

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В
СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро

(43) Дата международной публикации
09 мая 2019 (09.05.2019)



(10) Номер международной публикации
WO 2019/088882 A1

(51) Международная патентная классификация:

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

MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2018/050131

(22) Дата международной подачи:
24 октября 2018 (24.10.2018)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(30) Данные о приоритете:
2017137972 31 октября 2017 (31.10.2017) RU

(71) Заявитель: ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ФЬЮЖН ФАРМА"
(LIMITED LIABILITY COMPANY «FUSION
PHARMA») [RU/RU]; Территория инновационного
центра «Сколково», Большой бульвар, 42с1 Москва,
121205, Moscow (RU).

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,
TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE,
SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована:

— с отчётом о международном поиске (статья 21.3)

(72) Изобретатели: ЧИЛОВ, Гермес Григорьевич
(CHILOV, Germes Grigorievich); хутор Ленина,
ул.Раздольная, д.37/1 Краснодар, 350037, Krasnodar
(RU). НОВИКОВ, Федор Николаевич (NOVIKOV,
Fedor Nikolaevich); ул. Кедрова, д.13/2, кв. 29 Москва,
117036, Moscow (RU).

(74) Агент: КОТЛОВ, Дмитрий Владимирович и др.
(KOTLOV, Dmitry Vladimirovich et al.); ООО "ЦИС
"Сколково", Территория инновационного центра
"Сколково", дом 4, оф.402.1 Москва, 143026, Moscow
(RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP,
KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME,

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION, DOSAGE, AND METHOD OF TREATING PH+ LEUKEMIAS

(54) Название изобретения: ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ДОЗИРОВКА И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ PH+ ЛЕЙКЕМИЙ

(57) Abstract: The present invention relates to the field of medicine and oncology, and more particularly to an agent for treating leukemias characterized by the presence of the Philadelphia chromosome in tumor cells (Ph+ leukemias), said chromosome leading to the transcription of the BCR/ABL1 fusion gene and the synthesis of the corresponding Bcr-Abl protein. Even more particularly, the invention relates to a pharmaceutical composition in the form of a capsule for oral use, said composition including 3-(1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3-ylethynyl)-4-methyl-N-((4-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-3-trifluoromethylphenyl)benzamide monomesylate as an active component. The invention also relates to an optimal and effective method of treating patients who have Ph+ leukemias.

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



WO 2019/088882 A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ДОЗИРОВКА И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ PH+ ЛЕЙКЕМИЙ

Область техники

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

Уровень техники

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

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

Ранее в патенте RU2477723 были описаны производные 1,2,4-триазоло[4,3-
25 а]пиридина и, в частности, 3-(1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-трифторметил-фенил)бензамид, обладающие эффективностью и селективностью в ингибировании активности Abl-киназы и ее мутантных форм, а также других терапевтически значимых киназ. В публикации (Mian et al., PF-114, a potent and selective inhibitor of native and mutated BCR/ABL is active against Philadelphia
30 chromosome-positive (Ph⁺) leukemias harboring the T315I mutation, Leukemia. 2015, 29(5), 1104-1114) описана эффективность 3-(1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-трифторметилфенил)бензамида в *in vitro* и *in vivo* моделях Ph⁺ лейкоемий. В патентной заявке RU2016114904 описан лекарственный кандидат мономезилат 3-(1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-((4-
35 метилпиперазин-1-ил)метил)-3-трифторметилфенил)бензамида, метод его получения и применение для лечения онкологических заболеваний.

Однако приемлемая лекарственная форма для указанного соединения, дозировки, а также терапевтически эффективные дозы и режим введения не были разработаны.

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

Раскрытие изобретения

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

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

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

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

активный компонент:

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

вспомогательные компоненты:

моногидрат лактозы	25-60%;
кросповидон	1,5-4%;
коллоидный диоксид кремния	0,2%-1%;
стеарат магния	0,2%-1%;
микрокристаллическая целлюлоза	0-30%.

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

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

мг/капсула

активный компонент:

мономезилат 3-(1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-трифторметилфенил)бензамида	100.0;
---	--------

вспомогательные компоненты:

моногидрат лактозы	140.0;
кросповидон	7.50;
коллоидный диоксид кремния	1.25;
стеарат магния	1.25;

5 причем масса активного компонента указана в пересчете на свободное основание.

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

мг/капсула

активный компонент:

мономезилат 3-(1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-3-илэтинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-	100.0
--	-------

ил)метил)-3-

трифторметилфенил)бензамид

вспомогательные компоненты:

моногидрат лактозы	155.0
микрокристаллическая целлюлоза	60.0
кросповидон	7.5
коллоидный диоксид кремния	1.25
стеарат магния	1.25,

причем масса активного компонента указана в пересчете на свободное основание.

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

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

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

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

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

15 В частных вариантах воплощения изобретения суточная терапевтически эффективная доза активного компонента в композиции по изобретению составляет 400 мг.

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

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

В частных вариантах воплощения изобретения субъект представляет собой человека.

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

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

Изобретение также включает получение композиций по изобретению.

Определение и термины

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

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

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

10

Подробное раскрытие изобретения

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

Получение композиций по изобретению.

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

25

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

Фармацевтические композиции по изобретению могут быть произведены в
30 промышленных условиях методом прямого наполнения или сухой грануляции, обеспечивая воспроизводимые показатели наполнения капсул. Указанные композиции стабильны при хранении при комнатной температуре, а также в условиях ускоренного хранения при 40°C; заявленный срок хранения превышает 2 года. Указанные композиции растворяются за 10 минут в условиях фармакопейного теста растворения и этот
35 показатель не изменяется в процессе хранения фармацевтической композиции. Состав композиций по изобретению позволяет обеспечить сыпучесть субстанции и не прилипание субстанции к оборудованию в ходе производственного процесса, а также обеспечивает, в частности, однородность дозирования, за счет того, что композиции с таким составом

хорошо насыпаются в капсулы. При изготовлении лекарственных препаратов важно, чтобы лекарственное вещество находилось в форме, удобной для его обработки и обращения с ним. Это важно не только с точки зрения получения коммерчески жизнеспособного производственного процесса, но также с точки зрения последующего производства фармацевтических препаратов, содержащих это активное соединение, и их клинического применения.

±

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

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

* масса в пересчете на свободное основание

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

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

* масса в пересчете на свободное основание

15 Фармакокинетика фармацевтической композиции по изобретению

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

20 таблице 1.

Таблица 1. Фармакокинетические параметры соединения I в плазме крови при ежедневном пероральном приеме один раз в день пациентами с Ph+ лейкемией композиции по изобретению.

Доза соединения I*, мг	100	200	400	600
AUC(24), ч*мкМ	2,4	3,7	4,8	5,6
<C>**, мкМ	0,1	0,16	0,2	0,3
Смакс, мкМ	0,18	0,2	0,3	0,4
Смин, мкМ	0,02	0,06	0,06	0,08
Тмакс, ч	3,3	3,3	4	4
Т1/2, ч	16,2	25,4	16	16
* масса в пересчете на свободное основание				
** среднесуточная концентрация препарата				

В результате проведенных исследований было неожиданно обнаружено, что однократный пероральный прием композиции по изобретению в дозах активного компонента 200-600 мг позволяет достигнуть высокого терапевтического эффекта на протяжении суток (период полувыведения препарата у человека составил 16-25 часов).

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

Исследование безопасности и эффективности у пациентов с Ph+ лейкомиями.

- В ходе клинического исследования фармацевтической композиции по изобретению в форме твердых желатиновых капсул у пациентов с Ph+ лейкозией изучалась
- 25 безопасность и эффективность различных доз препарата при ежедневном приеме, перорально один раз в день. Для определения максимально переносимой дозы препарата исследовалась доза, при которой вероятность развития дозолимитирующей токсичности в

течение первых 28 дней лечения составляла бы не менее одной трети. Дозолимитирующая токсичность была определена как токсичность, характеризующаяся одним из следующих признаков:

- Нарушения функций печени 3-й (третьей) степени тяжести, продолжающиеся более 14 дней после отмены приема фармацевтической композиции по изобретению или нарушение функций печени 4-й (четвертой) степени тяжести;
- Тошнота, рвота, диарея, нарушения концентрации электролитов в крови 3-й (третьей) и более высокой степени тяжести, продолжающиеся более 3 дней, несмотря на адекватную поддерживающую терапию;
- Другие негематологические нежелательные явления 3-й (третьей) степени тяжести и выше;
- Пропуск более 25% от назначенной дозы препарата в связи с развитием нежелательных явлений;
- Развитие фебрильной нейтропении степени 3 или выше;
- Для пациентов с хроническим миелолейкозом в хронической фазе нейтропении или тромбоцитопении 3-й (третьей) степени тяжести и выше, продолжающиеся не менее 2-х недель после отмены препарата (в случае, если первый день возникновения продолжающейся нейтропении или тромбоцитопении 3-й (третьей) степени тяжести и выше имел место во время первого цикла терапии);
- Для пациентов с хроническим миелолейкозом в фазе акселерации нейтропении или тромбоцитопении 3-й (третьей) степени тяжести и выше, продолжающиеся не менее 2-х недель после отмены препарата при отсутствии лейкемии, определяемом, как наличие, по меньшей мере, полного цитогенетического ответа (в случае, если первый день возникновения продолжающейся нейтропении или тромбоцитопении 3-й (третьей) степени тяжести и выше имел место во время первого цикла терапии);

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

Эффективность препарата оценивалась по показателям достижения полного гематологического ответа, цитогенетического ответа, молекулярного ответа. Препарат демонстрировал эффективность в дозах, начиная с 200 мг и до 600 мг. Было отмечено, что вероятность проявления эффективности зависела от дозы препарата, а также от фазы заболевания (хроническая фаза заболевания, фаза акселерации или бластного криза), предлеченности пациента (резистентности или непереносимости предыдущих линий

терапии), дополнительных мутаций в гене BCR/ABL1, а также дополнительных хромосомных aberrаций (в дополнение к транслокации t(9;22)). В силу большого количества факторов, влияющих на исход терапии, были сделаны следующие общие выводы относительно дозирования препарата для лечения конкретного пациента:

- 5 - пациентам с хроническим миелолейкозом в фазе акселерации или бластного криза, или с Ph+ острым лимфобластным лейкозом может быть рекомендовано лечение в максимально переносимой дозе 600 мг, или близкой дозе, например 500 мг, поскольку цель лечения – достичь в короткие сроки ремиссии для проведения трансплантации костного мозга;
- 10 - пациентам с хроническим миелолейкозом в хронической фазе заболевания с резистентностью или непереносимостью по отношению к одной или нескольким предыдущим линиям терапии их заболевания может быть рекомендовано лечение в дозе 400 мг или 300 мг;
- пациентам с хроническим миелолейкозом в хронической фазе заболевания, не
- 15 получавшим предыдущей терапии или пациентам с резистентностью или непереносимостью к иматинибу, может быть рекомендовано лечение в дозе 200 мг.

Прием дневной дозы препарата в форме твердых желатиновых капсул 100 мг

Прием дневной дозы лекарственного средства по изобретению на основе

20 соединения I в интервале 200-600 мг может быть оптимально осуществлен при помощи описанной выше дозировки препарата в форме твердых желатиновых капсул по 100 мг активного компонента. Дозировка 100 мг позволяет выбрать любую из описанных выше терапевтических доз 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг или 600 мг. При этом пациент принимает

25 от 2 до 6 капсул, что удобно с практической точки зрения, а также позволяет минимизировать ошибки дозирования. В случае более высокой дозировки невозможно было бы набрать все из перечисленных терапевтических доз. В случае более низкой дозировки пациенты пришлось бы принимать большее количество капсул, что было бы менее удобно и повышало бы вероятность ошибки дозирования.

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

35 различных модификаций без отступления от сути настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция в виде капсул для лечения Rh+ лейкемии, характеризующаяся следующим составом и соотношением компонентов, масс. %:

активный компонент:

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

вспомогательные компоненты:

моногидрат лактозы	25-60%;
кросповидон	1.5-4%;
коллоидный диоксид кремния	0.2%-1%;
стеарат магния	0.2%-1%;
микрокристаллическая целлюлоза	0-30%.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой капсула представляет собой
5 твердую желатиновую капсулу.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1, характеризующаяся следующим составом и соотношением компонентов:

мг/капсула

активный компонент:

мономезилат 3-(1,2,4-	
триазоло[4,3-а]пиридин-3-илэтинил)-	
4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-	100.0;
ил)метил)-3-	
трифторметилфенил)бензамида	

вспомогательные компоненты:

моногидрат лактозы	140.0;
кросповидон	7.50;
коллоидный диоксид кремния	1.25;
стеарат магния	1.25;

причем масса активного компонента указана в пересчете на свободное основание.

4. Фармацевтическая композиция по п.1, характеризующаяся следующим
10 составом и соотношением компонентов:

мг/капсула

активный компонент:

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

причем масса активного компонента указана в пересчете на свободное основание.

5. Фармацевтическая композиция по п.1, характеризующаяся тем, что ее дозировка содержит количество активного компонента равное 100 мг в пересчете на свободное основание.

5 6. Способ лечения Ph⁺ лейкемии у субъекта, включающий пероральное введение композиции по п.1 ежедневно один раз в сутки.

7. Способ по п.6., в котором активный компонент в композиции по п.1 вводится в суточной терапевтически эффективной дозе от 200 до 600 мг в пересчете на свободное основание.

10 8. Способ по п.7, в котором суточная терапевтически эффективная доза составляет 200 мг.

9. Способ по п.7, в котором суточная терапевтически эффективная доза составляет 300 мг.

15 10. Способ по п.7, в котором суточная терапевтически эффективная доза составляет 400 мг.

11. Способ по п.7, в котором суточная терапевтически эффективная доза составляет 500 мг.

12. Способ по п.7, в котором суточная терапевтически эффективная доза составляет 600 мг.

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 2018/050131

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/48 (2006.01); A61K 31/497 (2006.01); A61K 47/04 (2006.01); A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01); A61P 35/02 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 9/00, 9/48, 31/00, 31/437, 47/00, 47/04, 47/38, 47/48, A61P 35/00, 35/02, A61K 31/497, 47/32

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PatSearch (RUPTO internal), Esp@cenet, PAJ, USPTO, Information Retrieval System of FIPS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2014/0213592 A1 (OBSHESTVO S OGRANICHENNOY OTVETSTVENNOSTYOU "FUSION PHARMA") 31.07.2014, claims, example 2, paragraphs [0154], [0158], [0159], [0172], [0173]	1-14
Y	Raymond C Rowe et al. Handbook of Pharmaceutical Excipients, No 6, 2009, p. 917, p. 134, 364	1-14
A	Kolotova E.S. et al. PF-114, novyi ingibitor tirozinkinazy Bcr-Abl, snizhaet fosforilirovanie CrkL i vyzyvaet gibel kletok khronicheskogo mieloidnogo leikozia. Klin. onkogematol. 2016, 9(1): p.1–	1-14



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 January 2019 (22.01.2019)

Date of mailing of the international search report

31 January 2019 (31.01.2019)

Name and mailing address of the ISA/

RU

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2018/050131

A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ <i>A61K 9/48 (2006.01)</i> <i>A61K 31/497 (2006.01)</i> <i>A61K 47/04 (2006.01)</i> <i>A61K 47/38 (2006.01)</i> <i>A61K 47/32 (2006.01)</i> <i>A61P 35/02 (2006.01)</i>		
Согласно Международной патентной классификации МПК		
B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации) A61K 9/00, 9/48, 31/00, 31/437, 47/00, 47/04, 47/38, 47/48, A61P 35/00, 35/02, A61K 31/497, 47/32		
Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки		
Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины) PatSearch (RUPTO internal), Esp@cenet, PAJ, USPTO, Information Retrieval System of FIPS		
C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:		
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	US 2014/0213592 A1 (OBSCHESTVO S OGRANICHENNOY OTVETSTVENNOSTYOU "FUSION PHARMA") 31.07.2014, claims, example 2, paragraphs [0154], [0158], [0159], [0172], [0173]	1-14
Y	Raymond C Rowe et al. Handbook of Pharmaceutical Excipients, No 6, 2009, p. 917, c. 134, 364	1-14
A	Колотова Е.С. и др. PF-114, новый ингибитор тирозинкиназы Bcr-Abl, снижает фосфорилирование CrkL и вызывает гибель клеток хронического миелоидного лейкоза. Клин. онкогематол. 2016, 9(1): с.1–	1-14
☐ последующие документы указаны в продолжении графы C. ☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении		
* Особые категории ссылочных документов:	“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение	
“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности	
“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее	“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста	
“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)	“&” документ, являющийся патентом-аналогом	
“О” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.		
“Р” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета		
Дата действительного завершения международного поиска	Дата отправки настоящего отчета о международном поиске	
22 января 2019 (22.01.2019)	31 января 2019 (31.01.2019)	
Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности, Бережковская наб., 30-1, Москва, Г-59, ГСП-3, Россия, 125993 Факс: (8-495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37	Уполномоченное лицо: К. Малышева Телефон № (495)531-64-81	