



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123401** (13) **C2**  
(51) МПК  
**A61K 31/4439** (2006.01)  
**A61P 35/02** (2006.01)

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

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<p>(21) Номер заявки: <b>а 2018 05273</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>14.10.2016</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: <b>01.04.2021</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>62/242,267, 62/255,253</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>15.10.2015, 13.11.2015</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US, US</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>25.10.2018, Бюл.№ 20</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: <b>31.03.2021, Бюл.№ 13</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/US2016/057036, 14.10.2016</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Агреста Семюел В. (US)</b></p> <p>(73) Володілець (володільці): <b>АДЖИОС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК.,</b> 88 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, United States of America (US)</p> <p>(74) Представник: <b>Бреус Наталія Володимирівна, реєстр. №167</b></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, XP05534251 US 2013/190249 A1, 25.07.2013 MIYAWAKI SHUICHI ET AL, "Long-Term Follow-up of the Randomized JALSG AML 201 Study Comparing High Dose Ara-C Therapy with Conventional Consolidation Therapy in Adult Acute Myeloid Leukemia (AML)   Blood Journal", BLOOD, (20081116), vol. 112, no. 11, XP055335013 M. LAZZARINO ET AL, "Mitoxantrone and etoposide: An effective regimen for refractory or relapsed acute myelogenous leukemia", EUROPEAN JOURNAL OF HAEMATOLOGY., DK, (19891101), vol. 43, no. 5, doi:10.1111/j.1600-0609.1989.tb00328.x, ISSN 0902-4441, pages 411 - 416, XP055587255 DOHNER et al., "Acute Myeloid Leukemia", N Engl J Med, (20150917), vol. 373, pages 1136 - 52, XP009509723</p>
--	--

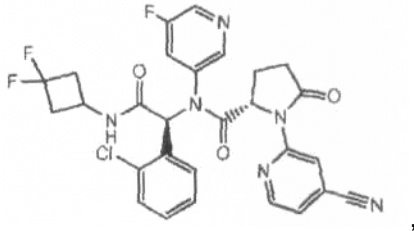
## (54) КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН

### (57) Реферат:

Винахід стосується способу лікування гострого мієлогенного лейкозу (AML), який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітора ізоцитратдегідрогенази-1 (IDH1)

UA 123401 C2

- а) здійснення режиму індукційної терапії, який складається з комбінації цитарабіну і антрацикліну, вибраного з даунорубіцину та ідарубіцину;  
 б) здійснення режиму консолідаційної терапії, який складається з цитарабіну;  
 де інгібітор мутантного 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-окспіролідін-2-карбоксамід, що має наступну формулу:



або його фармацевтично прийнятну сіль (СПОЛУКА 2), і вводиться як при індукційному режимі, так і при консолідаційному режимі, і де AML характеризується присутністю мутантного алеля IDH1.

Заява про встановлення пріоритету

Дана заявка просить пріоритет заявки U.S.S.N. 62/242267, поданої 15 жовтня 2015 року, і U.S.S.N. 62/255253, поданої 13, листопада 2015 року, кожна з яких включена в дану заявку за допомогою посилання у всій повноті.

5 Галузь, до якої належить винахід

[0001] У даній заявці представлені комбіновані терапії для лікування гострого мієлоїдного лейкозу. В одному варіанті здійснення терапії включають лікування інгібітором IDH1 і індукційну і консолідаційну терапію.

Передумови створення винаходу

10 [0002] Ізоцитратдегідрогенази (IDHs) каталізують окисне декарбоксилювання ізоцитрату в 2-оксоглутарат (тобто  $\alpha$ -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.

[0003] 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-діснйїл-CoAs в 3-енійїл-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.

25 [0004] 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/DDB J databases; і Sjoebloom et al., Science, 314:268-274(2006).

[0005] Немутантний, наприклад дикого типу, IDH1 каталізує окисне декарбоксилювання ізоцитрату в  $\alpha$ -кетоглутарат з відновленням, таким чином, NAD<sup>+</sup> (NADP<sup>+</sup>) до NADH (NADPH), наприклад, у прямій реакції:

Ізоцитрат + NAD<sup>+</sup> (NADP<sup>+</sup>)  $\rightarrow$   $\alpha$ -KG + CO<sub>2</sub> + NADH (NADPH) + H<sup>+</sup>.

30 [0006] Було виявлено, що мутації IDH1, присутні в деяких ракових клітинах, приводять до нової здатності ферменту каталізувати NADH-залежне відновлення  $\alpha$ -кетоглутарату в R(-)-2-гідроксиглутарат (2HG). Вважається, що продукція 2HG сприяє утворенню і прогресуванню раку (Dang L. et al., Nature, 2009, 462:739-44).

[0007] 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 зменшеною популяцією бластів і сприятливим ефектом на диференційовані функціональні клітини крові. Однак генетичне навантаження присутнє у пацієнтів навіть з гарною загальною відповіддю. Тому існує потреба в поліпшених терапіях для лікування гострого мієлоїдного лейкозу з IDH1 мутаціями.

Суть винаходу

50 [0008] В одному варіанті здійснення в даній заявці представлені способи лікування гострого мієлоїдного лейкозу (AML), що характеризується присутністю мутантного алеля IDH1, шляхом введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості комбінації інгібітору мутантного IDH1 і індукційної і консолідаційної терапії. В одному варіанті здійснення AML, що характеризується присутністю мутантного алеля IDH1, є рефрактерним або рецидивним AML.

55 [0009] В одному варіанті здійснення інгібітор мутантного 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-оксопіролідін-2-карбоксамід або його фармацевтично прийнятну сіль, сольват, таутомер, стереоізомер, ізотополог, проліки або поліморф (СПОЛУКА 2).

[0010] В одному варіанті здійснення спосіб включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості СПОЛУКИ 2 і індукційної і консолідаційної терапії.

60 [0011] У деяких варіантах здійснення індукційна терапія для лікування AML включає введення цитарабіну або з даунорубіцином, або з ідарубіцином. У деяких варіантах здійснення

індукційна терапія включає введення цитарабіну з даунорубіцином. У деяких варіантах здійснення індукційна терапія включає введення цитарабіну з ідарубіцином.

[0012] У деяких варіантах здійснення консолідаційна терапія для лікування AML включає введення i) мітоксантрону з етопозидом або ii) цитарабіну. У деяких варіантах здійснення консолідаційна терапія включає введення мітоксантрону з етопозидом. У деяких варіантах здійснення консолідаційна терапія включає введення цитарабіну.

[0013] В одному варіанті здійснення в даній заявці представлені способи лікування AML, що характеризується присутністю мутантного алеля IDH1, шляхом введення суб'єкту комбінації терапевтично ефективної кількості інгібітору мутантного IDH1 і індукційної і консолідаційної терапії, де a) індукційна терапія включає введення цитарабіну або з даунорубіцином, або з ідарубіцином, і b) консолідаційна терапія включає введення i) мітоксантрону з етопозидом або ii) цитарабіну. В одному варіанті здійснення інгібітор мутантного IDH1 являє собою СПОЛУКУ 2.

[0014] В одному варіанті здійснення в даній заявці представлені способи лікування AML, що характеризується присутністю мутантного алеля IDH1, шляхом введення суб'єкту комбінації терапевтично ефективної кількості інгібітору мутантного IDH1 і індукційної і консолідаційної терапії, де a) індукційна терапія включає введення цитарабіну з даунорубіцином, і b) консолідаційна терапія включає введення мітоксантрону з етопозидом. В одному варіанті здійснення інгібітор мутантного IDH1 являє собою СПОЛУКУ 2.

[0015] В одному варіанті здійснення в даній заявці представлені способи лікування AML, що характеризується присутністю мутантного алеля IDH1, шляхом введення суб'єкту комбінації терапевтично ефективної кількості інгібітору мутантного IDH1 і індукційної і консолідаційної терапії, де a) індукційна терапія включає введення цитарабіну з даунорубіцином, і b) консолідаційна терапія включає введення цитарабіну. В одному варіанті здійснення інгібітор мутантного IDH1 являє собою СПОЛУКУ 2.

[0016] В одному варіанті здійснення в даній заявці представлені способи лікування AML, що характеризується присутністю мутантного алеля IDH1, шляхом введення суб'єкту комбінації терапевтично ефективної кількості інгібітору мутантного IDH1 і індукційної і консолідаційної терапії, де a) індукційна терапія включає введення цитарабіну з ідарубіцином, і b) консолідаційна терапія включає введення мітоксантрону з етопозидом. В одному варіанті здійснення інгібітор мутантного IDH1 являє собою СПОЛУКУ 2.

[0017] В одному варіанті здійснення в даній заявці представлені способи лікування AML, що характеризується присутністю мутантного алеля IDH1, шляхом введення суб'єкту комбінації терапевтично ефективної кількості інгібітору мутантного IDH1 і індукційної і консолідаційної терапії, де a) індукційна терапія включає введення цитарабіну з ідарубіцином, і b) консолідаційна терапія включає введення цитарабіну. В одному варіанті здійснення інгібітор мутантного IDH1 являє собою СПОЛУКУ 2.

[0018] В одному варіанті здійснення в даній заявці представлені способи лікування AML, що характеризується присутністю мутантного алеля IDH1, шляхом введення суб'єкту комбінації фармацевтичної композиції, що включає терапевтично ефективну кількість СПОЛУКИ 2, і індукційної і консолідаційної терапії для AML.

[0019] В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування AML, де AML вибраний із вперше діагностованого AML, AML, що не лікувався, AML, що виникає з мієлодиспластичного синдрому (MDS), AML, що виникає з попереднього гематологічного розладу (AHD), і AML, що виникає після генотоксичного ураження. У деяких варіантах здійснення генотоксичне ураження відбувається в результаті опромінення і/або хіміотерапії. В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування AML, що виникає після генотоксичного ураження в результаті опромінення і/або хіміотерапії.

Короткий опис креслень

[0020] Фіг. 1 представляє рентгенівську порошкову дифрактограму (XPRD) СПОЛУКИ 2  
Форми 1.

[0021] Фіг. 2 представляє одержаний методом диференціальної скануючої калориметрії (DSC) профіль СПОЛУКИ 2 Форми 1.

[0022] Фіг. 3 представляє одержаний за допомогою термогравіметричного аналізу (TGA) профіль СПОЛУКИ 2 Форми 1.

[0023] Фіг. 4 представляє рентгенівську порошкову дифрактограму (XPRD) СПОЛУКИ 2  
Форми 2.

[0024] Фіг. 5 представляє одержаний методом диференціальної скануючої калориметрії (DSC) профіль СПОЛУКИ 2 Форми 2.

[0025] Фіг. 6 представляє одержаний за допомогою термогравіметричного аналізу (TGA) профіль СПОЛУКИ 2 Форми 2.

## Докладний опис винаходу

[0026] 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, а також додаткових елементів.

## Визначення

[0027] 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 субодиноцею і інгібує неоактивність, наприклад, шляхом інгібування утворення димеру, наприклад гомодимеру мутантних IDH1 субодиноць або гетеродимеру мутантної і дикого типу субодиноць. У деяких варіантах здійснення інгібування неоактивності 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.

[0028] 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 з 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.

[0029] 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.

[0030] Термін "інгібувати" або "запобігати" включає як повне, так і часткове інгібування і запобігання. Інгібітор може повністю або частково інгібувати передбачувану мішень.

[0031] 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.

[0032] Термін "лікування" означає зменшення, пригнічення, ослаблення, зменшення тяжкості, зупинення або стабілізацію розвитку або прогресування захворювання/розладу (наприклад, прогресуючого гематологічного злоякісного 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.

[0033] 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.

[0034] 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, представлені в даній заявці, суб'єкту в інший час під час курсу лікування. Термін "спільне введення", використований у даній заявці відносно додаткового лікування раку, означає, що додаткове лікування раку може відбуватися до, послідовно, одночасно або після введення сполуки, представлені в даній заявці.

[0035] 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 %.

[0036] Термін "збагачений" означає, що щонайменше зазначений відсоток препарату являє собою сполуку, що має вибрану стереохімію в одному або декількох вибраних стереоцентрах.

[0037] 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 відображають 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 окремих поліморф і псевдополіморф СПОЛУКИ 2 розглядається як окрема кристалічна форма.

[0038] Термін "по суті кристалічний" стосується форм, які можуть бути щонайменше на визначений відсоток по масі кристалічними. Конкретні масові відсотки включають 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, яке є щонайменше на 70 % кристалічною. В інших варіантах здійснення по суті кристалічний стосується СПОЛУКИ 2, яка є щонайменше на 90 % кристалічною.

[0039] 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 %.

[0040] 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.

[0041] 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.

[0042] Термін "суміш" використовується для позначення об'єднаних елементів суміші, незалежно від фазового стану комбінації (наприклад, рідкої або рідкої/кристалічної).

[0043] Термін "затравка" використовується для позначення додавання кристалічного матеріалу для ініціювання перекристалізації або кристалізації.

[0044] Термін "антирозчинник" використовується для позначення розчинника, у якому сполуки, включаючи їх кристалічні форми, погано розчинні.

[0045] 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.

[0046] 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.

[0047] Термін "гострий мієлоїдний лейкоз (AML)", як він використовується в даній заявці, стосується раку мієлоїдної лінії клітин крові, що характеризується швидким ростом аномальних білих клітин крові, які накопичуються в кістковому мозку і заважають продукції нормальних

клітин крові. В одному варіанті здійснення AML вибраний із вперше діагностованого AML, AML, що не лікувався, AML, що виникає з мієлодиспластичного синдрому (MDS), AML, що виникає з попереднього гематологічного розладу (AHD), і AML, що виникає після генотоксичного ураження.

5 [0048] Термін "рефрактерний AML", як він використовується в даній заявці, стосується AML, у якому високий рівень білих клітин крові не знижується у відповідь на лікування.

[0049] Термін "рецидивний AML", як він використовується в даній заявці, стосується AML, який не відповідає на лікування.

10 [0050] Термін "індукційна терапія AML", як він використовується в даній заявці, стосується терапії, застосовуваної з метою швидкого відновлення нормальної функції кісткового мозку, тобто для індукції ремісії.

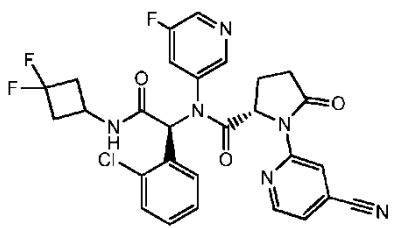
[0051] Термін "консолідаційна терапія AML", як він використовується в даній заявці, стосується терапії, застосовуваної для підтримання ремісії, досягнутої в результаті індукційної терапії.

15 [0100] 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.

20 [0052] 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

25 [0053] 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:



30 [0054] СПОЛУКА 2 також може включати одне або декілька ізотопних заміщень. Наприклад, Н може бути в будь-якій ізотопній формі (ізотопологи), включаючи  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (D або дейтерій) і  $^3\text{H}$  (Т або тритій); С може бути в будь-якій ізотопній формі, включаючи  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ , і  $^{14}\text{C}$ ; О може бути в будь-якій ізотопній формі, включаючи  $^{16}\text{O}$  і  $^{18}\text{O}$ ; і т. п. Наприклад, СПОЛУКА 2 є збагаченою конкретною ізотопною формою Н, С і/або О щонайменше на близько 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80  
35 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 %.

[0055] 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 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 US-2013-0190249-A 1, опублікованій 25 липня 2013 року, яка включена за допомогою посилання у всій повноті.

40 [0056] Може бути зручно або бажано одержати, очистити і/або обробити відповідну сіль СПОЛУКИ 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.

[0057] Наприклад, якщо СПОЛУКА 2 є аніоною або містить функціональну групу, яка може бути аніоною (наприклад, -NH- може бути -N-), тоді сіль може бути утворена з придатним катіоном. Приклади придатних неорганічних катіонів включають, але не обмежуються цим, іони лужних металів, такі як  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$ , катіони лужноземельних металів, такі як  $\text{Ca}^{2+}$  і  $\text{Mg}^{2+}$ , і інші катіони, такі як  $\text{Al}^{3+}$ . Приклади деяких придатних заміщених амонієвих іонів включають іони, що походять з: етиламіну, діетиламіну, дициклогексиламіну, триетиламіну, бутиламіну, етилендіаміну, етаноламіну, діетаноламіну, піперазину, бензиламіну, фенілбензиламіну, холіну,

меглуміну і трометаміну, а також амінокислот, таких як лізин і аргінін. Прикладом звичайного четвертинного амонієвого іона є  $N(CH_3)_4^+$ .

[0058] Якщо СПОЛУКА 2 є катіонною або має функціональну групу, яка може бути катіонною (наприклад,  $-NHR$  може бути  $-NH_2R^+$ ), тоді сіль може бути утворена з придатним аніоном. Приклади придатних неорганічних аніонів включають, але не обмежуються цим, похідні наступних неорганічних кислот: хлористоводневої, бромистоводневої, йодистоводневої, сірчаної, сірчистої, азотної, азотистої, фосфорної і фосфористої.

[0059] Приклади придатних органічних аніонів включають, але не обмежуються цим, сполуки, утворені з наступних органічних кислот: 2-ацетилоксibenзойної, оцтової, аскорбінової, аспарагінової, бензойної, камфорсульфонової, коричнеї, лимонної, едетинової, 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, толуолсульфонової і валеріанової. Приклади придатних полімерних органічних аніонів включають, але не обмежуються цим, сполуки, утворені з наступних полімерних кислот: дубильної кислоти, карбоксиметилцелюлози.

[0060] 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 солі, сольвати, таутомери, стереоізомери, 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, проліки) відомі в даній галузі і включають ті, які підвищують біологічне проникнення у визначений біологічний 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 забезпечувати активні сполуки.

[0061] 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 варіанті здійснення в даній заявці представлені тверді форми, які включають сольватовані форми і аморфні форми. Дане розкриття забезпечує деякі тверді форми СПОЛУКИ 2. У деяких варіантах здійснення дане розкриття забезпечує композиції, які містять СПОЛУКУ 2 у формі, 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.

[0062] 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.

[0063] 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.

[0064] 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.

[0065] 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.

[0066] 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.

[0067] 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

[0068] В одному варіанті здійснення окрема кристалічна форма, Форма 1, СПОЛУКИ 2 характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою (XRPD), показаною на Фіг. 1, і даними, показаними в Таблиці 1, одержаними з використанням  $\text{CuK}\alpha$ -випромінювання. У окремому варіанті здійснення поліморф може бути охарактеризований одним або декількома піками, узятими з Фіг. 1, 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

[0069] В іншому варіанті здійснення Форма 1 може бути охарактеризована піками, ідентифікованими при  $2\theta$ -кутах 8,6, 15,6, 18,5, 20,6, 21,6 і  $26,4^\circ$ . В іншому варіанті здійснення Форма 1 може бути охарактеризована піками, ідентифікованими при  $2\theta$ -кутах 8,6, 15,6, 18,5 і  $21,6^\circ$ .

[0070] В іншому варіанті здійснення Форма 1 може бути охарактеризована методом диференціальної скануючої калориметрії (DSC), дані показані на Фіг. 2. DSC-графік представляє тепловий потік як функцію температури зі зразка, при цьому швидкість зміни температури становить близько  $10^\circ\text{C}/\text{хв}$ . Профіль характеризується ендотермічним переходом з температурою початку переходу близько  $140,1^\circ\text{C}$ , з температурою плавлення при близько  $149,9^\circ\text{C}$ .

[0071] В іншому варіанті здійснення Форма 1 може бути охарактеризований термогравіметричним аналізом (TGA), показаним на Фіг. 3. 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

- 5 [0072] В одному варіанті здійснення окрема кристалічна форма, Форма 2, СПОЛУКИ 2 характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою (XRPD), показаною на Фіг. 4, і даними, показаними в Таблиці 2, одержаними з використанням CuKa-випромінювання. У  
10 окремому варіанті здійснення поліморф може бути охарактеризований одним або декількома піками, узятими з Фіг. 4, 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

- 15 [0073] В іншому варіанті здійснення Форма 2 може бути охарактеризована піками, ідентифікованими при 2θ-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 2θ-кутах 9,8, 11,6, 19,6 і 23,0°.

- 20 [0074] В іншому варіанті здійснення Форма 2 може бути охарактеризована методом диференціальної скануючої калориметрії (DSC), дані показані на Фіг. 5. 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 62,7 °C, з температурою плавлення при близько 72,5 °C, і ендотермічним переходом з температурою початку переходу близько 145,6 °C, з температурою плавлення при близько 153,6 °C.

- 25 [0075] В іншому варіанті здійснення Форма 2 може бути охарактеризована термогравіметричним аналізом (TGA), показаним на Фіг. 6. 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 0,57 % маси зразка при зміні температури від близько 29,3 °C до 170,3 °C.

- 30 [0076] Інші варіанти здійснення стосуються однієї кристалічної форми СПОЛУКИ 2, що характеризується комбінацією вищевказаних 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  
35 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  
40 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.

- 45 Композиції і шляхи введення

[0077] 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.

5 [0078] В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція включає цитарабін і розріджувач або розчинник. В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція, яка включає цитарабін і розріджувач або розчинник, призначена для внутрішньовенної ін'єкції.

[0079] В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція включає даунорубіцин і розріджувач або розчинник. В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція, яка включає даунорубіцин і розріджувач або розчинник, призначена для внутрішньовенної ін'єкції.

10 [0080] В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція включає ідарубіцин і розріджувач або розчинник. В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція, яка включає ідарубіцин і розріджувач або розчинник, призначена для внутрішньовенної ін'єкції.

[0081] В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція включає мітоксантрон і розріджувач або розчинник. В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція, яка включає мітоксантрон і розріджувач або розчинник, призначена для внутрішньовенної ін'єкції.

15 [0082] В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція включає етопозид і розріджувач або розчинник. В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція, яка включає етопозид і розріджувач або розчинник, призначена для внутрішньовенної ін'єкції.

[0083] Фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти і наповнювачі, які можна використовувати у фармацевтичних композиціях за одним з аспектів даного винаходу, включають, але не обмежуються цим, іонообмінники, оксид алюмінію, стеарат алюмінію, лецитин, самоемультуючі системи доставки лікарських засобів (SEDDS), такі як d- $\alpha$ -токоферол поліетиленгліколь 1000 сукцинат, поверхнево-активні речовини, використовувані у фармацевтичних дозованих формах, таких як Твееп 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-поліоксипропіленові блок-полімери, поліетиленгліколь і ланолін. Циклодекстрини, такі як  $\alpha$ -,  $\beta$ - і  $\gamma$ -циклодекстрини, або хімічно модифіковані похідні, такі як гідроксіалкілциклодекстрини, включаючи 2- і 3-гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрини, або інші солюбілізовані похідні також можна вигідним чином використовувати для підвищення доставки СПОЛУКИ 2, описаної в даній заявці.

35 [0084] 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, або мастильну речовину.

40 [0085] 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 до складу сполуки або її форми доставки.

[0086] 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, Твееп 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 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.

[0087] Конкретні варіанти здійснення даного винаходу забезпечують тверді пероральні дозовані форми, які являють собою таблетки або капсули. У деяких варіантах здійснення склад являє собою таблетку, яка містить СПОЛУКУ 2. У деяких варіантах здійснення склад являє собою капсулу, яка містить СПОЛУКУ 2. У деяких варіантах здійснення таблетки або капсули, представлені в даній заявці, необов'язково містять один або декілька ексципієнтів, таких як, наприклад, речовини, що сприяють ковзанню, 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 склад являє собою таблетку з контрольованим вивільненням, що вивільняє активний фармацевтичний інгредієнт (API), наприклад, переважно 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, переважно в шлунку. У деяких варіантах здійснення склад являє собою таблетку, що швидко розпадається, яка практично розчиняється в роті після введення. У деяких варіантах здійснення представлені варіанти здійснення охоплюють застосування СПОЛУКИ 2 для одержання фармацевтичної композиції для лікування злоякісного захворювання, що характеризується наявністю мутантного алеля IDH1, де композицію одержують для перорального введення.

[0088] У деяких варіантах здійснення представлені в даній заявці варіанти здійснення охоплюють застосування цитарабіну, даунорубіцину, ідарубіцину, мітоксантрону і/або етопозиду для одержання фармацевтичної композиції для лікування злоякісного захворювання, що характеризується присутністю мутантного алеля IDH1, де композицію одержують для внутрішньовенного введення.

[0089] Способи, представлені в даній заявці, передбачають введення ефективної кількості сполуки або композиції сполуки для досягнення бажаного або заявленого ефекту. В одному варіанті здійснення фармацевтичні 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 одичинної 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.

[0090] 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.

[0091] При поліпшенні стану суб'єкта у випадку необхідності 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

[0092] 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.

[0093] 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, забезпечують 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.

[0094] 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.

[0095] 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 розпиленням дисперсії мають розчинність від близько 0,05 мг/мл до близько 0,50 мг/мл в FASSIF через 3 години.

[0096] У деяких варіантах здійснення тверда дисперсія демонструє експозицію СПОЛУКИ 2 при введенні суб'єкту 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 % вище у порівнянні із введенням *in situ* аморфного СПОЛУКИ 2. У деяких варіантах здійснення тверда дисперсія демонструє експозицію СПОЛУКИ 2 при введенні суб'єкту 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 % вище в порівнянні з введенням чистої кристалічної СПОЛУКИ 2.

[0097] У дослідженнях фармакокінетики у щурів і мавп помірне поліпшення впливу спостерігається при введенні пероральних дозованих форм у вигляді твердих дисперсій у порівнянні з 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 циномогус 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.

[0098] 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.

[0099] 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.

[00100] 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.

[00101] 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 °С 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.

[00102] 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 °С, наприклад 4 °С 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.

[00103] 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, придатної для фармацевтичних застосувань, як правило, щонайменше близько 50 °С. 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 °С (наприклад, щонайменше близько 100 °С, щонайменше близько 105 °С, щонайменше близько 110 °С, щонайменше близько 115 °С, щонайменше близько 120 °С, щонайменше близько 125 °С, щонайменше близько 130 °С, щонайменше близько 135 °С, щонайменше близько 140 °С, щонайменше близько 150 °С, щонайменше близько 160 °С, щонайменше близько 170 °С, щонайменше близько 175 °С, щонайменше близько 180 °С або щонайменше близько 190 °С). У деяких варіантах здійснення  $T_g$  доходить до близько 200 °С. У деяких варіантах здійснення  $T_g$  доходить до близько 130 °С (наприклад, щонайменше близько 110 °С, щонайменше близько 111 °С, щонайменше близько 112 °С, щонайменше близько 113 °С, щонайменше близько 114 °С, щонайменше близько 115 °С, щонайменше близько 116 °С, щонайменше близько 117 °С, щонайменше близько 118 °С, щонайменше близько 119 °С, щонайменше близько 120 °С, щонайменше близько 121 °С, щонайменше близько 122 °С, щонайменше близько 123 °С, щонайменше близько 124 °С, щонайменше близько 125 °С, щонайменше близько 126 °С, щонайменше близько 127 °С, щонайменше близько 128 °С, щонайменше близько 129 °С або щонайменше близько 130 °С). Якщо не зазначене інше, температури склування, розкриті в даній заявці, виміряні в сухих умовах.

[00104] 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).

[00105] 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); поліетиленгліколі (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), полівінілкапролактан-полівініл і ацетат-поліетиленгліколевий співполімер, співполімер метилакрилату/метакрилової кислоти; Soluplus; Soropovidone; і їх суміші.

[00106] 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.

[00107] 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, HPMCE50 або HPMCE15). У деяких варіантах

здійснення полімер являє собою НРМСР (наприклад, НРМСР різних сортів: наприклад, НРМСР-НР55).

[00108] 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 (САР)), НРМСР, НРМСАС, карбоксиметилцелюлозу (СМС) або її сіль (наприклад, натрієву сіль, таку як СМС-На); ацетат тримелітат целюлози (САР), ацетат фталат гідроксипропілцелюлози (НРСАР), ацетат фталат гідроксипропілметилцелюлози (НРМСАР) і ацетат фталат метилцелюлози (МСАР), поліметакрилати (наприклад, Eudragit S) або їх суміші.

[00109] У деяких варіантах здійснення полімер являє собою ацетат сукцинат гідроксипропілметилцелюлози, також відомий як ацетат сукцинат гіпромелози (НРМСАС), наприклад НРМСАС-НГ.

[00110] 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).

[00111] 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.

[00112] 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.

[00113] 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.

[00114] 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.

[00115] 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).

[00116] 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. НРМСАС (наприклад, НРМСАС-MG або НРМСАС-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. НРМСАС.

[00117] 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, Carpyol 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).

[00118] 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

[00119] У деяких варіантах здійснення тверду дисперсію 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 тверду дисперсію, одержану розпилювальним сушінням. В одному варіанті здійснення продукт, одержуваний розпилювальним сушінням, сушать для видалення розчинника або суміші розчинників.

[00120] 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.



[00121] 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.

[00122] 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, такого як чистий азот) 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 розпилювального сушіння. У стандартній процедурі препарат розпилюють у потоці теплого 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).

[00123] 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.

[00124] 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 °C. Розпилювальне сушіння, як правило, здійснюють із температурою на виході від близько 20 °C до близько 100 °C, наприклад від близько 25 °C до близько 30 °C (наприклад, близько 26 °C), від близько 40 °C до близько 50 °C, від близько 50 °C до близько 65 °C, наприклад від близько 56 °C до близько 58 °C.

[00125] 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 °C), сушіння у вакуумі, мікрохвильове сушіння, барабанне сушіння або з використанням двоконусної вакуумної сушарки (наприклад, від близько кімнатної температури до близько 200 °C).

[00126] В одному варіанті здійснення розпилювального 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 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 більш великі частинки продукту відділяються, наприклад випадають в осад, у той час як дрібні частинки переносяться потоком повітря або 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 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.

[00127] У деяких варіантах здійснення замість сушіння розчину, що подається, нагрітим повітрям або нагрітим газом, розчин, що подається, можна отверджувати розпиленням, наприклад, камера знаходиться при кімнатній температурі (наприклад, 21+4 °C) або охолоджується, наприклад для процесу використовують охолоджений газ (наприклад, азот).

[00128] 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.

[00129] 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, поверхнево-активною речовиною, ексципієнтом і/або фармацевтично прийнятним носієм.

[00130] 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 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.

[00131] Додаткове наступне сушіння, наприклад, у вакуумній сушарці або сушарці із псевдозрідженим шаром або з подвійним конусом, або біконічній сушарці, або барабанній сушарці можна здійснити, якщо це необхідно/застосовно, для видалення інших розчинників. У деяких варіантах здійснення здійснюють стадію наступного сушіння.

[00132] 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 будь-якого з цих способів з використанням відповідних параметрів обробки відповідно до даного розкриття забезпечить 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 (d50) 40-200 мкм, наприклад 40-150 мкм), об'ємна щільність порошку >0,2 г/мл (наприклад, від 0,2 г/мл 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.

[00133] 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.

[00134] 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 °С, наприклад між близько 25 °С і близько 75 °С, між близько 30 °С і близько 65 °С, між близько 35 °С і близько 70 °С, між близько 40 °С і близько 65 °С, між близько 45 °С і близько 60 °С, між близько 35 °С і близько 45 °С, між близько 35 °С і близько 40 °С або між близько 37 °С і близько 40 °С.

5 [00135] 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, між USP кімнатної температури (наприклад, 21+4 °С)) і близько 100 °С, наприклад між близько 30 °С і близько 95 °С, між близько 40 °С і близько 90 °С, між близько 50 °С і близько 80 °С, між близько 60 °С і 10 близько 85 °С, між близько 65 °С і близько 95 °С або між близько 80 °С і близько 95 °С.

[00136] FSD можна здійснити на суміші, яка 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 15 безпосередньо спресувати в пероральну дозовану форму (наприклад, таблетку). Альтернативно, дисперсію можна змішати з одним або декількома ексципієнтами перед пресуванням.

[00137] В одному варіанті здійснення спосіб одержання твердої дисперсії СПОЛУКИ 2 включає:

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

б) 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.

25 [00138] У деяких варіантах здійснення розчинник видаляють розпилювальним сушінням. У деяких варіантах здійснення твердої дисперсію сушать на лотках з використанням конвекційної лоткової сушарки. У деяких варіантах здійснення твердої дисперсію просівають через сито.

[00139] В одному варіанті здійснення СПОЛУКА 2 є кристалічною. В іншому варіанті здійснення СПОЛУКА 2 є аморфною.

30 [00140] 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.

35 [00141] В іншому варіанті здійснення спосіб одержання твердої дисперсії СПОЛУКИ 2 включає:

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

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

40 [00142] Необов'язково, можна здійснити наступне сушіння і/або доочищення мокрої висушеної розпиленням дисперсії до нижче ІСН або даних специфікацій для залишкових розчинників.

[00143] 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.

45 [00144] 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).

50 [00145] 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 55 деяких варіантах здійснення розчинник являє собою метанол.

[00146] 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 60 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.).

[00147] 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.

[00148] 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).

[00149] 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).

[00150] 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

[00151] 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.

[00152] 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.

[00153] У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція являє собою таблетку.

[00154] У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція включає одержану прямим пресуванням дозовану форму СПОЛУКИ 2.

[00155] 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.

[00156] 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 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., 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.

[00157] 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 здійснення розпушувач являє собою натрію кроскармелозу.

[00158] 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 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 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.

[00159] 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), полоксамери (такі як Полоксамер 335 і Полоксамер 407), гліцерилмоноолеат або їх суміші. У деяких варіантах здійснення змочувальний агент являє собою лаурилсульфат натрію.

[00160] 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 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., 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.

[00161] 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 речовина, що сприяє ковзанню, являє собою колоїдний діоксид кремнію.

[00162] 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 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 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., близько 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 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.

[00163] У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція також включає мастильну 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

5 варіантах здійснення мастильна речовина являє собою стеарат магнію.

[00164] У деяких варіантах здійснення мастильна речовина 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 % 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 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 % 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., близько 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 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.

[00165] 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 композиції.

[00166] 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.

[00167] У деяких варіантах здійснення СПОЛУКА 2 становить близько 20 % мас./мас. фармацевтичної композиції, один або декілька полімерів становлять близько 40 % мас./мас. фармацевтичної композиції.

[00168] У деяких варіантах здійснення СПОЛУКА 2 становить близько 25 % мас./мас. фармацевтичної композиції, один або декілька полімерів становлять близько 35 % мас./мас. фармацевтичної композиції.

[00169] У деяких варіантах здійснення СПОЛУКА 2 становить близько 30 % мас./мас. фармацевтичної композиції, один або декілька полімерів становлять близько 30 % мас./мас. фармацевтичної композиції.

[00170] У деяких варіантах здійснення СПОЛУКА 2 становить близько 35 % мас./мас. фармацевтичної композиції, один або декілька полімерів становлять близько 25 % мас./мас. фармацевтичної композиції.

[00171] 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 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.

[00172] 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.

[00173] 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.

[00174] 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.

[00175] 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.

[00176] 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.

[00177] 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.

[00178] 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.

[00179] 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.

[00180] 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.

[00181] 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.

5 [00182] 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.

10 [00183] 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.

20 В. Фармацевтичні композиції, які містять цитарабін

[00184] У деяких варіантах здійснення в даній заявці представлені фармацевтичні композиції, які включають цитарабін і фармацевтично прийнятний носій, для введення пацієнту, що потребує цього, у способах, представлених у даній заявці. У деяких варіантах здійснення фармацевтичні композиції, які включають цитарабін, призначені для парентерального введення. 25 В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція включає цитарабін у стерильному розчині для внутрішньовенного, інтратекального або підшкірного введення.

[00185] У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція включає водний розчин, що містить 20 мг/мл цитарабіну. У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція включає водний розчин, що містить 100 мг/мл цитарабіну.

30 [00186] В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція, яка включає цитарабін, не містить консервант. В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція, яка включає цитарабін, додатково включає хлорид натрію. В одному варіанті здійснення хлорид натрію присутній у кількості близько 0,68 %, розраховуючи на загальну масу композиції. В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція додатково включає хлористоводневу кислоту і/або гідроксид натрію для доведення рН композиції до близько 7,2-7,8. В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція додатково включає хлористоводневу кислоту і/або гідроксид натрію для доведення рН композиції до близько 7,3-7,7. В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція додатково включає хлористоводневу кислоту і/або гідроксид натрію для доведення рН композиції до близько 7,4, 7,6 або 7,7.

40 [00187] В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція, яка включає цитарабін, містить консервант. В одному варіанті здійснення консервант являє собою бензиловий спирт. В одному варіанті здійснення кількість бензинового спирту становить близько 0,9 %, розраховуючи на загальну масу композиції. В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція додатково включає хлористоводневу кислоту і/або гідроксид натрію для доведення рН композиції до близько 7,6.

45 [00188] У деяких варіантах здійснення в даній заявці представлений порошок, який включає цитарабін, де порошок є придатним для відновлення. У деяких варіантах здійснення композицію відновлюють водою, що містить 0,9 % мас./об. бензинового спирту.

50 [00189] У деяких варіантах здійснення цитарабін формулюють і вводять відповідно до інструкцій із застосування цитарабіну.

С. Фармацевтичні композиції, які містять даунорубіцин

[00190] У деяких варіантах здійснення в даній заявці представлені фармацевтичні композиції, які включають даунорубіцину гідрохлорид і фармацевтично прийнятний носій. У деяких варіантах здійснення композиції призначені для внутрішньовенного введення пацієнту, що потребує цього, у способах, представлених у даній заявці. У деяких варіантах здійснення композиції додатково включають хлорид натрію. У деяких варіантах здійснення композиції додатково включають гідроксид натрію і/або хлористоводневу кислоту для доведення рН до 3-7. У деяких варіантах здійснення композиції мають рН у межах 3-4, 4-5 або 4,5-6,5. У деяких варіантах здійснення композиції включають водний розчин даунорубіцину гідрохлориду,



еквівалентного 5 мг/мл даунорубіцину, 9 мг/мл хлориду натрію, гідроксиду натрію і/або хлористоводневої кислоти для доведення рН до 3-4.

[00191] У деяких варіантах здійснення даунорубіцин формулюють і вводять відповідно до інструкцій із застосування.

5 D. Фармацевтичні композиції, які містять ідарубіцин

[00192] У деяких варіантах здійснення в даній заявці представлені фармацевтичні композиції, які включають ідарубіцину гідрохлорид і фармацевтично прийнятний носій. У деяких варіантах здійснення композиції включають ідарубіцину гідрохлорид у вигляді стерильного ліофілізованого порошку для відновлення і внутрішньовенного введення. У деяких варіантах здійснення композиції включають стерильний ліофілізований порошок ідарубіцину гідрохлориду в кількості близько 20 мг на одноразовий флакон. У деяких варіантах здійснення композиції додатково включають лактозу NF.

[00193] У деяких варіантах здійснення в даній заявці представлені фармацевтичні композиції, які включають ідарубіцину гідрохлорид у вигляді стерильного напівсинтетичного розчину для внутрішньовенного введення, що не містить консервант. У деяких варіантах здійснення в даній заявці представлені фармацевтичні композиції, які включають ідарубіцину гідрохлорид у вигляді ізотонічного парентерального розчину, що не містить консервант. У деяких варіантах здійснення композиції представлені в одноразових флаконах.

[00194] В одному варіанті здійснення флакони містять близько 5 мл, 10 мл або 20 мл розчину, що включає ідарубіцину гідрохлорид. У деяких варіантах здійснення кожний флакон містить ідарубіцину гідрохлорид у кількості 1 мг/мл і наступні неактивні інгредієнти: гліцерин USP 25 мг/мл, вода, хлористоводнева кислота NF для доведення рН до близько 3,5.

[00195] У деяких варіантах здійснення кожний флакон містить близько 5 мг ідарубіцину гідрохлориду, 125 мг гліцерину, воду для ін'єкцій q.s. до 5 мл і HCl до рН 3,5.

[00196] У деяких варіантах здійснення кожний флакон містить близько 10 мг ідарубіцину гідрохлориду, 250 мг гліцерину, води для ін'єкцій q.s. до 10 мл і HCl до рН 3,5.

[00197] У деяких варіантах здійснення ідарубіцин формулюють і вводять відповідно до інструкцій із застосування.

E. Фармацевтичні композиції, які містять етопозид

[00198] У деяких варіантах здійснення в даній заявці представлені фармацевтичні композиції, які включають етопозиду фосфат і фармацевтично прийнятний носій. У деяких варіантах здійснення фармацевтичні композиції етопозиду фосфату призначені для внутрішньовенної інфузії. В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція представлена в одноклозовому флаконі, що містить етопозиду фосфат, еквівалентний близько 100 мг етопозиду, близько 32,7 мг цитрату натрію USP і близько 300 мг декстрану 40.

[00199] У деяких варіантах здійснення фармацевтичні композиції етопозиду фосфату призначені для внутрішньовенної ін'єкції. В одному варіанті здійснення фармацевтичні композиції представлені у вигляді 20 мг/мл розчинів в 100 мг (5 мл), 200 мг (10 мл) або 500 мг (25 мл) стерильних багатодозових флаконах, де кожний мл містить близько 20 мг етопозиду, близько 2 мг лимонної кислоти, близько 80 мг полісорбату 80, близько 650 мг поліетиленгліколю 300 і дегідратований спирт близько 33,2 % (об./об.).

[00200] У деяких варіантах здійснення етопозид формулюють і вводять відповідно до інструкцій із застосування.

F. Фармацевтичні композиції, які містять мітоксантрон

[00201] У деяких варіантах здійснення в даній заявці представлені фармацевтичні композиції, які включають мітоксантрон гідрохлорид і фармацевтично прийнятний носій. У деяких варіантах здійснення фармацевтичні композиції мітоксантрон гідрохлориду призначені для внутрішньовенного введення.

[00202] У деяких варіантах здійснення композиції представлені у вигляді концентрату, який вимагає розведення перед ін'єкцією. У деяких варіантах здійснення композиція являє собою стерильний водний розчин, що включає мітоксантрон гідрохлорид, еквівалентний 2 мг/мл мітоксантрон у формі вільної основи, хлорид натрію (близько 0,80 % мас./об.), ацетат натрію (близько 0,005 % мас./об.), льодяну оцтову кислоту (близько 0,046 % мас./об.) і воду. В одному варіанті здійснення композиція має рН 3,0-4,5 і містить 0,14 мекв. натрію на мл. У деяких варіантах здійснення композиція не містить ніякого консерванту.

[00203] У деяких варіантах здійснення мітоксантрон формулюють і вводять відповідно до інструкцій із застосування.

Способи застосування

[00204] В одному варіанті здійснення в даній заявці представлені способи лікування гострого мієлоїдного лейкозу (AML), що характеризується присутністю мутантного алеля IDH1, шляхом

введення суб'єкту комбінації інгібітору мутантного IDH1 і індукційної і консолідаційної терапії AML.

[00205] В одному варіанті здійснення інгібітор мутантного IDH1 являє собою (5)-N-((5)-1-(2-хлорфеніл)-2-((3,3-дифторциклобутил)аміно)-2-оксоетил)-1-(4-ціанопіридин-2-іл)-N-(5-фторпіридин-3-іл)-5-оксопіролідін-2-карбоксамід або його фармацевтично прийнятну сіль, сольват, таутомер, стереоізомер, ізотополог, проліки або поліморф (СПОЛУКА 2).

[00206] В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування AML, що характеризується присутністю мутантного алеля IDH1, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості СПОЛУКИ 2 і індукційної терапії і консолідаційної терапії AML.

[00207] В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування AML, що характеризується присутністю мутантного алеля IDH1, який включає введення суб'єкту фармацевтичної композиції, що включає терапевтично ефективну кількість СПОЛУКИ 2, і індукційної терапії і консолідаційної терапії AML.

[00208] В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування AML, вибраного із вперше діагностованого AML, AML, що раніше не лікувався, AML, що виникає з мієлодиспластичного синдрому (MDS), AML, що виникає з попереднього гематологічного розладу (AHD), і AML, що виникає після генотоксичного ураження. У деяких варіантах здійснення генотоксичне ураження є результатом опромінення і/або хіміотерапії. В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування AML, що виникає після генотоксичного ураження в результаті опромінення і/або хіміотерапії.

[00209] В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування вперше діагностованого AML.

[00210] В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування AML, що раніше не лікувався.

[00211] В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування AML, що виникає з мієлодиспластичного синдрому (MDS).

[00212] В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування AML, що виникає з попереднього гематологічного розладу (AHD).

[00213] В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування AML, що виникає після генотоксичного ураження.

[00214] В одному варіанті здійснення індукційна терапія AML являє собою комбінацію цитарабіну і даунорубіцину. В одному варіанті здійснення індукційна терапія AML являє собою комбінацію цитарабіну і ідарубіцину.

[00215] В одному варіанті здійснення консолідаційна терапія AML являє собою цитарабін. В одному варіанті здійснення консолідаційна терапія AML являє собою комбінацію мітоксантрону і етопозиду.

[00216] В одному варіанті здійснення спосіб лікування AML, представлений у даній заявці, включає введення терапевтично ефективної кількості СПОЛУКИ 2 перорально і цитарабіну і даунорубіцину внутрішньовенно на стадії індукції, з наступним введенням терапевтично ефективної кількості СПОЛУКИ 2 перорально і введенням цитарабіну внутрішньовенно на консолідуючій стадії.

[00217] В одному варіанті здійснення спосіб лікування AML, представлений у даній заявці, включає введення терапевтично ефективної кількості СПОЛУКИ 2 перорально і введення цитарабіну і ідарубіцину внутрішньовенно на індукційній стадії, з наступним введенням терапевтично ефективної кількості СПОЛУКИ 2 перорально і цитарабіну внутрішньовенно на консолідуючій стадії.

[00218] В одному варіанті здійснення спосіб лікування AML, представлений у даній заявці, включає введення терапевтично ефективної кількості СПОЛУКИ 2 перорально і цитарабіну і даунорубіцину внутрішньовенно на індукційній стадії, з наступним введенням мітоксантрону і етопозиду внутрішньовенно на консолідуючій стадії.

[00219] В одному варіанті здійснення спосіб лікування AML, представлений у даній заявці, включає введення терапевтично ефективної кількості СПОЛУКИ 2 перорально і цитарабіну і ідарубіцину внутрішньовенно на індукційній стадії, з наступним введенням терапевтично ефективної кількості СПОЛУКИ 2 перорально і мітоксантрону і етопозиду внутрішньовенно на консолідуючій стадії.

[00220] В одному варіанті здійснення СПОЛУКУ 2, цитарабін і даунорубіцин вводять одночасно. В одному варіанті здійснення СПОЛУКУ 2, цитарабін і даунорубіцин вводять послідовно. В одному варіанті здійснення СПОЛУКУ 2, цитарабін і ідарубіцин вводять

одночасно. В одному варіанті здійснення СПОЛУКУ 2, цитарабін і ідарубіцин вводять послідовно.

[00221] В одному варіанті здійснення злоякісне захворювання, що підлягає лікуванню, характеризується мутантним алелем IDH1, де IDH1 мутація приводить до нової здатності ферменту каталізувати NAPH-залежне відновлення  $\alpha$ -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 одному аспекті R132X мутація являє собою R132H.

[00222] 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.

[00223] Не будучи зв'язаними теорією, автори даного винаходу виявили, що мутантні алелі IDH1, де 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 будь-якого типу раку, який характеризується присутністю мутантного алеля IDH1, що надає таку активність, і, зокрема, IDH1 R132H або R132C мутацією.

[00224] В одному варіанті здійснення злоякісне захворювання являє собою пухлину, де щонайменше 30, 40, 50, 60, 70, 80 або 90 % пухлинних клітин несуть IDH1 мутацію, зокрема IDH1 R132H або R132C мутацію, під час діагностики або лікування.

[00225] 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 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 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.

[00226] 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 PXMC/MC для оцінки рівнів 2-гідроксиглутарату. Можна використовувати різні способи розділення рідинною хроматографією (PX). Кожний метод може бути зв'язаний негативною електророзпилювальною іонізацією (ESI, 3,0 кВ) з потрійними квадрупольними мас-спектрометрами, що працюють у режимі моніторингу множинних реакцій (MRM), із MC-параметрами, оптимізованими на стандартних розчинах метаболіту, що вводяться. Метаболіти можна розділити хроматографією з оберненою фазою з використанням 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 TCA-метаболіти: t=0, 50 % B; t=5, 95 % B; t=7, 95 % B; t=8, 0 % B, де B належить до органічної рухомої фази 100 % метанолу. Інший спосіб специфічний для 2-гідроксиглутарату зі швидким лінійним градієнтом від 50 % до 95 % B (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 <sup>13</sup>C-глутаміну можна здійснити, як описано, наприклад, в Munger et al. Nat. Biotechnol. 26, 1179 86, 2008.

[00227] В одному варіанті здійснення 2HG безпосередньо оцінюють.

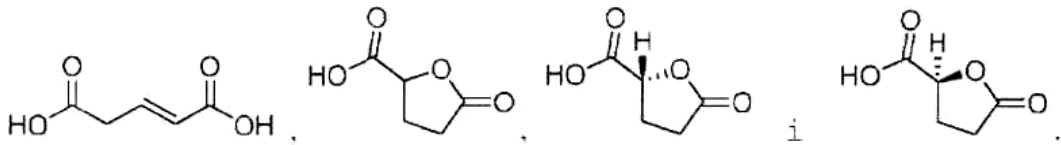
[00228] В іншому варіанті здійснення оцінюють похідне 2HG, утворене в процесі здійснення аналітичного методу. Як приклад, таке похідне може являти собою похідне, утворене в MC-аналізі. Похідні можуть включати аддукт солі, наприклад Na аддукт, варіант гідратації або варіант гідратації, який також є аддуктом солі, наприклад Na аддукт, наприклад, одержаний в аналізі MC.

[00229] 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.

[00230] Ілюстративні похідні 2HG включають дегідратовані похідні, такі як сполуки, представлені нижче, або їх аддукт солі:

5 [00231]



[00232] Відомо, що 2HG накопичується при спадковому метаболічному розладі 2-гідроксиглутарової ацидурії. Це захворювання викликане дефіцитом ферменту 2-гідроксиглутаратдегідрогенази, який перетворює 2HG в  $\alpha$ -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 MPT 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  $\alpha$ -KG з використанням ферментів. До них належать трансамінази, які дозволяють використовувати азот глутамату для біосинтезу амінокислот і нуклеїнових кислот, і  $\alpha$ -KG-залежні пролілігдроксилази, такі як ті, які регулюють рівні Hif1-альфа.

[00233] 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, цитарабіну і даунорубіцину. В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування 2-гідроксиглутарової ацидурії, зокрема D-2-гідроксиглутарової ацидурії, у суб'єкта шляхом введення суб'єкту СПОЛУКИ 2, цитарабіну і ідарубіцину.

[00234] В одному варіанті здійснення до і/або після лікування СПОЛУКОЮ 2, цитарабіном і даунорубіцином 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, цитарабіном і ідарубіцином спосіб додатково включає стадію оцінки росту, розміру, маси, інвазивності, стадії і/або іншого фенотипу злоякісного захворювання.

[00235] В одному варіанті здійснення до і/або після лікування СПОЛУКОЮ 2, цитарабіном і даунорубіцином спосіб додатково включає стадію оцінки IDH1 генотипу злоякісного захворювання. В одному варіанті здійснення до і/або після лікування СПОЛУКОЮ 2, цитарабіном і ідарубіцином 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.

[00236] В одному варіанті здійснення до і/або після лікування СПОЛУКОЮ 2, цитарабіном і даунорубіцином спосіб додатково включає стадію визначення рівня 2HG у суб'єкта. В одному варіанті здійснення до і/або після лікування СПОЛУКОЮ 2, цитарабіном і ідарубіцином спосіб додатково включає стадію визначення рівня 2HG у суб'єкта. Це можна здійснити за допомогою спектроскопічного аналізу, наприклад аналізу на основі магнітного резонансу, наприклад MPT і/або магнітно-резонансної спектроскопії, аналізу зразка рідини організму, такого як аналіз сироватки або спинномозкової рідини, або аналізу хірургічного матеріалу, наприклад мас-спектроскопії.

[00237] 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, інтрацистеральної 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 у вигляді придатної одиниці дозування з використанням фармацевтично прийнятних ексципієнтів, носіїв, ад'ювантів

і наповнювачів, придатних для кожного шляху введення. В одному варіанті здійснення СПОЛУКУ 2 вводять перорально.

[illegible]

[00239] В одному варіанті здійснення кількість СПОЛУКИ 2 у фармацевтичній композиції або дозованої форми, представленої 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.

[00240] В одному варіанті здійснення СПОЛУКУ 2 можна доставляти у вигляді разової дози, такої як, наприклад, разова болюсна ін'єкція або пероральні таблетки або пігулки; 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, фізичне обстеження, візуалізація пухлини, яку здійснюють рентгенівським методом, методом комп'ютерної томографії в аксіальній проекції, ПЕТ або МРТ-скануванням і іншими загальноприйнятими методами оцінки.

[00241] 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 або зменшити побічні ефекти і/або поліпшити ефективність лікування.

[00242] 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 більше ніж приблизно 30 циклів.

[00243] 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).

[00244] В одному варіанті здійснення, залежно від захворювання, що підлягає лікуванню, і стану суб'єкта, цитарабін 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, цитарабін можна сформулювати у вигляді придатної одиниці дозування з використанням фармацевтично прийнятних ексципієнтів, носіїв, ад'ювантів і наповнювачів, придатних для кожного шляху введення. В одному варіанті здійснення цитарабін вводять внутрішньовенно.

[00245] У деяких варіантах здійснення цикли лікування включають декілька доз цитарабіну, 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 цикли лікування включають декілька доз цитарабіну, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом 2-10 днів. В одному варіанті здійснення цикли лікування включають декілька доз цитарабіну, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом 4-8 днів. В одному варіанті здійснення цикли лікування включають декілька доз цитарабіну, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом 4 днів. В одному варіанті здійснення цикли лікування включають декілька доз цитарабіну, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом 5 днів. В одному варіанті здійснення цикли лікування включають декілька доз цитарабіну, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом 6 днів. В одному варіанті здійснення цикли лікування включають декілька доз цитарабіну, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом 7 днів. В одному варіанті здійснення цикли лікування включають декілька доз цитарабіну, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом 8 днів. В одному варіанті здійснення цикли лікування включають декілька доз цитарабіну, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом 9 днів. В одному варіанті здійснення цикли лікування включають декілька доз цитарабіну, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом 10 днів.

[00246] Придатні розміри доз для способів, представлених у даній заявці, включають, наприклад, терапевтично ефективні кількості і профілактично ефективні кількості цитарабіну.

[illegible]

[00247] У деяких варіантах здійснення кількості цитарабіну, що вводиться на консолідуючій стадії в способах, представлених у даній заявці, може варіюватися, наприклад, у діапазоні між близько 0,1 г/м<sup>2</sup>/день і близько 25 г/м<sup>2</sup>/день. Наприклад, у деяких варіантах здійснення кількості цитарабіну, що вводиться в способах, представлених у даній заявці, може варіюватися, наприклад, у діапазоні між близько 0,5 г/м<sup>2</sup>/день і близько 15 г/м<sup>2</sup>/день. У деяких варіантах здійснення кількості цитарабіну знаходиться в діапазоні між близько 1 г/м<sup>2</sup>/день і близько 10 г/м<sup>2</sup>/день. У деяких варіантах здійснення кількості цитарабіну знаходиться в діапазоні між близько 1 г/м<sup>2</sup>/день і близько 5 г/м<sup>2</sup>/день. У деяких варіантах здійснення кількості цитарабіну знаходиться в діапазоні між близько 1 г/м<sup>2</sup>/день і близько 3 г/м<sup>2</sup>/день. У деяких варіантах здійснення кількості цитарабіну знаходиться в діапазоні між близько 1 г/м<sup>2</sup>/день і близько 2 г/м<sup>2</sup>/день. У деяких варіантах здійснення кількості цитарабіну знаходиться в діапазоні між близько 1 г/м<sup>2</sup>/день і близько 1,5 г/м<sup>2</sup>/день. У деяких варіантах здійснення кількості цитарабіну знаходиться в діапазоні між близько 2 г/м<sup>2</sup>/день і близько 3 г/м<sup>2</sup>/день. У деяких варіантах здійснення конкретне дозування цитарабіну становить близько 0,1 г/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 0,5 г/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 1 г/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 1,5 г/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 2 г/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 2,5 г/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 3 г/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 4 г/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 5 г/м<sup>2</sup>/день. У деяких варіантах здійснення конкретне дозування цитарабіну становить до близько 0,1 г/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 0,5 г/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 1 г/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 1,5 г/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 2 г/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 2,5 г/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 3 г/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне



дозування становить до близько 4 г/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 5 г/м<sup>2</sup>/день.

[00248] В одному варіанті здійснення залежно від захворювання, що підлягає лікуванню, і стану суб'єкта, даунорубіцин можна вводити пероральним, парентеральним (наприклад, з використанням внутрішньом'язової, інтраперитонеальної, внутрішньовенної, CIV, інтрацистеральної ін'єкції або інфузії, підшкірної ін'єкції або імпланта), інгаляційним, назальним, вагінальним, ректальним, сублінгвальним або місцевим (наприклад, черезшкірним або локальним) шляхом введення. Даунорубіцин можна сформулювати у вигляді придатної одиниці дозування з використанням фармацевтично прийнятних ексципієнтів, носіїв, ад'ювантів і наповнювачів, придатних для кожного шляху введення. В одному варіанті здійснення даунорубіцин вводять внутрішньовенно.

[00249] У деяких варіантах здійснення цикли лікування включають декілька доз даунорубіцину, 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 цикли лікування включають декілька доз даунорубіцину, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом 1-8 днів. В одному варіанті здійснення цикли лікування включають декілька доз даунорубіцину, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом 2-6 днів. В одному варіанті здійснення цикли лікування включають декілька доз даунорубіцину, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом 2 днів. В одному варіанті здійснення цикли лікування включають декілька доз даунорубіцину, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом 3 днів. В одному варіанті здійснення цикли лікування включають декілька доз даунорубіцину, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом 4 днів. В одному варіанті здійснення цикли лікування включають декілька доз даунорубіцину, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом 5 днів.

[00250] Придатні розміри доз для способів, представлених у даній заявці, включають, наприклад, терапевтично ефективні кількості і профілактично ефективні кількості даунорубіцину. Наприклад, у деяких варіантах здійснення кількість даунорубіцину, що вводиться в способах, представлених у даній заявці, може варіюватися, наприклад, у діапазоні між близько 1 мг/м<sup>2</sup>/день і близько 500 мг/м<sup>2</sup>/день. У деяких варіантах здійснення кількість даунорубіцину знаходиться в діапазоні між близько 10 мг/м<sup>2</sup>/день і близько 300 мг/м<sup>2</sup>/день. У деяких варіантах здійснення кількість даунорубіцину знаходиться в діапазоні між близько 20 мг/м<sup>2</sup>/день і близько 200 мг/м<sup>2</sup>/день. У деяких варіантах здійснення кількість даунорубіцину знаходиться в діапазоні між близько 30 мг/м<sup>2</sup>/день і близько 150 мг/м<sup>2</sup>/день. У деяких варіантах здійснення кількість даунорубіцину знаходиться в діапазоні між близько 40 мг/м<sup>2</sup>/день і близько 120 мг/м<sup>2</sup>/день. У деяких варіантах здійснення кількість даунорубіцину знаходиться в діапазоні між близько 50 мг/м<sup>2</sup>/день і близько 100 мг/м<sup>2</sup>/день. У деяких варіантах здійснення кількість даунорубіцину знаходиться в діапазоні між близько 60 мг/м<sup>2</sup>/день і близько 90 мг/м<sup>2</sup>/день. У деяких варіантах здійснення кількість даунорубіцину знаходиться в діапазоні між близько 70 мг/м<sup>2</sup>/день і близько 80 мг/м<sup>2</sup>/день.

[00251] У деяких варіантах здійснення конкретне дозування даунорубіцину становить близько 10 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 15 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 20 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 25 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 30 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 35 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 40 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 45 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 50 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 55 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 60 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 65 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 70 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 80 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 90 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 100 мг/м<sup>2</sup>/день.

[00252] У деяких варіантах здійснення конкретне дозування даунорубіцину становить до близько 10 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 15 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 20 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 25

	мг/м <sup>2</sup> /день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 30
	мг/м <sup>2</sup> /день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 35
	мг/м <sup>2</sup> /день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 40
	мг/м <sup>2</sup> /день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 45
5	мг/м <sup>2</sup> /день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 50
	мг/м <sup>2</sup> /день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 55
	мг/м <sup>2</sup> /день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 60
	мг/м <sup>2</sup> /день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 70
10	мг/м <sup>2</sup> /день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 80
	мг/м <sup>2</sup> /день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 90
	мг/м <sup>2</sup> /день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 100

[00253] В одному варіанті здійснення залежно від захворювання, що підлягає лікуванню, і стану суб'єкта, ідарубіцин можна вводити пероральним, парентеральним (наприклад, з використанням внутрішньом'язової, інтраперитонеальної, внутрішньовенної, CIV, інтрацистеральної ін'єкції або інфузії, підшкірної ін'єкції або імпланта), інгаляційним, назальним, вагінальним, ректальним, сублінгвальним або місцевим (наприклад, черезшкірним або локальним) шляхом введення. Ідарубіцин можна сформулювати у вигляді придатної одиниці дозування з використанням фармацевтично прийнятних ексципієнтів, носіїв, ад'ювантів і наповнювачів, придатних для кожного шляху введення. В одному варіанті здійснення ідарубіцин вводять внутрішньовенно.

[00254] У деяких варіантах здійснення цикли лікування включають декілька доз ідарубіцину, 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 цикли лікування включають декілька доз ідарубіцину, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом 1-8 днів. В одному варіанті здійснення цикли лікування включають декілька доз ідарубіцину, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом 2-6 днів. В одному варіанті здійснення цикли лікування включають декілька доз ідарубіцину, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом 2 днів. В одному варіанті здійснення цикли лікування включають декілька доз ідарубіцину, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом 3 днів. В одному варіанті здійснення цикли лікування включають декілька доз ідарубіцину, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом 4 днів. В одному варіанті здійснення цикли лікування включають декілька доз ідарубіцину, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом 5 днів.

[00255] Придатні розміри доз для способів, представлених у даній заявці, включають, наприклад, терапевтично ефективні кількості і профілактично ефективні кількості ідарубіцину. Наприклад, у деяких варіантах здійснення кількість ідарубіцину, що вводиться в способах, представлених у даній заявці, може варіюватися, наприклад, у діапазоні між близько 0,5 мг/м<sup>2</sup>/день і близько 50 мг/м<sup>2</sup>/день. У деяких варіантах здійснення кількість ідарубіцину знаходиться в діапазоні між близько 1 мг/м<sup>2</sup>/день і близько 25 мг/м<sup>2</sup>/день. У деяких варіантах здійснення кількість ідарубіцину знаходиться в діапазоні між близько 2 мг/м<sup>2</sup>/день і близько 20 мг/м<sup>2</sup>/день. У деяких варіантах здійснення кількість ідарубіцину знаходиться в діапазоні між близько 3 мг/м<sup>2</sup>/день і близько 15 мг/м<sup>2</sup>/день. У деяких варіантах здійснення кількість ідарубіцину знаходиться в діапазоні між близько 5 мг/м<sup>2</sup>/день і близько 14 мг/м<sup>2</sup>/день. У деяких варіантах здійснення кількість ідарубіцину знаходиться в діапазоні між близько 10 мг/м<sup>2</sup>/день і близько 13 мг/м<sup>2</sup>/день.

[00256] У деяких варіантах здійснення конкретне дозування ідарубіцину становить близько 1 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 2 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 3 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 4 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 5 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 6 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 7 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 8 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 9 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 10 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 11 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 12 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 13 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 14 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення

конкретне дозування становить близько 15 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 16 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 17 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 18 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 19

- 5 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 20 мг/м<sup>2</sup>/день.
- [00257] У деяких варіантах здійснення конкретне дозування ідарубіцину становить до близько 1 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 2 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 3 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 4 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 5 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 6 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 7 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 8 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 9
- 15 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 10 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 11 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 12 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 13 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 14 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 15 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 16 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 17 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 18 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 19
- 25 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 20 мг/м<sup>2</sup>/день.

[00258] В одному варіанті здійснення, залежно від захворювання, що підлягає лікуванню, і стану суб'єкта, мітоксантрон 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. Мітоксантрон можна сформулювати у вигляді придатної одиниці дозування з використанням фармацевтично прийнятних ексципієнтів, носіїв, ад'ювантів і наповнювачів, придатних для кожного шляху введення. В одному варіанті здійснення

мітоксантрон вводять внутрішньовенно.

[00259] У деяких варіантах здійснення цикли лікування включають декілька доз мітоксантрону, 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 цикли лікування включають декілька доз мітоксантрону, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом 1-15 днів. В одному варіанті здійснення цикли лікування включають декілька доз мітоксантрону, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом 2-10 днів. В одному варіанті здійснення цикли лікування включають декілька доз мітоксантрону, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом 2 днів. В одному варіанті здійснення цикли лікування включають декілька доз мітоксантрону, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом 3 днів. В одному варіанті здійснення цикли лікування включають декілька доз мітоксантрону, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом 4 днів. В одному варіанті здійснення цикли лікування включають декілька доз мітоксантрону, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом 5 днів. В одному варіанті здійснення цикли лікування включають декілька доз мітоксантрону, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом 6 днів. В одному варіанті здійснення цикли лікування включають декілька доз мітоксантрону, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом 7 днів. В одному варіанті здійснення цикли лікування включають декілька доз мітоксантрону, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом 8 днів.

[00260] Придатні розміри доз для способів, представлених у даній заявці, включають, наприклад, терапевтично ефективні кількості і профілактично ефективні кількості мітоксантрону. Наприклад, у деяких варіантах здійснення кількість мітоксантрону, що вводиться в способах, представлених у даній заявці, може варіюватися, наприклад, у діапазоні між близько 0,5 мг/м<sup>2</sup>/день і близько 50 мг/м<sup>2</sup>/день. У деяких варіантах здійснення кількість мітоксантрону знаходиться в діапазоні між близько 1 мг/м<sup>2</sup>/день і близько 25 мг/м<sup>2</sup>/день. У деяких варіантах

здійснення кількість мітоксантрону знаходиться в діапазоні між близько 5 мг/м<sup>2</sup>/день і близько 20 мг/м<sup>2</sup>/день. У деяких варіантах здійснення кількість мітоксантрону знаходиться в діапазоні між близько 10 мг/м<sup>2</sup>/день і близько 15 мг/м<sup>2</sup>/день.

[00261] У деяких варіантах здійснення конкретне дозування мітоксантрону становить  
 5 близько 1 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 2 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 3 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 4 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 5 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 6 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 7 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 8 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 9 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 10 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 11 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 12 мг/м<sup>2</sup>/день.  
 10 В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 13 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 14 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 15 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 16 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 17 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 18 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 19 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 20 мг/м<sup>2</sup>/день.  
 15 В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить близько 20 мг/м<sup>2</sup>/день.

[00262] У деяких варіантах здійснення конкретне дозування мітоксантрону становить до  
 25 близько 1 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 2 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 3 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 4 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 5 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 6 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 7 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 8 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 9 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 10 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 11 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 12 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 13 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 14 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 15 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 16 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 17 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 18 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 19 мг/м<sup>2</sup>/день. В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 20 мг/м<sup>2</sup>/день.  
 30 В одному варіанті здійснення конкретне дозування становить до близько 20 мг/м<sup>2</sup>/день.

[00263] В одному варіанті здійснення залежно від захворювання, що підлягає лікуванню, і  
 45 стану суб'єкта, етопозид можна вводити пероральним, парентеральним (наприклад, з використанням внутрішньом'язової, інтраперитонеальної, внутрішньовенної, CIV, інтрацистеральної ін'єкції або інфузії, підшкірної ін'єкції або імпланта), інгаляційним, назальним, вагінальним, ректальним, сублінгвальним або місцевим (наприклад, черезшкірним або локальним) шляхом введення. Етопозид можна сформулювати у вигляді придатної одиниці  
 50 дозування з використанням фармацевтично прийнятних ексципієнтів, носіїв, ад'ювантів і наповнювачів, придатних для кожного шляху введення. В одному варіанті здійснення етопозид вводять внутрішньовенно. В одному варіанті здійснення етопозид вводять перорально.

[00264] У деяких варіантах здійснення цикли лікування включають декілька доз етопозиду, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом декількох днів (наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,  
 55 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 цикли лікування включають декілька доз етопозиду, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом 1-15 днів. В одному варіанті здійснення цикли лікування включають декілька доз етопозиду, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом 2-10 днів. В одному варіанті здійснення цикли  
 60 лікування включають декілька доз етопозиду, які вводяться суб'єкту, що потребує цього, протягом 2-10 днів.





цитарабін, що вводиться в дні 1, 3 і 5 циклу. В одному варіанті здійснення консолідаційна терапія включає мітоксантрон і етопозид, що вводяться протягом 5 днів. В одному варіанті здійснення в способах, представлених у даній заявці, консолідаційний цикл можна здійснити протягом 28-42 днів.

5 ПРИКЛАДИ

Приклад 1. Фаза А Фаза 1, багатоцентрове відкрите дослідження безпеки СПОЛУКИ 1 і СПОЛУКИ 2 у комбінації з індукційною терапією і консолідаційною терапією у пацієнтів із вперше діагнованим гострим мієлоїдним лейкозом з IDH1 і/або IDH2 мутацією

Цілі

10 [00274] Основна ціль

Визначити безпеку і переносимість 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-олу (далі зазначений як СПОЛУКА 1) і СПОЛУКИ 2 при введенні з індукційною і консолідаційною терапією у пацієнтів із вперше діагнованим гострим мієлоїдним лейкозом (AML) з ізоцитратдегідрогеназа-1 (IDH1) і/або ізоцитратдегідрогеназа-2 (IDH2) мутацією.

15 [00275] Другорядні цілі

Охарактеризувати фармакокінетику (РК) СПОЛУКИ 1 і СПОЛУКИ 2 у зразках плазми при введенні з індукційною терапією і консолідаційною терапією AML;

20 установити рекомендовану дозу Фази 2 (RP2D) СПОЛУКИ 1 і СПОЛУКИ 2 при введенні з індукційною і консолідаційною терапією AML;

оцінити рівні 2-гідроксиглутарату (2HG) у плазмі;

оцінити клінічну активність СПОЛУКИ 1 у комбінації з індукційною і консолідаційною терапією AML.

Критерії ефективності

25 [00276] Оцінки безпеки

Безпека буде оцінюватися на основі наступного:

дозообмежувальні токсичності (DLTs);

небажані явища (AEs), серйозні небажані явища (SAEs) і AEs, що приводять до припинення лікування;

30 результати лабораторних випробувань безпеки, медичного огляду, основні фізіологічні показники, 12-канальні електрокардіограми (ЕКГ), фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) і оцінка загального стану (PS) по шкалі Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG);

експозиція препарату, включаючи інтенсивності доз і модифікації доз.

[00277] Результати фармакокінетичних (РК) і фармакодинамічних (PD) досліджень

35 РК- і PD-профілі СПОЛУКИ 1 і СПОЛУКИ 2 будуть оцінюватися на основі наступного:

концентрації в плазмі і РК-параметри СПОЛУКИ 1 і СПОЛУКИ 2 і основного метаболіту СПОЛУКИ 1;

концентрації в плазмі 2HG відносно концентрацій у плазмі СПОЛУКИ 1 і СПОЛУКИ 2 залежно від часу.

40 [00278] Критерії оцінки клінічної активності

Клінічну активність СПОЛУКИ 1 і СПОЛУКИ 2 у комбінації з індукційною і консолідаційною терапією AML будуть оцінювати на основі наступного:

відсоток пацієнтів з повною ремісією (CRR);

45 відсоток пацієнтів з об'єктивною відповіддю (ORR), включаючи повну ремісію (CR), CR із частковим гематологічним відновленням - нейтрофіли і/або тромбоцити (CRi [включає CR із частковим відновленням тромбоцитів (CRp)]), частковою ремісією (PR) і морфологічним безлейкозним станом (MLFS);

тривалість відповіді (DOR) і тривалість CR (DOCR);

час до відповіді (TTR) і час до CR (TTCR);

50 безподійна виживаність (EFS);

загальна виживаність (OS).

План дослідження

55 [00279] СПОЛУКА 1 і СПОЛУКА 2 проходять відкрите багатоцентрове клінічне випробування фази 1 для оцінки безпеки СПОЛУКИ 1 і СПОЛУКИ 2 у комбінації з індукційною і консолідаційною терапією AML. У випробуванні буде оцінюватися 1-дозовий рівень СПОЛУКИ 2 у пацієнтів з IDH1 мутацією і 2-дозові рівні СПОЛУКИ 1 у пацієнтів з IDH2 мутацією. СПОЛУКУ 1 або СПОЛУКУ 2 будуть вводити з 2 типами індукційної терапії AML (цитарабін або з даунорубіцином, або з ідарубіцином) і 2 типами консолідаційної терапії AML (мітоксантрон з етопозидом [ME] або цитарабіном). Для пацієнтів, які мають подвійну IDH1 і IDH2 мутацію,

призначення СПОЛУКИ 1 або СПОЛУКИ 2 буде залежати від рішення дослідника і медичного спостерігача.

[00280] Пацієнтів будуть лікувати наступним чином:

усі пацієнти будуть приймати індукційну терапію (7+3 цитарабін, даунорубіцин/ідарубіцин) у комбінації із СПОЛУКОЮ 1 або СПОЛУКОЮ 2;

після 1 циклу індукційної терапії пацієнти можуть пройти другий індукційний цикл, що вводиться відповідно до інституціональної практики (тобто повтор 7+3 або 7+3 при зменшених дозах або схемі, такий як 5+2 цитарабін, даунорубіцин/ідарубіцин). Другий індукційний цикл можна починати після дня 14 після пункції/біопсії кісткового мозку (якщо це мало місце) і не пізніше ніж через 35 днів після дня 1 першої індукції;

пацієнти, які не досягають CR або CRi (включаючи CRp) після максимум 2 індукцій, будуть виключатися з дослідження;

пацієнти, які досягають CR або CRi (включаючи CRp) після закінчення індукційної терапії, будуть продовжувати приймати консолідаційну терапію (ME або аж до 4 циклів проміжної дози цитарабіну) у комбінації із СПОЛУКОЮ 1 або СПОЛУКОЮ 2. Консолідаційне лікування слід починати не пізніше ніж через приблизно 2 тижні після гематологічного відновлення в останньому індукційному циклі або не пізніше ніж через 12 тижнів після дня 1 першого індукційного циклу;

пацієнти, які завершили консолідаційну терапію і знаходяться в CR або CRi (включаючи CRp), можуть продовжувати підтримуючу терапію і приймати щодня лікування СПОЛУКОЮ 1 або СПОЛУКОЮ 2 до 1 року від дня 1 першого індукційного циклу або до рецидиву, розвитку неприйнятної токсичності або трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (HSCT) на основі рішення дослідника і медичного спостерігача.

[00281] Відповідь буде оцінювати дослідник на основі критеріїв Міжнародної Робочої Групи (IWG).

[00282] Тип індукційної терапії і/або консолідаційної терапії, який одержує кожний пацієнт, оснований на судженні дослідника і/або відкритих когортах.

[00283] Включення пацієнтів у кожний тип індукційної терапії буде здійснюватися паралельно для першої когорти з 6 DLT підлягаючих оцінці пацієнтів для даунорубіцину із цитарабіном і ідарубіцину із цитарабіном для груп введення СПОЛУКИ 1 і СПОЛУКИ 2. Що стосується консолідаційної терапії, кожний з мінімум 6 підлягаючих оцінці пацієнтів буде приймати або цитарабін 1-1,5 г/м<sup>2</sup>, або ME. Пацієнти із цитогенетикою низького ризику можуть приймати 2-3 г/м<sup>2</sup> цитарабіну; ніяка мінімальна кількість пацієнтів не встановлена для цієї групи.

Визначення дозообмежувальної токсичності

[00284] Дозообмежувальну токсичність визначають як яке-небудь із наступних AEs, які є клінічно значущими і на думку дослідника пов'язані із СПОЛУКОЮ 1 або СПОЛУКОЮ 2 як самостійним фактором або в комбінації з даунорубіцином, ідарубіцином або цитарабіном.

[00285] Гематологічні: тривала мієлосупресія з нейтропенією або тромбоцитопенією 4 стадії, що триває  $\geq 42$  днів з дня 1 першого індукційного циклу, за відсутності персистуючого лейкозу (на основі загальних термінологічних критеріїв небажаних явищ Національного інституту онкології [NCI CTCAE], версія 4.03, лейкозспецифічні критерії, тобто насиченість клітинами кісткового мозку  $< 5\%$  у день 28 або пізніше від початку дослідження лікарського засобу без ознак лейкозу). Лейкозспецифічну оцінку слід використовувати для цитопеній (на основі відсотка зниження від базової лінії: 50-75 % = Ступінь 3,  $> 75\%$  = Ступінь 4).

[00286] Негематологічні: уся токсичність  $\geq$  Ступеня 3 не через основне захворювання AML або ускладнення захворювання або мієлосупресивного лікування, за винятком  $\geq$  Ступеня 3 підвищень білірубину в крові у суб'єктів з UGT1A1 мутацією, що приймають СПОЛУКУ 1. Оскільки окремі підвищення білірубину в крові спостерігали у суб'єктів з UGT1A1 мутацією, що приймають СПОЛУКУ 1, підвищення білірубину в крові  $> 5 \times$  верхня границя норми (ULN) може вважатися як DLT у цих суб'єктів.

[00287] Визначення DLT не включає очікувані системні і інфекційні ускладнення при лікуванні антрациклінами і цитарабіном, включаючи, але не обмежуючись цим:

анорексію, що вимагає повного парентерального харчування;

утома, що вимагає постільного режиму;

шлунково-кишкові інфекційні ускладнення, такі як коліт, тифліт, мукозит, стоматит; оцінки печінкових проб (LFT), відхилення лабораторних показників метаболітів або електролітів, які повертаються до базової лінії протягом 14 днів.

[00289] Група, що здійснює клінічні дослідження, включаючи представників спонсора, медичного спостерігача і дослідників, що беруть участь у дослідженні, також буде розглядати



будь-яку виникаючу токсичність, яка явно не визначається критеріями DLT, щоб визначити, чи є яке-небудь підтвердження для позначення цього як DLT.

[00289] Тяжкість токсичності буде оцінюватися відповідно до NCI CTCAE версія 4.03. Усі АЕ, які не можуть бути чітко визначені як непов'язані із СПОЛУКОЮ 1 або СПОЛУКОЮ 2, будуть вважатися релевантними для визначення DLT і будуть розглянуті групою, що здійснює клінічні дослідження.

DLT-оцінювані пацієнти

[00290] DLT-оцінювані пацієнти для індукційної терапії визначаються як пацієнти, які приймають усі дози першого циклу індукційної хіміотерапії і щонайменше 75 % доз СПОЛУКИ 1 або СПОЛУКИ 2 у перші 28 днів після першої дози індукційної терапії або відчувають DLT протягом перших 28 днів. Крім того, пацієнти повинні приймати всі 3 дози СПОЛУКИ 1 або СПОЛУКИ 2 у дні 1-3 і щонайменше 2 дози СПОЛУКИ 1 або СПОЛУКИ 2 у дні 4-7 першої індукції, щоб вважатися DLT-оцінюваними. Щоденник пацієнта буде використовуватися при амбулаторному лікуванні для запису подробиць, що стосуються дозування СПОЛУКИ 1 і СПОЛУКИ 2.

Оцінка безпеки для індукційної терапії

[00291] У цьому дослідженні буде використовуватися "6+6" схема для визначення дози СПОЛУКИ 1 і СПОЛУКИ 2, яка аналогічна стандартній "3+3" схемі, але з більшою точністю визначає RP2D, оскільки оцінюють більше пацієнтів при кожному рівні доз. У кожному когорті для оцінки дози планується включити 6 DLT-оцінюваних пацієнтів, що починають із Рівня дози 1. Рішення про збільшення або зниження дози будуть приймати незалежно для кожного типу індукційної комбінованої терапії (тобто цитарабін або з даунорубіцином, або з ідарубіцином). Для СПОЛУКИ 2, тільки 1 зниження дози дозволяється до Рівня дози -1. Для СПОЛУКИ 1, дозволяється 1 збільшення дози до Рівня дози 2 і дозволяється 1 зниження дози до Рівня дози -1.

Правила оцінки дози для СПОЛУКИ 1

[00292] Якщо 0 або 1 з 6 пацієнтів відчувають DLT при існуючому рівні дози, ця доза буде визнана безпечною для цього режиму індукції. При Рівні дози 1 збільшення дози буде проходити до Рівня 2, якщо Рівень 1 також визначають безпечним у консолідації (див. нижче). Приблизно 6 додаткових пацієнтів будуть потім включені при Рівні дози 1, при необхідності, для оцінки консолідації при цій дозі і подальшої оцінки безпеки.

[00293] Якщо 2 з 6 пацієнтів відчувають DLT, когорта буде розширена шляхом включення 6 додаткових пацієнтів до загальної кількості 12 пацієнтів при цьому рівні дози.

[00294] Якщо 3 або менше із 12 пацієнтів відчувають DLT, існуючий рівень дози буде визнаний безпечним для індукції. При Рівні дози 1, збільшення дози буде проходити до Рівня 2, якщо Рівень 1 також визначають безпечним у консолідації.

[00295] Якщо 4 або більше із 12 пацієнтів відчувають DLT при Рівні дози 1, зниження дози буде доходити до Рівня дози -1. Якщо 4 або більше із 12 пацієнтів відчувають DLT при Рівні дози 2, треба повернутися до Рівня дози 1. Якщо 4 або більше із 12 пацієнтів відчувають DLT при Рівні дози -1, цей режим індукції буде закритий для подальшого включення пацієнтів.

[00296] Якщо 3 або більше із 6 пацієнтів відчувають DLT при Рівні дози 1, зниження дози буде доходити до Рівня дози -1. Якщо 3 або більше із 6 пацієнтів відчувають DLT при Рівні дози 2, треба повернутися до Рівня дози 1. Якщо 3 або більше із 6 пацієнтів відчувають DLT при Рівні дози -1, цей режим індукції буде закритий для подальшого включення пацієнтів.

Правила оцінки дози для СПОЛУКИ 2

[00297] Ніякого збільшення дози для СПОЛУКИ 2.

[00298] Якщо 0 або 1 з 6 пацієнтів відчувають DLT при Рівні дози 1, цей рівень дози буде визнаний безпечним для цього режиму індукції. Приблизно 6 додаткових пацієнтів будуть включені при цьому рівні дози, при необхідності, для оцінки консолідації при цій дозі і подальшої оцінки безпеки.

[00299] Якщо 2 з 6 пацієнтів відчувають DLT при Рівні дози 1, когорта буде розширена шляхом включення 6 додаткових пацієнтів до загальної кількості 12 пацієнтів при цьому рівні дози.

[00300] Якщо 3 або менше із 12 пацієнтів відчувають DLT, Рівень дози 1 буде визнаний безпечним для індукції.

[00301] Якщо 4 або більше із 12 пацієнтів відчувають DLT, зниження дози буде доходити до Рівня дози -1.

[00302] Якщо 3 або більше із 6 пацієнтів відчувають DLT, зниження дози буде доходити до Рівня дози -1.

[00303] Якщо дозу зменшують до Рівня дози -1, оцінка цієї дози буде проходити, як описано вище. Якщо 3 або більше із 6 пацієнтів або 4 або більше із 12 пацієнтів відчують DLT при Рівні дози -1, цей режим індукції буде закритий для подальшого включення пацієнтів.

Оцінка безпеки для консолідаційної терапії

5 [00304] Безпека консолідаційної терапії при кожному рівні дози буде розглядатися регулярно і оцінюватися, коли 6 пацієнтів завершать щонайменше 28-денне консолідаційне лікування або припинять лікування через токсичність. Усі одержані дані безпеки будуть оцінені для визначення, є чи ні доза безпечною і переносимою.

10 [00305] Що стосується СПОЛУКИ 1, для збільшення дози до 200 мг потрібно, щоб доза 100 мг була визначена безпечною як для індукції (або даунорубіцин із цитарабіном, або ідарубіцин із цитарабіном), так і для консолідації (або цитарабін 1-1,5 г/м<sup>2</sup>, або МЕ). Даунорубіцин+цитарабін+СПОЛУКА 1 200 мг індукційна когорта буде відкрита, якщо даунорубіцин+цитарабін+СПОЛУКА 1 100 мг вважається безпечним, і ідарубіцин+цитарабін+СПОЛУКА 1 200 мг індукційна когорта буде відкрита, якщо ідарубіцин+цитарабін+СПОЛУКИ 1 100 мг вважається безпечним. Цитарабін 1-1,5 г/м<sup>2</sup> (і цитарабін 2-3 г/м<sup>2</sup>)+СПОЛУКА 1 200 мг консолідаційна когорта буде відкрита, якщо цитарабін 1-1,5 г/м<sup>2</sup> (або цитарабін 2-3 г/м<sup>2</sup>)+СПОЛУКА 1 100 мг вважається безпечним, і МЕ+СПОЛУКА 1 200 мг консолідаційна когорта буде відкрита, якщо МЕ+СПОЛУКА 1 100 мг вважається безпечним.

20 Проміжна перевірка безпеки

[00306] Проміжні перевірки безпеки будуть проводитися після завершення введення кожної індукційної дози когорті пацієнтів (тобто всі пацієнти когорти визначилися з їх DLT-інтервалами), і коли перші 6 оцінюваних у консолідаційній терапії пацієнтів завершать щонайменше 28-денне лікування або припинять лікування через токсичність.

25 [00307] Оцінки безпеки включають наступне:

спостережувана токсичність, включаючи DLT;

розгляд AEs/SAEs;

PK/PD-дані;

розгляд характеристик серцевої діяльності і лабораторних даних;

30 пункція/біопсія кісткового мозку.

[00308] Оцінка безпеки буде виконуватися групою, що здійснює клінічні дослідження. Зменшення дози СПОЛУКИ 1 або СПОЛУКИ 2 можна здійснити раніше для безпеки пацієнта або за розсудом дослідника під час обговорення зі спонсором.

Досліджуваний лікарський засіб

35 [00309] Разову дозу СПОЛУКИ 1 або СПОЛУКИ 2 будуть вводити перорально, починаючи в День 1 індукції до введення даунорубіцину/ідарубіцину і цитарабіну, і будуть вводити щодня до припинення лікування або завершення дослідження. Дози СПОЛУКИ 1 або СПОЛУКИ 2 слід приймати в межах  $\pm 4$  години від запланованого введення дози приблизно в один і той же час щодня. Кожну щоденну дозу СПОЛУКИ 1 слід приймати після 2 годин голодування (вода дозволяється), і слід уникати приймання їжі щонайменше протягом 1 години після введення СПОЛУКИ 1. Усім пацієнтам рекомендується не вживати грейпфрути і продукти, що містять грейпфрут.

40 [00310] Доза СПОЛУКИ 2, що вводиться пацієнтам з IDH1 мутацією, буде становити 500 мг (за винятком випадків зниження дози до 250 мг через DLTs). Доза СПОЛУКИ 1, що вводиться пацієнтам з IDH2 мутацією, буде залежати від того, якого дозового рівня когорта відкрита для включення пацієнтів, коли пацієнт відповідає вимогам для дослідження. Рівні доз представлені в Таблиці 7. Ніякого індивідуального збільшення дози не дозволяється в період індукційної або консолідаційної терапії для СПОЛУКИ 1.

50 [00311] Пацієнти, які знаходяться на підтримуючій терапії, після консолідації, можуть приймати щодня СПОЛУКУ 1 або СПОЛУКУ 2 до 1 року із Дня 1 першого індукційного циклу. Пацієнти, що приймають СПОЛУКУ 2, будуть продовжувати лікування при тій же дозі, яку вони приймали. Пацієнти, що приймають СПОЛУКУ 1 100 мг, можуть продовжувати лікування при цій же дозі, доза може бути збільшена до 200 мг, якщо ця доза була визнана безпечною при індукції і консолідації. Індивідуальне збільшення дози до 200 мг при підтримуючій терапії з використанням СПОЛУКИ 1 повинно бути підтверджене медичним спостерігачем.

55 [00312] Альтернативні схеми введення для СПОЛУКИ 1 або СПОЛУКИ 2, включаючи введення однієї і тієї ж щоденної дози з використанням різних схем у паралельних когортах, можна використовувати при узгодженні із групою, що здійснює клінічні дослідження.

[00313]

60

Таблиця 7

Рівні дози для СПОЛУКИ 1

СПОЛУКА 1 (IDH2 мутація)	
Рівень дози	Доза
-1	50 мг
1	100 мг
2	200 мг

[00314]

Таблиця 8

Рівні дози для СПОЛУКИ 2

СПОЛУКА 2 (IDH1 мутація)	
Рівень дози	Доза
-1	250 мг
1	500 мг

5 [00315]

Таблиця 9

Схема індукції із СПОЛУКОЮ 1 або СПОЛУКОЮ 2

Лікування	День 1	День 2	День 3	Дні 4-7	Дні 8-28 <sup>a,b</sup>
в/в цитарабін 200 мг/м <sup>2</sup> <sup>c</sup>	X	X	X	X	
в/в даунорубіцин 60 мг/м <sup>2</sup> або в/в ідарубіцин 12 мг/м <sup>2</sup> <sup>c</sup>	X	X	X		
перорально СПОЛУКА 1 або СПОЛУКА 2	X	X	X	X	X

<sup>a</sup>Пацієнти можуть пройти другий індукційний цикл відповідно до інституціональної практики (тобто повтор 7+3 або 7+3 при зменшених дозах або схемі, такий як 5+2 цитарабін, даунорубіцин/ідарубіцин), починаючи після Дня 14 після пункції/біопсії кісткового мозку (якщо це мало місце) і не пізніше, ніж через 35 днів після Дня 1 першої індукції.

<sup>b</sup>Пацієнти повинні приймати СПОЛУКУ 1 або СПОЛУКУ 2 в усі дні індукційного циклу (циклів) (тобто до останнього дня циклу, якщо індукційний цикл більше ніж 28 днів).

<sup>c</sup>Корекції доз можна здійснювати для цитарабіну, даунорубіцину і/або ідарубіцину, як зазначено в інструкції із застосування препарату.

[00316]

Таблиця 10

Схема консолідації із СПОЛУКОЮ 1 або СПОЛУКОЮ 2

Лікування	День 1	День 2	День 3	День 4	День 5	Дні 6-28 <sup>a</sup>
в/в цитарабін <sup>b</sup> або мітоксантрон 10 мг/м <sup>2</sup> і етопозид 100 мг/м <sup>2</sup> <sup>c,d</sup>	X	X	X	X	X	
перорально СПОЛУКА 1 або СПОЛУКА 2	X	X	X	X	X	X

<sup>a</sup>Вікно 28-42 дні допускається для кожного консолідаційного циклу. Пацієнти повинні приймати СПОЛУКУ 1 або СПОЛУКУ 2 в усі дні консолідаційного циклу (циклів) (тобто до останнього дня циклу, якщо консолідаційний цикл більше ніж 28 днів).

<sup>b</sup>Цитарабін будуть вводити в дозах при або між 1 мг/м<sup>2</sup> і 1,5 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно (в/в) кожні 12 годин, Дні 1-3. Пацієнти із цитогенетикою низького ризику можуть приймати більш високі дози цитарабіну при або між 2-3 мг/м<sup>2</sup> в/в кожні 12 годин, Дні 1-3 або Дні 1, 3 і 5. Пацієнти можуть проходити аж до 4 консолідаційних циклів із прийманням цитарабіну.

<sup>c</sup>Мітоксантрон 10 мг/м<sup>2</sup> і етопозид 100 мг/м<sup>2</sup> можуть бути вибрані як консолідаційний режим відповідно до інституціональної практики.

<sup>d</sup>Корекції доз можна здійснити для цитарабіну, мітоксантрону і/або етопозиду, як зазначено в інструкції із застосування препарату.

#### Передбачуване число пацієнтів

[00317] Усього приблизно 72 DLT-оцінюваних пацієнтів (приблизно 12 пацієнтів необхідно для кожного рівня дози СПОЛУКИ 1 або СПОЛУКИ 2 на кожний тип 7+3 індукційної терапії) будуть зараховані в це дослідження. Зважаючи на те, що аж до 20 % пацієнтів вибувають у період DLT-оцінки, у це дослідження будуть зараховані всього аж до приблизно 90 пацієнтів.

Додаткові пацієнти можуть бути включені в дослідження рівня дози для заміни пацієнтів, які не підлягають оцінці через DLT, для заповнення консолідаційних когорт або для подальшого дослідження безпеки, РК, РК/PD або для попереднього дослідження клінічної активності.

#### Критерії включення

[00318] Пацієнти придатні для включення в дослідження, якщо вони відповідають наступним критеріям:

вік  $\geq 18$  років;

AML, що раніше не лікувався (de novo або вторинний), визначений відповідно до критеріїв BOO3, за винятком APL [AML з t(15;17)], з документально підтвердженою на місці мутацією IDH1 і/або IDH2 гена, із запланованою індукційною терапією і наступною консолідаційною терапією. Вторинний AML визначають як AML, що виникає після мієлодиспластичних синдромів (MDS) або попереднього гематологічного розладу (AHD), або AML, що виникає після генотоксичного ураження, включаючи опромінення і/або хіміотерапію. Пацієнти могли раніше приймати лікування гіпометилуючими засобами (HMAs) для MDS;

ECOG PS 0-2;

задовільна функція печінки, про що свідчить:

сироватковий загальний білірубін  $< 1,5 \times \text{ULN}$  (верхня границя норми), якщо тільки не розглядається як пов'язаний із хворобою Жильбера, генною мутацією в UGT1A1 (тільки для пацієнтів, які будуть приймати СПОЛУКУ 1) або лейкоемічним процесом після схвалення медичним спостерігачем;

аспарагінамінотрансфераза (AST), аланінамінотрансфераза (ALT) і лужна фосфатаза (ALP)  $< 3,0 \times \text{ULN}$ , якщо тільки не розглядаються як пов'язані з лейкоемічним процесом після схвалення медичним спостерігачем;

задовільна ниркова функція, про що свідчить сироватковий креатинін  $< 2,0 \times \text{ULN}$  або кліренс креатиніну  $> 40$  мл/хв. на основі швидкості клубочкової фільтрації по Крокфурту-Голту (GFR);

згодні на серійне узяття зразків крові і кісткового мозку;

відповідають будь-яким критеріям, необхідним для безпечного і правильного використання індукційних і консолідаційних засобів, використовуваних у цьому випробуванні;

здатні зрозуміти і бажають підписати форму інформованої згоди. Законний представник може дати згоду від імені суб'єкта, який інакше не може дати інформовану згоду, якщо це прийнятно і схвалено інституціональною наглядовою радою (IRB)/незалежним комітетом з етики (IEC);

5 суб'єкти жіночої статі з репродуктивним потенціалом повинні погодитися пройти тест на вагітність під медичним спостереженням до початку дослідження. Перший тест на вагітність буде проводитися при скринінгу (за 7 днів до першого введення лікарського препарату). Тест на вагітність також повинен проводитися в день першого введення досліджуваного лікарського препарату і повинен бути негативним перед початком введення, а також перед введенням у 10 День 1 усіх наступних циклів;

суб'єкти жіночої статі з репродуктивним потенціалом повинні мати негативний серологічний тест на вагітність за 7 днів до початку терапії. Суб'єкти з репродуктивним потенціалом визначаються як статевозрілі жінки, які не піддалися гістеректомії, двосторонній оофоректомії або оклюзії маткових труб або які не були в постменопаузі протягом як мінімум 24 місяців поспіль. Жінки з репродуктивним потенціалом, а також фертильні чоловіки і їх партнери, що є жінками з репродуктивним потенціалом, повинні погодитися утримуватися від статевого акту або використовувати дві високоефективні форми контрацепції з моменту надання інформованої згоди під час дослідження і протягом 90 днів (жінки і чоловіки) після останньої дози СПОЛУКИ 1 або СПОЛУКИ 2. Високоефективна форма контрацепції визначається як гормональні пероральні контрацептиви, ін'єкційні препарати, патчі, внутрішньоматкові пристрої, двобар'єрний метод (наприклад, синтетичні презервативи, діафрагма або шийковий ковпачок зі сперміцидною піною, кремом або гелем) або стерилізація партнера чоловічої статі.

Критерії виключення

[00319] Пацієнти виключаються з дослідження, якщо вони відповідають будь-якому з 25 наступних критеріїв:

попередня хіміотерапія для лікування AML. Гідроксисечовина допускається для контролю периферичних лейкозних бластів у суб'єктів з лейкоцитозом (кількість лейкоцитів [WBC] >30000/мкл);

30 приймають лікарські препарати з вузькими терапевтичними вікнами, якщо тільки вони не можуть бути переведені на інші лікарські препарати до включення в дослідження або якщо можна було б належним чином контролювати ці ліки під час дослідження;

приймають відомі сильні індуктори або інгібітори цитохрому P450 (CYP) 3A4;

приймають препарати, що є субстратами, чутливими до Р-глікопротеїну (P-gp) або транспортера білка резистентності раку молочної залози (BCRP), якщо тільки вони не можуть 35 бути переведені на інші лікарські засоби за  $\geq 5$  періодів напівжиття до введення СПОЛУКИ 1 або СПОЛУКИ 2, або якщо можна було б належним чином контролювати ці препарати під час дослідження;

вагітність або годування груддю;

40 неконтрольована активна інфекція або неконтрольована інвазивна грибова інфекція (позитивний аналіз крові або культури тканини). Інфекція, контрольована схваленим або ретельно контрольованим лікуванням антибіотиками/протигрибковими препаратами допускається;

попередня історія злоякісних новоутворень, відмінних від MDS або AML, якщо тільки у суб'єкта не було захворювання протягом  $\geq 1$  року до початку лікування. Однак суб'єкти з 45 наступними історіями/супутніми станами допускаються:

базальна або плоскоклітинна карцинома шкіри;

карцинома in situ шийки матки;

карцинома in situ молочної залози;

випадково гістологічно виявлений рак передміхурової залози;

50 серйозне активне серцеве захворювання в межах 6 місяців до початку лікування, включаючи застійну серцеву недостатність III або IV класу по класифікації Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів (NYHA); інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія і/або інсульт; або LVEF <40 % на основі ехокардіограми (ЕЧО) або даних багатопроєкційного радіоізотопного сканування (MUGA), одержаних протягом 28 днів до початку лікування;

55 скоректований інтервал QT з використанням формули Фредеріка (QTcF)  $\geq 450$  мсек. або інші фактори, що підвищують ризик подовження QT або аритмічних подій (наприклад, серцева недостатність, гіпокаліємія, сімейна історія синдрому подовженого інтервалу QT). Блокада ніжок пучка Гіса і подовжений інтервал QTc допускаються зі схвалення медичного спостерігача;

приймають лікарські препарати, які, як відомо, подовжують інтервал QT, якщо тільки вони не можуть бути переведені на інші препарати за  $\geq 5$  періодів напівжиття до початку введення (якщо еквівалентне лікарське лікування недоступне, QTс буде ретельно контролюватися);

відома інфекція вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) або активного гепатиту В або С;

5 дисфагія, синдром укороченого кишечника, гастропарез або інші стани, які обмежують приймання або шлунково-кишкову абсорбцію ліків, що вводяться перорально;

клінічні симптоми, що вказують на активний лейкоз центральної нервової системи (ЦНС) або відомий лейкоз ЦНС. Оцінка цереброспінальної рідини (CSF) під час скринінгу потрібна тільки при наявності клінічної підозри на ураження ЦНС лейкозом під час скринінгу;

10 безпосередньо небезпечні для життя важкі ускладнення лейкозу, такі як неконтрольована кровотеча, пневмонія з гіпоксією або шок і/або дисемінована внутрішньосудинна коагуляція;

будь-який інший медичний або психологічний стан, який, на думку дослідника, може вплинути на здатність пацієнта давати інформовану згоду або брати участь у дослідженні.

Тривалість лікування і завершення дослідження

15 [00320] Тривалість лікування

[00321] Щоденне лікування СПОЛУКОЮ 1 або СПОЛУКОЮ 2 буде починатися в перший день індукційної терапії. Усі пацієнти будуть приймати 1 цикл індукційної терапії. Другий цикл індукції допускається для пацієнтів за розсудом дослідника. Після індукційної терапії пацієнти, які досягають CR або CRi (включаючи CRp), будуть приймати консолідаційну терапію.

20 [00322] Пацієнти, що досягають CR або CRi (включаючи CRp), які приймають як індукційну, так і консолідаційну терапію, можуть продовжувати приймати один засіб СПОЛУКУ 1 або СПОЛУКУ 2 після консолідаційної терапії до рецидиву, розвитку неприйнятної токсичності або HSCT, протягом до 1 року від Дня 1 першого індукційного циклу.

HSCT

25 [00323] Суб'єкти, у яких досягається задовільна відповідь і які придатні для HSCT (трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин), можуть переходити до HSCT після припинення лікування СПОЛУКОЮ 1 або СПОЛУКОЮ 2. Пацієнти, які мають HSCT, будуть вибувати з дослідження, і їх будуть контролювати на виживаність.

Відстеження виживаності

30 [00324] Після того, як пацієнти припиняють досліджуване лікування, з ними контактують приблизно кожні 3 місяці для збирання даних виживаності до 1 року з моменту зарахування останнього пацієнта.

Закінчення дослідження

35 [00325] Закінчення дослідження (останній візит останнього пацієнта) визначають як час, до якого всі пацієнти або завершили 1-річний період відстеження виживаності, або вмерли, вибули з дослідження, були загублені для відстеження або відкликали згоду до завершення 1-річного періоду відстеження.

Статистичні методи

40 [00326] Статистичні аналізи будуть в основному описовими. Дані дослідження будуть узагальнені для аналізу розподілу, демографічних і базових характеристик, параметрів безпеки, PK, 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). Усі дані будуть представлені в переліках по окремих пацієнтах. Усі узагальнення, переліки, цифрові дані і аналізи будуть виконані за рівнем дози/схемою.

45 [00327] Дані дослідження будуть проаналізовані і представлені в первинному звіті про клінічне дослідження (CSR) на основі даних усіх пацієнтів до моменту завершення всіма пацієнтами індукційної терапії і консолідаційної терапії, якщо це застосовно, або припинення лікування. Будь-які додаткові дані для пацієнтів, які продовжують одержувати досліджуване лікування або яких відслідковують на виживання після припинення збирання даних для первинного CSR, будуть повідомлені після того, як усі пацієнти припинять дослідження.

50 [00328] Безпеку будуть оцінювати по частоті випадків AEs, тяжкості і типу AEs і по основних фізіологічних показниках пацієнта, загальному стану онкологічного хворого по шкалі ECOG, результатах клінічних лабораторних досліджень, ЕКГ і ФВЛШ-даних, експозиції і модифікації препарату. Дані безпеки будуть узагальнені з використанням описової статистики за рівнем дози/схемою і загальною кількістю.

55 [00329] Описова статистика буде використовуватися для узагальнення PK-параметрів для кожного рівня дози і, де це є придатним, для всієї популяції. Взаємозалежності між дозою і як максимальною концентрацією ( $C_{max}$ ), так і площею під кривою концентрація-час (AUC) буде проаналізована графічно на пропорційність дози.

60

[00330] Описова статистика буде використовуватися для узагальнення PD-параметрів інгібування 2HG для кожної дозової когорти і, де це є придатним, для всієї популяції. Будуть оцінені PK/PD-відношення для СПОЛУКИ 1 або СПОЛУКИ 2 і інгібування 2HG.

[00331] Відповідь на лікування буде оцінюватися дослідниками з використанням IWG-критеріїв для AML. Об'єктивна відповідь визначається як така, що включає всі відповіді CR, CRi (включаючи CRp), PR і MLFS. Відповіді в кожній часовій точці і найкраща відповідь будуть реєструватися самим пацієнтом; найкраща частота загальної відповіді і ORR будуть узагальнюватися, і будуть розраховані двосторонні 95 % довірчі інтервали (CIs) для частоти відповіді. Час до відповіді/ремісії також буде реєструватися і узагальнюватися при необхідності.

[00332] Час до розвитку подій, включаючи DOR, EFS і OS, буде оцінюватися з використанням методів Каплана-Мейєра, при необхідності. Медіанні, після закінчення 3 місяців, 6 місяців і 1 року оцінки з асоційованими 95 % CIs будуть здійснюватися, при необхідності.

[00333] У деяких варіантах здійснення AML-пацієнти, що приймають СПОЛУКУ 1 і індукційну і консолідаційну терапію AML, наприклад, відповідно до клінічного протоколу, представленого в даній заявці, будуть показувати відповідь на лікування. У деяких варіантах здійснення відповідь на лікування являє собою повну відповідь (CR), морфологічний безлейкозний стан (MLFS), морфологічну повну ремісію з частковим відновленням нейтрофілів (CRi), морфологічну повну ремісію із частковим відновленням тромбоцитів (CRp) або часткову ремісію (PR), відповідно до модифікованих IWG-критеріїв AML-відповіді (Cheson, et al., J. Clin. Oncol. 2003; 21(24):4642-9). У деяких варіантах здійснення відповідь на лікування являє собою гематологічне поліпшення. У деяких варіантах здійснення AML-пацієнти, що приймають СПОЛУКУ 1 і індукційну і консолідаційну терапію AML, у способах, представлених у даній заявці будуть показувати поліпшення виживаності без несприятливих подій (EFS), тривалості відповіді (DOR), часу до відповіді (TTR) і/або загальної виживаності (OS).

[00334] Таким чином, маючи опис деяких аспектів декількох варіантів здійснення, повинно бути зрозуміло, що різні зміни, модифікації і поліпшення будуть очевидні фахівцям у даній галузі техніки. Такі зміни, модифікації і удосконалення передбачаються як частина даного розкриття, і передбачається, що вони знаходяться у межах суті і обсягу винаходу. Відповідно, вищенаведений опис і креслення представлені тільки як приклад.

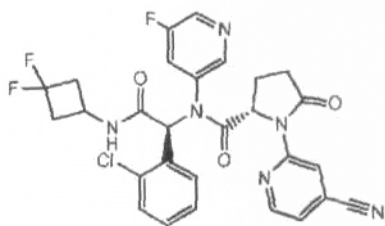
#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб лікування гострого мієлогенного лейкозу (AML), який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітора ізоцитратдегідрогенази-1 (IDH1) і

а) здійснення режиму індукційної терапії, який складається з комбінації цитарабіну і антрацикліну, вибраного з даунорубіцину та ідарубіцину;

б) здійснення режиму консолідаційної терапії, який складається з цитарабіну;

де інгібітор мутантного 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-окспіролідін-2-карбоксамід, що має наступну формулу:



або його фармацевтично прийнятну сіль (СПОЛУКА 2), і вводиться як при індукційному режимі, так і при консолідаційному режимі, і де AML характеризується присутністю мутантного алеля IDH1.

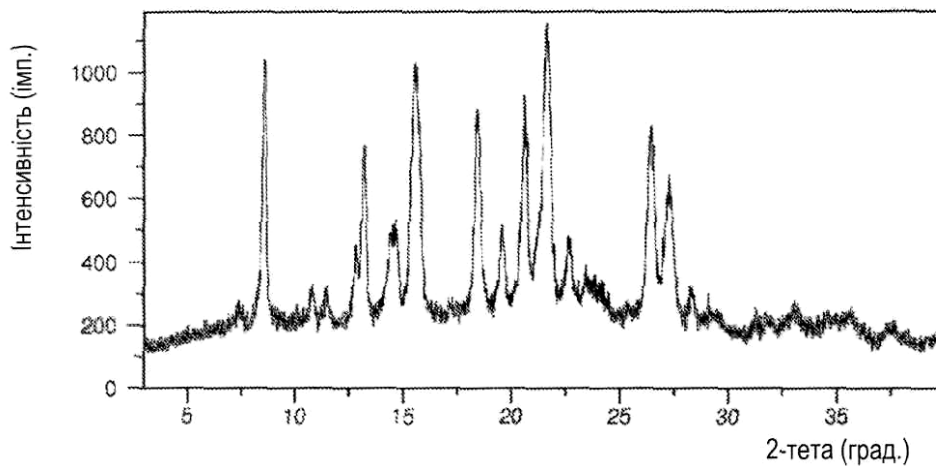
2. Спосіб за п. 1, де доза цитарабіну, використовуваного як індукційна терапія, знаходиться в діапазоні між приблизно 100 мг/м<sup>2</sup>/день і приблизно 500 мг/м<sup>2</sup>/день.

3. Спосіб за п. 2, де доза цитарабіну знаходиться в діапазоні між приблизно 150 мг/м<sup>2</sup>/день і приблизно 300 мг/м<sup>2</sup>/день.

4. Спосіб за п. 3, де доза цитарабіну становить приблизно 200 мг/м<sup>2</sup>/день.

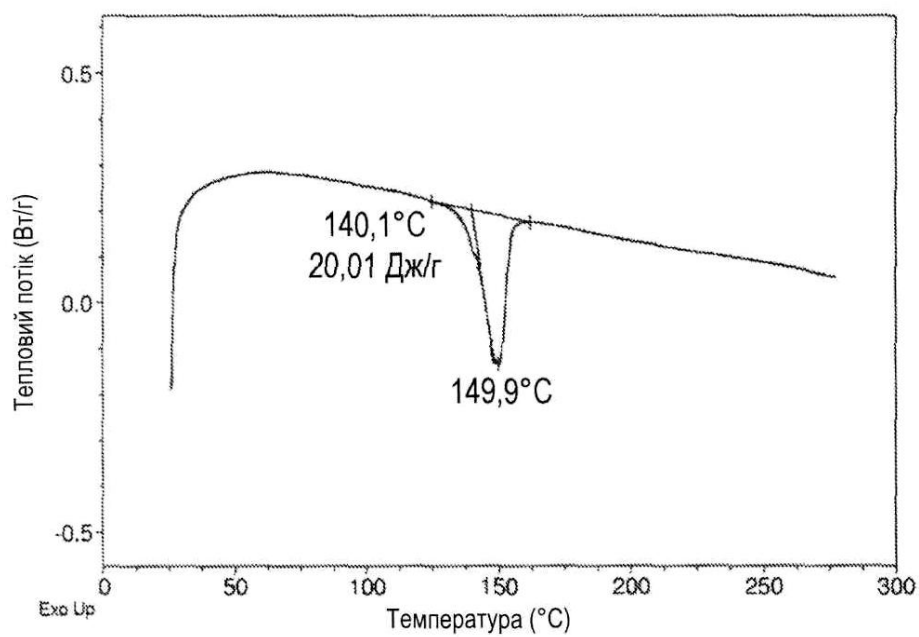
5. Спосіб за п. 1, де доза цитарабіну, використовуваного як консолідаційна терапія, знаходиться в діапазоні між приблизно 1 г/м<sup>2</sup>/день і приблизно 10 г/м<sup>2</sup>/день.

6. Спосіб за п. 5, де доза цитарабіну знаходиться в діапазоні між приблизно 1 г/м<sup>2</sup>/день і приблизно 5 г/м<sup>2</sup>/день.
7. Спосіб за п. 6, де доза цитарабіну становить 1 г/м<sup>2</sup>/день або 1,5 г/м<sup>2</sup>/день, або 2 г/м<sup>2</sup>/день, або 3 г/м<sup>2</sup>/день.
- 5 8. Спосіб за п. 1, де антрациклін являє собою даунорубіцин, який вводиться в дозі, що знаходиться в діапазоні між приблизно 10 мг/м<sup>2</sup>/день і приблизно 300 мг/м<sup>2</sup>/день.
9. Спосіб за п. 8, де доза даунорубіцину знаходиться в діапазоні між приблизно 30 мг/м<sup>2</sup>/день і приблизно 150 мг/м<sup>2</sup>/день.
- 10 10. Спосіб за п. 9, де доза даунорубіцину становить приблизно 60 мг/м<sup>2</sup>/день.
11. Спосіб за п. 1, де антрациклін являє собою ідарубіцин, який вводиться в дозі, що знаходиться в діапазоні між приблизно 1 мг/м<sup>2</sup>/день і приблизно 25 мг/м<sup>2</sup>/день.
12. Спосіб за п. 11, де доза ідарубіцину знаходиться в діапазоні між приблизно 3 мг/м<sup>2</sup>/день і приблизно 15 мг/м<sup>2</sup>/день.
13. Спосіб за п. 12, де доза ідарубіцину становить приблизно 12 мг/м<sup>2</sup>/день.
- 15 14. Спосіб за п. 1, де індукційний режим складається з цитарабіну, який вводять протягом 7 днів, і даунорубіцину, який вводять протягом 3 днів.
15. Спосіб за п. 1, де індукційний режим складається з цитарабіну, який вводять протягом 7 днів, і ідарубіцину, який вводять протягом 3 днів.
16. Спосіб за будь-яким з пп. 1-15, де доза СПОЛУКИ 2 становить приблизно 20-2000 мг/день.
- 20 17. Спосіб за будь-яким з пп. 1-15, де доза СПОЛУКИ 2 становить приблизно 50-500 мг/день.
18. Спосіб за будь-яким з пп. 1-15, де доза СПОЛУКИ 2 становить приблизно 50 мг/день.
19. Спосіб за будь-яким з пп. 1-15, де доза СПОЛУКИ 2 становить приблизно 75 мг/день.
20. Спосіб за будь-яким з пп. 1-15, де доза СПОЛУКИ 2 становить приблизно 100 мг/день.
21. Спосіб за будь-яким з пп. 1-15, де доза СПОЛУКИ 2 становить приблизно 500 мг/день.
- 25 22. Спосіб за будь-яким з пп. 1-21, де AML вибраний із вперше діагностованого AML, AML, що не лікувався, AML, що виникає з мієлодиспластичного синдрому, AML, що виникає з попереднього гематологічного розладу, і AML, що виникає після генотоксичного ураження.

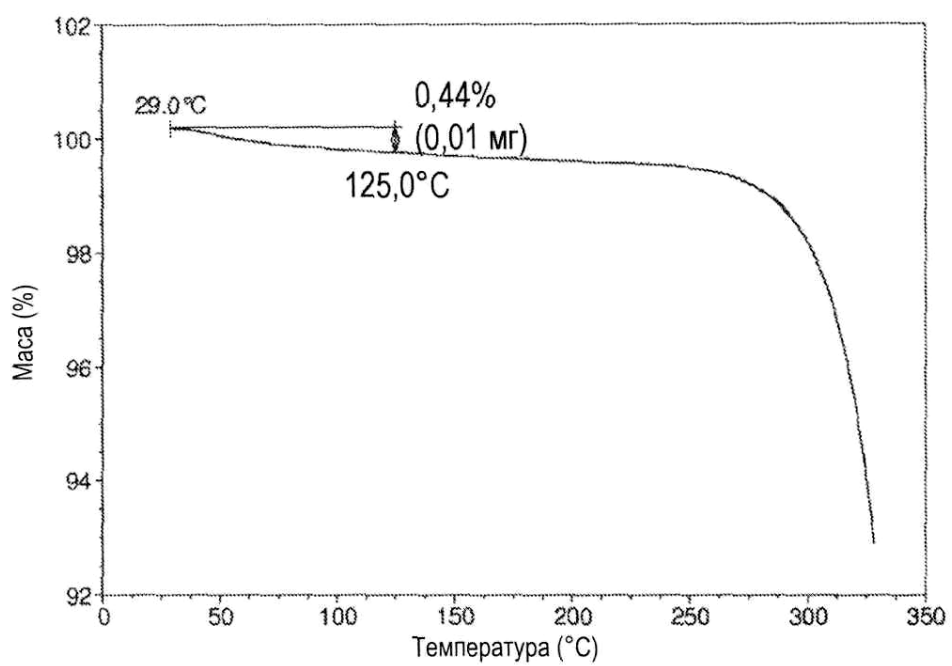


Фіг. 1

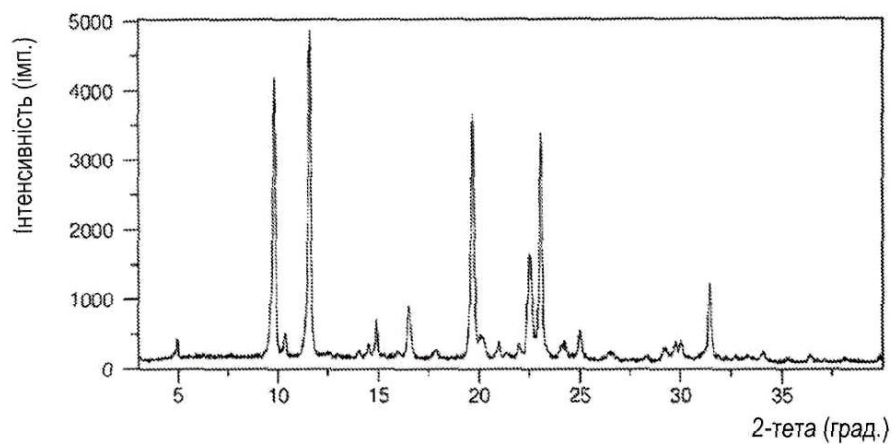




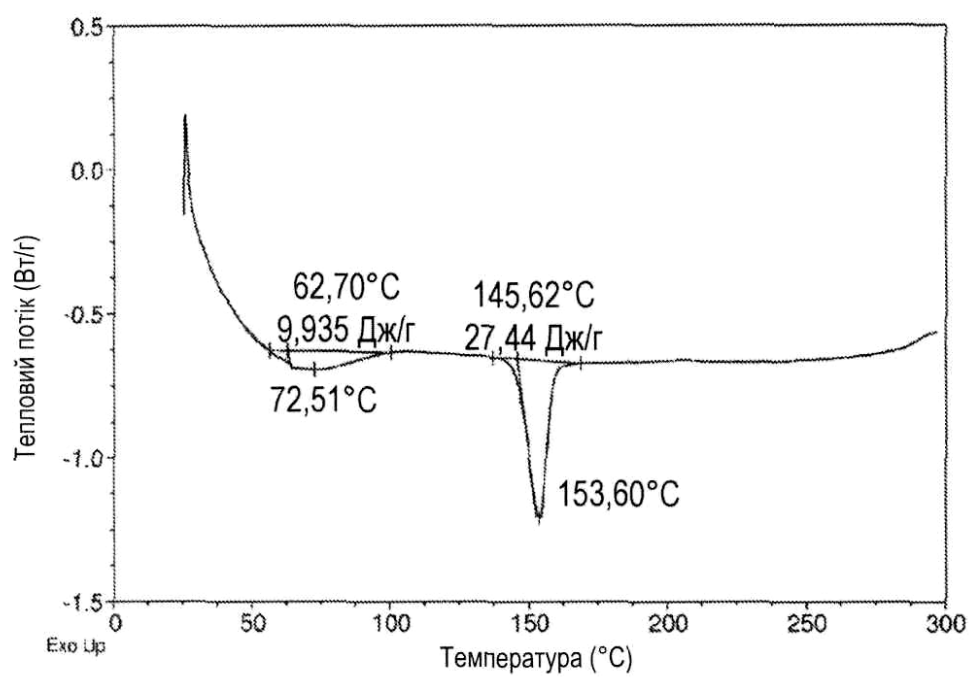
Фіг. 2



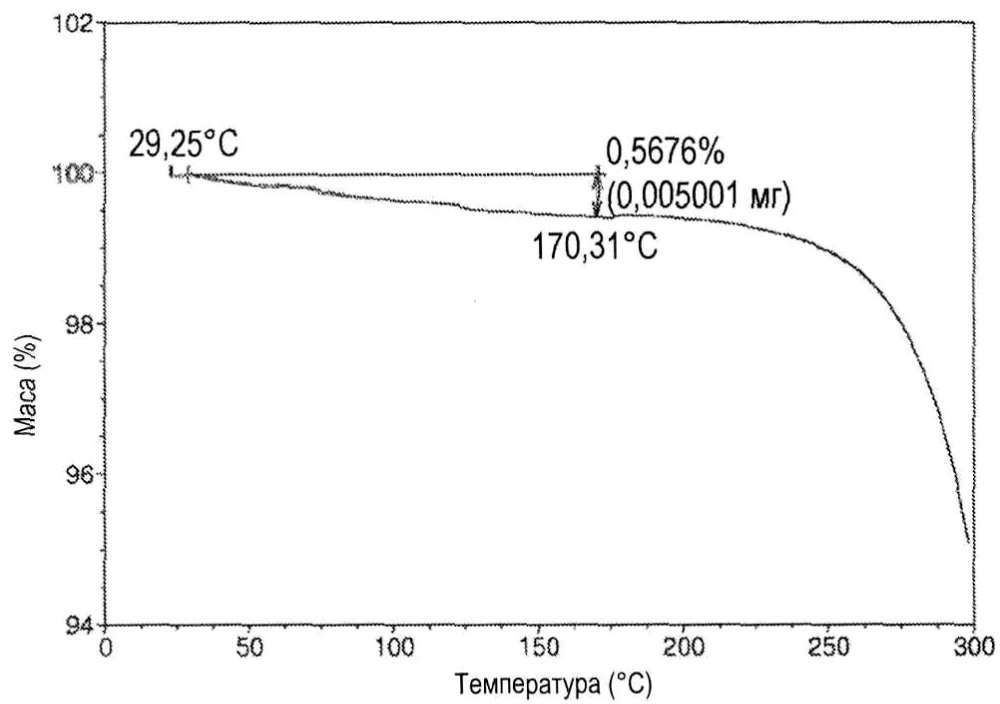
Фіг. 3



Фіг. 4



Фіг. 5



Фіг. 6