерів і одну або декілька поверхнево-активних речовин. У деяких варіантах здійснення тверда дисперсія включає СПОЛУКУ 2 і один полімер. У деяких варіантах здійснення тверда дисперсія включає СПОЛУКУ 2, один полімер і поверхнево-активну речовину.

У деяких варіантах здійснення тверді дисперсії, представлені в даній заявці, які включають СПОЛУКУ 2, підвищують розчинність СПОЛУКИ 2 у порівнянні із чистою кристалічною формою СПОЛУКИ 2 (наприклад, Форма 1 або Форма 2) і, таким чином, надають кращий вплив при пероральному введенні твердої дисперсії суб'єкту. В одному варіанті здійснення тверда дисперсія включає СПОЛУКУ 2, один або декілька полімерів і необов'язково одну або декілька поверхнево-активних речовин, що підвищують розчинність.

Наприклад, водорозчинність Форми 1 становить від близько 0,025 мг/мл до близько 0,035 мг/мл, а водорозчинність Форми 2 становить від близько 0,008 мг/мл до близько 0,010 мг/мл.

Форма 2 має розчинність близько 0,018 мг/мл в імітації кишкового соку натще (FASSIF) при pH 6,1 через 4 години. Для порівняння, аморфні висушені розпилені дисперсії мають розчинність від близько 0,05 мг/мл до близько 0,50 мг/мл в FASSIF через 3 години.

У деяких варіантах здійснення тверда дисперсія демонструє експозицію СПОЛУКИ 2 при введенні суб'єкту щонайменше на близько 20 %, щонайменше близько 30 %, щонайменше близько 40 %, щонайменше близько 50 %, щонайменше близько 60 %, щонайменше близько 70 %, щонайменше близько 80 % або щонайменше близько 90 % вище в порівнянні із введенням *in situ* аморфної СПОЛУКИ 2. У деяких варіантах здійснення тверда дисперсія демонструє експозицію СПОЛУКИ 2 при введенні суб'єкту на щонайменше близько 20 %, щонайменше близько 30 %, щонайменше близько 40 %, щонайменше близько 50 %, щонайменше близько 60 %, щонайменше близько 70 %, щонайменше близько 80 % або щонайменше близько 90 % вище в порівнянні із введенням чистої кристалічної СПОЛУКИ 2.

У дослідженнях фармакокінетики у щурів і мавп помірне поліпшення впливу спостерігається при введенні пероральних дозованих форм у вигляді твердих дисперсій у порівнянні із введенням *in situ* аморфної речовини. Наприклад, тверда дисперсія, що містить 50 % мас./мас. СПОЛУКИ 2 і 50 % мас./мас. полівінілацетатфталату (PVAP), має приблизно у два рази більш високу експозицію в порівнянні з *in situ* аморфною СПОЛУКОЮ 2 у самців щурів Sprague Dawley. Немає ніякої суттєвої різниці в експозиції між твердою дисперсією, що містить 70 % мас./мас. СПОЛУКИ 2 і 30 % мас./мас. пероральної дозованої форми, і *in situ* аморфною СПОЛУКОЮ 2. У самців мавп *циномолгус* немає ніякої суттєвої різниці між експозицією твердої дисперсії, що містить 50 % мас./мас. СПОЛУКИ 2 і 50 % мас./мас. ацетату сукцинату гідроксипропілметилцелюлози, також відомого як ацетат сукцинат гіпромелози (HPMCAS), і *in situ* аморфної СПОЛУКИ 2. Аналогічним чином, тверда дисперсія, що містить 50 % мас./мас. СПОЛУКИ 2 і 50 % мас./мас. гідроксипропілметилцелюлози, також відомої як фталат гіпромелози (HPMC-фталат), не має суттєвої різниці в порівнянні з *in situ* аморфною СПОЛУКОЮ 2. У той час як *in situ* аморфні терапевтичні сполуки звичайно використовують у

дослідженнях для введення тваринам, вони не є придатними дозованими формами для введення людям.

Як описано у фармакокінетичному випробуванні на щурах у Прикладі 4, експозиція СПОЛУКИ 2 поліпшується, коли вводять дозовані форми у вигляді твердих дисперсій, у порівнянні з чистою кристалічною СПОЛУКОЮ 2 Форми 2.

У деяких варіантах здійснення щонайменше частина СПОЛУКИ 2 у твердій дисперсії знаходиться в аморфному стані (наприклад, щонайменше близько 50 %, щонайменше близько 55 %, щонайменше близько 60 %, щонайменше близько 65 %, щонайменше близько 70 %, щонайменше близько 75 %, щонайменше близько 80 %, щонайменше близько 85 %, щонайменше близько 90 %, щонайменше близько 95 %, щонайменше близько 98 % або щонайменше близько 99 %). В інших варіантах здійснення тверда дисперсія по суті не містить кристалічну СПОЛУКУ 2.

У деяких варіантах здійснення композиція являє собою дисперсію аморфної твердої речовини (наприклад, висушеної розпиленням), що включає СПОЛУКУ 2 і полімер. Дисперсія аморфної твердої речовини може включати, наприклад, менше ніж близько 30 %, менше ніж близько 20 %, менше ніж близько 15 %, менше ніж близько 10 %, менше ніж близько 5 %, менше ніж близько 4 %, менше ніж близько 3 %, менше ніж близько 2 % або менше ніж близько 1 % кристалічної СПОЛУКИ 2, наприклад може бути по суті вільною від кристалічної СПОЛУКИ 2.

В одному варіанті здійснення тверда дисперсія демонструє заданий рівень фізичної і/або хімічної стабільності. Наприклад, тверда дисперсія зберігає близько 50 %, близько 60 %, близько 70 %, близько 80 %, близько 90 %, близько 95 %, близько 98 % або близько 99 % аморфної СПОЛУКИ 2 при зберіганні при 25 °C у закритому водонепроникному контейнері, наприклад у посудині з темного скла, контейнері з поліетилену високої щільності (HDPE) або подвійних поліетиленових пакетах із закрученим нейлоновим скріпленням, поміщених в HDPE-контейнер з десикантом.

У деяких варіантах здійснення полімер підвищує хімічну або фізичну стабільність (наприклад, як виміряно за допомогою диференціального скануючого калориметра з модуляцією по температурі) СПОЛУКИ 2 при зберіганні (наприклад, при 2-8 °C, наприклад 4 °C або при кімнатній температурі) щонайменше на близько 10 % (наприклад, щонайменше на близько 20 %, щонайменше на близько 30 %, щонайменше на близько 40 %, щонайменше на близько 50 %, щонайменше на близько 60 %, щонайменше на близько 70 %, щонайменше на близько 80 % або щонайменше на близько 90 %) у порівнянні з аморфною СПОЛУКОЮ 2 без присутності полімеру.

Тверда дисперсія, як правило, демонструє температуру склування, де дисперсія робить перехід із твердого склоподібного стану в каучукоподібну композицію. Як правило, чим вище температура склування, тим вище фізична стабільність дисперсії. Існування температури склування, як правило, указує на те, що щонайменше більша частина композиції (наприклад, дисперсії) знаходиться в аморфному стані. Температура склування (T_g) твердої дисперсії, придатна для фармацевтичних застосувань, як правило, щонайменше близько 50 °C. У деяких варіантах здійснення більш високі температури є переважними. Тому в деяких варіантах здійснення тверда дисперсія, що розкривається в даній заявці, має T_g щонайменше близько 100 °C (наприклад, щонайменше близько 100 °C, щонайменше близько 105 °C, щонайменше близько 110 °C, щонайменше близько 115 °C, щонайменше близько 120 °C, щонайменше близько 125 °C, щонайменше близько 130 °C, щонайменше близько 135 °C, щонайменше близько 140 °C, щонайменше близько 150 °C, щонайменше близько 160 °C, щонайменше близько 170 °C, щонайменше близько 175 °C, щонайменше близько 180 °C або щонайменше близько 190 °C). У деяких варіантах здійснення T_g доходить до близько 200 °C. У деяких варіантах здійснення T_g доходить до близько 130 °C (наприклад, щонайменше близько 110 °C, щонайменше близько 111 °C, щонайменше близько 112 °C, щонайменше близько 113 °C, щонайменше близько 114 °C, щонайменше близько 115 °C, щонайменше близько 116 °C, щонайменше близько 117 °C, щонайменше близько 118 °C, щонайменше близько 119 °C, щонайменше близько 120 °C, щонайменше близько 121 °C, щонайменше близько 122 °C, щонайменше близько 123 °C, щонайменше близько 124 °C, щонайменше близько 125 °C, щонайменше близько 126 °C, щонайменше близько 127 °C, щонайменше близько 128 °C, щонайменше близько 129 °C або щонайменше близько 130 °C). Якщо не зазначене інше, температури склування, розкриті в даній заявці, виміряні в сухих умовах.

У деяких варіантах здійснення тверда дисперсія має більш високу температуру склування, ніж температура склування аморфної СПОЛУКИ 2, без присутності полімеру (полімерів). У

деяких варіантах здійснення тверда дисперсія має швидкість релаксації, яка нижче, ніж швидкість релаксації аморфної СПОЛУКИ 2, без присутності полімеру (полімерів).

Приклади полімерів у твердій дисперсії включають похідні целюлози (наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза, також відома як гіпромелоза, (HPMC), фталат гідроксипропілметилцелюлози, також відомий як фталат гіпромелози (HPMCP), ацетат сукцинат гідроксипропілметилцелюлози, також відомий як ацетат сукцинат гіпромелози, (HPMCAS), гідроксипропілцелюлоза (HPC)), етилцелюлоза або ацетат фталат целюлози; полівінілпіролідони (PVP); поліетиленгліколи (PEG); полівінілові спирти (PVA); полівінілові складні ефіри, такі як полівінілацетатфталат (PVAP); акрилати, такі як поліметакрилат (наприклад, Eudragit.RTM. E); циклодекстрини (наприклад, бета-циклодекстрин); полі(D, L-лактид) (PLA), полі(D, L-лактид-ко-гліколід (PLGA) і їх співполімери і похідні, включаючи, наприклад, полівінілпіролідон-вінілацетат (PVP-VA), полівінілкапролакта-полівініл і ацетат-поліетиленгліколевий співполімер, співполімер метилакрилату/метакрилової кислоти; Soluplus; Copovidone; і їх суміші.

У деяких варіантах здійснення тверда дисперсія включає один водорозчинний полімер. У деяких варіантах здійснення тверда дисперсія включає один частково водорозчинний полімер. У деяких варіантах здійснення полімер являє собою целюлозний полімер.

У деяких варіантах здійснення полімер являє собою HPMCAS (наприклад, HPMCAS різних сортів: HPMCAS-M, HPMCAS-MG або HPMCAS-HG). У деяких варіантах здійснення полімер являє собою PVAP. У деяких варіантах здійснення полімер являє собою HPMC (наприклад, HPMC різних сортів: HMPC60SH50, HMPC50 або HMPC15). У деяких варіантах здійснення полімер являє собою HPMCP (наприклад, HPMCP різних сортів: наприклад, HMPCP-HP55).

У деяких варіантах здійснення полімер являє собою рН-залежний ентросолубільний полімер. Такі рН-залежні ентросолубільні полімери включають, але не обмежуються цим, похідні целюлози (наприклад, ацетат фталат целюлози (CAP)), HPMCP, HPMCAS, карбоксиметилцелюлозу (CMC) або її сіль (наприклад, натрієву сіль, таку як CMC-Na); ацетат тримелітат целюлози (CAT), ацетат фталат гідроксипропілцелюлози (HPCAP), ацетат фталат гідроксипропілметилцелюлози (HPMCAP) і ацетат фталат метилцелюлози (MCAP), поліметакрилати (наприклад, Eudragit S) або їх суміші.

У деяких варіантах здійснення полімер являє собою ацетат сукцинат гідроксипропілметилцелюлози, також відомий як ацетат сукцинат гіпромелози (HPMCAS), наприклад HMPCAS-HG.

В іншому варіанті здійснення полімер (полімери) являє собою нерозчинний зшитий полімер, наприклад полівінілпіролідон (наприклад, Кросповідон). В іншому варіанті здійснення полімер (полімери) являє собою полівінілпіролідон (PVP).

У деяких варіантах здійснення один або декілька полімерів присутні у твердій дисперсії в кількості між близько 10 % мас./мас. і 90 % мас./мас. (наприклад, між близько 20 % мас./мас. і близько 80 % мас./мас.; між близько 30 % мас./мас. і близько 70 % мас./мас.; між близько 40 % мас./мас. і близько 60 % мас./мас. або між близько 15 % мас./мас. і близько 35 % мас./мас.). У деяких варіантах здійснення полімер (полімери) присутній у твердій дисперсії в кількості від близько 10 % мас./мас. до близько 80 % мас./мас., наприклад від близько 30 % мас./мас. до близько 75 % мас./мас. або від близько 40 % мас./мас. до близько 65 % мас./мас., або від близько 45 % мас./мас. до близько 55 % мас./мас., наприклад близько 46 % мас./мас., близько 47 % мас./мас., близько 48 % мас./мас., близько 49 % мас./мас., близько 50 % мас./мас., близько 51 % мас./мас., близько 52 % мас./мас., близько 53 % мас./мас. або близько 54 % мас./мас. У деяких варіантах здійснення полімер (полімери) присутній у твердій дисперсії в кількості близько 48 % мас./мас., близько 48,5 % мас./мас., близько 49 % мас./мас., близько 49,5 % мас./мас., близько 50 % мас./мас., близько 50,5 % мас./мас., близько 51 % мас./мас., близько 51,5 % мас./мас., близько 52 % мас./мас. або близько 52,5 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення полімер (полімери) присутній у твердій дисперсії в кількості від близько 30 % мас./мас. до близько 70 % мас./мас. У деяких варіантах здійснення полімер (полімери) присутній у твердій дисперсії в кількості від близько 35 % мас./мас. до близько 65 % мас./мас. У деяких варіантах здійснення полімер (полімери) присутній у твердій дисперсії в кількості від близько 40 % мас./мас. до близько 60 % мас./мас. У деяких варіантах здійснення полімер (полімери) присутній у твердій дисперсії в кількості від близько 45 % мас./мас. до близько 55 % мас./мас. У деяких варіантах здійснення полімер (полімери) присутній у твердій дисперсії в кількості близько 50 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення СПОЛУКА 2 присутня у твердій дисперсії в кількості від близько 10 % мас./мас. до 90 % мас./мас. (наприклад, між близько 20 % мас./мас. і близько 80 % мас./мас.; між близько 30 % мас./мас. і близько 70 % мас./мас.; між близько 40 % мас./мас.

і близько 60 % мас./мас. або між близько 15 % мас./мас. і близько 35 % мас./мас.). У деяких варіантах здійснення СПОЛУКА 2 присутня у твердій дисперсії в кількості від близько 10 % мас./мас. до близько 80 % мас./мас., наприклад від близько 30 % мас./мас. до близько 75 % мас./мас. або від близько 40 % мас./мас. до близько 65 % мас./мас., або від близько 45 % мас./мас. до близько 55 % мас./мас., наприклад близько 46 % мас./мас., близько 47 % мас./мас., близько 48 % мас./мас., близько 49 % мас./мас., близько 50 % мас./мас., близько 51 % мас./мас., близько 52 % мас./мас., близько 53 % мас./мас. або близько 54 % мас./мас. У деяких варіантах здійснення СПОЛУКА 2 присутня у твердій дисперсії в кількості близько 48 % мас./мас., близько 48,5 % мас./мас., близько 49 % мас./мас., близько 49,5 % мас./мас., близько 50 % мас./мас., близько 50,5 % мас./мас., близько 51 % мас./мас., близько 51,5 % мас./мас., близько 52 % мас./мас. або близько 52,5 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення СПОЛУКА 2 присутня у твердій дисперсії в кількості від близько 30 % мас./мас. до близько 70 % мас./мас. У деяких варіантах здійснення СПОЛУКА 2 присутня у твердій дисперсії в кількості від близько 35 % мас./мас. до близько 65 % мас./мас. У деяких варіантах здійснення СПОЛУКА 2 присутня у твердій дисперсії в кількості від близько 40 % мас./мас. до близько 60 % мас./мас. У деяких варіантах здійснення СПОЛУКА 2 присутня у твердій дисперсії в кількості від близько 45 % мас./мас. до близько 55 % мас./мас. У деяких варіантах здійснення СПОЛУКА 2 присутня у твердій дисперсії в кількості близько 50 % мас./мас.

В іншому варіанті здійснення тверда дисперсія включає від близько 20 % мас./мас. до близько 80 % мас./мас. СПОЛУКИ 2 і від близько 20 % мас./мас. до близько 80 % мас./мас. полімеру (полімерів). В іншому варіанті здійснення тверда дисперсія включає від близько 25 % мас./мас. до близько 75 % мас./мас. СПОЛУКИ 2 і від близько 25 % мас./мас. до близько 75 % мас./мас. полімеру (полімерів). В іншому варіанті здійснення тверда дисперсія включає від близько 30 % мас./мас. до близько 70 % мас./мас. СПОЛУКИ 2 і від близько 30 % мас./мас. до близько 70 % мас./мас. полімеру (полімерів). В іншому варіанті здійснення тверда дисперсія включає від близько 35 % мас./мас. до близько 65 % мас./мас. СПОЛУКИ 2 і від близько 35 % мас./мас. до близько 65 % мас./мас. полімеру (полімерів). В іншому варіанті здійснення тверда дисперсія включає від близько 40 % мас./мас. до близько 60 % мас./мас. СПОЛУКИ 2 і від близько 40 % мас./мас. до близько 60 % мас./мас. полімеру (полімерів). В іншому варіанті здійснення тверда дисперсія включає від близько 45 % мас./мас. до близько 55 % мас./мас. СПОЛУКИ 2 і від близько 45 % мас./мас. до близько 55 % мас./мас. полімеру (полімерів). В іншому варіанті здійснення тверда дисперсія включає близько 50 % мас./мас. СПОЛУКИ 2 і близько 50 % мас./мас. полімеру (полімерів).

В іншому варіанті здійснення тверда дисперсія включає від близько 45 % мас./мас. до близько 55 % мас./мас. СПОЛУКИ 2 і від близько 45 % мас./мас. до близько 55 % мас./мас. НРМКАС (наприклад, НРМКАС-MG або НРМКАС-HG або інших сортів, таких як LF, MF, HF або LG) або PVAP. В іншому варіанті здійснення тверда дисперсія включає близько 50 % мас./мас. СПОЛУКИ 2 і близько 50 % мас./мас. НРМКАС.

У деяких варіантах здійснення тверда дисперсія також включає поверхнево-активну речовину або інертну фармацевтично прийнятну речовину. Приклади поверхнево-активних речовин у твердій дисперсії включають лаурилсульфат натрію (SLS), вітамін Е або його похідне (наприклад, вітамін Е ТPGS), докузат натрію, додецилсульфат натрію, полісорбати (такі як Tween 20 і Tween 80), полоксамери (такі як Полоксамер 335 і Полоксамер 407), гліцерилмоноолеат, Span 65, Span 25, Capryol 90, блок-співполімери поліоксіетилену і поліоксипропілену (наприклад, Пльоронік F108, Пльоронік P-123) і їх суміші. У деяких варіантах здійснення поверхнево-активна речовина являє собою SLS. У деяких варіантах здійснення поверхнево-активна речовина являє собою вітамін Е або його похідне (наприклад, вітамін Е ТPGS).

У деяких варіантах здійснення поверхнево-активна речовина присутня у твердій дисперсії в кількості від близько 0,1 % мас./мас. до близько 10 % мас./мас., наприклад від близько 0,5 % мас./мас. до близько 2 % мас./мас. або від близько 1 % мас./мас. до близько 3 % мас./мас., від близько 1 % мас./мас. до близько 4 % мас./мас. або від близько 1 % мас./мас. до близько 5 % мас./мас. У деяких варіантах здійснення поверхнево-активна речовина присутня у твердій дисперсії в кількості близько 0,1 % мас./мас., близько 0,2 % мас./мас., близько 0,3 % мас./мас., близько 0,4 % мас./мас., близько 0,5 % мас./мас., близько 0,6 % мас./мас., близько 0,7 % мас./мас., близько 0,8 % мас./мас., близько 0,9 % мас./мас. або близько 1 % мас./мас. У деяких варіантах здійснення поверхнево-активна речовина присутня у твердій дисперсії в кількості близько 0,5 % мас./мас., близько 1 % мас./мас., близько 1,5 % мас./мас., близько 2 % мас./мас.,

близько 2,5 % мас./мас., близько 3 % мас./мас., близько 3,5 % мас./мас., близько 4 % мас./мас., близько 4,5 % мас./мас. або близько 5 % мас./мас.

Способи одержання твердих дисперсій

У деяких варіантах здійснення твердої дисперсії можна одержати згідно зі способом, описаним у даній заявці. Як правило, способи, які можна використовувати, є такими, які включають швидке видалення розчинника або суміші розчинників із суміші або охолодження розплавленого зразка. Такі способи включають, але не обмежуються цим, випарювання на роторному випарнику, сушіння виморожуванням (тобто ліофілізацію), сушіння у вакуумі, отверджування розплаву і екструзію розплаву. Один варіант здійснення даного розкриття включає твердої дисперсії, одержану розпилювальним сушінням. В одному варіанті здійснення продукт, одержуваний розпилювальним сушінням, сушать для видалення розчинника або суміші розчинників.

Препарати, розкриті в даній заявці, наприклад фармацевтична композиція, можуть бути одержані розпилювальним сушінням суміші, що включає СПОЛУКУ 2, один або декілька полімерів і придатний розчинник або суміш розчинників. Розпилювальне сушіння включає розпилення рідкої суміші, що містить, наприклад, тверду речовину і розчинник або суміш розчинників, і видалення розчинника або суміші розчинників. Розчинник або суміш розчинників також може містити нелеткий розчинник, такий як льодяна оцтова кислота. Розпилення можна здійснити, наприклад, через дволоткову або під тиском, або ультразвукову форсунку або на обертовому диску.

Розпилювальне сушіння перетворює рідкий матеріал, що подається, у висушену тверду форму. Розпилювальне сушіння звичайно включає розпилення рідкого вихідного розчину в спрей, що складається з крапель, і контактування крапель із гарячим повітрям або газом у сушильній камері. Спреї звичайно одержують за допомогою обертових (колісних) або розпилювальних форсунок. Випаровування вологи із крапель і утворення сухих частинок відбувається в контрольованих умовах температури і повітряного потоку.

Необов'язково, вторинний процес сушіння, такий як сушіння в псевдозрідженому шарі або вакуумне сушіння, можна використовувати для зменшення залишкових розчинників (і інших добавок, таких як льодяна оцтова кислота) до фармацевтично прийнятних рівнів. Як правило, розпилювальне сушіння включає контактування високодисперсної рідкої суспензії або розчину (наприклад, розпиленого розчину) і достатнього об'єму гарячого повітря або газу (наприклад, азоту, наприклад чистого азоту) для одержання випаровування і сушіння крапель рідини. Препарат, що підлягає сушінню розпиленням, може являти собою будь-який розчин, великодисперсну суспензію, суспензію, колоїдну дисперсію або пасту, які можуть бути розпилені з використанням вибраного пристрою для розпилювальним сушіння. У стандартній процедурі препарат розпилюють у потоці теплового відфільтрованого повітря (або в газі, наприклад азоті), яке випаровує розчинник і передає висушений продукт у колектор (наприклад, циклон). Відпрацьоване повітря або газ потім виснажується розчинником (або сумішшю розчинника, включаючи будь-які добавки, такі як льодяна оцтова кислота) (наприклад, потім фільтрується) або, альтернативно, відпрацьоване повітря або газ спрямовується в конденсатор для збирання і потенційної рециркуляції розчинника або суміші розчинників. Наприклад, якщо використовується газ (наприклад, азот), газ потім необов'язково рециркулюють, знову нагрівають і повертають в установку в замкненій системі. Для здійснення розпилювального сушіння можна використовувати комерційно доступні типи пристроїв. Наприклад, комерційні розпилювальні сушарки виробляються Buchi Ltd. and Niro (наприклад, PSD-лінія розпилювальних сушарок виробництва Niro).

Для розпилювального сушіння звичайно використовують масову концентрацію матеріалу від приблизно 1 % до приблизно 30 % або приблизно до 50 % (тобто терапевтично активна сполука плюс і ексципієнти), переважно щонайменше близько 10 %. У деяких варіантах здійснення масова концентрація менше 10 % може приводити до поганих виходів і неприйнятно тривалого часу роботи. Загалом, верхня межа масової концентрації залежить від в'язкості (наприклад, здатності до перекачування) одержаного розчину і розчинності компонентів у розчині. Як правило, в'язкість розчину може визначати розмір частинок в одержаному порошкоподібному продукті.

Процедури і способи для розпилювального сушіння можна знайти в Perry's Chemical Engineering Handbook, 6th Ed., R.H. Perry, D.W. Green & J.O. Maloney, eds., McGraw-Hill Book Co. (1984); і Marshall "Atomization and Spray-Drying" 50, Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954). Як правило, розпилювальне сушіння здійснюють з температурою на вході від близько 40 °C до близько 200 °C, наприклад від близько 70 °C до близько 150 °C, переважно від близько 40 °C до близько 60 °C, від близько 50 °C до близько 55 °C або від близько 80 °C до близько 110 °C,

наприклад близько 90 °С. Розпилювальне сушіння, як правило, здійснюють з температурою на виході від близько 20 °С до близько 100 °С, наприклад від близько 25 °С до близько 30 °С (наприклад, близько 26 °С), від близько 40 °С до близько 50 °С, від близько 50 °С до близько 65 °С, наприклад від близько 56 °С до близько 58 °С.

5 Видалення розчинника або суміші розчинників може потребувати наступної стадії сушіння, такого як сушіння на піддонах, сушіння в псевдозрідженому шарі (наприклад, від близько кімнатної температури до близько 100 °С), сушіння у вакуумі, мікрохвильове сушіння, барабанне сушіння або з використанням двоконусної вакуумної сушарки (наприклад, від близько кімнатної температури до близько 200 °С).

10 В одному варіанті здійснення розпилювальне сушіння являє собою розпилювальне сушіння в псевдозрідженому шарі (FSD). Стадії в FSD можуть включати, наприклад: одержання рідкого розчину, що подається (наприклад, що містить СПОЛУКУ 2 і необов'язково полімер (полімери) і/або поверхнево-активну речовину (речовини), розчинені або суспендовані в розчиннику (розчинниках)); розпилення (наприклад, з використанням форсунки під тиском, ротаційного
15 розпилювача або диска, дволоткової форсунки або інших способів розпилення) розчину, що подається, при подачі в сушильну камеру розпилювальної сушарки, наприклад, що працює в режимі FSD; сушіння розчину, що подається, в сушильній камері нагрітим повітрям або нагрітим газом (наприклад, азотом) з одержанням продукту, де більші частинки продукту відділяються, наприклад випадають в осад, у той час як дрібні частинки переносяться потоком повітря або
20 газу у верхню частину сушильної камери (наприклад, природною конвекцією) і в циклон, і повторне введення (наприклад, у верхню частину сушильної камери або аксіально в середину камери) дрібних частинок в сушильну камеру, де повторно введені дрібні частинки можуть агломеруватися зі знову утвореним продуктом з утворенням агломерованого продукту, при цьому, якщо агломерований продукт досить великий, він буде відділятися, якщо він не є досить
25 великим для відділення, агломерований продукт буде переноситися конвекцією у верхню частину камери і у циклон і повторно вводиться в камеру. Цей процес повторюється доти, поки не утворюється агломерований продукт, який буде досить великим для осадження. Дрібні частинки можна повторно вводити із циклону в сушильну камеру через живильний трубопровід.

У деяких варіантах здійснення замість сушіння розчину, що подається, нагрітим повітрям
30 або нагрітим газом, розчин, що подається, можна отверджувати розпиленням, наприклад, камера знаходиться при кімнатній температурі (наприклад, 21+4 °С) або охолоджується, наприклад для процесу використовують охолоджений газ (наприклад, азот).

FSD може додатково включати збирання агломерованого продукту в першій псевдозріджувальній камері; за яким може йти вивантаження агломерованого продукту з першої псевдозріджувальної камери в другу псевдозріджувальну камеру, у якій може відбуватися процес наступного сушіння.
35

Агломерований продукт (наприклад, який відділяється в сушильній камері) потім може бути перенесений із другої псевдозріджувальної камери в третю псевдозріджувальну камеру, де агломерований продукт охолоджується. Потім агломерований продукт (наприклад, тверда дисперсія аморфної сполуки) може бути додатково оброблений. Наприклад, продукт можна відразу піддати пресуванню. Продукт необов'язково можна змішати з поверхнево-активною речовиною, ексципієнтом або фармацевтично прийнятним носієм, наприклад, до прямого пресування. Продукт необов'язково можна піддати додатковій переробці, наприклад, шляхом подрібнювання, гранулювання, змішування і/або змішування з розплавленим гранулятом,
40 поверхнево-активною речовиною, ексципієнтом і/або фармацевтично прийнятним носієм.

FSD можна здійснювати в комерційній розпилювальній сушарці, яка працює в режимі розпилювального сушіння в псевдозрідженому шарі (режим FSD). FSD можна здійснювати або в режимі відкритого циклу, або в режимі замкненого циклу (наприклад, сушильний газ, наприклад азот, рециркулюється). Приклади придатних розпилювальних сушарок для використання в FSD
50 включають сушарки від Niro (наприклад, PSD-лінія розпилювальних сушарок, вироблених Niro: PHARMASD®, хімічні сушарки або SD-лінії). FSD можна по суті здійснювати в будь-якій розпилювальній сушарці, яка сконфігурована таким чином, щоб забезпечити повторне введення дрібних частинок у сушильну камеру.

Додаткове наступне сушіння, наприклад, у вакуумній сушарці або з псевдозрідженим шаром, або з подвійним конусом або біконічної сушарці, або барабанній сушарці можна здійснити, якщо це необхідно/застосовно, для видалення інших розчинників. У деяких варіантах здійснення здійснюють стадію наступного сушіння.

Для видалення розчинника або суміші розчинників можна застосовувати вакуумне сушіння, розпилювальне сушіння, розпилювальне сушіння в псевдозрідженому шарі, у лотковій сушарці, ліофілізацію, випарювання на роторному випарнику і інші процедури сушіння. Застосування
60

будь-якого із цих способів з використанням відповідних параметрів обробки відповідно до даного розкриття надасть СПОЛУКУ 2 в аморфному стані в кінцевому продукті у вигляді твердої дисперсії. При використанні відповідних умов (наприклад, низькі температури на виході в розпилювальній сушарці, використання розчинників з низькою температурою кипіння, використання нагрітого газу), які приводять до одержання дисперсії, наприклад порошку з бажаними властивостями (наприклад, середній розмір частинок (d_{50}) 40-200 мкм, наприклад 40-150 мкм), об'ємна щільність порошку $>0,2$ г/мл (наприклад, від 0,2 до 0,5 г/мл) або $>0,25$ г/мл, поліпшена плинність порошку (наприклад, низькі когезійні сили, низьке міжчастинкове тертя) і/або сухого порошку з низьким вмістом OVI (органічні леткі домішки), наприклад нижче ICH-меж і/або специфікацій користувача, дисперсію можна безпосередньо спресувати в дозовану форму.

У деяких варіантах здійснення температура на вході знаходиться в межах між близько 50 °C і близько 200 °C, наприклад між близько 60 °C і близько 150 °C, між близько 70 °C і близько 100 °C, між близько 60 °C і близько 95 °C, між близько 65 °C і близько 85 °C, між близько 70 °C і близько 90 °C, між близько 85 °C і близько 95 °C або між близько 70 °C і близько 85 °C.

У деяких варіантах здійснення температура на виході знаходиться в межах між близько кімнатної температури (наприклад, USP кімнатної температури (наприклад, 21+4 °C)) і близько 80 °C, наприклад між близько 25 °C і близько 75 °C, між близько 30 °C і близько 65 °C, між близько 35 °C і близько 70 °C, між близько 40 °C і близько 65 °C, між близько 45 °C і близько 60 °C, між близько 35 °C і близько 45 °C, між близько 35 °C і близько 40 °C або між близько 37 °C і близько 40 °C.

У деяких варіантах здійснення задана температура псевдозріджених шарів (температура для кожного шару вибрана незалежно від температури, вибраної для іншого шару) знаходиться в межах між близько кімнатної температури (наприклад, USP кімнатної температури (наприклад, 21+4 °C)) і близько 100 °C, наприклад між близько 30 °C і близько 95 °C, між близько 40 °C і близько 90 °C, між близько 50 °C і близько 80 °C, між близько 60 °C і близько 85 °C, між близько 65 °C і близько 95 °C або між близько 80 °C і близько 95 °C.

FSD можна здійснити на суміші, що містить СПОЛУКУ 2. Наприклад, FSD можна здійснити на суміші, що містить СПОЛУКУ 2 і один або декілька полімерів і необов'язково одну або декілька поверхнево-активних речовин, і необов'язково один або декілька додаткових ексципієнтів, з одержанням твердої дисперсії аморфної СПОЛУКИ 2, наприклад, яку можна безпосередньо спресувати в пероральну дозовану форму (наприклад, таблетку). Альтернативно, дисперсію можна змішати з одним або декількома ексципієнтами перед пресуванням.

В одному варіанті здійснення спосіб одержання твердої дисперсії СПОЛУКИ 2 включає:

a) утворення суміші СПОЛУКИ 2, одного або декількох полімерів і одного або декількох розчинників; і

b) швидке видалення розчинника (розчинників) з розчину з утворенням твердої аморфної дисперсії, що включає СПОЛУКУ 2 і один або декілька полімерів. Один або декілька полімерів і один або декілька розчинників можуть бути будь-якими з тих, які розкриті в даній заявці.

У деяких варіантах здійснення розчинник видаляють розпилювальним сушінням. У деяких варіантах здійснення тверду дисперсію сушать на лотках з використанням конвекційної лоткової сушарки. У деяких варіантах здійснення тверду дисперсію просівають через сито.

В одному варіанті здійснення СПОЛУКА 2 є кристалічною. В іншому варіанті здійснення СПОЛУКА 2 є аморфною.

Як повинно бути зрозуміло фахівцям у даній галузі, розпилювальне сушіння можна здійснити і часто здійснюють у присутності інертного газу, такого як азот. У деяких варіантах здійснення способи, які включають розпилювальне сушіння, можна здійснити в присутності надкритичної рідини, що включає діоксид вуглецю, або суміші, що включає діоксид вуглецю.

В іншому варіанті здійснення спосіб одержання твердої дисперсії СПОЛУКИ 2 включає:

a) утворення суміші СПОЛУКИ 2, полімеру і розчинника; і

b) розпилювальне сушіння суміші з утворенням твердої дисперсії, що включає СПОЛУКУ 2 і полімер.

Необов'язково, можна здійснити наступне сушіння і/або доочищення мокрої висушеної розпиленням дисперсії до нижче ICH або даних специфікацій для залишкових розчинників.

Ці способи можна використовувати для одержання фармацевтичних композицій, розкритих у даній заявці. Кількості і характеристики компонентів, використовуваних у способах, можуть бути такими, які розкриті в даній заявці.

У деяких варіантах здійснення розчинник включає один або декілька летких розчинників для розчинення або суспендування СПОЛУКИ 2 і полімеру (полімерів). У деяких варіантах

здійснення один або декілька розчинників повністю розчиняють СПОЛУКУ 2 і полімер (полімери).

У деяких варіантах здійснення один або декілька розчинників являють собою леткі розчинники (наприклад, метиленхлорид, ацетон, метанол, етанол, хлороформ, тетрагідрофуран (THF) або їх суміш). Приклади придатних летких розчинників включають такі, які розчиняють або суспендують терапевтично активну сполуку або як такі, або в комбінації з іншим співрозчинником. У деяких варіантах здійснення розчинник (розчинники) повністю розчиняє терапевтично активну сполуку. У деяких варіантах здійснення розчинник являє собою ацетон. У деяких варіантах здійснення розчинник являє собою метанол.

У деяких варіантах здійснення розчинник являє собою нелеткий розчинник (наприклад, органічні кислоти, такі як льодяна оцтова кислота, диметилсульфоксид (DMSO), диметилформамід (DMF) або вода). У деяких варіантах здійснення нелеткий розчинник являє собою компонент у системі розчинника. Наприклад, нелеткий розчинник присутній як компонент в розчиннику у кількості від близько 1 % мас./мас. до близько 20 % мас./мас. (наприклад, від близько 3 % мас./мас. до близько 15 % мас./мас., від близько 4 % мас./мас. до близько 12 % мас./мас. або від близько 5 % мас./мас. до близько 10 % мас./мас.).

У деяких варіантах здійснення розчинник являє собою суміш розчинників. Наприклад, розчинник може включати від близько 0 % до близько 30 % ацетону і від близько 70 % до близько 100 % метанолу, або розчинник може включати від близько 0 % до близько 40 % ацетону і від близько 60 % до близько 100 % метанолу. Інші приклади відношення метанолу до ацетону включають 80:20, 75:25, 70:30, 60:40, 55:45 і 50:50.

У деяких варіантах здійснення розчинник являє собою комбінацію розчинників, яка включає щонайменше один нелеткий розчинник. Наприклад, розчинник являє собою комбінацію компонентів, яка включає як леткий розчинник, так і нелеткий розчинник. У деяких варіантах здійснення система розчинника являє собою комбінацію леткого розчинника або комбінації розчинників, таких як метанол і ацетон, з нелетким розчинником, таким як льодяна оцтова кислота. Наприклад, система розчинника включає від близько 40 % до близько 80 % метанолу, від близько 20 % до близько 35 % ацетону і від близько 1 % до близько 15 % льодяної оцтової кислоти (наприклад, від близько 50 % до близько 70 % метанолу, від близько 25 % до близько 30 % ацетону і від близько 3 % до близько 12 % льодяної оцтової кислоти).

У деяких варіантах здійснення система розчинника являє собою комбінацію леткого розчинника або комбінації розчинників, таких як метанол і ацетон, з нелетким розчинником, таким як вода. Наприклад, система розчинника включає від близько 40 % до близько 80 % метанолу, від близько 20 % до близько 35 % ацетону і від близько 0,1 % до близько 15 % води (наприклад, від близько 50 % до близько 70 % метанолу, від близько 25 % до близько 30 % ацетону і від близько 1 % до близько 5 % води).

У деяких варіантах здійснення фармацевтичні композиції твердої дисперсії можна одержати способом, описаним у даній заявці. Наприклад, тверда дисперсія включає: (а) СПОЛУКУ 2 і (b) один або декілька полімерів і необов'язково одну або декілька поверхнево-активних речовин, і необов'язково один або декілька додаткових ексципієнтів.

А. Фармацевтичні композиції, які містять тверді дисперсії СПОЛУКИ 2

У деяких варіантах здійснення в даній заявці представлені фармацевтичні композиції, які включають: (а) тверду дисперсію, що включає СПОЛУКУ 2 і полімер; і (b) один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв. Приклади фармацевтично прийнятних носіїв включають наповнювачі, розпушувачі, змочувальні агенти, речовини, що сприяють ковзанню, і мастильні речовини.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичні композиції можна перорально вводити в будь-якій перорально прийнятній дозованій формі, включаючи, але не обмежуючись цим, капсули, таблетки, емульсії і водні суспензії, дисперсії і розчини.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція являє собою таблетку.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція включає одержану прямим пресуванням дозовану форму СПОЛУКИ 2.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція також включає наповнювач. Наповнювач може являти собою, наприклад, мікрокристалічну целюлозу, лактозу, маніт, етилцелюлозу, сорбіт, крохмаль, сахарозу, фосфат кальцію, порошкоподібну целюлозу, кремнійвмісну мікрокристалічну целюлозу, ізомальт або їх суміші. У деяких варіантах здійснення наповнювач являє собою мікрокристалічну целюлозу.

У деяких варіантах здійснення наповнювач присутній у фармацевтичній композиції в кількості між близько 10 % мас./мас. і 50 % мас./мас. (наприклад, між близько 15 % мас./мас. і близько 45 % мас./мас.; між близько 20 % мас./мас. і близько 40 % мас./мас.; між близько 25 %

мас./мас. і близько 35 % мас./мас. або між близько 28 % мас./мас. і близько 32 % мас./мас.). У деяких варіантах здійснення наповнювач присутній у фармацевтичній композиції в кількості від близько 20 % мас./мас. до близько 35 % мас./мас., наприклад від близько 25 % мас./мас. до близько 34 % мас./мас. або від близько 26 % мас./мас. до близько 33 % мас./мас., або від

5 близько 27 % мас./мас. до близько 32 % мас./мас., наприклад близько 28 % мас./мас., близько 28,5 % мас./мас., близько 29 % мас./мас., близько 29,5 % мас./мас., близько 30 % мас./мас., близько 30,5 % мас./мас., близько 31 % мас./мас. або близько 31,5 % мас./мас. У деяких варіантах здійснення наповнювач присутній у фармацевтичній композиції в кількості близько 29 % мас./мас., близько 29,1 % мас./мас., близько 29,2 % мас./мас., близько 29,3 % мас./мас.,

10 близько 29,4 % мас./мас., близько 29,5 % мас./мас., близько 29,6 % мас./мас., близько 29,7 % мас./мас., близько 29,8 % мас./мас., близько 29,9 % мас./мас. або близько 30 % мас./мас. У деяких варіантах здійснення наповнювач присутній у фармацевтичній композиції в кількості між близько 25 % мас./мас. і близько 35 % мас./мас. У деяких варіантах здійснення наповнювач присутній у фармацевтичній композиції в кількості близько 29,5 % мас./мас.

15 У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція також включає розпушувач. Розпушувач може являти собою, наприклад, колоїдний діоксид кремнію, порошкоподібну целюлозу, силікат кальцію, кросповідон, альгінат кальцію, метилцелюлозу, хітозан, карбоксиметилцелюлозу, натрію кроскармелозу, карбоксиметилкрохмаль, альгінат натрію, натрію крохмальгліколят, прежелатинізований крохмаль або їх суміші. У деяких варіантах

20 здійснення розпушувач являє собою натрію кроскармелозу.

У деяких варіантах здійснення розпушувач присутній у фармацевтичній композиції в кількості між близько 1 % мас./мас. і 15 % мас./мас. (наприклад, між близько 3 % мас./мас. і близько 12 % мас./мас.; між близько 4 % мас./мас. і близько 10 % мас./мас.; між близько 5 % мас./мас. і близько 7 % мас./мас. або між близько 6 % мас./мас. і близько 7 % мас./мас.). У

25 деяких варіантах здійснення розпушувач присутній у фармацевтичній композиції в кількості близько 3 % мас./мас., близько 3,5 % мас./мас., близько 4 % мас./мас., близько 4,5 % мас./мас., близько 5 % мас./мас., близько 5,5 % мас./мас., близько 6 % мас./мас. або близько 6,5 % мас./мас., близько 7 % мас./мас., близько 7,5 % мас./мас., близько 8 % мас./мас., близько 8,5 % мас./мас., близько 9 % мас./мас., близько 9,5 % мас./мас. або близько 10 % мас./мас. У деяких

30 варіантах здійснення розпушувач присутній у фармацевтичній композиції в кількості між близько 5 % мас./мас. і близько 7 % мас./мас. У деяких варіантах здійснення розпушувач присутній у фармацевтичній композиції в кількості близько 6 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція також включає змочувальний агент. Змочувальний агент може являти собою, наприклад, лаурилсульфат натрію, додецилсульфат натрію, полісорбати (такі як Tween 20 і Tween 80), поллоксамери (такі як Поллоксамер 335 і Поллоксамер 407), гліцерилмоноолеат або їх суміші. У деяких варіантах здійснення змочувальний агент являє собою лаурилсульфат натрію.

У деяких варіантах здійснення змочувальний агент присутній у фармацевтичній композиції в кількості між близько 0,1 % мас./мас. і 2 % мас./мас. (наприклад, між близько 0,5 % мас./мас. і

40 близько 2 % мас./мас.; між близько 0,5 % мас./мас. і близько 1,5 % мас./мас. або між близько 1 % мас./мас. і близько 1,5 % мас./мас.). У деяких варіантах здійснення змочувальний агент присутній у фармацевтичній композиції в кількості близько 0,1 % мас./мас., близько 0,2 % мас./мас., близько 0,3 % мас./мас., близько 0,4 % мас./мас., близько 0,5 % мас./мас., близько 0,6 % мас./мас., близько 0,7 % мас./мас. або близько 0,8 % мас./мас., близько 0,9 % мас./мас.,

45 близько 1 % мас./мас., близько 1,1 % мас./мас., близько 1,2 % мас./мас., близько 1,3 % мас./мас., близько 1,4 % мас./мас., близько 1,5 % мас./мас., близько 1,6 % мас./мас., близько 1,7 % мас./мас., близько 1,8 % мас./мас., близько 1,9 % мас./мас. або близько 2 % мас./мас. У деяких варіантах здійснення змочувальний агент присутній у фармацевтичній композиції в кількості між близько 0,5 % мас./мас. і близько 1,5 % мас./мас. У деяких варіантах здійснення змочувальний агент присутній у фармацевтичній композиції в кількості близько 1 % мас./мас.

50

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція також включає речовину, що сприяє ковзанню. Речовина, що сприяє ковзанню, може являти собою, наприклад, діоксид кремнію, колоїдний діоксид кремнію, триосновний фосфат кальцію, стеарат магнію, трисилікат магнію, порошкоподібну целюлозу, тальк, крохмаль і їх суміші. У деяких варіантах здійснення

55 речовина, що сприяє ковзанню, являє собою колоїдний діоксид кремнію.

У деяких варіантах здійснення речовина, що сприяє ковзанню, присутня у фармацевтичній композиції в кількості між близько 0,1 % мас./мас. і 5 % мас./мас. (наприклад, між близько 1 % мас./мас. і близько 4 % мас./мас.; між близько 1 % мас./мас. і близько 3 % мас./мас. або між близько 1,5 % мас./мас. і близько 2,5 % мас./мас.). У деяких варіантах здійснення речовина, що

60 сприяє ковзанню, присутня у фармацевтичній композиції в кількості близько 0,5 % мас./мас.,

близько 1 % мас./мас., близько 1,5 % мас./мас., близько 2 % мас./мас., близько 2,5 % мас./мас.,
 близько 3 % мас./мас., близько 3,5 % мас./мас. або близько 4 % мас./мас., близько 4,5 %
 мас./мас. або близько 5 % мас./мас. У деяких варіантах здійснення речовина, що сприяє
 ковзанню, присутня у фармацевтичній композиції в кількості близько 1,1 % мас./мас., близько
 5 1,2 % мас./мас., близько 1,3 % мас./мас., близько 1,4 % мас./мас., близько 1,5 % мас./мас.,
 близько 1,6 % мас./мас., близько 1,7 % мас./мас., близько 1,8 % мас./мас., близько 1,9 %
 мас./мас., близько 2 % мас./мас., 2,1 % мас./мас., близько 2,2 % мас./мас., близько 2,3 %
 мас./мас., близько 2,4 % мас./мас., близько 2,5 % мас./мас., близько 2,6 % мас./мас., близько
 10 2,7 % мас./мас., близько 2,8 % мас./мас., близько 2,9 % мас./мас. або близько 3 % мас./мас. У
 деяких варіантах здійснення речовина, що сприяє ковзанню, присутня у фармацевтичній
 композиції в кількості між близько 1 % мас./мас. і близько 3 % мас./мас. У деяких варіантах
 здійснення речовина, що сприяє ковзанню, присутня у фармацевтичній композиції в кількості
 близько 2 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція також включає мастильну
 15 речовину. Мастильна речовина може являти собою, наприклад, стеарат магнію, тальк,
 стеарилфумарат натрію, гліцерилбегенат, гідровану рослинну олію, стеарат цинку, стеарат
 кальцію, стеарат сахарози, полівініловий спирт, лаурилсульфат магнію або їх суміші. У деяких
 варіантах здійснення мастильна речовина являє собою стеарат магнію.

У деяких варіантах здійснення мастильна речовина присутня у фармацевтичній композиції в
 20 кількості між близько 0,1 % мас./мас. і 5 % мас./мас. (наприклад, між близько 1 % мас./мас. і
 близько 4 % мас./мас.; між близько 1 % мас./мас. і близько 3 % мас./мас. або між близько 1 %
 мас./мас. і близько 2 % мас./мас.). У деяких варіантах здійснення мастильна речовина присутня
 у фармацевтичній композиції в кількості близько 0,5 % мас./мас., близько 1 % мас./мас., близько
 25 1,5 % мас./мас., близько 2 % мас./мас., близько 2,5 % мас./мас., близько 3 % мас./мас., близько
 3,5 % мас./мас. або близько 4 % мас./мас., близько 4,5 % мас./мас. або близько 5 % мас./мас. У
 деяких варіантах здійснення мастильна речовина присутня у фармацевтичній композиції в
 кількості близько 0,1 % мас./мас., близько 0,2 % мас./мас., близько 0,3 % мас./мас., близько
 0,4 % мас./мас., близько 0,5 % мас./мас., близько 0,6 % мас./мас., близько 0,7 % мас./мас.,
 близько 0,8 % мас./мас., близько 0,9 % мас./мас., близько 1 % мас./мас., близько 1,1 %
 30 мас./мас., близько 1,2 % мас./мас., близько 1,3 % мас./мас., близько 1,4 % мас./мас., близько
 1,5 % мас./мас., близько 1,6 % мас./мас., близько 1,7 % мас./мас., близько 1,8 % мас./мас.,
 близько 1,9 % мас./мас., близько 2 % мас./мас., 2,1 % мас./мас., близько 2,2 % мас./мас.,
 близько 2,3 % мас./мас., близько 2,4 % мас./мас. або близько 2,5 % мас./мас. У деяких
 варіантах здійснення мастильна речовина присутня у фармацевтичній композиції в кількості між
 35 близько 0,5 % мас./мас. і близько 2,5 % мас./мас. У деяких варіантах здійснення мастильна
 речовина присутня у фармацевтичній композиції в кількості близько 1,5 % мас./мас.

У деяких варіантах здійснення тверда дисперсія становить близько 25-85 % мас. від
 загальної маси фармацевтичної композиції. У деяких варіантах здійснення тверда дисперсія
 становить від близько 50 % до близько 70 % мас. від загальної маси фармацевтичної
 40 композиції.

У деяких варіантах здійснення СПОЛУКА 2 становить близько 15-45 % від загальної маси
 фармацевтичної композиції, і один або декілька полімерів становлять близько 15-45 % від
 загальної маси фармацевтичної композиції.

У деяких варіантах здійснення СПОЛУКА 2 становить близько 20 % мас./мас.
 45 фармацевтичної композиції, один або декілька полімерів становлять близько 40 % мас./мас.
 фармацевтичної композиції.

У деяких варіантах здійснення СПОЛУКА 2 становить близько 25 % мас./мас.
 фармацевтичної композиції, один або декілька полімерів становлять близько 35 % мас./мас.
 фармацевтичної композиції.

У деяких варіантах здійснення СПОЛУКА 2 становить близько 30 % мас./мас.
 50 фармацевтичної композиції, один або декілька полімерів становлять близько 30 % мас./мас.
 фармацевтичної композиції.

У деяких варіантах здійснення СПОЛУКА 2 становить близько 35 % мас./мас.
 фармацевтичної композиції, один або декілька полімерів становлять близько 25 % мас./мас.
 55 фармацевтичної композиції.

У деяких варіантах здійснення тверда дисперсія становить від близько 50 % мас./мас. до
 близько 70 % мас./мас. фармацевтичної композиції, наповнювач становить від близько 25 %
 мас./мас. до близько 35 % мас./мас. фармацевтичної композиції, розпушувач становить від
 близько 5 % мас./мас. до близько 7 % мас./мас. фармацевтичної композиції, змочувальний
 60 агент становить від близько 0,5 % мас./мас. до близько 1,5 % мас./мас. фармацевтичної

композиції, речовина, що сприяє ковзанню, становить від близько 1 % мас./мас. до близько 3 % мас./мас. фармацевтичної композиції, мастильна речовина становить від близько 0,5 % мас./мас. до близько 2,5 % мас./мас. фармацевтичної композиції, таким чином, одержуючи в загальній сумі 100 % мас. композиції.

5 У деяких варіантах здійснення тверда дисперсія становить близько 60 % мас./мас. фармацевтичної композиції, наповнювач становить близько 29,5 % мас./мас. фармацевтичної композиції, розпушувач становить близько 6 % мас./мас. фармацевтичної композиції, змочувальний агент становить близько 1 % мас./мас. фармацевтичної композиції, речовина, що сприяє ковзанню, становить близько 2 % мас./мас. фармацевтичної композиції, мастильна речовина становить близько 1,5 % мас./мас. фармацевтичної композиції.

10 У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція включає від близько 25 % мас./мас. до близько 35 % мас./мас. СПОЛУКИ 2, від близько 25 % мас./мас. до близько 35 % мас./мас. ацетату сукцинату гіпромелози (HPMCAS), від близько 25 % мас./мас. до близько 35 % мас./мас. мікрокристалічної целюлози, від близько 5 % мас./мас. до близько 7 % мас./мас. натрію кроскармелози, від близько 0,5 % мас./мас. до близько 1,5 % мас./мас. лаурилсульфату натрію, від близько 1 % мас./мас. до близько 3 % мас./мас. колоїдного діоксиду кремнію і від близько 0,5 % мас./мас. до близько 2,5 % мас./мас. стеарату магнію, таким чином, одержуючи в загальній сумі 100 % мас. композиції.

20 У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція включає близько 30 % мас./мас. СПОЛУКИ 2, близько 30 % мас./мас. ацетату сукцинату гіпромелози (HPMCAS), близько 29,5 % мас./мас. мікрокристалічної целюлози, близько 6 % мас./мас. натрію кроскармелози, близько 1 % мас./мас. лаурилсульфату натрію, близько 2 % мас./мас. колоїдного діоксиду кремнію і близько 1,5 % мас./мас. стеарату магнію.

25 У деяких варіантах здійснення тверду дисперсію, наповнювач, розпушувач, змочувальний агент, речовину, що сприяє ковзанню, і мастильну речовину додають інтрагранулярно. У деяких варіантах здійснення додаткову кількість наповнювача, розпушувача, речовини, що сприяє ковзанню, і мастильної речовини додають екстрагранулярно.

30 У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція включає наступні інтрагранулярно додані компоненти: тверда дисперсія становить від близько 50 % мас./мас. до близько 70 % мас./мас. фармацевтичної композиції, наповнювач становить від близько 18 % мас./мас. до близько 26 % мас./мас. фармацевтичної композиції, розпушувач становить від близько 2 % мас./мас. до близько 6 % мас./мас. фармацевтичної композиції, змочувальний агент становить від близько 0,5 % мас./мас. до близько 1,5 % мас./мас. фармацевтичної композиції, речовина, що сприяє ковзанню, становить від близько 0,5 % мас./мас. до близько 1,5 % мас./мас. фармацевтичної композиції і мастильна речовина становить від близько 0,25 % мас./мас. до близько 1 % мас./мас. фармацевтичної композиції.

35 У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція включає наступні екстрагранулярно додані компоненти: додаткова кількість наповнювача становить від близько 4 % мас./мас. до близько 12 % мас./мас. фармацевтичної композиції, додаткова кількість розпушувача становить від близько 1 % мас./мас. до близько 3 % мас./мас. фармацевтичної композиції, додаткова кількість речовини, що сприяє ковзанню, становить від близько 0,5 % мас./мас. до близько 1,5 % мас./мас. фармацевтичної композиції і додаткова кількість мастильної речовини становить від близько 0,5 % мас./мас. до близько 1,5 % мас./мас. фармацевтичної композиції, і вони додані екстрагранулярно.

45 У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція включає наступні інтрагранулярно додані компоненти: тверда дисперсія становить близько 60 % мас./мас. фармацевтичної композиції, наповнювач становить близько 21,5 % мас./мас. фармацевтичної композиції, розпушувач становить близько 4 % мас./мас. фармацевтичної композиції, змочувальний агент становить близько 1 % мас./мас. фармацевтичної композиції, речовина, що сприяє ковзанню, становить близько 1 % мас./мас. фармацевтичної композиції, і мастильна речовина становить близько 0,5 % мас./мас. фармацевтичної композиції.

50 У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція включає наступні екстрагранулярно додані компоненти: додаткова кількість наповнювача становить близько 8 % мас./мас. фармацевтичної композиції, додаткова кількість розпушувача становить близько 2 % мас./мас. фармацевтичної композиції, додаткова кількість речовини, що сприяє ковзанню, становить близько 1 % мас./мас. фармацевтичної композиції, і додаткова кількість мастильної речовини становить близько 1 % мас./мас. фармацевтичної композиції, і вони додані екстрагранулярно.

60 У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція включає наступні інтрагранулярно додані компоненти: тверда дисперсія, що включає СПОЛУКУ 2 і ацетат

сукцинат гіпромелози (HPMCAS), становить від близько 50 % мас./мас. до близько 70 % мас./мас. фармацевтичної композиції, мікрокристалічна целюлоза становить від близько 18 % мас./мас. до близько 26 % мас./мас. фармацевтичної композиції, натрію кроскармелоза становить від близько 2 % мас./мас. до близько 6 % мас./мас. фармацевтичної композиції, лаурилсульфат натрію становить від близько 0,5 % мас./мас. до близько 1,5 % мас./мас. фармацевтичної композиції, колоїдний діоксид кремнію становить від близько 0,5 % мас./мас. до близько 1,5 % мас./мас. фармацевтичної композиції і стеарат магнію становить від близько 0,25 % мас./мас. до близько 1 % мас./мас. фармацевтичної композиції.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція включає наступні екстрагранулярно додані компоненти: додаткова кількість мікрокристалічної целюлози становить від близько 4 % мас./мас. до близько 12 % мас./мас. фармацевтичної композиції, додаткова кількість натрію кроскармелози становить від близько 1 % мас./мас. до близько 3 % мас./мас. фармацевтичної композиції, додаткова кількість колоїдного діоксиду кремнію становить від близько 0,5 % мас./мас. до близько 1,5 % мас./мас. фармацевтичної композиції і додаткова кількість стеарату магнію становить від близько 0,5 % мас./мас. до близько 1,5 % мас./мас. фармацевтичної композиції, і вони додані екстрагранулярно.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція включає наступні інтрагранулярно додані компоненти: тверда дисперсія, що включає СПОЛУКУ 2 і ацетат сукцинат гіпромелози (HPMCAS), становить близько 60 % мас./мас. фармацевтичної композиції, мікрокристалічна целюлоза становить близько 21,5 % мас./мас. фармацевтичної композиції, натрію кроскармелоза становить близько 4 % мас./мас. фармацевтичної композиції, лаурилсульфат натрію становить близько 1 % мас./мас. фармацевтичної композиції, колоїдний діоксид кремнію становить близько 1 % мас./мас. фармацевтичної композиції і стеарат магнію становить близько 0,5 % мас./мас. фармацевтичної композиції.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція включає наступні екстрагранулярно додані компоненти: додаткова кількість мікрокристалічної целюлози становить близько 8 % мас./мас. фармацевтичної композиції, додаткова кількість натрію кроскармелози становить близько 2 % мас./мас. фармацевтичної композиції, додаткова кількість колоїдного діоксиду кремнію становить близько 1 % мас./мас. фармацевтичної композиції і додаткова кількість стеарату магнію становить близько 1 % мас./мас. фармацевтичної композиції, і вони додані екстрагранулярно.

Способи застосування

У деяких варіантах здійснення інгібіторна активність СПОЛУКИ 2 проти IDH1 мутантів (наприклад, IDH1 R132H, IDH1 R132C, IDH1 R132L, IDH1 R132V, IDH1 R132S або IDH1 R132GF) може бути випробувана способами, описаними в Прикладі А публікації PCT № WO 2013/107291 і публікації США № AES 2013/0190249, включених у дану заявку за допомогою посилання у всій їх повноті, або аналогічними способами.

В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування гематологічних злоякісних пухлин шляхом введення суб'єкту комбінації інгібітору мутантного IDH1 і деметилуючого ДНК засобу. В одному варіанті здійснення гематологічне злоякісне захворювання являє собою прогресуюче гематологічне злоякісне захворювання.

В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування солідних пухлин шляхом введення суб'єкту комбінації інгібітору мутантного IDH1 і деметилуючого ДНК засобу.

В одному варіанті здійснення інгібітор мутантного IDH1 являє собою СПОЛУКУ 2.

В одному варіанті здійснення деметилуючий ДНК засіб являє собою азацитидин.

В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування гематологічних злоякісних пухлин, таких як гострий мієлогенний лейкоз (AML), мієлодиспластичний синдром (MDS), мієлопроліферативні пухлини (MPN), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), В-клітинні гострі лімфобластні лейкози (B-ALL) або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома), кожна з яких характеризується присутністю мутантного алеля IDH1, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості СПОЛУКИ 2 і азацитидину. В одному варіанті здійснення гематологічне злоякісне захворювання являє собою прогресуюче гематологічне злоякісне захворювання.

В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування гематологічних злоякісних пухлин, таких як гострий мієлогенний лейкоз (AML), мієлодиспластичний синдром (MDS), мієлопроліферативні пухлини (MPN), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), В-клітинні гострі лімфобластні лейкози (B-ALL) або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома), кожна з яких характеризується присутністю мутантного алеля IDH1, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості СПОЛУКИ 2 або її твердої суспензії і азацитидину. В

одному варіанті здійснення гематологічне злоякісне захворювання являє собою прогресуюче гематологічне злоякісне захворювання.

В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування гематологічних злоякісних пухлин, таких як гострий мієлогенний лейкоз (AML), мієлодиспластичний синдром (MDS), мієлопроліферативні пухлини (MPN), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), В-клітинні гострі лімфобластні лейкози (B-ALL) або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома), кожна з яких характеризується присутністю мутантного алеля IDH1, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості однієї кристалічної форми СПОЛУКИ 2 і азацитидину. В одному варіанті здійснення одна кристалічна форма СПОЛУКИ 2 має чистоту, що дорівнює будь-якому значенню в межах від 90 % до 100 %. В одному варіанті здійснення гематологічне злоякісне захворювання являє собою прогресуюче гематологічне злоякісне захворювання.

В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування гематологічних злоякісних пухлин, таких як гострий мієлогенний лейкоз (AML), мієлодиспластичний синдром (MDS), мієлопроліферативні пухлини (MPN), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), В-клітинні гострі лімфобластні лейкози (B-ALL) або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома), кожна з яких характеризується присутністю мутантного алеля IDH1, який включає введення суб'єкту фармацевтичної композиції, що включає терапевтично ефективну кількість СПОЛУКИ 2 і азацитидину. В одному варіанті здійснення гематологічне злоякісне захворювання являє собою прогресуюче гематологічне злоякісне захворювання.

В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування гематологічних злоякісних пухлин, таких як гострий мієлогенний лейкоз (AML), мієлодиспластичний синдром (MDS), мієлопроліферативні пухлини (MPN), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), В-клітинні гострі лімфобластні лейкози (B-ALL) або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома), кожна з яких характеризується присутністю мутантного алеля IDH1, який включає введення суб'єкту фармацевтичної композиції, що включає терапевтично ефективну кількість однієї кристалічної форми СПОЛУКИ 2 і азацитидину. В одному варіанті здійснення одна кристалічна форма СПОЛУКИ 2 має чистоту, що дорівнює будь-якому значенню в межах від 90 % до 100 %. В одному варіанті здійснення гематологічне злоякісне захворювання являє собою прогресуюче гематологічне злоякісне захворювання.

В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування солідної пухлини, такої як гліома, меланома, хондросаркома, холангіокарцинома, саркома або недрібноклітинний рак легені, кожна з яких характеризується присутністю мутантного алеля IDH1, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості СПОЛУКИ 2 або її кристалічної форми і азацитидину.

В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування солідної пухлини, такої як гліома, меланома, хондросаркома, холангіокарцинома, саркома або недрібноклітинний рак легені, кожна з яких характеризується присутністю мутантного алеля IDH1, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості СПОЛУКИ 2 і азацитидину.

В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування солідної пухлини, такої як гліома, меланома, хондросаркома, холангіокарцинома (включаючи внутрішньопечінкову холангіокарциному (IHCC)), рак передміхурової залози, рак товстої кишки або недрібноклітинний рак легені (NSCLC), кожна з яких характеризується присутністю мутантного алеля IDH1, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості СПОЛУКИ 2 або її твердої суспензії і азацитидину.

В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування солідної пухлини, такої як гліома, меланома, хондросаркома, холангіокарцинома (включаючи внутрішньопечінкову холангіокарциному (IHCC)), рак передміхурової залози, рак товстої кишки або недрібноклітинний рак легені (NSCLC), кожна з яких характеризується присутністю мутантного алеля IDH1, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості однієї кристалічної форми СПОЛУКИ 2 і азацитидину. В одному варіанті здійснення одна кристалічна форма СПОЛУКИ 2 має чистоту, що дорівнює будь-якому значенню в межах від 90 % до 100 %.

В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування солідної пухлини, такої як гліома, меланома, хондросаркома, холангіокарцинома (включаючи внутрішньопечінкову холангіокарциному (IHCC)), рак передміхурової залози, рак товстої кишки або недрібноклітинний рак легені (NSCLC), кожна з яких характеризується присутністю мутантного алеля IDH1, який включає введення суб'єкту фармацевтичної композиції, що включає терапевтично ефективну кількість СПОЛУКИ 2 і азацитидину.

В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування солідної пухлини, такої як гліома, меланома, хондросаркома, холангіокарцинома (включаючи внутрішньопечінкову холангіокарциному (IHCC)), рак передміхурової залози, рак товстої кишки або недрібноклітинний рак легені (NSCLC), кожна з яких характеризується присутністю

5 мутантного алеля IDH1, який включає введення суб'єкту фармацевтичної композиції, що включає терапевтично ефективну кількість однієї кристалічної форми СПОЛУКИ 2 і азацитидину. В одному варіанті здійснення одна кристалічна форма СПОЛУКИ 2 має чистоту, що дорівнює будь-якому значенню в межах від 90 % до 100 %.

В одному варіанті здійснення злоякісне захворювання, що підлягає лікуванню,

10 характеризується мутантним алелем IDH1, де IDH1 мутація приводить до нової здатності ферменту каталізувати NAPH-залежне відновлення α -кетоглутарату в R(-)-2-гідроксиглутарат у пацієнта. В одному аспекті цього варіанта здійснення мутантний IDH1 має R132X мутацію. В одному аспекті цього варіанта здійснення R132X мутація вибрана з R132H, R132C, R132L, R132V, R132S і R132G. В іншому аспекті R132X мутація являє собою R132H або R132C. Ще в

15 одному аспекті R132X мутація являє собою R132H.

Злоякісне захворювання можна аналізувати шляхом секвенування зразків клітин для визначення присутності і специфічної природи (наприклад, зміненої амінокислоти, що присутня в) мутації в положенні амінокислоти 132 IDH1.

Не будучи зв'язаними теорією, автори даного винаходу виявили, що мутантні алелі IDH1, де

20 IDH1 мутація приводить до нової здатності ферменту каталізувати NAPH-залежне відновлення кетоглутарату в R(-)-2-гідроксиглутарат, і, зокрема, R132H мутації IDH1 характеризують різновиди всіх типів раку, незалежно від їх клітинної природи або локалізації в організмі. Таким чином, сполуки, композиції і способи, представлені в даній заявці, є корисними для лікування гематологічного злоякісного захворювання, включаючи прогресуюче гематологічне злоякісне

25 захворювання, таке як гострий мієлогенний лейкоз (AML), мієлодиспластичний синдром (MDS), мієлопроліферативні пухлини (MPN), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), В-клітинні гострі лімфобластні лейкози (B-ALL) або лімфома (наприклад, Т-клітинна лімфома), кожне з яких характеризується присутністю мутантного алеля IDH1, що надає таку активність, і, зокрема, IDH1 R132H або R132C мутацією. В іншому аспекті, сполуки і способи, описані в даній

30 заявці, є корисними для лікування солідної пухлини, такої як гліома, меланома, хондросаркома, холангіокарцинома (включаючи внутрішньопечінкову холангіокарциному (IHCC)), рак передміхурової залози, рак товстої кишки, кожна з яких характеризується присутністю мутантного алеля IDH1, що надає таку активність, і, зокрема, IDH1 R132H або R132C мутацією.

В одному варіанті здійснення злоякісне захворювання являє собою пухлину, де щонайменше 30, 40, 50, 60, 70, 80 або 90 % пухлинних клітин несуть IDH1 мутацію і, зокрема, IDH1 R132H або R132C мутацію, під час діагностики або лікування.

35

В одному варіанті здійснення ефективність лікування злоякісного захворювання контролюється шляхом вимірювання рівнів 2HG у суб'єкта. Звичайно рівні 2HG вимірюють до початку лікування, при цьому підвищений рівень вимагає застосування СПОЛУКИ 2. Як тільки

40 підвищені рівні встановлені, рівень 2HG визначають у ході і/або після припинення лікування для встановлення ефективності. У деяких варіантах здійснення рівень 2HG визначають тільки в ході і/або після припинення лікування. Зниження рівня 2HG у ході лікування і після лікування свідчить про ефективність. Аналогічним чином, визначення того, що рівні 2HG не підвищуються протягом або після лікування, також свідчить про ефективність. Як правило, вимірювання 2HG використовують разом з іншими добре відомими визначеннями ефективності лікування

45 злоякісних новоутворень, такими як зменшення кількості і розміру пухлин і/або інших уражень, пов'язаних з раком, поліпшення загального стану здоров'я суб'єкта і зміни інших біомаркерів, які пов'язані з ефективністю лікування злоякісних захворювань.

2HG може бути виявлений у зразку способами, описаними в публікації PCT № WO

50 2011/050210 і публікації США № US2012/0121515, включених у дану заявку за допомогою посилання у всій їх повноті, або аналогічними способами. В ілюстративному способі 2HG може бути виявлений у зразку методом PX/MC. Зразок змішують 80:20 з метанолом і центрифугують при 3000 об./хв. протягом 20 хвилин при 4 градусах Цельсія. Одержаний супернатант можна збирати і зберігати при 80 градусах Цельсія до РХМС/МС для оцінки рівнів 2-гідроксиглутарату.

55 Можна використовувати різні способи розділення рідинною хроматографією (PX). Кожний метод може бути зв'язаний негативною електророзпилювальною іонізацією (AES, 3,0 кВ) з потрійними квадрупольними мас-спектрометрами, що працюють у режимі моніторингу множинних реакцій (MRM), із МС-параметрами, оптимізованими на стандартних розчинах метаболіту, що вводяться. Метаболіти можна розділити хроматографією з оберненою фазою з використанням

60 10 мМ трибутиламіну як агента для утворення пари іонів у водній рухомій фазі відповідно до

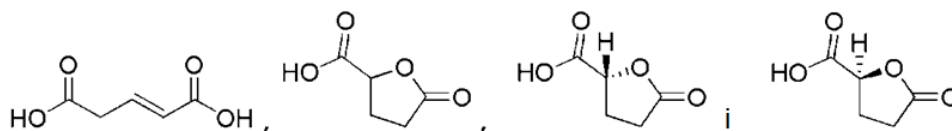
варіанта раніше описаного методу (Luo et al., J. Chromatogr A 1147, 153, 64, 2007). Один спосіб дозволяє розділяти ТСА-метаболіти: $t=0$, 50 % В; $t=5$, 95 % В; $t=7$, 95 % В; $t=8$, 0 % В, де В належить до органічної рухомої фази 100 % метанолу. Інший спосіб специфічний для 2-гідроксиглутарату зі швидким лінійним градієнтом від 50 % до 95 % В (буфери визначені вище) протягом 5 хвилин. Як колонку можна використовувати Synergi Hydro RP, 100×2 мм, розмір частинок 2,1 мкм (Phenomenex), як описано вище. Метаболіти можна кількісно оцінити шляхом порівняння площ піків із чистими стандартами метаболітів при відомій концентрації. Дослідження потоку метаболіту з ^{13}C -глутаміну можна здійснити, як описано, наприклад, в Munger et al. Nat. Biotechnol. 26, 1179 86, 2008.

В одному варіанті здійснення 2HG безпосередньо оцінюють.

В іншому варіанті здійснення оцінюють похідне 2HG, утворене в процесі здійснення аналітичного методу. Як приклад, таке похідне може являти собою похідне, утворене в МС-аналізі. Похідні можуть включати аддукт солі, наприклад Na аддукт, варіант гідратації або варіант гідратації, який також є аддуктом солі, наприклад аддукт Na, наприклад, одержаний в аналізі МС.

В іншому варіанті здійснення оцінюють метаболічне похідне 2HG. Приклади включають види, які накопичуються або підвищуються або зменшуються в результаті присутності 2HG, такі як глутарат або глутамат, які будуть співвідноситися з 2HG, наприклад R-2HG.

Ілюстративні похідні 2HG включають дегідратовані похідні, такі як сполуки, представлені нижче, або їх аддукт солі:



Відомо, що 2HG накопичується при спадковому метаболічному розладі 2-гідроксиглутарової ацидурії. Це захворювання викликане дефіцитом ферменту 2-гідроксиглутаратдегідрогенази, який перетворює 2HG в α -KG (Struys E. A. et al. Am. J. Hum. Genet. 76, 358-60 (2005)). У пацієнтів з дефіцитом 2-гідроксиглутаратдегідрогенази накопичується 2HG у головному мозку, як оцінюють за допомогою МРТ і CSF-аналізу, розвивається лейкоенцефалопатія, і вони мають підвищений ризик розвитку пухлин головного мозку (Aghili M., Zahedi F. & Rafiee, J. Neurooncol. 91, 233-6 (2009), Kolker S., Mayatepek E. & Hoffmann, GF Neuropediatrics 33, 225-31 (2002), Wajner M., Latini A., Wyse A.T. & Dutra-Filho C.S. J. Inherit. Metab. Dis. 27, 427-48 (2004)). Крім того, підвищені рівні 2HG у головному мозку приводять до збільшення рівнів ROS (Kolker S. et al., Eur J. Neurosci, 16, 21-8 (2002), Latini A. et al., Eur. J. Neurosci, 17, 2017-22 (2003)), що потенційно сприяє збільшенню ризику розвитку раку. Здатність 2HG діяти як агоніст рецептора NMDA може сприяти цьому ефекту (Kolker S. et al., Eur. J. Neurosci, 16, 21-8 (2002)). 2HG також може бути токсичним для клітин шляхом конкурентного інгібування глутамату і/або α -KG з використанням ферментів. До них належать трансамінази, які дозволяють використовувати азот глутамату для біосинтезу амінокислот і нуклеїнових кислот, і α -Kg-залежні пролілігидроксилази, такі як ті, які регулюють рівні Hif1-альфа.

Таким чином, відповідно до іншого варіанта здійснення, у даній заявці представлений спосіб лікування 2-гідроксиглутарової ацидурії, зокрема D-2-гідроксиглутарової ацидурії, у суб'єкта шляхом введення суб'єкту СПОЛУКИ 2 і азацитидину.

Способи, описані в даній заявці, можуть додатково включати різні стадії оцінок до і/або після лікування СПОЛУКОЮ 2 і азацитидином.

В одному варіанті здійснення до і/або після лікування СПОЛУКОЮ 2 і азацитидином спосіб додатково включає стадію оцінки росту, розміру, маси, інвазивності, стадії і/або іншого фенотипу злоякісного захворювання.

В одному варіанті здійснення до і/або після лікування СПОЛУКОЮ 2 і азацитидином спосіб додатково включає стадію оцінки IDH1 генотипу злоякісного захворювання. Це можна здійснити звичайними способами, відомими з рівня техніки, такими як ДНК-секвенування, імуноаналіз і/або оцінка присутності, поширення або рівня 2HG.

В одному варіанті здійснення до і/або після лікування СПОЛУКОЮ 2 і азацитидином спосіб додатково включає стадію визначення рівня 2HG у суб'єкта. Це можна здійснити за допомогою спектроскопічного аналізу, наприклад аналізу на основі магнітного резонансу, наприклад МРТ і/або магнітно-резонансної спектроскопії, аналізу зразка рідини організму, такого як аналіз сироватки або спинномозкової рідини, або аналізу хірургічного матеріалу, наприклад мас-спектроскопії.

В одному варіанті здійснення СПОЛУКУ 2 і азацитидин вводять одночасно. В одному варіанті здійснення СПОЛУКУ 2 і азацитидин вводять послідовно.

В одному варіанті здійснення, залежно від захворювання, що підлягає лікуванню, і стану суб'єкта, СПОЛУКУ 2 можна вводити пероральним, парентеральним (наприклад, з використанням внутрішньом'язової, інтраперитонеальної, внутрішньовенної, CIV, інтрацистернальної ін'єкції або інфузії, підшкірної ін'єкції або імпланта), інгаляційним, назальним, вагінальним, ректальним, сублінгвальним або місцевим (наприклад, черезшкірним або локальним) шляхом введення. СПОЛУКУ 2 можна сформулювати окремо або з одним або декількома активними засобами у вигляді придатної одиниці дозування з використанням фармацевтично прийнятних ексципієнтів, носіїв, ад'ювантів і наповнювачів, придатних для кожного шляху введення.

В одному варіанті здійснення кількість СПОЛУКИ 2, що вводиться в способах, представлених у даній заявці, може варіюватися, наприклад, між близько 5 мг/день і близько 2000 мг/день. В одному варіанті здійснення в діапазоні між близько 10 мг/день і близько 2000 мг/день. В одному варіанті здійснення в діапазоні між близько 20 мг/день і близько 2000 мг/день. В одному варіанті здійснення в діапазоні між близько 50 мг/день і близько 1000 мг/день. В одному варіанті здійснення в діапазоні між близько 100 мг/день і близько 1000 мг/день. В одному варіанті здійснення в діапазоні між близько 100 мг/день і близько 500 мг/день. В одному варіанті здійснення в діапазоні між близько 150 мг/день і близько 500 мг/день. В одному варіанті здійснення діапазон становить або знаходиться між близько 150 мг/день і близько 250 мг/день. У деяких варіантах здійснення конкретні дозування становлять, наприклад, близько 10 мг/день. В одному варіанті здійснення доза становить близько 20 мг/день. В одному варіанті здійснення доза становить близько 50 мг/день. В одному варіанті здійснення доза становить близько 75 мг/день. В одному варіанті здійснення доза становить близько 100 мг/день. В одному варіанті здійснення доза становить близько 120 мг/день. В одному варіанті здійснення доза становить близько 150 мг/день. В одному варіанті здійснення доза становить близько 200 мг/день. В одному варіанті здійснення доза становить близько 250 мг/день. В одному варіанті здійснення доза становить близько 300 мг/день. В одному варіанті здійснення доза становить близько 350 мг/день. В одному варіанті здійснення доза становить близько 400 мг/день. В одному варіанті здійснення доза становить близько 450 мг/день. В одному варіанті здійснення доза становить близько 500 мг/день. В одному варіанті здійснення доза становить близько 600 мг/день. В одному варіанті здійснення доза становить близько 700 мг/день. В одному варіанті здійснення доза становить близько 800 мг/день. В одному варіанті здійснення доза становить близько 900 мг/день. В одному варіанті здійснення доза становить близько 1000 мг/день. В одному варіанті здійснення доза становить близько 1200 мг/день. В одному варіанті здійснення доза становить близько 1500 мг/день. У деяких варіантах здійснення конкретні дозування становлять, наприклад, до близько 10 мг/день. В одному варіанті здійснення конкретна доза становить до близько 20 мг/день. В одному варіанті здійснення конкретна доза становить до близько 50 мг/день. В одному варіанті здійснення конкретна доза становить до близько 75 мг/день. В одному варіанті здійснення конкретна доза становить до близько 100 мг/день. В одному варіанті здійснення конкретна доза становить до близько 120 мг/день. В одному варіанті здійснення конкретна доза становить до близько 150 мг/день. В одному варіанті здійснення конкретна доза становить до близько 200 мг/день. В одному варіанті здійснення конкретна доза становить до близько 250 мг/день. В одному варіанті здійснення конкретна доза становить до близько 300 мг/день. В одному варіанті здійснення конкретна доза становить до близько 350 мг/день. В одному варіанті здійснення конкретна доза становить до близько 400 мг/день. В одному варіанті здійснення конкретна доза становить до близько 450 мг/день. В одному варіанті здійснення конкретна доза становить до близько 500 мг/день. В одному варіанті здійснення конкретна доза становить до близько 600 мг/день. В одному варіанті здійснення конкретна доза становить до близько 700 мг/день. В одному варіанті здійснення конкретна доза становить до близько 800 мг/день. В одному варіанті здійснення конкретна доза становить до близько 900 мг/день. В одному варіанті здійснення конкретна доза становить до близько 1000 мг/день. В одному варіанті здійснення конкретна доза становить до близько 1200 мг/день. В одному варіанті здійснення конкретна доза становить до близько 1500 мг/день.

В одному варіанті здійснення кількість СПОЛУКИ 2 у фармацевтичній композиції або дозованій формі, представлений в даній заявці, може варіюватися, наприклад, у діапазоні між близько 5 мг і близько 2000 мг. В одному варіанті здійснення в діапазоні між близько 10 мг і близько 2000 мг. В одному варіанті здійснення в діапазоні між близько 20 мг і близько 2000 мг. В одному варіанті здійснення в діапазоні між близько 50 мг і близько 1000 мг. В одному варіанті здійснення в діапазоні між близько 50 мг і близько 500 мг. В одному варіанті здійснення в

діапазоні між близько 50 мг і близько 250 мг. В одному варіанті здійснення в діапазоні між близько 100 мг і близько 500 мг. В одному варіанті здійснення в діапазоні між близько 150 мг і близько 500 мг. В одному варіанті здійснення в діапазоні між близько 150 мг і близько 250 мг. У деяких варіантах здійснення конкретні кількості становлять, наприклад, близько 10 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 20 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 50 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 75 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 100 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 120 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 150 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 200 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 250 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 300 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 350 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 400 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 450 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 500 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 600 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 700 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 800 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 900 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 1000 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 1200 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 1500 мг. У деяких варіантах здійснення конкретні кількості становлять, наприклад, до близько 10 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 20 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 50 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 75 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 100 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 120 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 150 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 200 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 250 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 300 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 350 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 400 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 450 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 500 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 600 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 700 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 800 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 900 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 1000 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 1200 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 1500 мг.

В одному варіанті здійснення СПОЛУКУ 2 можна доставляти у вигляді разової дози, наприклад у вигляді однієї болюсної ін'єкції або пероральних таблеток або пігулок; або протягом деякого часу, наприклад, у вигляді безперервної інфузії протягом визначеного часу або дробових болюсних доз протягом визначеного часу. В одному варіанті здійснення СПОЛУКУ 2 можна вводити в режимі повторення, якщо необхідно, наприклад, доти, поки пацієнт не відчує стабілізацію або регресію захворювання, або доти, поки пацієнт не відчує прогресування захворювання або неприйнятну токсичність. Стабільне захворювання або його відсутність визначають способами, відомими в даній галузі, такими як оцінка симптомів у пацієнта, медичний огляд, візуалізація пухлини, яку здійснюють із використанням рентгену, комп'ютерної томографії, ПЕТ або МРТ-сканування і іншими загальноприйнятими методами оцінки.

У деяких варіантах здійснення СПОЛУКУ 2 вводять пацієнту циклами (наприклад, щоденне введення протягом одного тижня, потім перерва без якого-небудь введення до трьох тижнів). Циклічна терапія включає введення активного засобу протягом деякого періоду часу, з наступною перервою протягом деякого періоду часу і повторення цього послідовного введення. Циклічна терапія може зменшити розвиток резистентності, дозволить уникнути розвитку або зменшити побічні ефекти і/або поліпшити ефективність лікування.

В одному варіанті здійснення спосіб, представлений у даній заявці, включає введення СПОЛУКИ 2 з використанням 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 або більше ніж 40 циклів введення. В одному варіанті здійснення середнє число циклів введення в групі пацієнтів становить приблизно 1. В одному варіанті здійснення середнє число циклів введення в групі

пацієнтів становить приблизно 2. В одному варіанті здійснення середнє число циклів введення в групі пацієнтів становить приблизно 3. В одному варіанті здійснення середнє число циклів введення в групі пацієнтів становить приблизно 4. В одному варіанті здійснення середнє число циклів введення в групі пацієнтів становить приблизно 5. В одному варіанті здійснення середнє число циклів введення в групі пацієнтів становить приблизно 6. В одному варіанті здійснення середнє число циклів введення в групі пацієнтів становить приблизно 7. В одному варіанті здійснення середнє число циклів введення в групі пацієнтів становить приблизно 8. В одному варіанті здійснення середнє число циклів введення в групі пацієнтів становить приблизно 9. В одному варіанті здійснення середнє число циклів введення в групі пацієнтів становить приблизно 10. В одному варіанті здійснення середнє число циклів введення в групі пацієнтів становить приблизно 11. В одному варіанті здійснення середнє число циклів введення в групі пацієнтів становить приблизно 12. В одному варіанті здійснення середнє число циклів введення в групі пацієнтів становить приблизно 13. В одному варіанті здійснення середнє число циклів введення в групі пацієнтів становить приблизно 14. В одному варіанті здійснення середнє число циклів введення в групі пацієнтів становить приблизно 15. В одному варіанті здійснення середнє число циклів введення в групі пацієнтів становить приблизно 16. В одному варіанті здійснення середнє число циклів введення в групі пацієнтів становить приблизно 17. В одному варіанті здійснення середнє число циклів введення в групі пацієнтів становить приблизно 18. В одному варіанті здійснення середнє число циклів введення в групі пацієнтів становить приблизно 19. В одному варіанті здійснення середнє число циклів введення в групі пацієнтів становить приблизно 20. В одному варіанті здійснення середнє число циклів введення в групі пацієнтів становить приблизно 21. В одному варіанті здійснення середнє число циклів введення в групі пацієнтів становить приблизно 22. В одному варіанті здійснення середнє число циклів введення в групі пацієнтів становить приблизно 23. В одному варіанті здійснення середнє число циклів введення в групі пацієнтів становить приблизно 24. В одному варіанті здійснення середнє число циклів введення в групі пацієнтів становить приблизно 25. В одному варіанті здійснення середнє число циклів введення в групі пацієнтів становить приблизно 26. В одному варіанті здійснення середнє число циклів введення в групі пацієнтів становить приблизно 27. В одному варіанті здійснення середнє число циклів введення в групі пацієнтів становить приблизно 28. В одному варіанті здійснення середнє число циклів введення в групі пацієнтів становить приблизно 29. В одному варіанті здійснення середнє число циклів введення в групі пацієнтів становить приблизно 30. В одному варіанті здійснення середнє число циклів введення в групі пацієнтів становить більше ніж приблизно 30 циклів.

У деяких варіантах здійснення цикли лікування включають декілька доз СПОЛУКИ 2, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом декількох днів (наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 або більше ніж 14 днів), необов'язково з наступними лікарськими канікулами (наприклад, 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 або більше ніж 28 днів).

В одному варіанті здійснення, залежно від захворювання, що підлягає лікуванню, і стану суб'єкта, азацитидин можна вводити пероральним, парентеральним (наприклад, внутрішньом'язово, інтраперитонеально, внутрішньовенно, CIV, за допомогою інтрацестеральної ін'єкції або інфузії, підшкірної ін'єкції або імпланта), інгаляційним, назальним, вагінальним, ректальним, сублінгвальним або місцевим (наприклад, черезшкірним або локальним) шляхом введення. Азацитидин можна сформулювати, окремо або разом із СПОЛУКОЮ 2 і/або одним або декількома активними засобами, у вигляді придатної одиниці дозування з використанням фармацевтично прийнятних ексципієнтів, носіїв, ад'ювантів і наповнювачів, придатних для кожного шляху введення.

В одному варіанті здійснення азацитидин вводять, наприклад, внутрішньовенним (в/в), підшкірним (п/ш) або пероральним шляхом. Деякі варіанти здійснення, представлені в даній заявці, надають спільне введення азацитидину із СПОЛУКОЮ 2 і/або одним або декількома додатковими активними засобами для надання синергічного терапевтичного ефекту у суб'єктів, що потребують цього. Активний засіб (засоби), що спільно вводиться, може являти собою протираковий терапевтичний засіб, описаний в даній заявці. У деяких варіантах здійснення активний засіб (засоби), що спільно вводиться, може являти собою інгібітор IDH1. У деяких варіантах здійснення активний засіб (засоби), що спільно вводиться, можна вводити, наприклад, перорально або шляхом ін'єкції (наприклад, в/в або п/ш).

У деяких варіантах здійснення цикли лікування включають декілька доз азацитидину, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом декількох днів (наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 або більше ніж 14 днів), необов'язково з наступними лікарськими канікулами (наприклад, 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,

[illegible]

В одному варіанті здійснення кількість азацитидину, що вводиться в способах, представлених у даній заявці, може варіюватися, наприклад, між близько 5 мг/день і близько 2000 мг/день. В одному варіанті здійснення в діапазоні між близько 10 мг/день і близько 2000 мг/день. В одному варіанті здійснення в діапазоні між близько 20 мг/день і близько 2000 мг/день.

[illegible]

250 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 300 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 350 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 400 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 450 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 500 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 600 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 700 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 800 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 900 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 1000 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить близько 1200 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 10 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 20 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 50 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 75 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 100 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 120 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 150 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 200 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 250 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 300 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 350 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 400 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 450 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 500 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 600 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 700 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 800 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 900 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 1000 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 1200 мг. В одному варіанті здійснення конкретна кількість становить до близько 1500 мг.

В одному варіанті здійснення азацитидин можна доставляти у вигляді разової дози, наприклад у вигляді разової болюсної ін'єкції або пероральних таблеток або пігулок; або протягом деякого часу, наприклад у вигляді безперервної інфузії протягом визначеного часу або дробових болюсних доз протягом визначеного часу. В одному варіанті здійснення азацитидин можна вводити в режимі повторення, якщо необхідно, наприклад, доти, поки пацієнт не відчує стабілізацію або регресію захворювання, або доти, поки пацієнт не відчує прогресування захворювання або неприйнятну токсичність. Стабільне захворювання або його відсутність визначають способами, відомими в даній галузі, такими як оцінка симптомів у пацієнта, медичний огляд, візуалізація пухлини, яку здійснюють із використанням рентгену, комп'ютерної томографії, ПЕТ або МРТ-сканування і іншими загальноприйнятими методами оцінки.

В одному варіанті здійснення азацитидин можна вводити один раз на день або у вигляді декількох дробових щоденних доз, наприклад два рази на день, три рази на день і чотири рази на день. В одному варіанті здійснення введення може бути безперервним (тобто щоденно протягом послідовних днів або кожного дня), переривчастим, наприклад циклами (тобто включаючи дні, тижні або місяці перерви, коли не вводять ніякого засобу). В одному варіанті здійснення азацитидин вводять щодня, наприклад один раз або більш ніж один раз щодня протягом деякого періоду часу. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять щодня протягом безперервного періоду щонайменше 7 днів. У деяких варіантах здійснення азацитидин вводять аж до 52 тижнів. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять переривчасто, тобто із зупиненням і початком або з регулярними, або з нерегулярними інтервалами. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять один-шість днів на тиждень. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять через день. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять циклами (наприклад, вводять щодня або безупинно протягом деякого періоду, що переривається періодом відпочинку). В одному варіанті здійснення азацитидин вводять щодня протягом двох-восьми послідовних тижнів, потім перерва без якого-небудь введення до одного тижня; або, наприклад, вводять щодня протягом одного тижня, потім перерва без якого-небудь введення до трьох тижнів.

В одному варіанті здійснення частота введення варіюється від приблизно одного разу на день до приблизно одного разу на місяць. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять один раз на день. В іншому варіанті здійснення азацитидин вводять два рази на день. Ще в одному варіанті здійснення азацитидин вводять три рази на день. Ще в одному варіанті здійснення азацитидин вводять чотири рази на день. В одному варіанті здійснення азацитидин

вводять один раз через день. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять два рази на тиждень. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять один раз щотижня. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять один раз кожні два тижні. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять один раз кожні три тижні. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять один раз кожні чотири тижні.

В одному варіанті здійснення азацитидин вводять один раз на день від одного дня до шести місяців. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять від одного тижня до трьох місяців. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять від одного тижня до чотирьох тижнів. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять від одного тижня до трьох тижнів. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять один раз на день протягом приблизно одного тижня. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять один раз на день протягом приблизно двох тижнів. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять один раз на день протягом приблизно трьох тижнів. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять один раз на день протягом приблизно чотирьох тижнів. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять один раз на день протягом приблизно 6 тижнів. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять один раз на день протягом приблизно 9 тижнів. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять один раз на день протягом приблизно 12 тижнів. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять один раз на день протягом приблизно 15 тижнів. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять один раз на день протягом приблизно 18 тижнів. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять один раз на день протягом приблизно 21 тижня. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять один раз на день протягом приблизно 26 тижнів. У деяких варіантах здійснення азацитидин вводять переривчасто. У деяких варіантах здійснення азацитидин вводять переривчасто в кількості між близько 50 мг/м²/день і близько 2000 мг/м²/день. У деяких варіантах здійснення азацитидин вводять безупинно. У деяких варіантах здійснення азацитидин вводять безупинно в кількості між близько 50 мг/м²/день і близько 1000 мг/м²/день.

У деяких варіантах здійснення азацитидин вводять пацієнту циклами (наприклад, щоденне введення протягом одного тижня, потім перерва без якого-небудь введення до трьох тижнів). Циклічна терапія включає введення активного засобу протягом деякого періоду часу, з наступною перервою протягом деякого періоду часу і повторення цього послідовного введення. Циклічна терапія може зменшити розвиток резистентності, дозволить уникнути розвитку або зменшити побічні ефекти і/або поліпшити ефективність лікування.

В одному варіанті здійснення спосіб, представлений у даній заявці, включає введення азацитидину з використанням 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 або більше ніж 40 циклів введення. В одному варіанті здійснення середнє число циклів введення в групі пацієнтів становить приблизно 1. В одному варіанті здійснення середнє число циклів становить приблизно 2. В одному варіанті здійснення середнє число циклів становить приблизно 3. В одному варіанті здійснення середнє число циклів становить приблизно 4. В одному варіанті здійснення середнє число циклів становить приблизно 5. В одному варіанті здійснення середнє число циклів становить приблизно 6. В одному варіанті здійснення середнє число циклів становить приблизно 7. В одному варіанті здійснення середнє число циклів становить приблизно 8. В одному варіанті здійснення середнє число циклів становить приблизно 9. В одному варіанті здійснення середнє число циклів становить приблизно 10. В одному варіанті здійснення середнє число циклів становить приблизно 11. В одному варіанті здійснення середнє число циклів становить приблизно 12. В одному варіанті здійснення середнє число циклів становить приблизно 13. В одному варіанті здійснення середнє число циклів становить приблизно 14. В одному варіанті здійснення середнє число циклів становить приблизно 15. В одному варіанті здійснення середнє число циклів становить приблизно 16. В одному варіанті здійснення середнє число циклів становить приблизно 17. В одному варіанті здійснення середнє число циклів становить приблизно 18. В одному варіанті здійснення середнє число циклів становить приблизно 19. В одному варіанті здійснення середнє число циклів становить приблизно 20. В одному варіанті здійснення середнє число циклів становить приблизно 21. В одному варіанті здійснення середнє число циклів становить приблизно 22. В одному варіанті здійснення середнє число циклів становить приблизно 23. В одному варіанті здійснення середнє число циклів становить приблизно 24. В одному варіанті здійснення середнє число циклів становить приблизно 25. В одному варіанті здійснення середнє число циклів становить приблизно 26. В одному варіанті здійснення середнє число циклів становить приблизно 27. В одному варіанті здійснення середнє число циклів становить приблизно 28. В одному варіанті здійснення середнє число циклів становить приблизно 29. В одному варіанті здійснення

середнє число циклів становить приблизно 30. В одному варіанті здійснення середнє число циклів становить більше ніж приблизно 30 циклів.

В одному варіанті здійснення азацитидин вводять пацієнту при дозі, зазначеній в даній заявці, протягом циклу 28 днів, який складається з 7-денного періоду лікування і 21-денного періоду відпочинку. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять пацієнту при дозі, зазначеній в даній заявці, щодня із дня 1 по день 7, з наступним періодом відпочинку із дня 8 по день 28 без якого-небудь введення азацитидину. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять пацієнту циклами, при цьому кожний цикл складається з 7-денного періоду лікування з наступним 21-денним періодом відпочинку. У конкретних варіантах здійснення азацитидин вводять пацієнту при дозі близько 50, близько 60, близько 70, близько 75, близько 80, близько 90 або близько 100 мг/м²/день, протягом 7 днів, з наступним періодом відпочинку 21 день. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять внутрішньовенно. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять підшкірно.

В інших варіантах здійснення азацитидин вводять перорально циклами. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять щодня у вигляді разової або дробових доз протягом приблизно одного тижня. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять щодня протягом приблизно двох тижнів. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять щодня протягом приблизно трьох тижнів. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять щодня протягом приблизно чотирьох тижнів. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять щодня протягом приблизно п'яти тижнів. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять щодня протягом приблизно шести тижнів. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять щодня протягом приблизно восьми тижнів. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять щодня протягом приблизно десяти тижнів. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять щодня протягом приблизно п'ятнадцяти тижнів. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять щодня протягом приблизно двадцяти тижнів. Після введення іде перерва від близько 1 дня до близько десяти тижнів. В одному варіанті здійснення способи, представлені в даній заявці, передбачають циклічно повторювані періоди лікування близько одного тижня. В одному варіанті здійснення способи, представлені в даній заявці, передбачають циклічно повторювані періоди лікування близько двох тижнів. В одному варіанті здійснення способи, представлені в даній заявці, передбачають циклічно повторювані періоди лікування близько трьох тижнів. В одному варіанті здійснення способи, представлені в даній заявці, передбачають циклічно повторювані періоди лікування близько чотирьох тижнів. В одному варіанті здійснення способи, представлені в даній заявці, передбачають циклічно повторювані періоди лікування близько п'яти тижнів. В одному варіанті здійснення способи, представлені в даній заявці, передбачають циклічно повторювані періоди лікування близько шести тижнів. В одному варіанті здійснення способи, представлені в даній заявці, передбачають циклічно повторювані періоди лікування близько восьми тижнів. В одному варіанті здійснення способи, представлені в даній заявці, передбачають циклічно повторювані періоди лікування близько десяти тижнів. В одному варіанті здійснення способи, представлені в даній заявці, передбачають циклічно повторювані періоди лікування близько п'ятнадцяти тижнів. В одному варіанті здійснення способи, представлені в даній заявці, передбачають циклічно повторювані періоди лікування близько двадцяти тижнів. У деяких варіантах здійснення азацитидин вводять щодня у вигляді разової або дробових доз протягом приблизно одного тижня. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять щодня протягом приблизно двох тижнів. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять щодня протягом приблизно трьох тижнів. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять щодня протягом приблизно чотирьох тижнів. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять щодня протягом приблизно п'яти тижнів. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять щодня протягом приблизно шести тижнів. В одному варіанті здійснення перерва становить близько 1, 3, 5, 7, 9, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 29 або 30 днів. У деяких варіантах здійснення перерва становить 1 день. У деяких варіантах здійснення перерва становить 3 дні. У деяких варіантах здійснення перерва становить 7 днів. У деяких варіантах здійснення перерва становить 14 днів. У деяких варіантах здійснення перерва становить 28 днів. Частоту, кількість і тривалість циклів введення можна збільшити або зменшити.

В одному варіанті здійснення СПОЛУКУ 2 вводять перорально один раз на день. В одному варіанті здійснення СПОЛУКУ 2 вводять у дні 1-28 кожного 28-денного циклу. В одному варіанті здійснення 50 мг СПОЛУКИ 2 вводять перорально один раз на день. В іншому варіанті здійснення 100 мг СПОЛУКИ 2 вводять перорально один раз на день. Ще в одному варіанті здійснення 200 мг СПОЛУКИ 2 вводять перорально один раз на день. В одному варіанті здійснення азацитидин вводять підшкірно протягом 7 днів. В одному варіанті здійснення

азацитидин вводять у дні 1-7 кожного 28-денного циклу. В одному варіанті здійснення 75 мг/м²/день азацитидину вводять у дні 1-7 кожного 28-денного цикл.

Приклади

Приклад 1. Ефект комбінації СПОЛУКИ 2 і азацитидину на ЕРО-диференціація в AML-клітинах

ЕРО-аналіз диференціації в TF1-IDH1^{R132H} клітинах. Клітинну диференціацію, ріст і загибель оцінювали в TF1-IDH1^{R132H} клітинах з використанням *in vitro* ЕРО-аналізу диференціації і парадигм схем введення, представлених на Фіг. 1. Клітини обробляли носієм, тільки AES, тільки СПОЛУКОЮ 2 або комбінацією AES+СПОЛУКА 2. У послідовній схемі клітини попередньо обробляли AES протягом трьох днів перед додаванням СПОЛУКИ 2. В одночасній схемі клітини обробляли спільно AES і СПОЛУКОЮ 2 у ході всього аналізу. Аналізи оцінки кінцевих точок являли собою наступні: оцінка кольору клітинного осаду (аналіз гемоглобінізації); HBG і РНК KLF1 методом кількісної PCR у реальному часі (RT-qPCR); визначення CD235a-позитивних клітинних популяцій методом проточної цитометрії (маркери диференціації); і оцінка росту і апоптозу з використанням системи візуалізації IncuCyte Zoom у реальному часі.

Сполуки. СПОЛУКУ 2 використовували у вигляді 10 мМ вихідного розчину в DMSO. Вихідний розчин розділяли на аліквоти у вигляді 20 мкл партій і зберігали при -20 °С. Робочий розчин розморожували і зберігали при кімнатній температурі в темряві для використання в поточних експериментах.

Азацитидин (AES) зберігали в сушильній шафі при 4 °С. Необхідну кількість відважували у вагах Mettler, що закриваються зверху, і відновлювали у воді без РНКази і ДНКази з одержанням 10 мМ робочого розчину. Розчин розділяли на аліквоти у вигляді 30 мкл партій і зберігали при -20 °С. Свіжий 10 мМ AES флакон розморожували кожного разу для експерименту і викидали після використання.

Кожного разу, коли було потрібно, одержували свіжий 100× вихідний розчин для кожної сполуки із заморожених вихідних розчинів, тобто 100 мкМ вихідний розчин одержували шляхом додавання 10 мкл 10 мМ вихідного розчину в 990 мкл середовища. Із цього 100× вихідного розчину необхідний об'єм додавали до клітин для одержання визначеної бажаної кінцевої концентрації.

Клітинні лінії. Сконструйовані TF1 еритролейкозні клітини, надмірно експресуючі IDH1^{R132H} алель, вирощували в RPMI, що містить HEPES і L-глутамін (Lonza 12-115F), 10 % FBS (HyClone SH30088,03), пеніцилін/стрептоміцин (Life Technologies 15070-063), G418: кінцева концентрація 500 мкг/мл (Life Technologies 10131-027), GM-CSF: кінцева концентрація 5 нг/мл (R&D 215-GM-050). G418 і GM-CSF додавали свіжим у середовище кожного разу при пересіванні клітин. Середовище заміняли кожні 2-3 дні (шляхом осадження клітин центрифугуванням і ресуспендування у свіжому середовищі або шляхом додавання 2 мл клітин до 10 мл свіжого середовища; при обробці клітин сполукою середовище завжди заміняли шляхом осадження клітин для забезпечення потрібної концентрації сполуки).

Аналізи. ЕРО-аналіз диференціації. TF1/pLVX і TF1-IDH1^{R132H} клітини (100000 клітин/мл) попередньо обробляли протягом 7 днів СПОЛУКОЮ 2, AES або комбінацією (середовище заміняли кожні 2 дні) і промивали три рази за допомогою PBS для видалення залишкового GM-CSF. Клітини потім індукували для диференціації з використанням ЕРО (2 од./мл) у присутності або за відсутності СПОЛУКИ 2. Індукцію продовжували протягом 7 днів і клітинні осадки збирали і здійснювали візуалізацію для визначення рівня гемоглобінізації (як імітації для диференціювання в клітинних лініях крові).

HBG і KLF1 qPCR. РНК виділяли із клітин з використанням набору RNeasy (Qiagen) і 500 нг РНК використовували для одержання кДНК (набір Superscript VILO, Life technologies), з наступною qPCR у реальному часі для визначення фетального гемоглобіну (HBG) і експресії гена KLF1 з використанням Taqman зондів, одержаних від Applied Biosciences.

Результати. Підвищена ЕРО-індукована диференціація з використанням комбінацій AES+СПОЛУКА 2.

Клітинну диференціацію, ріст і загибель оцінювали в TF1-IDH1^{R132H} клітинах з використанням *in vitro* ЕРО-аналізу диференціації і парадигм схем введення, представлених на Фіг. 1. Клітини обробляли носієм, тільки AES, тільки СПОЛУКОЮ 2 або комбінацією AES+СПОЛУКА 2. У послідовній схемі клітини попередньо обробляли AES протягом трьох днів перед додаванням СПОЛУКИ 2. В одночасній схемі клітини обробляли спільно AES і СПОЛУКОЮ 2 у ході всього аналізу.

Схожі тенденції спостерігали як з одночасними, так і з послідовними схемами на диференційовальні кінцеві точки гемоглобінізації (Фіг. 2A, 2B), експресію маркера CD235 (Фіг. 2C) і KLF1 (Kruppel-подібний фактор 1) і HBG (ген гемоглобіну A/B) РНК-рівні (Фіг. 3). 3 одночасною

схемою, окремий засіб СПОЛУКА 2 підвищував продукцію гемоглобіну дозозалежним чином, про що свідчить більш насичений червоний колір клітинних осадів з 0,2 і 1,0 мкМ СПОЛУКИ 2, а також підвищений вміст маркера еритроїдного диференціювання CD235a (Глікофорин А) (Фіг. 2С). Окремий засіб AES мав незначний або не мав ніякого ефекту на колір клітинного осаду; однак з комбінацією AES+СПОЛУКА 2 одержували помітно більше забарвлення/гемоглобінізацію, ніж із СПОЛУКОЮ 2, використовуваною окремо (Фіг. 2А). Це супроводжувалося підвищеною експресією CD235a у клітинах, оброблених комбінацією, у порівнянні з окремими засобами (Фіг. 2С). Підвищені ефекти при використанні комбінації були найбільш виражені при найвищій концентрації AES 1 мкМ. Підвищену диференціацію також спостерігали з послідовною схемою, що стосується кінцевих точок гемоглобінізації (Фіг. 2В), але не CD235a-експресії (Фіг. 2С).

З одночасною схемою, дозозалежні підвищення експресії РНК маркера диференціації HBG спостерігали з окремо використовуваним засобом СПОЛУКОЮ 2, і комбінація AES+СПОЛУКА 2, що вводиться одночасно (0,2 мкМ), приводила до потенціювання (Фіг. 3А). Наприклад, окремо СПОЛУКА 2 (0,2 мкМ) і AES (1,0 мкМ) показали 25-кратне і 1-кратне підвищення експресії HBG гена, відповідно (Фіг. 3А); тоді як комбінація AES (1,0 мкМ)+СПОЛУКА 2 (0,2 мкМ) приводила до 46-кратного підвищення (Фіг. 3А). Дозозалежні підвищення РНК-експресії маркера диференціації KLF1 також спостерігали з окремо використовуваною СПОЛУКОЮ 2; однак підвищена активність із використанням AES була менш явною, ніж для експресії HBG (Фіг. 3В). Підвищену диференціацію при HBG РНК-експресії також спостерігали з послідовною схемою при концентрації AES 1 мкМ (Фіг. 2С).

Підвищена клітинна загибель із одночасно використовуваною комбінацією AES+СПОЛУКА 2. Для відстеження клітинного росту і загибелі в реальному часі здійснювали аналіз у реальному часі з використанням IncuCyte Zoom (Фіг. 4). TF1-IDH1^{R132H} клітини обробляли DMSO, окремо використовуваним AES (1 мкМ), окремо використовуваною СПОЛУКОЮ 2 (0,1, 0,3 або 1,0 мкМ) або комбінацією AES+СПОЛУКА 2 при кожній концентрації.

Ріст. AES уповільнював ріст TF1-IDH1^{R132H} клітин, тоді як СПОЛУКА 2 у вигляді окремого засобу злегка промотувала клітинний ріст у порівнянні з DMSO-контролем. Ріст клітин, які обробляли комбінаціями AES+СПОЛУКА 2, був порівнянний з DMSO-контролем (повільніше, ніж з окремо використовуваною СПОЛУКОЮ 2, швидше, ніж з окремо використовуваним AES).

Апоптоз. Окреме використання СПОЛУКА 2 не мала ніякого ефекту на індукцію апоптозу. У пізніх точках часу (>60 годин) окремо використовуваний AES підвищував апоптоз вище, ніж DMSO-контроль. Клітини, які обробляли комбінаціями AES+СПОЛУКА 2 (0,1 і 0,3 мкМ СПОЛУКИ 2), мали більш високу індукцію апоптозу, ніж при окремо використовуваному AES, показуючи потенціювання.

Обговорення. AML являє собою комплексне захворювання з фенотипом блока диференціювання. Блок диференціювання може викликатися мутаціями в генах, які контролюють клітинну пам'ять/епігенетичний стан (наприклад, DNMT3A, TET2, IDH1/2 і ASXL1) (Ley et al. (2010). DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. N. Engl. J. Med. 363, 2424-2433; Patel et al. (2012). Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. N. Engl. J. Med. 366, 1079-1089). Для відновлення диференціації до лейкозних гемопоетичних стовбурових клітин програма диференціації потребує перемикання для подолання епігенетичних ефектів цих мутацій-засновників.

У цьому дослідженні були продемонстровані переваги комбінації AES+СПОЛУКА 2 у модельній системі AML з мутантним IDH-1, а саме TF1-IDH1^{R132H} клітинній лінії. Результати узагальнені нижче.

Одночасне введення комбінації AES+СПОЛУКА 2 підвищувало диференціацію і загибель, як показано підвищенням гемоглобінізації вище, ніж при окремому використанні цих засобів, потенціюванням ефекту СПОЛУКИ 2 на експресію мРНК HBG і потенціюванням ефекту AES на апоптоз.

Послідовна обробка з використанням AES+СПОЛУКА 2 підвищувала диференціацію, як показано підвищенням гемоглобінізації вище, ніж при окремому використанні цих засобів, і більше, ніж адитивним підвищенням мРНК-експресії HBG гена.

Узяті разом, ці результати вказують на нову комбінаційну парадигму для комбінації AES і СПОЛУКА 2 з одержанням позитивного ефекту для AML-пацієнтів з мутантним IDH1 і, більш конкретно, AML-пацієнтів з IDH1^{R132H} мутантом. На основі цього механізму, ця комбінація може транслюватися на інші типи раку з IDH1 мутантом і, зокрема, типи раку з IDH1^{R132H} мутантом.

Приклад 2. Фаза 1b/2, відкрите рандомізоване дослідження 2 комбінацій спрямованих на мутантну ізоцитратдегідрогеназу (IDH) терапій плюс азацитидин: пероральна СПОЛУКА 2 плюс підшкірний азацитидин і пероральна СПОЛУКА 1 плюс п/ш азацитидин, у суб'єктів із вперше

діагностованим гострим мієлоїдним лейкозом з IDH1 або IDH2 мутацією, відповідно, які не є кандидатами для приймання інтенсивної індукційної хіміотерапії

Показання. Лікування пацієнтів 18 років і більше із вперше діагностованим гострим мієлоїдним лейкозом (AML) з IDH1 або IDH2 мутацією, які не є кандидатами для приймання інтенсивної індукційної хіміотерапії (IC).

Ключові цілі - Фаза 1b (стадія підвищення дози)

Основні цілі

Оцінити безпеку і переносимість комбінаційних лікувань пероральна СПОЛУКА 2 плюс підшкірний (п/ш) азацитидин і пероральний 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]-6-[(2-трифторметил)піридин-4-іл]аміно)-1,3,5-триазин-2-іл]аміно]-пропан-2-ол (далі зазначений як СПОЛУКА 1) плюс п/ш азацитидин у суб'єктів із вперше діагностованим AML з IDH1 або IDH2 мутацією, відповідно, які не є кандидатами для приймання інтенсивної IC.

Установити рекомендовану дозу Фази 2 (RP2D) пероральної СПОЛУКИ 2 і пероральної СПОЛУКИ 1 при введенні з п/ш азацитидином.

Другорядна ціль

Оцінити попередню ефективність комбінаційних лікувань пероральна СПОЛУКА 2 плюс п/ш азацитидин і пероральна СПОЛУКА 1 плюс п/ш азацитидин у суб'єктів із вперше діагностованим AML з IDH1 або IDH2 мутацією, відповідно, які не є кандидатами для приймання інтенсивної IC.

Фаза 2 (стадія рандомізованого дослідження)

Основна ціль

Оцінити ефективність комбінаційних лікувань пероральна СПОЛУКА 2 плюс п/ш азацитидин і пероральна СПОЛУКА 1 плюс п/ш азацитидин проти п/ш азацитидину у суб'єктів із вперше діагностованим AML з IDH1 або IDH2 мутацією, відповідно, які не є кандидатами для приймання інтенсивної IC.

Другорядні цілі

Оцінити безпеку пероральної СПОЛУКИ 2 і пероральної СПОЛУКИ 1 при введенні з п/ш азацитидином.

Охарактеризувати фармакокінетику (PK) пероральної СПОЛУКИ 2, СПОЛУКИ 1 і п/ш азацитидину при введенні в комбінації.

Оцінити PK і PD взаємозв'язки пероральної СПОЛУКИ 2 і пероральної СПОЛУКИ 1 при введенні з п/ш азацитидином із супресією рівнів 2-гідроксиглутарату (2HG) у зразках кісткового мозку і плазми. Оцінити ефект пероральної СПОЛУКИ 2 і пероральної СПОЛУКИ 1 при введенні з п/ш азацитидином проти п/ш азацитидину, що вводиться окремо, на кінцеві точки якості життя, обумовленої станом здоров'я (HRQoL).

План дослідження

Це дослідження фази 1b/2 являє собою відкрите рандомізоване багатоцентрове випробування для оцінки безпеки і ефективності пероральної СПОЛУКИ 2+п/ш азацитидин і пероральної СПОЛУКИ 1+п/ш азацитидин у суб'єктів із вперше діагностованим AML з IDH1 або IDH2 мутацією, відповідно. Досліджувана популяція складається із суб'єктів, які не є кандидатами для приймання інтенсивної IC. Дослідження включає стадію підвищення дози Фази 1b і стадію рандомізованого дослідження Фази 2.

Фаза 1b. Стадія підбору дози

Фаза 1b являє собою відкрите дослідження з підбору дози для оцінки безпеки і переносимості комбінацій пероральної СПОЛУКИ 2 і пероральної СПОЛУКИ 1 з п/ш азацитидином для визначення RP2Ds цих 2 засобів при введенні в комбінації з п/ш азацитидином. Попередні клінічні активності режимів пероральна СПОЛУКА 2+п/ш азацитидин і пероральна СПОЛУКА 1+п/ш азацитидин також будуть оцінені.

Фаза 1b складається з 3 періодів: 1) скринінг; 2) лікування; і 3) наступне спостереження.

Процедури скринінгу суб'єктів будуть проходити протягом скринінгового періоду за 28 днів до початку досліджуваного лікування. Діагноз AML з IDH мутацією буде оснований на розгляді на місці аналізу кісткомозкового пунктату і/або зразків периферичної крові на гематопатологію і IDH генну мутацію. Суб'єкти, придатні для участі в дослідженні, не повинні бути кандидатами для приймання інтенсивної IC, на основі думки дослідника, через присутність супутніх патологій, відмову від оцінки загального стану або інші фактори. Суб'єкти із вперше діагностованим AML з IDH1 мутацією будуть зараховані в групу введення пероральної СПОЛУКИ 2+п/ш азацитидин, а суб'єкти із вперше діагностованим AML з IDH2 мутацією будуть зараховані в групу введення пероральної СПОЛУКИ 1+п/ш азацитидин. У рідкому випадку, коли у суб'єкта діагностований AML, асоційований з подвійною IDH1 і IDH2 мутацією, призначення в групу лікування пероральною СПОЛУКОЮ 2 або СПОЛУКОЮ 1 буде основане на спільному рішенні дослідника і медичного спостерігача і задокументоване в медичних документах.

У період лікування будуть використовувати стандартну 3+3 схему. Дослідницька група, що аналізує дозу (DRT), яка складається з медичного спостерігача, провідного лікаря-дослідника безпеки, фахівця з біостатистики, представників або уповноважених осіб інших функціональних галузей, при необхідності, і всі дослідники з активного центру і/або уповноважені особи (на місцях із суб'єктом, що одержує досліджуваний лікарський засіб) будуть розглядати всі небажані явища (AEs), яких зазнають суб'єкти протягом Циклу 1 кожного рівня дози, для визначення, чи була перевищена максимально переносима доза (MTD) пероральної СПОЛУКИ 2 або СПОЛУКИ 1 при введенні в комбінації з п/ш азацитидином. Планується оцінка одного рівня дози пероральної СПОЛУКИ 2 (500 мг щодня) і 2 рівнів дози пероральної СПОЛУКИ 1 (100 мг щодня і 200 мг щодня). Рівні дози нижче ніж 500 мг щодня для пероральної СПОЛУКИ 2 і нижче ніж 100 мг щодня для пероральної СПОЛУКИ 1 будуть оцінюватися, якщо ці дози в комбінації з п/ш азацитидином будуть визначені як перевищуючі MTD у ході Циклу 1. Тимчасові припинення/відстрочки приймання препарату і зменшення доз можна використовувати для вирішення проблем токсичності. Суб'єкти можуть приймати досліджуване лікування до моменту, коли може відбутися прогресування захворювання/рецидив, коли досліджуване лікування стане непереносимим або коли суб'єкт захоче перервати досліджуване лікування з якої-небудь причини. Відповідь на лікування буде оцінюватися дослідниками відповідно до модифікованих критеріїв міжнародної робочої групи (IWG) для оцінки AML-відповіді (Cheson et al. J. Clin. Oncol. 2003; 21(24):4642-9). Гематологічне поліпшення (HI) буде оцінюватися відповідно до IWG-критеріїв оцінки HI мієлодиспластичних синдромів (Cheson et al., Blood. 2006; 108(2):419-25). Суб'єкти повинні пройти оцінки завершення лікування при припиненні досліджуваного лікування. Причина для припинення лікування буде зареєстрована в електронній історії хвороби (eCRF) і в медичних документах.

Усі суб'єкти, що припинили досліджуване лікування з будь-якої причини, крім відкликання інформованої згоди на наступне спостереження, будуть далі спостерігатися для оцінки AEs, супутніх препаратів, супутніх процедур, трансфузій, вживання медикаментів і послуг охорони здоров'я, відповіді, гематологічного поліпшення, наступної AML-терапії і виживаності.

Усі суб'єкти, що припинили досліджуване лікування з будь-якої причини, крім відкликання інформованої згоди на наступне спостереження або прогресування захворювання, будуть далі оцінюватися протягом періоду наступного спостереження на відповідь доти, поки не відбудеться прогресування захворювання.

Усі суб'єкти, що припинили досліджуване лікування з будь-якої причини, крім відкликання інформованої згоди на наступне спостереження, будуть далі спостерігатися для оцінки наступної AML-терапії і виживаності.

Дослідження буде здійснюватися відповідно до керівних вказівок International Conference on Harmonization (ICH) Good Clinical Practices (GCPs).

Фаза 2. Стадія рандомізованого дослідження

Фаза 2 являє собою відкрите рандомізоване дослідження для оцінки ефективності комбінацій пероральної СПОЛУКИ 2 і пероральної СПОЛУКИ 1 з п/ш азацитидином проти використовуваного окремо п/ш азацитидину для оцінки загального відсотка пацієнтів з об'єктивною відповіддю (ORR), безподійної виживаності (EFS) і морфологічної повної ремісії (CR).

Фаза 2 також складається з 3 періодів: 1) скринінг; 2) лікування; і 3) наступне спостереження.

Також, як у Фазі 1b, процедури скринінгу суб'єктів будуть проходити протягом скринінгового періоду за 28 днів до початку досліджуваного лікування, діагноз AML буде ставитися на місці для зарахування в дослідження і підтверджуватися на основі наступного централізованого розгляду. IDH мутація буде оцінюватися централізовано з використанням зразків кісткومозкового пунктату і/або периферичної крові. Суб'єкти, придатні для участі в дослідженні, не повинні бути кандидатами для приймання інтенсивної ІС, на основі думки дослідника, через присутність супутніх патологій, відмову від оцінки загального стану або інші фактори.

Після визначення придатності для включення в дослідження, суб'єкти із вперше діагностованим AML з IDH1 або IDH2 мутацією будуть рандомізовані при співвідношенні 2:1 в 1 з 3 груп. Суб'єкти з IDH1 мутацією будуть рандомізовані для приймання пероральної СПОЛУКИ 2+п/ш азацитидин (Група 1) проти п/ш азацитидину (Група 3) у співвідношенні 2:1; і суб'єкти з IDH2 мутацією будуть рандомізовані для приймання пероральної СПОЛУКИ 1+п/ш азацитидин (Група 2) проти п/ш азацитидину (Група 3) у співвідношенні 2:1. Групи 1 і 2 будуть включати мінімум 50 випадково вибраних суб'єктів, і група 3 буде включати мінімум 25 випадково вибраних IDH1 і 25 випадково вибраних IDH2 (у цілому 50 суб'єктів у групі 3) (у цілому 150

суб'єктів у всіх групах). У рідкому випадку, коли у суб'єкта діагностований AML, асоційований з подвійною IDH1 і IDH2 мутацією, рандомізація в групу лікування пероральною СПОЛУКОЮ 2 або СПОЛУКОЮ 1 буде основана на рішенні дослідника і медичного спостерігача.

5 Суб'єкти будуть стратифіковані по цитогенетиці (кращий або проміжний проти поганого цитогенетичного ризику).

Досліджуване лікування буде починатися в той же день, що і рандомізація. Оцінки в ході досліджуваного лікування включають ефективність, безпеку, HRQoL, використання медикаментів і послуг охорони здоров'я, фармакокінетику, фармакодинаміку і порівняльні дослідження.

10 Ретроспективний централізований розгляд усіх кістковомозкових пунктатів і/або біопсій, зразків периферичної крові і цитогенетичних даних, зібраних у ході дослідження, буде здійснюватися персоналом, що не має ніякої інформації про лікування суб'єктів. Централізовані оцінки будуть використані в статистичних аналізах. Розбіжності між централізованими і зробленими на місці оцінками будуть розглянуті третьою стороною, і підтверджені дані будуть використані в статистичних аналізах.

15 Відповідь на лікування і НІ будуть оцінюватися дослідниками і незалежним комітетом з оцінки відповіді (IRAC), що ретроспективно має знеособлені дані, відповідно до модифікованих IWG-критеріїв AML-відповіді (Cheson, J. Clin. Oncol. 2003; 21(24):4642-9) і IWG-критеріїв НІ мієлодиспластичних синдромів (Cheson et al., Blood. 2006; 108(2):419-25), відповідно.

20 Тимчасові припинення приймання препарату, відстрочки приймання препарату або модифікації доз можна використовувати для вирішення проблем токсичності і/або підвищення відповіді на лікування в ході досліджуваного лікування.

25 Припинення приймання СПОЛУКИ 2, СПОЛУКИ 1 або азацитину для суб'єктів у групах введення комбінації дозволяється. Суб'єкти можуть продовжити лікування одним засобом СПОЛУКОЮ 2, СПОЛУКОЮ 1 або азацитином, якщо на думку дослідника суб'єкт продовжує показувати клінічну користь і відповідність усім визначеним протоколом критеріям для продовження досліджуваного лікування. Досліджуване лікування буде припинене, якщо суб'єкт має прогресуюче захворювання або приймає альтернативні терапії.

30 Рішення про вибування суб'єкта з дослідження, яке не буде припинене або відхилене спонсором, залишається на відповідальності лікаря-дослідника. Однак до вибування суб'єкта з дослідження рекомендується, щоб дослідник контактував з медичним спостерігачем і передав придатні підтверджуючі документи на розгляд і обговорення.

35 Усі суб'єкти, які одержали щонайменше одну дозу досліджуваного лікування, повинні пройти оцінки завершення лікування (ЕОТ), коли досліджуване лікування припиняється. Причина для припинення лікування буде зареєстрована в електронній історії хвороби (eCRF) і в медичних документах.

40 Усі суб'єкти, що припинили досліджуване лікування з будь-якої причини, крім відкликання інформованої згоди на наступне спостереження, будуть далі спостерігатися для оцінки АЕс, супутніх препаратів, супутніх процедур, трансфузій, використання медикаментів і послуг охорони здоров'я, відповіді, гематологічних поліпшень, наступної AML-терапії і виживаності.

Усі суб'єкти, що припинили досліджуване лікування з будь-якої причини, крім відкликання інформованої згоди на наступне спостереження або прогресування захворювання, будуть далі оцінюватися на відповідь протягом періоду наступного спостереження доти, поки не відбудеться прогресування захворювання.

45 Усі суб'єкти, що припинили досліджуване лікування з будь-якої причини, крім відкликання інформованої згоди на наступне спостереження, будуть далі спостерігатися для оцінки наступної AML-терапії і виживаності.

Дослідження буде здійснюватися відповідно до International Conference on Harmonization (ICH) Good Clinical Practices (GCPs).

50 Тривалість дослідження

Очікується, що повна тривалість дослідження складе приблизно 60 місяців, включаючи підбір суб'єктів, скринінг, лікування і наступне спостереження для Фази 1b і Фази 2. Підбір суб'єктів, як очікується, займе 7 місяців для Фази 1b і 17 місяців для Фази 2. Для одного суб'єкта, очікувана тривалість Фази 1b як сегмента дослідження складе приблизно 13 місяців, включаючи скринінговий період до 28 днів, і очікувана тривалість Фази 2 як сегмента дослідження складе приблизно 25 місяців, включаючи скринінговий період до 28 днів.

60 Закінчення випробування визначають або як дату останнього візиту останнього пацієнта для завершення наступного спостереження після лікування, або як дату одержання останнього результату спостережень від останнього суб'єкта, який потрібний для первинного, вторинного і/або пошукового аналізу, як визначено в протоколі, залежно від того, що є більш пізньою датою.

Випробування буде тривати, поки не відбудеться необхідна кількість EFS подій для повної статистичної потужності дослідження.

Досліджувані лікування

СПОЛУКУ 2 і СПОЛУКУ 1 вводять перорально один раз на день (QD) у дні 1-28 кожного 28-денного циклу. Суб'єктів слід проінструктувати, щоб вони приймали їх щоденну дозу приблизно в один і той же час щодня ± 4 години. Кожну дозу слід приймати зі склянкою води і приймати за найбільш можливо короткий період часу. Суб'єктів слід проінструктувати, щоб вони проковтували таблетки цілими, а не розжовували їх. Необхідно утримуватися від прийому їжі протягом 2 годин до введення і 1 годину після введення СПОЛУКИ 2 або СПОЛУКИ 1. Вода дозволяється при голодуванні.

Азациитидин будуть вводити п/ш протягом 7 днів кожного 28-денного циклу лікування, починаючи в День 1 як у Фазі 1b, так і у Фазі 2. У ході Фази 2 суб'єкти, рандомізовані в групи введення тільки азациитидину, будуть приймати азациитидин $75 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ п/ш протягом 7 днів кожного 28-денного циклу. Усі рандомізовані суб'єкти будуть приймати азациитидин $75 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ п/ш протягом 7 днів кожні 28 днів аж до завершення дослідження, якщо тільки вони не будуть припиняти лікування. Крім того, суб'єкти можуть приймати найкраще підтримуюче лікування, при необхідності, включаючи антибіотики і трансфузії, за розсудом дослідника. У випадку, якщо 2 або менше доз пропускаються протягом 7-денного періоду введення, введення повинно продовжуватися, щоб суб'єкт прийняв повну 7-денну терапію. Якщо пропущено 3 або більше днів протягом 7-денного періоду введення, дослідник повинен повідомити про це спонсора, і рішення про введення буде прийматися залежно від кожного окремого випадку.

Фаза 1b

Фаза 1b буде використовувати 3+3 схему. Для СПОЛУКИ 2 один рівень дози буде досліджений у 3 суб'єктів. Когорта 1 буде починати з пероральної СПОЛУКИ 2 500 мг один раз на день і азациитидину $75 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ п/ш протягом 7 днів кожного 28-денного циклу, починаючи в День 1 кожного циклу. Когорту -1 будуть досліджувати при 250 мг один раз на день і азациитидин $75 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ п/ш протягом 7 днів кожного 28-денного циклу, якщо 2 або більше суб'єктів у Когорті 1 мають дозообмежувальну токсичність (DLT).

Для СПОЛУКИ 1 будуть досліджувати два рівні дози. Когорта 1 буде починати з 100 мг пероральної СПОЛУКИ 1 один раз на день і азациитидину $75 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ п/ш протягом 7 днів кожного 28-денного циклу, починаючи в День 1 кожного циклу. Якщо ніякої DLT не спостерігається, RP2D буде підтверджуватися DRT, і 100 мг доза буде використовуватися як початкова доза для Фази 2 сегмента дослідження. Збільшення дози для Когорти 2 буде також починатися з 200 мг пероральної СПОЛУКИ 1 один раз на день і азациитидину $75 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ п/ш протягом 7 днів кожного 28-денного циклу, починаючи в День 1 кожного циклу, для дослідження переносимості комбінації при цьому рівні дози. Когорту -1 з пероральною СПОЛУКОЮ 1 50 мг щодня і азациитидином $75 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ п/ш протягом 7 днів кожного 28-денного циклу, починаючи в День 1 кожного циклу, будуть досліджувати, якщо 2 або більше суб'єктів мають DLT у Когорті 1.

DRT буде оцінювати всі токсичності кожного суб'єкта після 1 циклу і визначати, чи потрібні подальші модифікації дози для конкретних суб'єктів.

Фаза 2

Група введення комбінації СПОЛУКИ 2

Суб'єкти з IDH1 мутацією будуть приймати СПОЛУКУ 2 при рекомендованій дозі Фази 2 (RP2D) перорально раз на день (QD) у дні 1-28 кожного 28-денного циклу плюс азациитидин $75 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ п/ш протягом 7 днів кожного 28-денного циклу.

Група введення комбінації СПОЛУКИ 1

Суб'єкти з IDH2 мутацією будуть приймати СПОЛУКУ 1 при RP2D перорально QD у дні 1-28 кожного 28-денного циклу плюс азациитидин $75 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ п/ш протягом 7 днів кожного 28-денного циклу.

Група введення тільки азациитидину

Суб'єкти з IDH1 або IDH2 мутацією будуть приймати азациитидин $75 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ п/ш протягом 7 днів кожного 28-денного циклу.

Огляд ключових оцінок ефективності

Ефективність

Серійне узяття зразків крові і кісткового мозку будуть використовувати для визначення відповіді на терапію, починаючи із Циклу 2. Відповідь буде оцінюватися на місці в ході Фази 1b. У ході Фази 2 відповідь буде оцінюватися на місці і підтверджуватися централізовано відповідно до модифікованих IWG-критеріїв на основі повідомлюваних лабораторних гематологічних

показників, клінічних аналізів периферичної крові, кістковомозкових пунктатів і/або біопсій і цитогенетики.

Суб'єкти, які припиняють досліджуване лікування до рецидиву або прогресування, будуть продовжувати щомісячні візити в клініку аж до підтвердження рецидиву або прогресування. Для суб'єктів, які припинили досліджуване лікування через рецидив або прогресування, щомісячне наступне спостереження можна здійснювати при відвідуванні клініки або по телефону. Суб'єктів будуть відслідковувати доти, поки вони не помруть, не будуть загублені для відстеження або поки не відкличуть згоду для подальшого збирання даних, або до завершення дослідження.

Огляд інших ключових оцінок

Безпека

Оцінки безпеки включають небажані явища, медичний огляд, оцінку загального стану по шкалі Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), основні фізіологічні показники, ехокардіограму (ЕCHO) або радіонуклідну ангіографію (MUGA), електрокардіограму (ECG), кардіомаркери, аналіз сечі, аналіз згортання крові, гематологію, біохімічний аналіз сироватки, трансфузії, тест на вагітність (тільки для жінок, здатних до дітородіння (FCBP)) і супутні препарати або процедури.

РК/PD СПОЛУКИ 2 і СПОЛУКИ 1 у плазмі

РК профіль комбінацій СПОЛУКИ 2/СПОЛУКИ 1 і азацитидину будуть оцінювати по концентраціях у плазмі і РК параметрах комбінацій СПОЛУКИ 2/СПОЛУКИ 1 і азацитидину у сегменті Фази 2. Концентрації в плазмі 2HG будуть оцінюватися залежно від концентрацій у плазмі СПОЛУКИ 2 або СПОЛУКИ 1 у динаміці за часом.

Облік досліджуваного продукту

Пероральну СПОЛУКУ 2 і СПОЛУКУ 1 розподіляють у День 1 кожного циклу лікування і звітують після завершення кожного циклу лікування.

Введення азацитидину буде здійснюватися п/ш персоналом дослідного центру. Точні записи всіх IP, включаючи препарат і дозування, будуть зроблені у відповідному розділі CRF суб'єкта і первинних документах.

Статистичні методи

Фаза 1b

Статистичні аналізи у Фазі 1b будуть в основному описовими. Дані у вигляді таблиць будуть представлені для характеристик розподілу, демографічних і базових характеристик, параметрів безпеки, РК, PD і клінічної активності. Якісні дані будуть узагальнені по розподілах чисельності (кількість і відсоток пацієнтів), а поточні дані будуть узагальнені за допомогою описової статистики (середнє значення, стандартне відхилення, середнє значення, мінімум і максимум). Дані будуть узагальнені за рівнем дози або загалом, у міру необхідності.

Фаза 2

Первинна кінцева точка ефективності загального відсотка пацієнтів з об'єктивною відповіддю (ORR) у Фазі 2 включає відповіді CR, CRp, морфологічний безлейкозний стан [MLFS], CrI і PR, відповідно до модифікованих IWG-критеріїв AML-відповіді. Різниця в лікуванні в ORR буде проаналізована з використанням точного критерію Фішера в ITT популяції. Цей критерій забезпечить вузлове р-значення для порівняння ORRs пероральної СПОЛУКИ 2+п/ш азацитидин проти об'єднаної групи монотерапії азацитидином, яка включає суб'єктів з IDH1 або IDH2 мутаціями, які рандомізовано включені в групу введення азацитидину як монотерапії, і ORRs пероральної СПОЛУКИ 1+п/ш азацитидин проти об'єднаної групи монотерапії азацитидином окремо.

Максимум 150 суб'єктів будуть випадковим чином розподілені в цьому дослідженні, при цьому 50 IDH1 суб'єктів у групу пероральної СПОЛУКИ 2+п/ш азацитидин, 50 IDH2 суб'єктів у групу пероральної СПОЛУКИ 1+п/ш азацитидин і об'єднані 50 IDH1 або IDH2 суб'єктів у групу азацитидинової монотерапії (об'єднана азацитидинова монотерапія). Порівняння буде здійснюватися окремо для пероральної СПОЛУКИ 2+п/ш азацитидин проти об'єднаної азацитидинової монотерапії і для СПОЛУКИ 1+азацитидин проти об'єднаної азацитидинової монотерапії. Припускаючи ORR 30 % в об'єднаній групі азацитидинової монотерапії і ORR 50 % для обох груп пероральна СПОЛУКА 1+п/ш азацитидин і пероральна СПОЛУКА 2+п/ш азацитидин, цей спланований об'єм вибірки (50 на групу лікування) для кожного порівняння буде забезпечувати 78 % потужності дослідження для визначення 20 % поліпшення в ORR і демонстрації статистично значущої різниці в ORR при ймовірності помилки першого роду 0,2 (двосторонній критерій). Множинне порівняння не враховувалося при розрахунках об'єму вибірки.

Критерії включення

Пацієнти повинні відповідати наступним критеріям для зарахування в дослідження

Вік суб'єкта ≥ 18 років на момент підписання форми інформованої згоди (ICF).

5 Суб'єкт повинен розуміти і добровільно підписати ICF до проведення яких-небудь пов'язаних з дослідженням оцінок/процедур.

Суб'єкт готовий і здатний дотримуватися схеми візитів і інших протокольних вимог дослідження.

10 Суб'єкт має AML, що раніше не лікувався, первинний (тобто de novo) або вторинний (прогресування MDS або мієлопроліферативних пухлин ([MPN] або пов'язаний з терапією) AML відповідно до класифікації BOO3 з $\geq 20\%$ лейкобластів у кістковому мозку: з мутацією IDH1 або IDH2 гена (R132, R140 або R172); підтверджене місцеве тестування можна використовувати для підтвердження відповідності вимогам для Фази 1, але потрібно здійснити централізовані тестування для підтвердження відповідності вимогам для Фази 2; по оцінці дослідника, які не є кандидатами для приймання інтенсивної ІС.

15 Суб'єкт має оцінку загального стану 0, 1 або 2 по шкалі Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

20 Суб'єкт має задовільну функцію органів, визначену як: сироваткова аспарагінамінотрансфераза/сироваткова глутамінова оксалооцтова трансаміназа (AST/SGOT) і аланінамінотрансфераза (ALT/SGPT) $\leq 3 \times \text{ULN}$, якщо тільки це не вважають пов'язаним з лейкозним органом; загальний сироватковий білірубін $< 1,5 \times \text{ULN}$. Більш високі рівні прийнятні, якщо це можна віднести до неефективного еритропоезу, синдрому Жильбера (наприклад, генна мутація в UGT1A1) або впливу лейкозного органа; сироватковий креатинін $< 2 \times \text{ULN}$ або кліренс креатиніну > 30 мл/хв. на основі визначення швидкості клубочкової фільтрації по Крокфурту-Голту (GFR): $(140 - \text{вік}) \times (\text{маса тіла в кг}) \times (0,85, \text{ якщо жінка}) / 72 \times \text{сироватковий креатинін}$.

25 Згодні на серійне узяття кісткомозкового пунктату/біопсії.

30 Жінки з репродуктивним потенціалом (FCBP)* можуть брати участь, якщо тільки вони відповідають наступним умовам: згодні утримуватися від статевого акту або використовувати два високоефективні способи контрацепції (пероральний, ін'єкційний, патч або імплантовані гормональні контрацептиви; лігування маткових труб; внутрішньоматкові пристрої; синтетичний двобар'єрний контрацептив зі сперміцидом; або стерилізація партнера) при скринінгу і протягом усього дослідження і протягом 4 місяців після останнього досліджуваного лікування (6 місяців після останньої дози азацитидину в Канаді); і мають негативний серологічний тест на вагітність, оснований на визначенні β -субодиниці людського хоріонічного гонадотропного гормону (β -hCG) (чутливість щонайменше 25 мМО/мл) при скринінгу; і мають негативний тест на вагітність, оснований на визначенні β -hCG у сироватці або сечі (за розсудом дослідника відповідно до місцевих правил) (чутливість щонайменше 25 мМО/мл) за 72 години до початку досліджуваного лікування в Період Лікування (слід зазначити, що серологічний тест на вагітність при скринінгу можна використовувати як тест до початку досліджуваного лікування в Період Лікування, якщо він був зроблений у межах 72-годинного часового інтервалу).

40 Суб'єкти чоловічої статі з партнером-жінкою з репродуктивним потенціалом повинні погодитися утримуватися від статевого акту або використовувати щонайменше два високоефективні способи контрацепції (наприклад, синтетичні презервативи зі сперміцидом і т. д.) при скринінгу і протягом усього дослідження і повинні уникати зачаття дитини протягом усього дослідження і протягом 4 місяців після останнього досліджуваного лікування (6 місяців після останньої дози азацитидину в Канаді).

Критерії виключення

Присутність будь-чого з наступного буде забороняти зарахування суб'єкта в дослідження.

У суб'єкта підозрюється або підтверджений гострий промієлоцитарний лейкоз на основі морфології, імунофенотипу, молекулярного аналізу або каріотипу.

50 Суб'єкт має AML внаслідок хронічного мієлогенного лейкозу (CML).

Суб'єкт приймав препарат спрямованої дії проти IDH1 або IDH2 мутації.

55 Суб'єкт приймав попередню системну протиракову терапію, HSCT або променеву терапію для лікування AML. Необхідно відзначити, що гідроксисечовина дозволяється до початку досліджуваного лікування для контролю лейкоцитозу у суб'єктів з вмістом лейкоцитів (WBC) $> 30 \times 10^9/\text{л}$ (однак гідроксисечовину не слід приймати протягом 72 годин до введення і після введення азацитидину). Для суб'єктів із вторинним AML (наприклад, MDS або MPN) лікування попереднього раку не є виключенням; повна інформація про лікування буде зібрана в CRF.

Суб'єкт приймав попереднє лікування азацитидином або децитабіном для лікування MDS.

Суб'єкт має або у нього підозрюється лейкоз центральної нервової системи (ЦНС). Оцінка цереброспінальної рідини потрібна, тільки якщо лейкоз, що зачіпає ЦНС, підозрюється при скринінгу.

5 Суб'єкт має безпосередньо загрожуючі життю важкі ускладнення лейкозу, такі як неконтрольована кровотеча, пневмонія з гіпоксією або шок, і/або синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання.

10 Суб'єкт має серйозне активне серцеве захворювання протягом 6 місяців до початку досліджуваного лікування, включаючи застійну серцеву недостатність класу III або IV по класифікації Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів (NYHA); гострий коронарний синдром (ACS) і/або інсульт; або фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) <40 % на основі даних ехокардіограми (ЕЧО) або радіонуклідної ангіографії (MUGA), одержаних протягом 28 днів до початку досліджуваного лікування.

15 Суб'єкт має попередню історію злоякісного захворювання, відмінного від MDS, MPN або AML, не рахуючи випадків, коли у суб'єкта не було захворювання протягом ≥ 1 року до початку досліджуваного лікування. Однак суб'єкти з наступною історією/супутніми станами допускаються: базальна або сквамозноклітинна карцинома шкіри; карцинома in situ шийки матки; карцинома in situ молочної залози; випадково гістологічно виявлений рак передміхурової залози (T1a або T1b з використанням системи визначення клінічної стадії пухлини, вузлів, метастазів).

20 Відомо, що суб'єкт є серопозитивним або має активну інфекцію вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) або активну інфекцію вірусом гепатиту В (HBV) або вірусом гепатиту С (HCV).

Відомо, що суб'єкт має дисфагію, синдром укороченого кишечника, гастропарез або інші стани, які обмежують приймання або шлунково-кишкову абсорбцію ліків, що вводяться перорально.

25 Суб'єкт має неконтрольовану гіпертензію (систолический кров'яний тиск [BP] >180 мм рт.ст. або діастолічний BP >100 мм рт.ст.).

30 Суб'єкти, які приймають наступні препарати, що є чутливими субстратами CYP, які мають вузький терапевтичний діапазон, виключаються з дослідження, якщо тільки вони не можуть бути переведені на інші лікарські засоби щонайменше за 5 періодів напівжиття до початку досліджуваного лікування: фенітоїн (CYP2C9), S-мефенітоїн (CYP2C19), тіоридазин (CYP2D6), теофілін і тизанідин (CYP1A2).

35 Суб'єкт приймає розувастатин - препарат, що є чутливим субстратом транспортера білка резистентності раку молочної залози (BCRP); суб'єкт повинен бути виключений з дослідження, якщо тільки він/вона не може бути переведений на інші лікарські засоби щонайменше за 5 періодів напівжиття до початку досліджуваного лікування.

Суб'єкт має активну неконтрольовану системну грибкову, бактеріальну або вірусну інфекцію (визначену як ознаки/симптоми, що зберігаються, пов'язані з інфекцією, без поліпшення, не дивлячись на відповідні антибіотики, противірусну терапію і/або інше лікування).

40 Відомо, що у суб'єкта наявна або підозрюється алергія до якого-небудь із компонентів досліджуваної терапії.

Суб'єкт приймає препарати, які відомі як подовжуючі QT інтервал, якщо тільки він/вона не може бути переведений на інші лікарські засоби щонайменше за ≥ 5 періодів напівжиття до початку досліджуваного лікування (якщо еквівалентний засіб недоступний, QTc будуть ретельно контролювати).

45 Суб'єкт має QTc інтервал (тобто скоректований інтервал QT з використанням формули Фредеріка [QTcF]) ≥ 450 мсек. або інші фактори, що підвищують ризик подовження QT або аритмічних подій (наприклад, серцева недостатність, гіпокаліємія, сімейна історія синдрому подовженого інтервалу QT) при скринінгу.

Вагітна або годуюча груддю жінка.

50 Суб'єкт має будь-який серйозний медичний стан, відхилення лабораторних показників від норми або психічне захворювання, яке може бути перешкодою для участі суб'єкта в дослідженні.

55 Суб'єкт має будь-який стан, включаючи наявність відхилень лабораторних показників, при якому суб'єкт буде піддаватися неприйнятному ризику, якщо він/вона буде брати участь у дослідженні.

Суб'єкт має будь-який стан, який заважає здатності інтерпретувати дані дослідження.

60 У деяких варіантах здійснення AML-пацієнти, що приймають СПОЛУКУ 2 і азацитидин, наприклад, відповідно до клінічного протоколу, представленого в даній заявці, будуть показувати відповідь на лікування. У деяких варіантах здійснення відповідь на лікування являє собою повну ремісію (CR), морфологічний безлейкозний стан (MLFS), морфологічну повну

ремісію із частковим відновленням нейтрофілів (CRi), морфологічну повну ремісію із частковим відновленням тромбоцитів (CRp) або часткову ремісію (PR), відповідно до модифікованих IWG-критеріїв AML-відповіді. У деяких варіантах здійснення відповіді на лікування являє собою гематологічні поліпшення, наприклад поліпшення відповіді нейтрофілів (Hi-N), відповіді

5

тромбоцитів (Hi-P) і/або відповіді еритроїдів (Hi-E), відповідно до IWG MDS HI критеріїв. У деяких варіантах здійснення AML-пацієнти, що приймають лікування СПОЛУКОЮ 2 і азацитидином у способах, представлених у даній заявці, будуть показувати поліпшення безпідійної виживаності (EFS), тривалості відповіді, HRQoL і/або загальної виживаності.

10

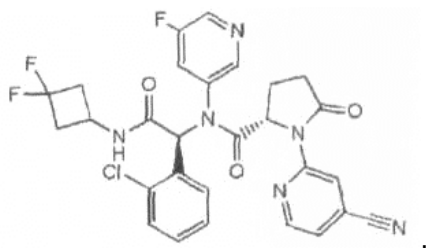
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

15

1. Спосіб лікування гострого мієлогенного лейкозу (AML), який включає введення суб'єкту інгібітора мутантної ізоцитратдегідрогенази-1 (IDH1) і азацитидину, де інгібітор мутантної IDH1 являє собою (S)-N-((S)-1-(2-хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(5-фторпіридин-3-іл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід, що має наступну

20

формулу:



25

або його фармацевтично прийнятну сіль (СПОЛУКА 2), і де AML характеризується присутністю мутації R132X IDH1, вибраної з R132H, R132C, R132L, R132V, R132S та R132G.

2. Спосіб за п. 1, де AML являє собою AML, що раніше не лікувався.

3. Спосіб за п. 1, де AML являє собою вперше діагностований AML.

4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, де доза СПОЛУКИ 2 становить приблизно 20-2000 мг/день.

30

5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, де доза СПОЛУКИ 2 становить приблизно 50-500 мг/день.

6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, де доза СПОЛУКИ 2 становить приблизно 50 мг/день.

7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, де доза СПОЛУКИ 2 становить приблизно 75 мг/день.

8. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, де доза СПОЛУКИ 2 становить приблизно 100 мг/день.

9. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, де доза СПОЛУКИ 2 становить приблизно 500 мг/день.

35

10. Спосіб за будь-яким з пп. 1-9, де доза азацитидину становить від приблизно 50 до приблизно 500 мг/м²/день.

11. Спосіб за п. 10, де доза азацитидину становить від приблизно 50 до приблизно 200 мг/м²/день.

12. Спосіб за п. 10, де доза азацитидину становить приблизно 50 мг/м²/день.

40

13. Спосіб за п. 10, де доза азацитидину становить приблизно 60 мг/м²/день.

14. Спосіб за п. 10, де доза азацитидину становить приблизно 75 мг/м²/день.

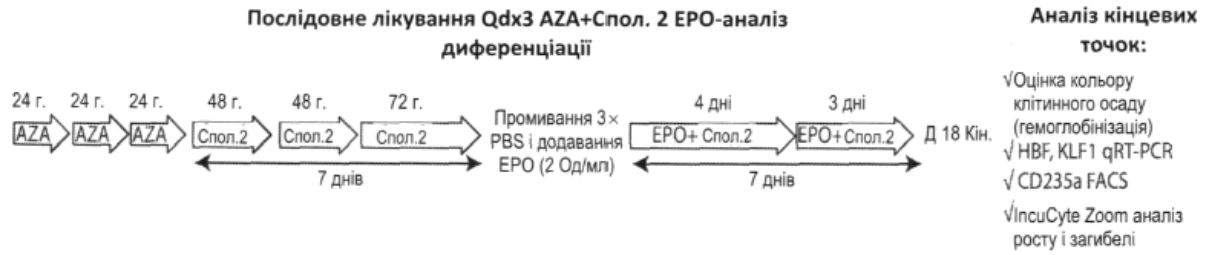
15. Спосіб за будь-яким з пп. 1-14, де СПОЛУКУ 2 і азацитидин вводять одночасно.

16. Спосіб за будь-яким з пп. 1-14, де СПОЛУКУ 2 і азацитидин вводять послідовно.

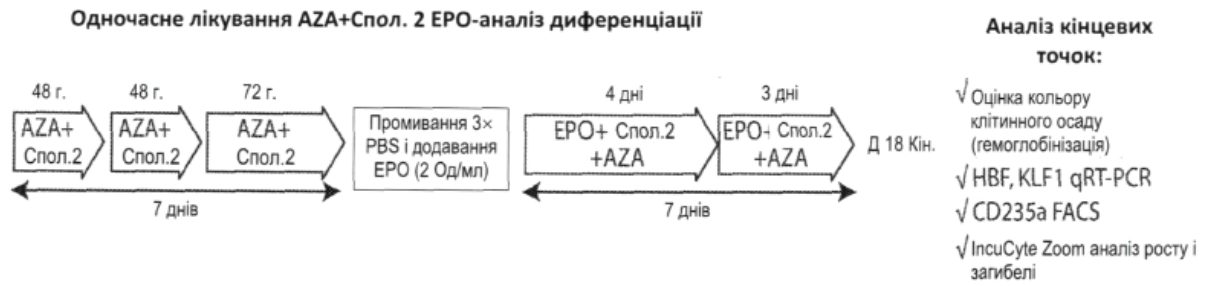
17. Спосіб за будь-яким з пп. 1-14, де азацитидин вводять циклами.

45

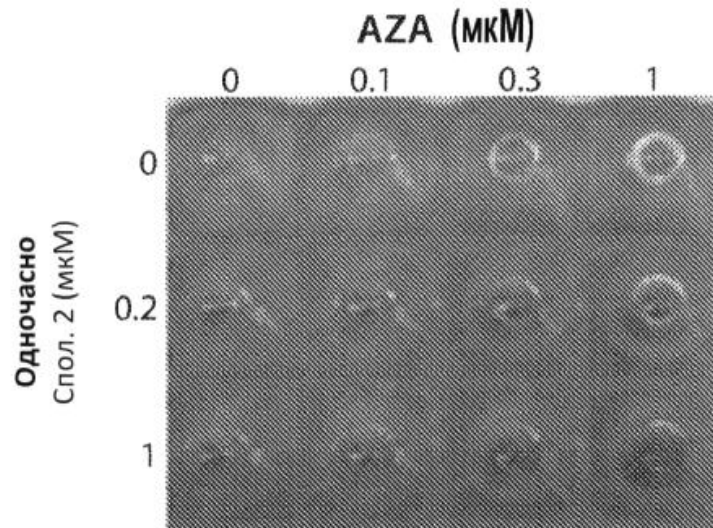
18. Спосіб за п. 17, де азацитидин вводять підшкірно протягом 7 днів кожного 28-денного циклу лікування.



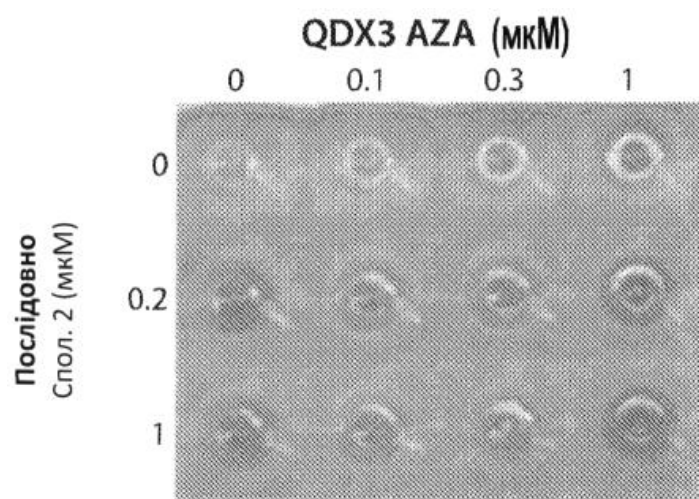
Фіг.1А



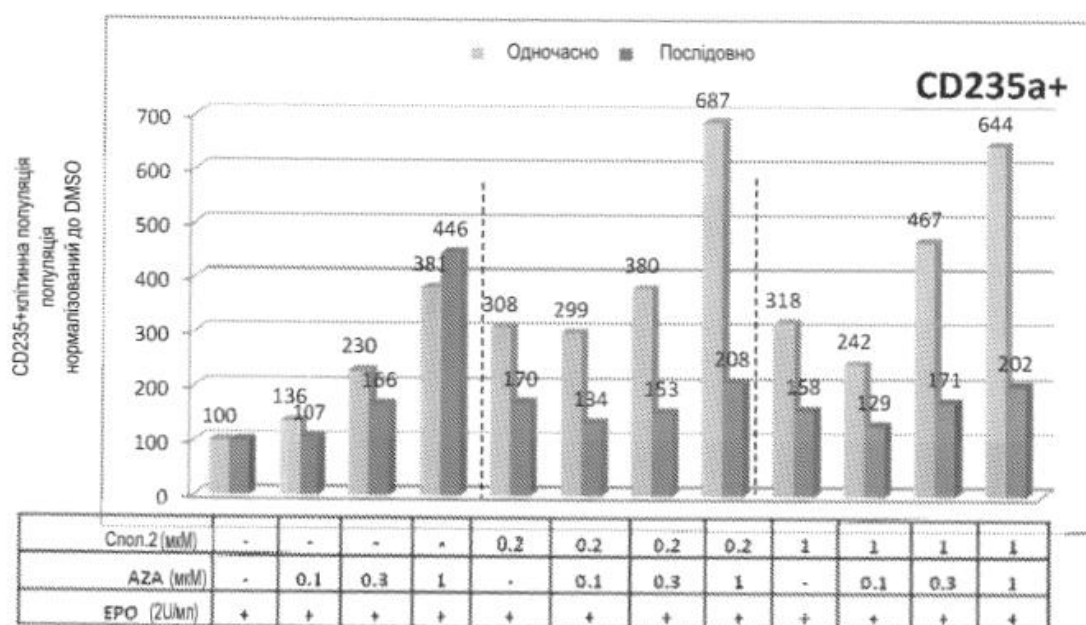
Фіг.1В



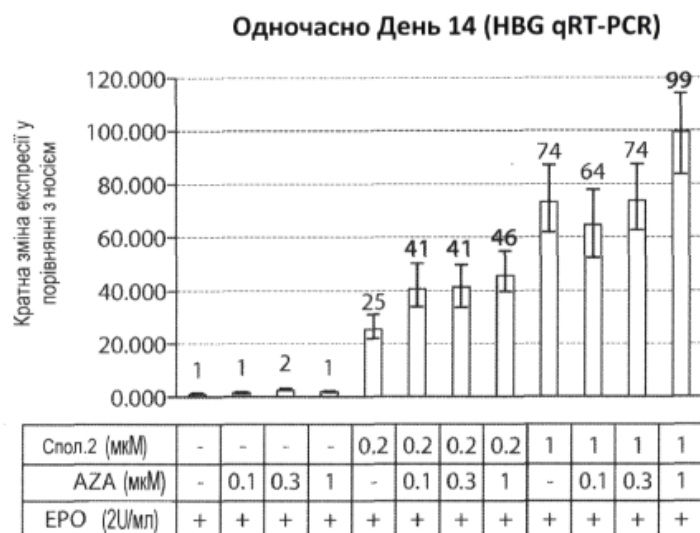
Фіг.2А



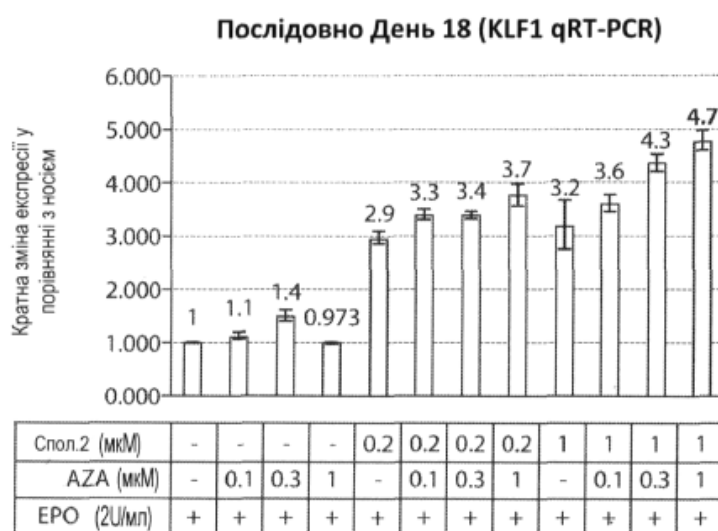
Фіг.2В



Фіг.2С

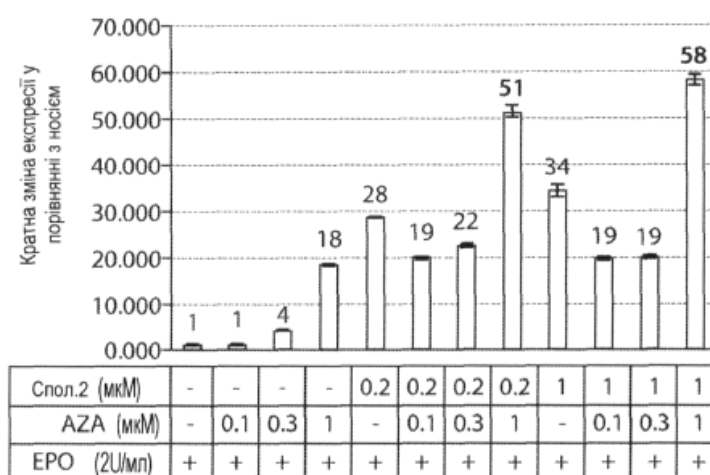


Фіг.3А



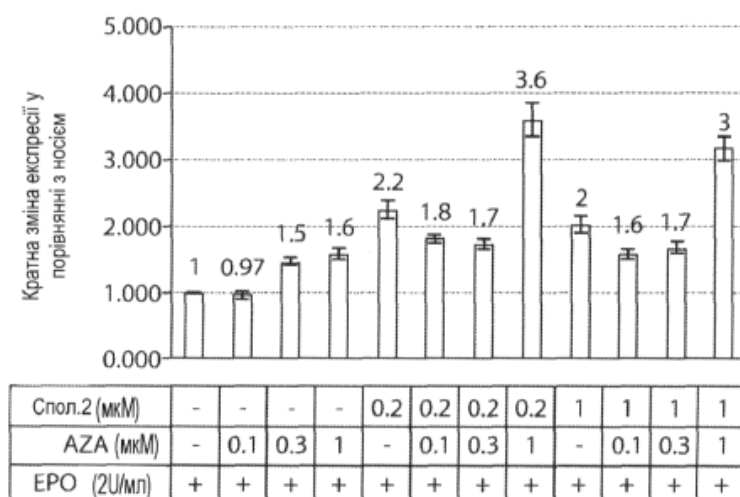
Фіг.3В

Послідовно День 18 (HBG qRT-PCR)



Фіг.3С

Послідовно День 18 (KLF1 qRT-PCR)



Фіг.3D

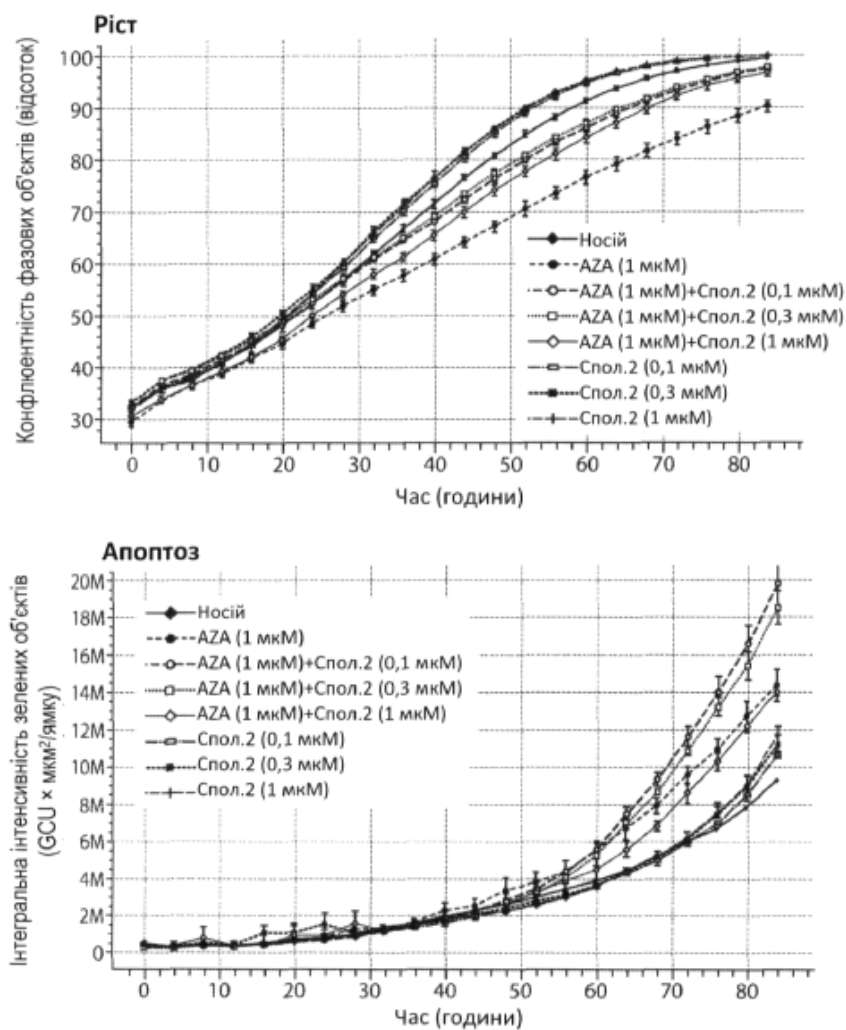


Fig.4

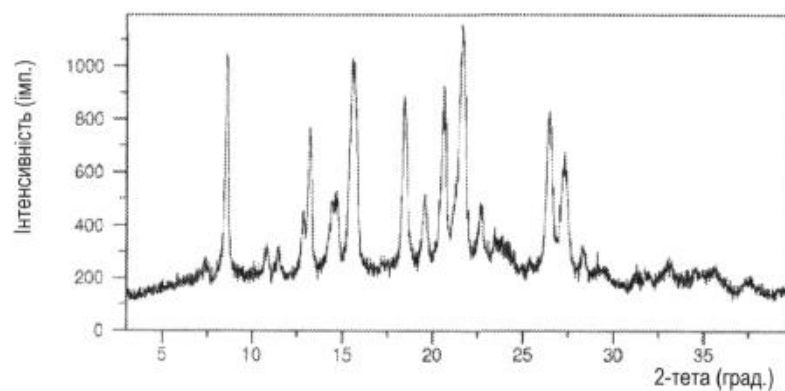


Fig.5

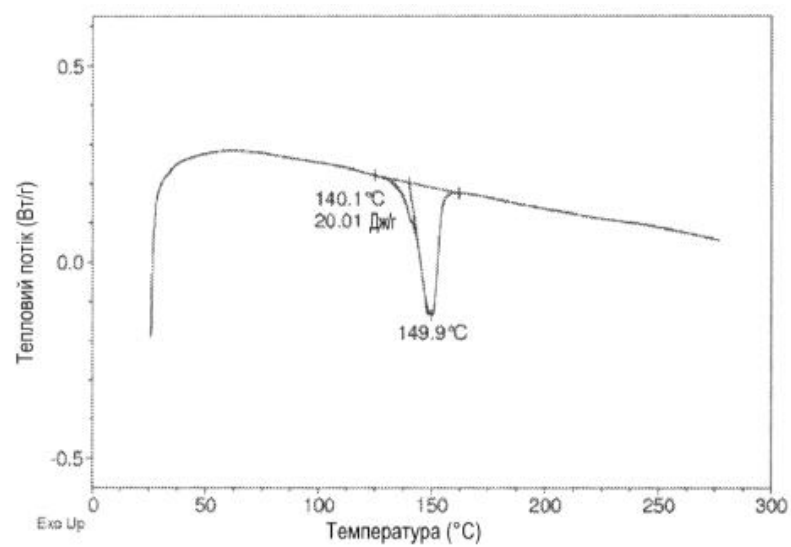


Fig.6

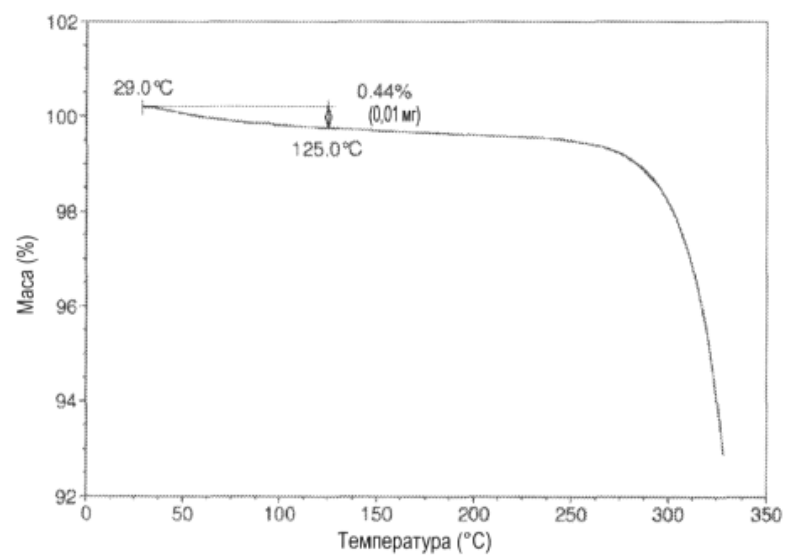


Fig.7

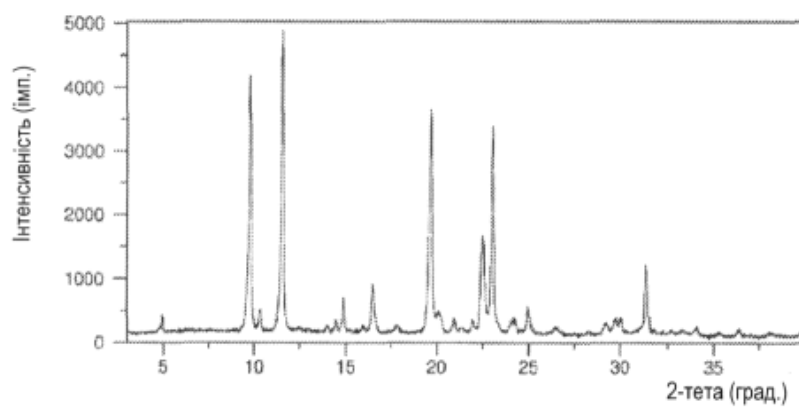


Fig.8

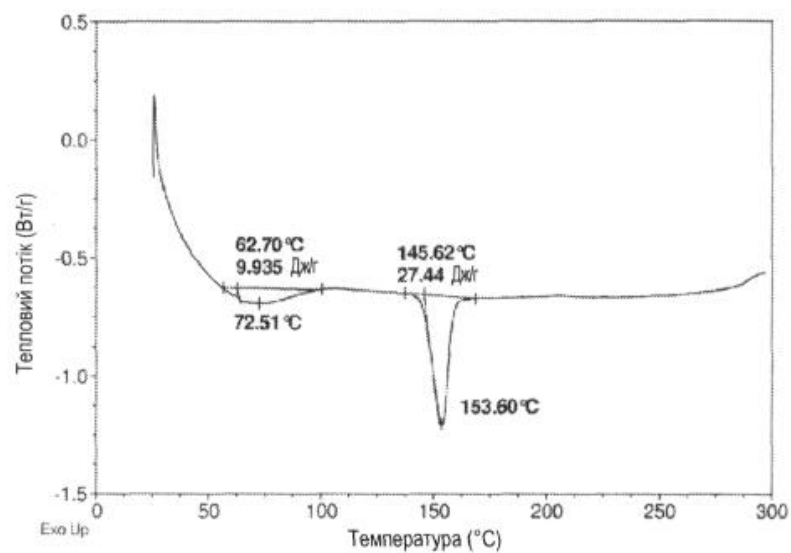


Fig.9

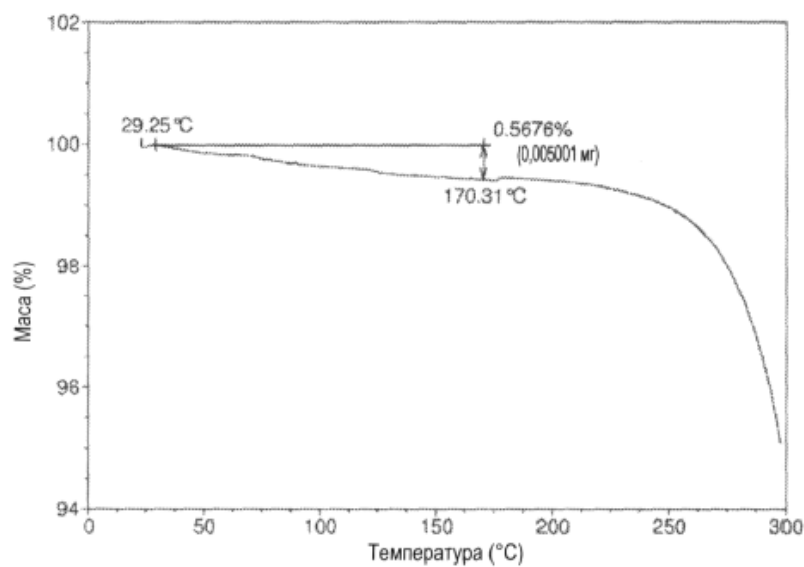


Fig.10