(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202191833 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.10.11

(22) Дата подачи заявки
2019.12.30

(51) Int. Cl. ***A61K 31/454*** (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ 2-(4-ХЛОРФЕНИЛ)-N-((2-(2,6-ДИОКСОПИПЕРИДИН-3-ИЛ)-1-ОКСОИЗОИНДОЛИН-5-ИЛ)МЕТИЛ)-2,2-ДИФТОРАЦЕТАМИДА

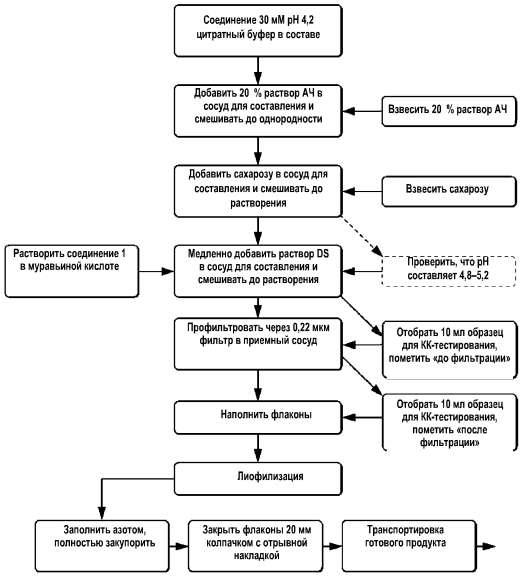
(31) **62/787,034**
(32) **2018.12.31**
(33) **US**
(86) **PCT/US2019/068924**
(87) **WO 2020/142422 2020.07.09**

(71) Заявитель:
СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Чудри Ровена Фернандез, Фосс Уиллард, Хсу Чэ-Хсиунг, Мунджикар Амол, Пью Ю (US)

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

(57) В данном документе предложены составы и способы применения 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида или его стереоизомера или смеси стереоизомеров, фармацевтически приемлемой соли, таутомера, пролекарства, изотополога, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа.



202191833 A1

202191833 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-569584EA/023

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ 2-(4-ХЛОРФЕНИЛ)-N-((2-(2,6-ДИОКСОПИПЕРИДИН-3-ИЛ)-1-ОКСОИЗОИНДОЛИН-5-ИЛ)МЕТИЛ)-2,2-ДИФТОРАЦЕТАМИДА

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[001] Данная заявка испрашивает преимущество по предварительной заявке на патент США № 62/787034, поданной 31 декабря 2018 г., описание которой в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[002] Предложены составы и дозированные формы 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида или его стереоизомера или смеси стереоизомеров, фармацевтически приемлемой соли, таутомера, пролекарства, изотополога, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа. Также в данном документе предложены способы применения составов и дозированных форма для лечения, контролирования и/или предотвращения рака. Таким образом, в данном документе предложены указанные составы и дозированные формы для применения в способах лечения, контролирования и/или предотвращения рака.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[003] Было показано, что 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид или его стереоизомер или смесь стереоизомеров, фармацевтически приемлемая соль, таутомер, пролекарство, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф характеризуются противораковой активностью. Типовые составы этого соединения описаны в патенте США № 10052315 B2 и заявке США № 16/024581, поданной 29 июня 2018 г.

[004] Существует необходимость в дополнительных составах 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида или его стереоизомера или смеси стереоизомеров, фармацевтически приемлемой соли, таутомера, пролекарства, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа для применения в способах лечения рака.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[005] Соединение 1, используемое в составах и способах по данному документу, описано в патенте США № 9499514 и Международной публикации № WO 2016/007848, описание которых в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки. В одном варианте осуществления соединение 1 представляет собой полиморф формы A, формы B, формы C, формы D, формы E или аморфной формой 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида. В одном варианте осуществления соединение 1 представляет собой полиморф формы C 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида. Полиморфы 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-

оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида описаны в данном документе и в патенте США № 10189808, описание которого в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки.

[006] В одном варианте осуществления в данном документе предложены составы, содержащие соединение 1 и маннит. В одном варианте осуществления в данном документе предложены составы, содержащие соединение 1, маннит и цитратный буфер. В одном варианте осуществления в данном документе предложены составы, содержащие соединение 1 в количестве от около 1% до 1,3%, цитратный буфер в количестве от около 9% до 12% и маннит в количестве от около 85% до 90% в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления цитратный буфер содержит лимонной кислоты моногидрат и цитрата натрия дигидрат.

[007] В одном варианте осуществления в данном документе предложены составы, содержащие соединение 1 в количестве от около 1% до 1,3%, лимонной кислоты моногидрат в количестве от около 4% до 7,5%, цитрата натрия дигидрат в количестве от около 3% до 5,5% и маннит в количестве от около 85% до 90% в расчете на общую массу состава.

[008] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложены составы, содержащие соединение 1 и альбумин человека. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложены составы, содержащие соединение 1, альбумин человека и сахарозу. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложены составы, содержащие соединение 1, альбумин человека, сахарозу и маннит. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложены составы, содержащие соединение 1, альбумин человека, трегалозу и маннит. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложены составы, содержащие соединение 1, цитратный буфер, альбумин человека и сахарозу. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложены составы, содержащие соединение 1, цитратный буфер, альбумин человека, маннит и сахарозу. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложены составы, содержащие соединение 1, цитратный буфер, альбумин человека и трегалозу. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложены составы, содержащие соединение 1, цитратный буфер, альбумин человека, маннит и трегалозу. В одном варианте осуществления цитратный буфер содержит безводную лимонную кислоту и цитрата натрия дигидрат.

[009] В одном варианте осуществления предложенные в данном документе способы включают введение состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[010] В одном варианте осуществления предложенные в данном документе способы включают введение состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[011] В определенных вариантах осуществления предложенные в данном документе составы содержат твердую форму 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида. В определенных вариантах осуществления предложенные в данном документе составы содержат аморфную форму 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида.

[012] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложена единичная дозированная форма, содержащая предложенный в данном документе состав.

[013] В одном аспекте составы, содержащие терапевтически эффективные концентрации соединения 1, вводят индивиду, у которого проявляются симптомы заболевания или расстройства, подлежащего лечению. Эти количества являются эффективными для облегчения или устранения одного или более симптомов заболевания или расстройства.

[014] Дополнительно предложен фармацевтический комплект или набор, содержащий один или более контейнеров, заполненных одним или более ингредиентами фармацевтических композиций. При необходимости, с таким контейнером(ами) может быть предоставлено уведомление в форме, предписанной государственным органом, регулирующим производство, применение или продажу фармацевтических препаратов или биологических продуктов, которое отражает одобрение органом производства, применения или продажи для введения человеку. Пакет или набор могут быть снабжены информацией о способе введения, последовательности введения лекарственного препарата (например, отдельно, последовательно или одновременно) и т. п.

[015] Эти и другие аспекты предмета изобретения, описанного в данном документе, станут очевидными со ссылкой на следующее подробное описание.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[016] На Фиг. 1 приведена блок-схема изготовления типового состава.

[017] На Фиг. 2 приведена типовая хроматограмма соединения 1 (помеченного АФИ) в составах альбумина человека.

[018] На Фиг. 3 приведена типовая хроматограмма сопутствующих примесей в соединении 1 в составах альбумина человека.

[019] На Фиг. 4 приведен график дифференциальной сканирующей калориметрии, полученный при стандартном тепловом потоке (10 °C/мин), демонстрирующий температуру начала зародышеобразования для состава альбумина человека из примера 4.

[020] На Фиг. 5 приведен график дифференциальной сканирующей калориметрии,

полученный при стандартном тепловом потоке (10 °С/мин), демонстрирующий температуру стеклования для состава из примера 4.

[021] На Фиг. 6 приведен график дифференциальной сканирующей калориметрии, полученный при стандартном тепловом потоке (10 °С/мин), демонстрирующий температуру плавления для состава из примера 4.

[022] На Фиг. 7 приведен график дифференциальной сканирующей калориметрии, полученный при модулированном тепловом потоке, демонстрирующий температуру начала зародышеобразования для состава альбумина человека из примера 4.

[023] На Фиг. 8 приведен график дифференциальной сканирующей калориметрии, полученный при модулированном тепловом потоке, демонстрирующий температуру стеклования для состава альбумина человека из примера 4.

[024] На Фиг. 9 приведен график дифференциальной сканирующей калориметрии, полученный при модулированном тепловом потоке, демонстрирующий температуру плавления для состава альбумина человека из примера 4.

[025] На Фиг. 10 приведен график дифференциальной сканирующей калориметрии, полученный при модулированном тепловом потоке, демонстрирующий температуру начала зародышеобразования для 5% альбумина человека.

[026] На Фиг. 11 приведен график дифференциальной сканирующей калориметрии, полученный при модулированном тепловом потоке, демонстрирующий кривую плавления для 5% альбумина человека.

[027] На Фиг. 12 приведен график дифференциальной сканирующей калориметрии, полученный при модулированном тепловом потоке, демонстрирующий температуру плавления для 5% альбумина человека.

[028] На Фиг. 13 продемонстрировано повышение количества сопутствующих примесей со временем в растворах состава 16, хранимого при разных значения температуры и относительной влажности.

[029] На Фиг. 14 продемонстрировано резкое снижение концентрации соединения 1 со временем в растворах состава 16, хранимого при разных значения температуры и относительной влажности.

[030] На Фиг. 15A-15F показан эффект 8 месяцев хранения при 40 °С/75% относительной влажности на концентрацию соединения 1 в составах 7-12, соответственно.

[031] На Фиг. 16A, 16B и 16C показан эффект 1 года хранения при 40 °С/75% относительной влажности на концентрацию соединения 1 в составах 8, 11 и 12, соответственно.

[032] На Фиг. 17 приведена хроматограмма ВЭЖХ, демонстрирующая мономерную, димерную, олигомерную и полимерную фракции альбумина человека.

[033] На Фиг. 18A-18F показан эффект 8 месяцев хранения при 40 °С/75% относительной влажности на общую концентрацию альбумина человека в терминах мономерной, димерной, олигомерной и полимерной фракций в составах 7-12, соответственно.

[034] На Фиг. 19A, 19B и 19C показан эффект 8 месяцев хранения при 40 °C/75% относительной влажности на общую концентрацию альбумина человека в терминах мономерной, димерной, олигомерной и полимерной фракций в составах 8, 11 и 12, соответственно.

[035] На Фиг. 20A, 20B и 20C приведены графики растворимости соединения 1 в смесях муравьиной кислоты (МК) и уксусной кислоты (AcOH).

[036] На Фиг. 21 приведена блок-схема изготовления составов A, B, C и D.

[037] На Фиг. 22 приведена схема изготовления образцов для исследования эффекта pH, объема наполнения и содержания лекарственного препарата на время восстановления для составов A, B, C и D.

[038] На Фиг. 23 приведена блок-схема изготовления состава 19 для фармакокинетического исследования на обезьянах.

[039] На Фиг. 24 приведены фармакокинетические данные для состава Ib и состава 19 у обезьян.

[040] На Фиг. 25 приведена блок-схема изготовления крупномасштабной партии состава 24.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[041] В общем случае используемая в данном документе номенклатура и описанные в данном документе лабораторные методы в органической химии, медицинской химии и фармакологии являются хорошо известными и широко используемыми в данной области техники. В отсутствие иного определения, все технические и научные термины, используемые в данном документе, обычно имеют те же значения, которые обычно подразумеваются специалистами в области техники, к которой относится это изобретение. В целом, техническая идея одного варианта осуществления может быть объединена с описанной в других вариантах осуществления, предложенных в данном документе.

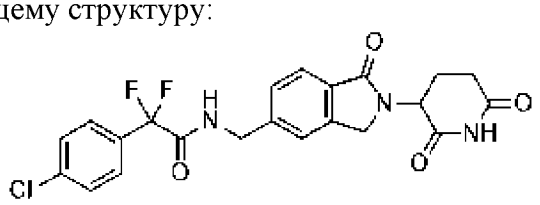
[042] Использование единственного числа при применении в сочетании с термином «содержащий» в пунктах формулы изобретения и/или в описании может означать «один», но оно также соответствует значению «один или более», «по меньшей мере один» и «один или более одного».

[043] В контексте данного документа термины «содержащий» и «включающий» можно использовать взаимозаменяемо. Термины «содержащий» и «включающий» следует толковать как определяющие наличие указанных признаков или компонентов, согласно изложенному, но не исключающие наличие или добавление одного или более признаков, или компонентов, или их групп. Кроме того подразумевается, что термины «содержащий» и «включающий» включают примеры, охватываемые термином «состоящий из». Следовательно, термин «состоящий из» можно использовать вместо терминов «содержащий» и «включающий», для обеспечения более конкретных вариантов осуществления изобретения.

[044] Термин «состоящий из» означает, что предмет имеет по меньшей мере 90%, 95%, 97%, 98% или 99% заявленных признаков или компонентов, из которых он состоит. В другом варианте осуществления термин «состоящий из» исключает из объема любого последующего изложения любые другие признаки или компоненты, за исключением тех, которые не являются существенными для достижения технического эффекта.

[045] В контексте данного документа термин «или» следует интерпретировать как включающий «или», что означает любую одну или любую комбинацию. Следовательно, «A, B или C» означает любое из следующего: «A; B; C; A и B; A и C; B и C; A, B и C». Исключение из этого определения будет иметь место только в том случае, если комбинация элементов, функций, этапов или действий является по существу взаимоисключающей. Например, «лечение, предотвращение или контролирование» или аналогичные перечни означают: «лечение; предотвращение; контролирование; лечение и предотвращение; лечение и контролирование; предотвращение и контролирование; лечение, предотвращение и контролирование».

[046] Термин «соединение 1» относится к «2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамиду», имеющему структуру:



,

и его стереоизомерам или смеси стереоизомеров, фармацевтически приемлемым солям, таутомерам, пролекарству, изотопологу, сольватам, гидратам, сокристаллам, клатратам или полиморфам. В определенных вариантах осуществления соединение 1 относится к 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамиду и его таутомерам. В определенных вариантах осуществления соединение 1 относится к 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамиду, например форме A, B, C, D или E, или их смеси. В определенных вариантах осуществления соединение 1 относится к полиморфу формы C 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида. В определенных вариантах осуществления соединение 1 относится к аморфной форме 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида. В одном варианте осуществления стереоизомер представляет собой энантиомер.

[047] Если конкретно не указано иное, в том случае, когда у соединения можно предположить существование альтернативных таутомерных, региоизомерных и/или стереоизомерных форм, все альтернативные изомеры включены в объем заявленного предмета изобретения.Например, в случае, когда соединение может иметь одну из двух таутомерных форм, предполагается, что в данный документ включены оба таутомера.

[048] Таким образом, соединения по данному документу могут быть энантиомерно

чистыми или представлять собой стереоизомерные или диастереомерные смеси.В контексте данного документа и если не указано иное, термин «стереоизомерно чистый» означает композицию, которая содержит один стереоизомер соединения и практически не содержит других стереоизомеров указанного соединения.Например, стереоизомерно чистая композиция соединения, имеющего один хиральный центр, практически не будет содержать противоположный энантиомер этого соединения.Стереоизомерно чистая композиция соединения, имеющего два хиральных центра, практически не будет содержать другие диастереомеры этого соединения.Типичное стереоизомерно чистое соединение содержит более чем около 80% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем около 20% по массе других стереоизомеров соединения, более предпочтительно, более чем около 90% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем около 10% по массе других стереоизомеров соединения, еще более предпочтительно, более чем около 95% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем около 5% по массе других стереоизомеров соединения, и наиболее предпочтительно, более чем около 97% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем около 3% по массе других стереоизомеров соединения. В контексте данного документа стереоизомерно чистое соединение содержит более чем около 80% по массе одного стереоизомера соединения, более предпочтительно, более чем около 90% по массе одного стереоизомера соединения, еще более предпочтительно, более чем около 95% по массе одного стереоизомера соединения, и наиболее предпочтительно, более чем около 97% по массе одного стереоизомера соединения. В контексте данного документа и если не указано иное, термин «стереоизомерно обогащенный» означает композицию, которая содержит более чем около 60% по массе одного стереоизомера соединения, предпочтительно, более чем около 70% по массе, более предпочтительно, более чем около 80% по массе одного стереоизомера соединения. В контексте данного документа и если не указано иное, термин «энантиомерно чистый» означает стереоизомерно чистую композицию соединения, имеющего один хиральный центр. Аналогично, термин «стереоизомерно обогащенный» означает стереоизомерно обогащенную композицию соединения, имеющего один хиральный центр. В контексте данного документа смеси стереоизомеров или диастереомеров означают композицию, которая содержит более одного стереоизомера соединения.Типичная смесь стереоизомеров соединения содержит около 50% по массе одного стереоизомера соединения и около 50% по массе других стереоизомеров соединения, или содержит более чем около 50% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем около 50% по массе других стереоизомеров соединения, или содержит более чем около 45% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем около 55% по массе других стереоизомеров соединения, или содержит более чем около 40% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем около 60% по массе других стереоизомеров соединения, или содержит более чем около 35% по массе одного стереоизомера соединения и менее чем около 65% по массе других стереоизомеров соединения.

[049] Следует также отметить, что соединения по данному документу могут содержать неприродные соотношения атомных изотопов в одном или более атомах. Например, соединения могут быть помечены радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий (^{3}H), йод-125 (^{125}I), сера-35 (^{35}S), или углерод-14 (^{14}C), или могут быть обогащены изотопами, например дейтерием (^{2}H), углеродом-13 (^{13}C) или азотом-15 (^{15}N). В контексте данного документа «изотополог» представляет собой изотопно обогащенное соединение. Термин «изотопно обогащенный» относится к атому, имеющему изотопный состав, отличный от природного изотопного состава данного атома. Выражение «изотопно обогащенное» также может относиться к соединению, содержащему по меньшей мере один атом, имеющий изотопный состав, отличный от природного изотопного состава данного атома. Термин «изотопный состав» относится к количеству каждого изотопа, присутствующему для заданного атома. Радиоактивно меченные и изотопно обогащенные соединения применимы в качестве терапевтических агентов, например, противораковых терапевтических агентов, исследовательских реагентов, например, реагентов для анализа связывания, и диагностических агентов, например, агентов визуализации in vivo. Подразумевается, что все изотопные вариации соединения 1, описанные в данном документе, радиоактивные или нет, включены в объем предложенных в данном документе вариантов осуществления. В некоторых вариантах осуществления предложены изотопологи соединения 1, например, изотопологом является обогащенное дейтерием, углеродом-13 и/или азотом-15 соединение 1. В контексте данного документа термин «дейтерированный» означает соединение, в котором по меньшей мере один атом водорода (H) заменен дейтерием (обозначенным D или ^{2}H), то есть соединение обогащено дейтерием по меньшей мере в одном положении.

[050] Понятно, что независимо от стереомерной или изотопной композиции каждое соединение, упоминаемое в данном документе, может быть предоставлено в форме любой из фармацевтически приемлемых солей, обсуждаемых в данном документе. В равной степени понятно, что изотопная композиция может варьироваться независимо от стереомерной композиции каждого соединения, упоминаемого в данном документе. Кроме того, хотя изотопная композиция ограничена теми элементами, которые присутствуют в соответствующем соединении или его соли, может в остальном варьироваться независимо от выбора фармацевтически приемлемой соли соответствующего соединения.

[051] В контексте данного документа АФИ относится к соединению 1. В определенных вариантах осуществления АФИ относится к 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамиду.

[052] В контексте данного документа сокращения, используемые для любых защитных групп, аминокислот и других соединений, если не указано иное, соответствуют их общепринятому применению, известным сокращениям или Комиссии IUPAC-IUB по биохимической номенклатуре (смотрите Biochem. 1972, 11:942-944).

[053] В контексте данного документа, если не указано иное, термин

«лиофилизировать» относится к процессу выделения твердого вещества из раствора и/или удаления растворителя. В некоторых вариантах осуществления это можно обеспечивать с помощью различных технологий, известных специалисту в данной области техники, включая, например, выпаривание (например, в условиях вакуума, например путем сублимационной сушки, и/или замораживание раствора и испарение замороженного растворителя в условиях вакуума или сниженного давления и т. д.).

[054] В контексте данного документа выражения «восстановленный водный раствор», или «восстановленная водная композиция», или «восстановленный водный состав» относятся к водному раствору, полученному путем растворения предложенного в данном документе лиофилизированного состава в водном растворителе.

[055] Используемый в данном документе термин «водный разбавитель» относится к жидкости на основе воды, которую можно включать в парентеральный состав. Такие водные разбавители могут включать, например, воду, солевой раствор, ½ физиологический солевой раствор или декстрозу, при необходимости, а также любые известные вспомогательные консерванты или эксципиенты, обычно являющиеся частью парентеральных составов. Типовые водные разбавители включают воду, 5% раствор декстрозы и т. п.

[056] В контексте данного документа «температура разложения» или «Tc» относится к температуре, при которой материал в аморфном состоянии ослабевает до точки нестабильности, что приводит к неполному высушиванию, ненадлежащей стабильности при восстановлении и плохому внешнему виду продукта.

[057] В контексте данного документа «температура стеклования» или «Tg'» относится к температуре, при которой жесткое аморфное стекло меняет вязкость с образованием текучей массы. Tg' можно определить с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

[058] В контексте данного документа «температура зародышеобразования» или «Tnuc» относится к температуре, при которой начинается замораживание или образование ледяных кристаллов.

[059] В контексте данного документа «температура эвтектики» или «Teu» относится к максимальной температуре, которую может выдержать кристаллический материал во время первичной сушки без утраты структуры.

[060] В контексте данного документа и если не указано иное, термин «парентеральный» включает методики подкожной, внутривенной, внутримышечной, внутрисуставной, интрасиновиальной, интрастернальной, интратекальной, внутрипеченочной, внутриочаговой и внутричерепной инъекции или инфузии.

[061] В контексте данного документа и если не указано иное, выражение «единичная доза» относится к физически дискретной единице состава, подходящей для подлежащего лечению субъекта (например, для однократной дозы); каждая единица содержит предопределенное количество активного агента, выбранного для оказания необходимого терапевтического эффекта (понятно, что для достижения необходимого или

оптимального эффекта могут понадобиться многократные дозы), необязательно, вместе с фармацевтически приемлемым носителем, который может быть предоставлен в предопределенном количестве. Единичная доза может представлять собой, например, объем жидкости (например, приемлемого носителя), содержащий предопределенное количество одного или более терапевтических агентов, предопределенное количество одного или более терапевтических агентов в твердой форме, состав для замедленного высвобождения иди устройство для доставки лекарственного препарата, содержащее предопределенное количество одного или более терапевтических агентов, и т. д. Следует понимать, что единичная доза может содержать ряд компонентов в дополнение к терапевтическому(им) агенту(ам). Например, могут быть включены приемлемые носители (например, фармацевтические приемлемые носители), разбавители, стабилизаторы, буферы, консерванты и т. д., как описано выше. При этом следует понимать, что решение относительно общего суточного приема состава по настоящему изобретению будет приниматься лечащим врачом с медицинской точки зрения. Конкретный эффективный уровень дозы для любого конкретного субъекта или организма может зависеть от ряда факторов, включая расстройство, лечение которого проводится, и степень тяжести расстройства; активность конкретного применяемого активного соединения; конкретную применяемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион субъекта; время введения и скорость выведения конкретного применяемого активного соединения; продолжительность лечения; лекарственные препараты и/или дополнительные виды терапии, применяемые в комбинации или одновременно с конкретными применяемыми соединениями; а также подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

[062] В контексте данного документа термин «твердая форма» относится к кристаллической форме или аморфной форме, или их смеси, 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида или его стереоизомера или смеси стереоизомеров, фармацевтически приемлемой соли, таутомера, пролекарства, изотополога, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа.

[063] В контексте данного документа, если не указано иное, термин «фармацевтически приемлемая соль» включает, но не ограничивается этим, соли кислых или основных фрагментов соединения 1. Основные фрагменты способны образовывать широкий спектр солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Кислоты, которые можно использовать для получения фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей таких основных соединений, представляют собой кислоты, которые образуют нетоксичные кислотно-аддитивные соли, например соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы. Подходящие органические кислоты включают, но не ограничиваются этим, малеиновую, фумаровую, бензойную, аскорбиновую, янтарную, уксусную, муравьиную, щавелевую, пропионовую, винную, салициловую, лимонную, глюконовую, молочную, миндальную, коричную, олеиновую, галлодубильную, аспарагиновую, стеариновую, пальмитиновую, гликолевую,

глутаминовую, глюконовую, глюкароновую, сахарную, изоникотиновую, метансульфоновую, этансульфоновую, п-толуолсульфоновую, бензолсульфоновую кислоту или памовую (например, 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоатную) кислоту. Подходящие неорганические кислоты включают, но не ограничиваются этим, соляную, бромистоводородную, йодистоводородную, серную, фосфорную или азотную кислоты. Соединения, которые содержат аминный фрагмент, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с разнообразными аминокислотами в дополнение к кислотам, упомянутым выше. Химические фрагменты, которые являются кислыми по природе, способны образовывать основные соли с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примерами таких солей являются соли щелочных или щелочноземельных металлов и, в частности, соли кальция, магния, натрия, лития, цинка, калия или железа.

[064] В контексте данного документа и если не указано иное, термин «сольват» означает предложенное в данном документе соединение или его соль, которое дополнительно содержит стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного нековалентными межмолекулярными силами. Когда растворителем является вода, сольват представляет собой гидрат.

[065] В контексте данного документа и если не указано иное, термин «пролекарство» означает производное соединения, которое может гидролизоваться, окисляться или иным образом реагировать в биологических условиях (in-vitro или in-vivo) с получением соединения. Примеры пролекарств включают, но не ограничиваются этим, производные описанных в данном документе соединений (например, соединения 1), которые содержат биогидролизуемые фрагменты, такие как биогидролизуемые амины, биогидролизуемые сложные эфиры, биогидролизуемые карбаматы, биогидролизуемые карбонаты, биогидролизуемые уреиды и биогидролизуемые фосфатные аналоги.

[066] «Фармацевтически приемлемый эксципиент» относится к веществу, которое способствует введению активного агента субъекту, например, путем изменения стабильности активного агента или изменения всасывания у субъекта при введении. Фармацевтически приемлемый эксципиент обычно не оказывает значительного неблагоприятного токсикологического воздействия на пациента. Примеры фармацевтически приемлемых эксципиентов включают, например, воду, NaCl (включая солевые растворы), физиологические солевые растворы, ½ физиологический солевой раствор, сахарозу, глюкозу, объемообразующие агенты, буферы, связующие вещества, наполнители, разрыхлители, смазывающие вещества, покрытия, подсластители, ароматизаторы, спирты, масла, желатины, углеводы, такие как амилоза или крахмал, сложные эфиры жирных кислот, гидроксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидин, красители и т. п. Для специалиста в данной области понятно, что другие фармацевтические эксципиенты, известные в данной области техники, применимы в данном изобретении и включают те, которые перечислены, например, в Handbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe R.C., Shesky P.J., and Quinn M.E., 6^{e} изд., The Pharmaceutical Press, RPS Publishing (2009). Термины «объемообразующий агент» и

«буфер» используют в соответствии с прямым и обычным значением в данной области техники.

[067] В контексте данного документа и если не указано иное, термин «около», когда он используется в связи с дозами, количествами или массовым процентным содержанием ингредиентов композиции или дозированной формы, означает дозу, количество или массовое процентное содержание, которые по мнению специалиста в данной области техники обеспечивают фармакологический эффект, эквивалентный полученному от указанных дозы, количества или массового процентного содержания. В частности, термин «около» означает дозу, количество или массовое процентное содержание в пределах 30%, 25%, 20%, 15%, 10% или 5% от указанных дозы, количества или массового процентного содержания.

[068] В контексте данного документа и если не указано иное, термин «стабильный», когда он используется в связи с жидким составом или дозированной формой, означает, что активный ингредиент состава или дозированной формы остается солюбилизированным на протяжении определенного времени и практически не распадается и не агрегирует или не меняется иным образом (например, по определению ВЭЖХ). В некоторых вариантах осуществления около 70% или более, около 80% или более или около 90% или более соединения остается солюбилизированным на протяжении определенного времени. Стабильность также может относиться к совместимости описанных в данном документе фармацевтически приемлемых эксципиентов. Соответственно, дозированная форма может считаться стабильной, когда фармацевтически приемлемые эксципиенты и описанные в данном документе активные агенты в комбинации не распадаются или не меняют иным образом (например, не реагируют с) эффективность или терапевтическое значение описанного в данном документе активного агента.

[069] В контексте данного документа и если не указано иное, термин «стабильный», когда он используется в связи с твердым составом или твердой дозированной формой, означает, что активный ингредиент состава или дозированной формы практически не распадается, не разлагается или не меняется иным образом (например, по определению ВЭЖХ). В некоторых вариантах осуществления около 85% или более, около 90% или более, около 95% или более или около 98% или более активного ингредиента остается неизменным на протяжении определенного времени. Стабильность также может относиться к совместимости описанных в данном документе фармацевтически приемлемых эксципиентов. Соответственно, дозированная форма может считаться стабильной, когда фармацевтически приемлемые эксципиенты и описанные в данном документе активные агенты в комбинации не распадаются или не меняют иным образом (например, не реагируют с) эффективность или терапевтическое значение описанного в данном документе активного агента.

[070] В контексте данного документа термин «вводить» или «введение» относится к физической доставке вещества в том виде, в котором оно существует вне организма,

субъекту. Введение включает все формы, известные в данной области техники, для доставки терапевтических агентов, включая, но не ограничиваясь этим, местную, мукозальную, инъекционную, интрадермальную, внутривенную, внутримышечную доставку или другой способ физической доставки, описанный в данном документе или известный в данной области техники (например, имплантацию субъекту устройства для замедленного высвобождения, такого как миниосмотический насос; липосомальные составы; буккальное; сублингвальнон; небное; десневое; носовое; вагинальное; ректальное; внутриартериольное; внутрибрюшинное; внутрижелудочковое; внутричерепное; или трансдермальное введение).

[071] «Противораковые средства» относятся к антиметаболитам (например, 5-фторурацилу, метотрексату, флударабину), антимикротрубочковым агентам (например, алкалоидам барвинка, таким как винкристин, винбластин; таксанам, таким как паклитаксел, доцетаксел), алкилирующим агентам (например, циклофосфамиду, мелфалану, кармустину, нитрозомочевинам, таким как бисхлорэтилнитрозомочевина и гидроксимочевина), препаратам на основе платины (например, цисплатину, карбоплатину, оксалиплатину, JM-216 или сатраплатину, CI-973), антрациклинам (например, доксорубицину, даунорубицину), противоопухолевым антибиотикам (например, митомицину, идарубицину, адриамицину, дауномицину), ингибиторам топоизомеразы (например, этопозиду, камптотецинам), антиангиогенным агентам (например, Сутенту®, сунитиниба малату и бевацизумабу) или любым другим цитотоксическим агентам (эстрамустина фосфату, преднимустину), гормонам или агонистам гормонов, антагонистам, частичным агонистам или частичным антагонистам, ингибиторам киназы, ингибиторам контрольных точек и лучевой терапии.

[072] Под «совместным введением» подразумевается, что описанные в данном документе соединения, композиции или агенты вводят одновременно, непосредственно перед или непосредственно после введения одного или более дополнительных соединений, композиций или агентов, включая, например, противораковый агент. Подразумевается, что совместное введение включает одновременное или последовательное введение соединений, композиций или агентов или введение в комбинации (более одного соединения или агента). Совместное введение включает введение двух соединений, композиций или агентов одновременно, приблизительно одновременно (например, в пределах около 1, 5, 10, 15, 20 или 30 минут относительно друг друга) или последовательно в любом порядке. Таким образом совместное введение может включать введение одного активного агента (например, описанного в данном документе соединения) в пределах 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 или 24 часов относительно введения второго активного агента. Совместное введение также можно осуществлять путем совместного составления, например, приготовления одной дозированной формы, содержащей обе активных агента. Активные агенты могут быть составлены отдельно. В таких случаях активные агенты смешивают и включают вместе в конечную форму единичной дозировки. В альтернативном варианте описанное в данном

документе совместное введение может включать введение двух отдельных единичных дозированных форм по меньшей мере двух отдельных активных агентов (например, соединения 1 и второго активного агента, описанного в данном документе).

[073] В контексте данного документа подразумевается, что термин «ежесуточно» означает, что терапевтическое соединение, такое как соединение 1, вводят один или более раз каждые сутки в течение некоторого периода времени. Подразумевается, что термин «непрерывный» означает, что терапевтическое соединение, такое как соединение 1, вводят ежесуточно в течение непрерывного периода, составляющего от по меньшей мере 10 суток до 52 недель. В контексте данного документа подразумевается, что термин «периодический» или «периодически» означает прекращение и начало с регулярными или нерегулярными интервалами. Например, периодическое введение соединения 1 представляет собой введение в течение от одних до шести суток в неделю, введение циклами (например, ежесуточное введение в течение от одних до десяти последовательных суток 28-суточного цикла, потом период отдыха без введения в течение остатка 28-суточного цикла, или ежесуточное введение в течение от двух до восьми последовательных недель, потом период отдыха без введения до одной недели), или введение через сутки. В контексте данного документа подразумевается, что термин «цикличность» означает, что терапевтическое соединение, такое как соединение 1, вводят ежесуточно или непрерывно, но с периодом отдыха.

[074] «Циклическая терапия» относится к схеме или терапии, которые включают период введения, описанный в данном документе, и период отдыха, описанный в данном документе.

[075] В контексте данного документа термин «период введения» относится к периоду времени, в течение которого субъекту непрерывно или активно вводят соединение или композицию, описанные в данном документе.

[076] В контексте данного документа термин «период отдыха» относится к периоду времени, часто следующему после периода введения, в течение которого субъекту не вводят соединение или композицию, описанные в данном документе (например, прерывание лечения). В определенных вариантах осуществления «период отдыха» относится к периоду времени, в течение которого субъекту не вводят один агент или прерывают лечение с применением определенного соединения. В таких вариантах осуществления субъекту могут вводить второй терапевтический агент (например, агент, отличный от соединения или композиции, вводимых в предыдущий период введения).

[077] «Эффективное количество» представляет собой количество, достаточное для достижения эффекта, для которого его вводят (например, для лечения заболевания или снижения одного или более симптомов заболевания или патологического состояния). Таким образом, введение субъекту «количества» соединения, описанного в данном документе, относится к введению «количества, эффективного», для достижения необходимого терапевтического результата. Таким образом, в целях данного изобретения «терапевтически эффективное количество» соединения, описанного в данном документе,

определяется из соображений, известных в данной области техники. Термин «терапевтически эффективное количество» композиции, описанной в данном документе, относится к количеству композиции, которое при введении является достаточным для лечения одного или более симптомов заболевания, описанного в данном документе (например, рака, например, ОМЛ, МДС, МПН или солидных опухолей). Введение соединения, описанного в данном документе, можно определять в соответствии с такими факторами, как, например, болезненное состояние, возраст, пол и масса индивида. Терапевтически эффективное количество также относится к такому, при котором любые токсические или вредные эффекты соединения 1 перевешиваются терапевтически благоприятными эффектами.

[078] В контексте данного документа и если не указано иное, термины «лечить», «осуществлять лечение» и «лечение» относятся к устранению или смягчению заболевания или расстройства или одного или более симптомов, связанных с заболеванием или расстройством. В некоторых вариантах осуществления эти термины относятся к минимизации распространения или ухудшения заболевания или расстройства в результате введения одного или более профилактических или терапевтических агентов пациенту с таким заболеванием или расстройством. В некоторых вариантах осуществления эти термины относятся к введению соединения, предложенного в данном документе, с другим дополнительным активным агентом или без него после проявления симптомов конкретного заболевания. В одном варианте осуществления заболевание представляет собой лейкоз, включая, но не ограничиваясь этим, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелоцитарный лейкоз (ХМЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз или острый миелобластный лейкоз (ОМЛ). В одном варианте осуществления лейкоз может быть рецидивирующим, рефрактерным или резистентным к по меньшей мере одной противораковой терапии. В одном варианте осуществления заболевание представляет собой ОМЛ, включая подтип ОМЛ, обсуждаемый в данном документе. В одном варианте осуществления заболевание представляет собой миелодиспластический синдром или МДС, включая подтип МДС, обсуждаемый в данном документе.

[079] В контексте данного документа и если не указано иное, термины «предотвращать», «обеспечивать предотвращение» и «предотвращение» относятся к предотвращению начала, повторного проявления или распространения заболевания или расстройства или одного или более его симптомов. В определенных вариантах осуществления эти термины относятся к лечению с помощью или путем введения соединения, предложенного в данном документе, с другим дополнительным активным соединением или без него до проявления симптомов, в частности, пациентам, подверженным риску заболеваний или расстройств, описанных в данном документе. Эти термины охватывают подавление или уменьшение проявления симптома конкретного заболевания. В частности, в определенных вариантах осуществления пациенты с семейным анамнезом заболевания являются кандидатами для применения

профилактических схем. К тому же, пациенты с периодически повторяющимися симптомами в анамнезе также являются потенциальными кандидатами для профилактики. В этом отношении, термин «предотвращение» можно взаимозаменяемо использовать с термином «профилактическое лечение». В одном варианте осуществления заболевание представляет собой лейкоз, включая, но не ограничиваясь этим, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз или острый миелобластный лейкоз. В одном варианте осуществления лейкоз может быть рецидивирующим, рефрактерным или резистентным к по меньшей мере одной противораковой терапии. В одном варианте осуществления заболевание представляет собой ОМЛ, включая подтип ОМЛ, обсуждаемый в данном документе. В одном варианте осуществления заболевание представляет собой МДС, включая подтип МДС, обсуждаемый в данном документе.

[080] В контексте данного документа и если не указано иное, термины «контролировать», «осуществление контролирования» и «контролирование» относятся к предотвращению или замедлению прогрессирования, распространения или ухудшения заболевания или расстройства или одного или более его симптомов. Часто благоприятные эффекты, обеспечиваемые для пациента профилактическим и/или терапевтическим агентом, не приводят к излечению заболевания или расстройства. В этом отношении, термин «контролирование» включает лечение пациента, который страдал конкретным заболеванием, в попытке предотвращения или минимизации повторного проявления заболевания или увеличения периода времени, в течение которого сохраняется состояние ремиссии. В одном варианте осуществления заболевание представляет собой лейкоз, включая, но не ограничиваясь этим, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз или острый миелобластный лейкоз. В одном варианте осуществления лейкоз может быть рецидивирующим, рефрактерным или резистентным к по меньшей мере одной противораковой терапии. В одном варианте осуществления заболевание представляет собой ОМЛ, включая подтип ОМЛ, обсуждаемый в данном документе. В одном варианте осуществления заболевание представляет собой МДС, включая подтип МДС, обсуждаемый в данном документе.

[081] В контексте данного документа «индукционная терапия» относится к первому лечению, применяемому в отношении заболевания, или первому лечению, применяемому с целью индукции полной ремиссии заболевания, такого как рак. При отдельно применении индукционная терапия представляет собой терапию, принятую как наилучшее доступное лечение. Например, индукционная терапия для ОМЛ включает лечение цитарабином в течение 7 суток плюс лечение антрациклином, таким как даунорубицин или идарубицин, в течение 3 суток. При обнаружении остаточного лейкоза пациентов лечат с помощью курса другой химиотерапии, называемого повторной индукцией. Если пациент находится в состоянии полной ремиссии после индукционной терапии, проводят дополнительную консолидационную и/или поддерживающую терапию,

чтобы продлить ремиссию или потенциально излечить пациента.

[082] В контексте данного документа термин «консолидационная терапия» относится к лечению, применяемому в отношении заболевания после первоначального достижения ремиссии. Например, консолидационной терапией для рака является лечение, применяемое после исчезновения рака после начальной терапии. Консолидационная терапия может включать лучевую терапию, трансплантацию стволовых клеток или лекарственную терапию рака. Консолидационную терапию также называют усиливающей терапией и постремиссионной терапией.

[083] В контексте данного документа термин «поддерживающая терапия» относится к лечению заболевания после достижения ремиссии или наилучшего ответа с целью предотвращения или задержки рецидива. Поддерживающая терапия может включать химиотерапию, гормональную терапию или направленную терапию.

[084] В контексте данного документа «ремиссия» представляет собой снижение или исчезновение признаков и симптомов рака, например, множественной миеломы. При частичной ремиссии исчезают некоторые, но не все признаки и симптомы рака. При полной ремиссии исчезают все признаки и симптомы рака, хотя рак все еще может присутствовать в организме.

[085] Термины «субъект», «пациент», «нуждающийся в этом субъект» и «нуждающийся в этом пациент» взаимозаменяемо используются в данном документе и относятся к живому организму, страдающему одним или более заболеваниями, описанными в данном документе (например, ОМЛ), которые можно лечить введением описанной в данном документе композиции. Неограничивающие примеры организмов включают людей, других млекопитающих, крупный рогатый скот, крыс, мышей, собак, обезьян, коз, овец, коров, оленей и других отличных от млекопитающих животных. В некоторых вариантах осуществления субъект является человеком. Возраст субъекта-человека может составлять от около 1 года до около 100 лет. В некоторых вариантах осуществления субъектов можно характеризовать по заболеванию, лечение которого проводят (например, «субъект с ОМЛ», «субъект с раком» или «субъект с лейкозом»).

[086] В контексте данного документа термин «опухоль» относится к росту и пролиферации всех неопластических клеток, как злокачественных, так и доброкачественных, и всем предраковым и раковым клеткам и тканям. В контексте данного документа «неопластический» относится к любой форме неуправляемого или нерегулируемого роста клеток, злокачественных или доброкачественных, которая приводит к аномальному росту ткани. Таким образом, «неопластические клетки» включают злокачественные и доброкачественные клетки, характеризующиеся неуправляемым или нерегулируемым ростом клеток.

[087] В контексте данного документа «гематологическая злокачественная опухоль» относится к раку кроветворной и иммунной системы - костного мозга и лимфатической ткани. Такие раки включают лейкозы, лимфомы (неходжкинскую лимфому), болезнь Ходжкина (также называемую ходжкинской лимфомой) и миелому. В одном варианте

осуществления миелома представляет собой множественную миелому. В некоторых вариантах осуществления лейкоз представляет собой, например, острый миелоцитарный лейкоз (ОМЛ), острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ), Т-клеточный лейкоз взрослых, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазию, миелопролиферативные расстройства или миелопролиферативное новообразование (МПО), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), миелодиспластический синдром (МДС), лейкоз, связанный с лимфотропным вирусом человека 1-го типа (HTLV 1), мастоцитоз или В-клеточный острый лимфобластный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления, лимфома представляет собой, например, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), иммунобластную В-клеточную лимфому, мелкоклеточную лимфому с нерассеченными ядрами, лейкоз/лимфому, вызванные лимфотропным вирусом человека 1-го типа (HTLV-1), лимфому Т-клеток взрослых, периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL), кожную Т-клеточную лимфому (CTCL), мантийноклеточную лимфому (MCL), ходжкинскую лимфому (HL), неходжкинскую лимфому (NHL), СПИД-ассоциированную лимфому, фолликулярную лимфому, мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому, Т-клеточную/В-крупноклеточную лимфому из богатых гистиоцитами клеток, трансформированную лимфому, первичную медиастинальную (тимическую) В-крупноклеточную лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки, трансформацию Рихтера, нодальную лимфому маргинальной зоны или ALK-положительную В-крупноклеточную лимфому. В одном варианте осуществления гематологический рак представляет собой медленно растущую лимфому, включающую, например, DLBCL, фолликулярную лимфому или лимфому из клеток маргинальной зоны. В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное образование представляет собой ОМЛ. В другом варианте осуществления гематологическое злокачественное образование представляет собой МДС.

[088] Термин «лейкоз» относится к злокачественным новообразованиям кроветворных тканей. Лейкоз включает, но не ограничивается этим, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз или острый миелобластный лейкоз. Лейкоз может быть рецидивирующим, рефрактерным или резистентным к по меньшей мере одной противораковой терапии.

[089] В одном варианте осуществления субъект имеет ОМЛ, включая, например, следующие подтипы ОМЛ. Термин «острый миелогенный или миелоидный лейкоз» относится к гематологическим состояниям, характеризующимся пролиферацией и накоплением главным образом недифференцированных или минимально дифференцированных миелоидных клеток в костном мозге, и включает подтипы, категоризированные по системе классификации FAB (французской, американской, британской) или ВОЗ. Как описано в данном документе, ОМЛ включает следующие подтипы на основании классификации FAB: M0 (минимально дифференцированный ОМЛ); M1 (ОМЛ с минимальным созреванием); M2 (ОМЛ с созреванием); M3 (острый

промиелоцитарный лейкоз); M4 (острый миеломоноцитарный лейкоз); M4 (eos острый миеломоноцитарный лейкоз с эозинофилией); M5 (острый моноцитарный лейкоз); M6 (острый эритроидный лейкоз); и M7 (острый мегакариобластный лейкоз). Как описано в данном документе, ОМЛ включает следующие подтипы на основании классификации WHO: ОМЛ с повторяющимися генетическими аномалиями (ОМЛ с транслокацией между хромосомами 8 и 21); ОМЛ с транслокацией или инверсией в хромосоме 16; ОМЛ с транслокацией между хромосомами 9 и 11; ОМЛ (M3) с транслокацией между хромосомами 15 и 17; ОМЛ с транслокацией между хромосомами 6 и 9; ОМЛ с транслокацией или инверсией в хромосоме 3); ОМЛ (мегакариобластный) с транслокацией между хромосомами 1 и 22; ОМЛ со связанными с миелодисплазией изменениями; ОМЛ, связанный с ранее проведенной химиотерапией или лучевой терапией (ОМЛ, связанный с алкилирующими агентами; ОМЛ, связанный с ингибитором топоизомеразы II); ОМЛ, не категоризированный иным образом (ОМЛ, который не подпадает ни под одну из вышеперечисленных категорий, т. е. минимально дифференцированный ОМЛ (M0); ОМЛ с минимальным созреванием (M1); ОМЛ с созреванием (M2); острый миеломоноцитарный лейкоз (M4); острый моноцитарный лейкоз (M5); острый эритроидный лейкоз (M6); острый мегакариобластный лейкоз (M7); острый базофильный лейкоз; острый панмиелоз с фиброзом); миелоидная саркома (также известная как гранулоцитарная саркома, хлорома или экстрамедуллярная миелобластома); и недифференцированные и острые бифенотипические лейкозы (также известные как острые лейкозы смешанного фенотипа). (смотрите https://www.cancer.org/cancer/acute-myelo id-leukemia/detection-diagnosis-staging/how-classified.html, последний доступ 25 мая 2017 г.).

[090] В определенных вариантах осуществления группы риска ОМЛ на основании цитогенетики соответствуют описанным ниже:

Статус риска	Цитогенетика	Молекулярные аномалии[a]
Низкий риск	Кор-связывающий фактор: inv(16)[b, c, d] или t(16;16)[b, c, d], или t(8;21)[b, d] или t(15;17)[d]	Нормальная цитогенетика: Мутация NPM1 в отсутствие FLT3-ITD или изолированная двухаллельная мутация CEBPA
Промежуточный риск	Нормальная цитогенетика только +8 t(9;11) другие не определены	Кор-связывающий фактор с мутацией c-KIT[b]
Высокий риск	Комплекс (≥ 3 клональных хромосомных аномалий) Моносомальный кариотип -5, 5q-, -7, 7q- 11q23 - не t(9;11) inv(3), t(3;3) t(6;9) t(9;22)[e]	Нормальная цитогенетика: с мутацией FLT3-ITD [f] Мутация TP53

[a] Молекулярные аномалии, включенные в эту таблицу, отображают тех, для кого

доступны валидированные анализы в стандартизированных коммерческих лабораториях.

[b] Появляющиеся данные указывают на то, что наличие мутаций KIT у пациентов с t(8;21) и, в меньшей степени, inv(16), способствуют более высокому риску рецидива. Этих пациентов считают подверженными промежуточному риску, и их следует рассматривать как кандидатов для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) или клинических исследований, в случае их доступности. Другие цитогенитические аномалии, помимо этого открытия, не изменяют статус риска.

[c] Paschka P, et al. Blood 2013; 121:170-177.

[d] Другие цитогенитические аномалии, помимо этих открытий, не изменяют статус риска на лучший

[e] В случае Филадельфия+ острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) t(9;22), контролирование следует осуществлять как в случае миелоидного бластного криза при хроническом миелоидном лейкозе (ХМЛ) с добавлением ингибиторов тирозинкиназы.

[091] В одном варианте осуществления субъект имеет МДС, включая, например, следующие подтипы ОМЛ. Термин «миелодиспластический синдром» относится к гематологическим патологическим состояниям, характеризуемым аномалиями в выработке одного или более клеточных компонентов крови (красных клеток, белых клеток (отличных от лимфоцитов) и тромбоцитов (или их клеток-предшественниц, мегакариоцитов)). Неэффективный гемопоэз в костном мозге (КМ) и цитопении периферической крови при МДС проявляются клинически как анемия, нейтропения и/или тромбоцитопения различной частоты и тяжести. Анемия является наиболее частым результатом лабораторного анализа и часто прогрессирует до зависимости от переливания красных кровяных клеток (RBC). Другими менее представленными клиническими признаками, связанными с цитопениями, являются повышенный риск инфицирования и/или кровотечения и предрасположенность к острому миелоидному лейкозу (ОМЛ) (Catenacci, et al. Blood Rev 2005;19:301-319).

[092] МДС включает следующие расстройства: рефрактерную анемию (РА); РА с кольцевидными сидеробластами (РАКС); РА с избытком бластных клеток (РАИБК); рефрактерную цитопению с мультилинейной дисплазией (РЦМД), рефрактерную цитопению с однолинейной дисплазией (РЦОД); не поддающийся классификации миелодиспластический синдром (МДС-НК), миелодиспластический синдром, связанный с изолированной хромосомной аномалией del(5q), связанные с терапией миелоидные новообразования и хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ). В контексте данного документа МДС также включает МДС с очень низким риском, низким риском, промежуточным риском, высоким риском и очень высоким риском. В некоторых вариантах осуществления МДС представляет собой первичный или de novo МДС. В других вариантах осуществления МДС является вторичным.

[093] В определенных вариантах осуществления МДС классифицируют на основании классификации МДС Всемирной организации здоровья (ВОЗ), как описано ниже:

Классификация МДС по ВОЗ

Классификация миелоидных новообразований и острых лейкозов по ВОЗ	Результаты анализов дисплазии	Цитопении[a]	Результаты анализов ПК и КМ и цитогенетика
МДС с однолинейной дисплазией (МДС-ОЛД)	1	1 или 2	КМ < 5%, ПК < 1%, отсутствие палочек Ауэра Любая цитогенетика, если она не соответствует всем критериям МДС с изолированной del(5q)
МДС с кольцевидными сидеробластами (МДС-КС)[b] МДС-КС и однолинейная дисплазия МДС-КС и мультилинейная дисплазия	1 2 или 3	1 или 2 3	КМ < 5%, ПК < 1%, отсутствие палочек Ауэра Любая цитогенетика, если она не соответствует всем критериям МДС с изолированной del(5q)
МДС с мультилинейной дисплазией (МДС-МЛД)	2 или 3	1-3	КМ < 5%, ПК < 1%, отсутствие палочек Ауэра Любая цитогенетика, если она не соответствует всем критериям МДС с изолированной del(5q)
МДС с избытком бластных клеток (МДС-ИБК)			
МДС-ИБК-1	0-3	1-3	КМ 5-9% или ПК 2-4%, отсутствие палочек Ауэра Любая цитогенетика
МДС-ИБК-2	0-3	1-3	КМ 10-19% или ПК 5-19%, или палочки Ауэра Любая цитогенетика

МДС с изолированной del(5q)	1-3	1-2	КМ < 5%, ПК < 1%, отсутствие палочек Ауэра Только del(5q) или с 1 дополнительной аномалией за исключением -7 или del(7q)
МДС, неклассифицируемая (МДС-НК)			
МДС-НК с 1% кровяных бластных клеток	1-3	1-3	КМ < 5%, ПК < 1%[c], отсутствие палочек Ауэра Любая цитогенетика
МДС-НК с ОЛД и панцитопенией	1	3	КМ < 5%, ПК < 1%, отсутствие палочек Ауэра Любая цитогенетика
МДС-НК на основании определения цитогенетической аномалии	0	1-3	КМ < 5%, ПК < 1%, отсутствие палочек Ауэра МДС-определяющая аномалия[d]

[a]Цитопении, определяемые как: гемоглобин < 10 г/дл, число тромбоцитов < 100×10^9/л; и абсолютное число нейтрофилов < $1{,}8\times10^9$/л. Редко МДС может присутствовать со слабой анемией или тромбоцитопенией выше этих уровней. Моноциты в периферической крови должны составлять < 1×10^9/л.

[b]Случаи с ≥ 15% кольцевидных сидеробластов по определению соответствуют значительной эритроидной дисплазии и классифицируются как МДС-КС-ОЛД.

[c]Один процент бластных клеток ПК должен быть зарегистрирован в по меньшей мере 2 отдельных случаях.

[d]Аномалия должна быть продемонстрирована традиционным фенотипированием, но не FISH или секвенированием. Наличие +8, -Y del(20q) не считается МДС-определяющим в отсутствие диагностических морфологических признаков МДС. Arber, et al. Blood 2016;127(20):2391-2405, и Vardiman, et al. Blood. 2009; 114(5):937-51.

[094] В контексте данного документа «промиелоцитарный лейкоз» или «острый промиелоцитарный лейкоз» относится к злокачественному образованию в костном мозге, при котором наблюдается дефицит зрелых кровяных клеток в миелоидной линии клеток и избыток незрелых клеток, называемых промиелоцитами. Признаком этого обычно является обмен областей хромосом 15 и 17.

[095] В контексте данного документа «острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ)», также известный как «острый лимфобластный лейкоз», относится к злокачественному

заболеванию, вызванному аномальным ростом и развитием ранних негранулированных белых кровяных клеток или лимфоцитов.

[096] В контексте данного документа «Т-клеточный лейкоз» относится к заболеванию, при котором некоторые клетки лимфоидной системы, называемые Т-лимфоцитами или Т-клетками, являются злокачественными. Т-клетки представляют собой белые кровяные клетки, которые обычно могут атаковать инфицированные вирусом клетки, чужеродные клетки и раковые клетки и вырабатывать вещества, которые регулируют иммунный ответ.

[097] Термин «рецидивирующий» относится к ситуации, когда у пациентов, у которых наблюдалась ремиссия лейкоза после терапии, снова наблюдаются лейкозные клетки в костном мозге и снижение количества нормальных кровяных клеток.

[098] Термин «рефрактерный или резистентный» относится к тому обстоятельству, когда у пациентов, даже после интенсивного лечения, наблюдаются остаточные лейкозные клетки в костном мозге.

[099] Термин «лекарственная резистентность» относится к состоянию, при котором заболевание не восприимчиво к лечению определенным лекарственным препаратом или препаратами. Лекарственная резистентность может быть первичной, что означает, что заболевание никогда не было восприимчивым к определенному лекарственному препарату или препаратам, или она может быть вторичной, что означает, что заболевание перестает отвечать на определенный лекарственный препарат или препараты, к которым заболевание было восприимчиво раньше. В некоторых вариантах осуществления лекарственная резистентность является первичной. В некоторых вариантах осуществления лекарственная резистентность является вторичной.

[0100] В контексте данного документа и если не указано иное, «терапевтически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтической пользы при лечении или контроле заболевания или расстройства или для задержки или минимизации одного или более симптомов, связанных с заболеванием или расстройством. Терапевтически эффективное количество соединения означает количество терапевтического средства, отдельно или в комбинации с другими видами терапии, которое обеспечивает терапевтическую пользу при лечении или сдерживании заболевания или расстройства. Термин «терапевтически эффективное количество» может включать такое количество, которое улучшает общую терапию, снижает или устраняет симптомы или причины заболевания или расстройства или усиливает терапевтическую эффективность другого терапевтического средства.

[0101] В контексте данного документа и если не указано иное, «профилактически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для предотвращения заболевания или расстройства или предотвращения его повторного проявления. Профилактически эффективное количество соединения означает количество терапевтического средства, отдельно или в комбинации с другими агентами, которое обеспечивает профилактический эффект в предотвращении заболевания. Термин

«профилактически эффективное количество» может включать количество, которое улучшает общую профилактику или усиливает профилактическую эффективность другого профилактического агента.

[0102] В контексте данного документа статус по шкале ECOG относится к функциональному статусу по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) (Oken M, et al Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5(6):649-655), как проиллюстрировано ниже:

Оценка	Описание
0	Полностью активен, способен без ограничения выполнять все функции, что и до заболевания
1	Ограничен в активности выполнять физически тяжелую работу, но может выполнять легкую или сидячую работу, например, легкую работу по дому, офисную работу.
2	Проходит лечение амбулаторно и способен к самообслуживанию, но не может выполнять какую-либо работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно - в вертикальном положении.
3	Способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования.
4	Полностью нетрудоспособный. Совершенно не способен к самообслуживанию. Полностью прикован к постели или креслу
5	Мертв

[0103] В контексте рака лечение или ингибирование можно оценить, помимо прочего, по ингибированию прогрессирования заболевания, ингибированию роста опухоли, уменьшению первичной опухоли, облегчению симптомов, связанных с опухолью, ингибированию факторов, секретируемых опухолью, задержке появления первичных или вторичных опухолей, замедлению развития первичных или вторичных опухолей, снижению возникновения первичных или вторичных опухолей, замедлению или снижению тяжести вторичных эффектов заболевания, задержке роста опухоли и регрессии опухолей, увеличению времени до прогрессирования (ВДП), увеличению выживаемости без прогрессирования (ВБП), увеличению общей выживаемости (ОВ). В контексте данного документа ОВ означает время от начала лечения до смерти по любой причине. В контексте данного документа ВДП означает время от начала лечения до прогрессирования опухоли; ВДП не включает случаи смерти. В контексте данного документа время до ремиссии (ВДР) означает время от начала лечения до ремиссии, например, полной или частичной ремиссии. В контексте данного документа ВБП означает время от начала лечения до прогрессирования опухоли или смерти. В одном варианте осуществления показатели ВБП вычисляют с использованием оценок Каплана - Мейера. Бессобытийная выживаемость (БСВ) означает время от момента включения в

исследование до любого проявления неэффективности лечения, в том числе прогрессирования заболевания, прерывания лечения по любой причине или смерти. Выживаемость без рецидива (ВБР) означает промежуток времени после окончания лечения, на протяжении которого у пациента отсутствуют какие-либо признаки или симптомы рака. Частота общего ответа (ЧОО) означает суммарный процент пациентов, достигших полного и частичного ответов. Частота полной ремиссии (ЧПР) относится к проценту пациентов, достигших полной ремиссии (ПР). Продолжительность ответа (ПО) представляет собой время от достижения ответа до рецидива или прогрессирования заболевания. Длительность ремиссии представляет собой время от достижения ремиссии, например, полной или частичной ремиссии, до рецидива. В исключительной ситуации полным ингибированием в данном документе называется предотвращение или химиопредотвращение. В этом контексте термин «предотвращение» включает предотвращение появления клинически очевидного рака в целом или предотвращение появления доклинически очевидной стадии рака. Также подразумевается включение в это определение предотвращения трансформации в злокачественные клетки или прекращение или обращение прогрессирования предзлокачественных клеток в злокачественные клетки. Это включает профилактическое лечение тех, кто подвержен риску развития рака.

[0104] В случае лейкоза, в частности, ОМЛ, ответ на лечение можно оценить на основании критериев оценки ответа Международной рабочей группы при ОМЛ (Cheson et al. J Clin Oncol 2003; 21(24):4642-9).

[0105] Гематологический ответ в соответствии с критериями м для ОМЛ:

Критерий оценки ответа	Время оценки	Нейтрофилы (мкл)	Тромбоциты (мкл)	Бластные клетки костного мозга (%)	Другие
Оценка раннего лечения	Через 7-10 дней после терапии	Н/Д	Н/Д	< 5	
Морфологическое состояние без лейкоза	Варьируется в зависимости от протокола	Н/Д	Н/Д	< 5	Проточная цитометрия при ЭМЗ
Морфологическая ПР	Варьируется в зависимости от протокола	≥ 1000	≥100000	< 5	Трансфузия при ЭМЗ
Цитогенетическая ПР (ПРц)	Варьируется в зависимости от протокола	≥ 1000	≥100000	< 5	Цитогенетика - норма, ЭМЗ

Молекулярная ПР (ПРм)	Варьируется в зависимости от протокола	≥ 1000	≥100000	< 5	Молекулярная - отрицательная, ЭМЗ
Морфологическая ПР с неполным восстановлением крови (ПРн)	Варьируется в зависимости от протокола	Соответствие всем критериям для ПР за исключением остаточной нейтропении (< 1000/мкл) или тромбоцитопении (< 100000/мкл).			
Частичная ремиссия	Варьируется в зависимости от протокола	≥ 1000	≥100000	снижение ≥ 50, приводящее к 5-25	Бластные клетки ≤ 5% при положительных палочках Ауэра
Рецидив после ПР	Варьируется в зависимости от протокола	Повторное появление лейкозных бластных клеток в периферической крови или ≥ 5% бластных клеток в костном мозге не обусловлено какой-либо другой причиной (например, регенерацией костного мозга после консолидационной терапии).			

[0106] Условные обозначения: ПР=полная ремиссия; ЭМЗ=экстрамедуллярное заболевание; IWG=Международная рабочая группа; Н/Д=нет данных.

[0107] Лечение лимфомы можно оценивать по международным экспертным критериям (IWC) для НХЛ (*смотрите* Cheson BD, et al. J. Clin. Oncol: 2007: (25) 579-586), используя определения ответа и конечных точек, приведенные ниже:

Ответ	**Определение**	**Масса узлов**	**Селезенка, печень**	**Костный мозг**

ПР	Исчезновение всех признаков заболевания	(a) ФДГ-avid или ПЭТ-положительность до терапии; допускается масса любого размера при отрицательном ПЭТ (b) Вариабельность ФДГ-avid или ПЭТ-отрицательность; регрессия до нормального размера по КТ	Не пальпируется, узелки исчезли	Инфильтрат прозрачный при повторной биопсии; при невозможности морфологического определения результат иммуногистохимии должен быть отрицательным
ЧР	Регрессия измеряемых проявления заболевания и отсутствие новых участков	≥ 50% снижение СПД для до 6 наибольших доминантных масс; отсутствие увеличения размера других узлов (a) ФДГ-avid или ПЭТ-положительность до терапии; один или более положительных результатов ПЭТ в ранее фигурирующем участке (b) Вариабельность ФДГ-avid или ПЭТ-отрицательность; регрессия по КТ	≥ 50% снижение СПД для узелков (для одного узелка в наибольшем поперечном диаметре); отсутствие увеличения размера печени или селезенки	Нерелевантность в случае положительности до терапии; тик клеток должен быть определен

СЗ	Неудача в достижении ПР/ЧР или ПЗ	(a) ФДГ-avid или ПЭТ-положительность до терапии; положительный результат ПЭТ в предыдущих участках заболевания и отсутствие новых участков по КТ или ПЭТ (b) Вариабельность ФДГ-avid или ПЭТ-отрицательность; отсутствие изменения размера предыдущих поражений по КТ		
ПЗ или рецидив заболевания	Любое новое поражение или повышение на ≥ 50% ранее фигурирующих участков относительно нижнего предела	Появление новых поражений ≥ 1,5 см вдоль любой оси, ≥ 50% повышение СПД более чем одного узла, или ≥ 50% повышение наибольшего диаметра ранее идентифицированного узла ≥ 1 см вдоль меньшей оси ПЭТ-положительность поражения при ФДГ-avid лимфоме или ПЭТ-положительность до терапии	≥ 50% повышение СПД относительно нижнего предела любых предыдущих поражений	Новое или рецидивирующее поражение

Условные обозначения: ПР, полная ремиссия; ФДГ, [^{18}F]фтордезоксиглюкоза; ПЭТ, позитронная эмиссионная томография; КТ, компьютерная томография; ЧР, частичная ремиссия; СПД, сумма произведений диаметров; СЗ, стабильное заболевание; ПЗ, прогрессирующее заболевание.

Конечная точка	**Пациенты**	**Определение**	**Измерение от**

Конечная точка	Пациенты	Определение	Измерение от
Первичная Общая выживаемость Выживаемость без прогрессирования	Все Все	Смерть в результате любой причины Прогрессирование заболевания или смерть в результате любой причины	Включение в исследование Включение в исследование
Вторичная Бессобытийная выживаемость	Все	Неудачное лечение или смерть в результате любой причины	Включение в исследование
Время до прогрессирования	Все	Время до прогрессирования или смерти в результате лимфомы	Включение в исследование
Выживаемость без заболевания	При ПР	Время до рецидива или смерти в результате лимфомы или острой токсичности лечения	Документация ответа
Длительность ответа	При ПР или ЧР	Время до рецидива или прогрессирования	Документация ответа
Лимфома-специфическая выживаемость	Все	Время до смерти в результате лимфомы	Включение в исследование
Время до следующего лечения	Все	Время до нового лечения	Окончание первичного лечения

Условные обозначения: ПР, полная ремиссия; ЧР, частичная ремиссия.

[0108] В одном варианте осуществления конечной точкой для лимфомы является свидетельство клинической пользы. Клиническая польза может отражать улучшение качества жизни или снижение симптомов у пациента, необходимость в трансфузии, частые инфекции или другие параметры. Время до повторного появления или прогрессирования связанных с лимфомой симптомов также можно использовать в этой конечной точке.

[0109] Лечение ХЛЛ можно оценивать по руководствам международной группы для ХЛЛ (смотрите Hallek M, et al. Blood, 2008; (111) 12: 5446-5456), используя определения ответа и конечных точек, приведенные там, и в частности:

Параметр	ПР	ЧР	ПЗ
Группа А			
Лимфаденопатия†	Отсутствует > 1,5 см	Снижение ≥ 50%	Повышение ≥ 50%

Увеличение печени	Отсутствует	Снижение ≥ 50%	Повышение ≥ 50%
Увеличение селезенки	Отсутствует	Снижение ≥ 50%	Повышение ≥ 50%
Лимфоциты в крови	< 4000/мкл	Снижение ≥ 50% от исходного уровня	Повышение ≥ 50% от исходного уровня
Костный мозг‡	Нормоцеллюлярный, < 30% лимфоцитов, отсутствие В-лимфоидных узлов. Гипоцеллюлярный костный мозг определяет ПРи (5.1.6).	50% снижение инфильтрата костного мозга или В-лимфоидные узлы	
Группа В			
Количество тромбоцитов	> 100 000/мкл	> 100 000/мкл или повышение ≥ 50% относительно исходного уровня	Снижение ≥ 50% от исходного уровня, вторичное для ХЛЛ
Гемоглобин	> 11,0 г/дл	> 11 г/дл или повышение ≥ 50% относительно исходного уровня	Снижение > 2 г/дл от исходного уровня, вторичное для ХЛЛ
Нейтрофилы‡	> 1500/мкл	> 1500/мкл или > 50% улучшение относительно исходного уровня	

[0110] Критерии группы А определяют опухолевую нагрузку; критерии группы В определяют функцию кроветворной системы (или костного мозга). ПР (полная ремиссия): все критерии должны быть удовлетворены, а у пациентов должны отсутствовать связанные с заболеванием конституциональные симптомы; ЧР (частичная ремиссия): должны быть удовлетворены по меньшей мере два критерия группы А плюс один из

критериев группы B; СЗ соответствует отсутствию прогрессирующего заболевания (ПЗ) и неудачу в достижении по меньшей мере ЧР; ПЗ: должен быть удовлетворен по меньшей мере из вышеуказанных критериев группы A или группы B. Сумма произведений нескольких лимфатических узлов (по оценке с помощью КТ-сканирования в клинических исследованиях или физикального осмотра в условиях общей практики). Эти параметры являются нерелевантными в отношении некоторых категорий ответа.

[0111] Лечение ММ можно оценивать по Международным единым критериям ответа при множественной миеломе (IURC) (смотрите Durie et al. Leukemia, 2006; (10) 10: 1-7), используя определения ответа и конечных точек, приведенные ниже:

Подкатегория ответа	**Критерии ответа**[a]
сПО	ПО по определению ниже плюс нормальное отношение СЛЦ и Отсутствие клональных клеток в костном мозге[b] по данным иммуногистохимии или иммунофлуоресценции[c]
ПО	Отрицательная иммунофиксация в сыворотке и моче и Исчезновение любых плазмацитом мягких тканей и < 5% плазматических клеток в костном мозге [b]
ОХЧО	М-белок в сыворотке и моче, обнаруживаемые с помощью иммунофиксации, но не с помощью электрофореза или 90% или более снижения уровня М-белка в сыворотке и моче < 100 мг за 24 ч
ЧО	Снижение М-белка в сыворотке ≥ 50% и снижение М-белка в моче ≥ 90% или до < 200 мг за 24 ч Если М-белок в сыворотке и моче не подлежит измерению,[d] ≥ 50% необходимо уменьшение разницы между уровнями задействованной и незадействованной СЛЦ вместо критериев М-белка Если М-белок в сыворотке и моче не подлежит измерению, и облегченный бессывороточный анализ также не подлежит измерению, необходимо уменьшение плазматических клеток ≥ 50% вместо М-белка, при условии, что исходный процент плазматических клеток костного мозга составлял ≥ 30% В дополнение к перечисленным выше критериям, также необходимо ≥ 50% уменьшение размера плазмацитом мягких тканей, если они присутствуют на исходном уровне

СЗ (не рекомендуется для применения в качестве индикатора ответа; стабильность заболевания лучше всего описывается путем оценки времени до прогрессирования)	Несоответствие критериям ПО, ОХЧО, ЧО или прогрессирующего заболевания

Условные обозначения: ПО, полный ответ; СЛЦ, свободная легкая цепь; ЧО, частичный ответ; СЗ, стабильное заболевание; сПО, строгий полный ответ; ОХЧО, очень хороший частичный ответ; [a]Для всех категорий ответа необходимы две последовательные оценки, выполненные в любое время до установления любой новой терапии; для всех категорий также необходимо отсутствие известных свидетельств прогрессирования или новых костных поражения в случае проведения радиографических исследований. Радиографические исследования не нужны для удовлетворения этих требований к ответу.; [b]Подтверждение с повторной биопсией костного мозга не нужно; [c]Наличие/отсутствие клональных клеток основано на соотношении κ/λ. Аномальное соотношение κ/λ по данным иммуногистохимии и/или иммунофлуоресценции требует минимум 100 плазматических клеток для анализа. Аномальное соотношение, отображающее наличие аномального клона, соответствует κ/λ > 4:1 или < 1:2.[d] Поддающееся измерению заболевание определяется по меньшей мере одним из следующих измерений: плазматические клетки костного мозга ≥ 30%; сывороточный М-белок ≥ 1 г/дл (≥ 10 г/л) [10 г/л]; М-белок в моче ≥ 200 мг/24 ч; анализ СЛЦ в сыворотке: уровень задействованной СЛЦ ≥ 10 мг/дл (≥ 100 мг/л); при условии, что соотношение СЛЦ в сыворотке является аномальным.

[0112] Лечение рака также можно оценивать по Критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST 1.1) (смотрите Thereasse P., et al. J. of the National Cancer Institute; 2000; (92) 205-216 и Eisenhauer et al. European J. Cancer; 2009; (45) 228-247). Общие ответы для всех возможных комбинаций опухолевых ответов в целевых и нецелевых поражениях, с появлением новых поражений или без, являются следующими:

Целевые поражения	**Нецелевые поражения**	**Новые поражения**	**Общий ответ**
ПО	ПО	Нет	ПО
ПО	Неполный ответ/СЗ	Нет	ЧО
ЧО	Не-ПЗ	Нет	ЧО
СЗ	Не-ПЗ	Нет	СЗ
ПЗ	Любой	Да или нет	ПЗ

Целевые поражения	**Нецелевые поражения**	**Новые поражения**	**Общий ответ**
Любой	ПЗ	Да или нет	ПЗ
Любой	Любой	Да	ПЗ

ПО=полный ответ; ЧО=частичный ответ; СЗ=стабильное заболевание; и ПЗ=прогрессирующее заболевание.

[0113] Что касается оценки целевых поражений, полный ответ (ПО) представляет собой исчезновение всех целевых поражений, частичный ответ (ЧО) представляет собой по меньшей мере 30% уменьшение суммы наибольших диаметров целевых поражений, принимая в качестве референса исходный уровень суммы наибольших диаметров, прогрессирующее заболевание (ПЗ) представляет собой по меньшей мере 20% увеличение суммы наибольших диаметров целевых поражений, принимая в качестве референса наименьшую сумму наибольших диаметров, зарегистрированную с момента начала лечения или появления одного или более новых поражений, и стабильное заболевание (СЗ) не соответствует ни достаточному уменьшению, чтобы квалифицировать его как частичный ответ, ни достаточному увеличению, чтобы квалифицировать его как прогрессирующее заболевание, принимая за референс наименьший суммарный наибольший диаметр с момента начала лечения.

[0114] Что касается оценки нецелевых поражений, полный ответ представляет собой исчезновение всех нецелевых поражений и нормализацию уровня опухолевых маркеров; неполный ответ/стабильное заболевание представляет собой сохранение одного или более нецелевых поражений и/или поддержание уровня опухолевых маркеров выше нормальных пределов, а прогрессирующее заболевание (ПЗ) представляет собой появление одного или более новых поражений и/или однозначное прогрессирование существующих нецелевых поражений.

[0115] Лечение МДС можно оценивать по Критериям ответа Международной рабочей группы (IWG) для миелодисплазии.

Модифицированные критерии ответа IWG для МДС

Категория	Критерии ответа (ответы должны длиться по меньшей мере 4 недели)
Полная ремиссия (ПР)	Костный мозг: $\leq$ 5% миелобластов с нормальным созреванием всех линий клеток[a] Персистентную дисплазию следует отмечать[a, b] Периферическая кровь[c] - Гемоглобин $\geq$ 11 г/дл - Тромбоциты $\geq 100 \times 10^9$/л - Нейтрофилы $\geq 1{,}0 \times 10^9$/л[b] - Бластные клетки 0%

Частичная ремиссия (ЧР)	Все критерии ПР в случае наличия аномалии до лечения, за исключением: Снижение количества бластных клеток костного мозга на ≥ 50% относительно уровня до лечения, но все еще > 5% Целлюлярность и морфология не являются релевантными
Костный мозг, ПР[b] ± Гематологическое улучшение (ГУ)	Костный мозг: ≤ 5% миелобластов и снижение ≥ 50% относительно уровня до лечения[b] Примечание: Бластные клетки на исходном уровне должны составлять ≥ 5%, чтобы субъект подлежал оценке в отношении ПР костного мозга[d] Периферическая кровь: в случае ответов ГУ, их следует отмечать в дополнение к ПР костного мозга[b]
Стабильное заболевание (СЗ)	Неудача при достижении по меньшей мере ЧР, но отсутствие свидетельств прогрессирования в течение > 8 недель
Неудача	Смерть во время лечения или прогрессирование заболевания, характеризуемое ухудшением цитопений, повышением процента бластных клеток костного мозга, или прогрессирование до более распространенного МДС подтипа ФАБ, чем до лечения
Рецидив после ПР или ЧР	По меньшей мере 1 из следующего: Возвращение в проценту бластных клеток костного мозга до лечения Снижение ≥ 50% от максимальных уровней ремиссии/ответа для гранулоцитов или тромбоцитов Снижение концентрации гемоглобина на ≥ 1,5 г/дл или зависимость от трансфузии
Цитогенетический ответ	Полный - Исчезновение хромосомной аномалии без появления новых Частичный - По меньшей мере 50% снижение хромосомной аномалии

Прогрессирование заболевания (ПЗ)	Для пациентов с: Менее чем 5% бластных клеток: ≥ 50% повышение количества бластных клеток до > 5% бластных клеток 5% - 10% бластных клеток: ≥ 50% повышение количества бластных клеток до > 10% бластных клеток 10% - 20% бластных клеток: ≥ 50% повышение количества бластных клеток до > 20% бластных клеток Любое из следующего: По меньшей мере 50% снижение от максимальных уровней ремиссии/ответа для гранулоцитов или тромбоцитов Снижение концентрации гемоглобина на ≥ 2 г/дл Зависимость от трансфузии
Трансформация заболевания	Трансформация в ОМЛ (20% или более бластных клеток КМ или ПК)[d]
Гематологическое улучшение (ГУ)	
Эритроидный ответ (ГУ-Э) (До лечения < 11 г/дл)	Повышение гемоглобина на ≥ 1,5 г/дл Релевантное снижение числа трансфузий RBC по абсолютному количеству по меньшей мере 4 трансфузии RBC/8 недель по сравнению с числом трансфузий до лечения на протяжении предыдущих 8 недель. При оценке трансфузий RBC учитываются только трансфузии RBC, применяемые для уровня гемоглобина ≤ 9,0 г/дл до лечения
Ответ тромбоцитов (ГУ-Т) (До лечения < 100×10^{9}/л)	Абсолютное повышение ≥ 30×10^{9}/л для пациентов, начиная с > 20×10^{9}/л Повышение от < 20×10^{9}/л до > 20×10^{9}/л и по меньшей мере на 100%
Ответ нейтрофилов (ГУ-Н) (До лечения < $1,0 \times 10^{9}$/л)	По меньшей мере 100% повышение и абсолютное повышение > $0,5 \times 10^{9}$/л

Прогрессирование/рецидив после ГУ	По меньшей мере одно из следующего: По меньшей мере 50% снижение от максимальных уровней ответа для гранулоцитов или тромбоцитов Снижение гемоглобина на ≥ 1,5 г/дл Зависимость от трансфузии

КМ=костный мозг; ПР=полная ремиссия; ФАБ=французско-американско-британская классификация; Hgb=гемоглобин; ГУ=гематологическое улучшение; IWG=Международная рабочая группа; МДС=миелодиспластические синдромы; ПК=периферическая кровь; ПЗ=прогрессирование заболевания; ЧР=частичная ремиссия; RBC=красные кровяные клетки.

[a] Диспластические изменения должны учитывать нормальный диапазон диспластических изменений (модификация).

[b] Модификация критериев ответа IWG.

[c] В некоторых обстоятельствах протокол терапии может требовать инициации дополнительного лечения (например, консолидационного, поддерживающего) до 4-недельного периода. Такие субъекты могут быть включены в категорию ответа, которой они соответствуют на момент начала терапии. Временные цитопении во время повторных курсов химиотерапии не следует учитывать как прерывающие продолжительность ответа, поскольку они восстанавливаются до улучшенных значений предыдущего курса.

[d] Модификация спонсором критериев IWG.

Источники: Cheson, 2006 и Vardiman, 2008.

Независимость от трансфузий RBC и тромбоцитов

	На момент скрининга	Во время исследуемого лечения
Независимость от трансфузий RBC	Субъекты, которые получали < 4 единиц RBC на протяжении предыдущих 56 суток	Субъекты, у которых наблюдалось повышение гемоглобина на 1,5 г/дл относительно исходного уровня и которые не получали трансфузий RBC на протяжении 56-суточного периода лечения. Примечание: При оценке ответа на трансфузии RBC учитываются только трансфузии RBC, применяемые для уровня гемоглобина ≤ 9,0 г/дл в течение 3 суток до трансфузии
Зависимость от трансфузий RBC	Субъекты, которые получали ≥ 4 единиц RBC на протяжении предыдущих 56 суток	

	На момент скрининга	Во время исследуемого лечения
Независимость от трансфузий тромбоцитов	Субъекты, которые получали < 2 трансфузий тромбоцитов на протяжении предыдущих 56 суток	Субъекты, которые не получали трансфузий тромбоцитов на протяжении 56-суточного периода лечения
Зависимость от трансфузий тромбоцитов	Субъекты, которые получали ≥ 2 трансфузий тромбоцитов на протяжении предыдущих 56 суток.	

RBC=красные кровяные клетки; Hgb=гемоглобин.

[a] Независимость от трансфузий RBC и зависимость от трансфузий RBC определяют в соответствии с модифицированными критериями IWG.

[b]Независимость от трансфузий тромбоцитов и зависимость от трансфузий тромбоцитов определяет спонсор.

Источник: Cheson, et al. Blood. 2006;108(2):419-25.

[0116] Пересмотренную международную шкалу оценки прогноза используют для прогноза МДС следующим образом:

Цитогенетическая группа риска по IPSS-R

Цитогенетические прогностические подгруппы	Цитогенетические аномалии
Очень хорошо	-Y, del(11q)
Хорошо	Норма, del(5q), del(12p), del(20q), двойное включение del(5q)
Средне	del(7q), +8, +19, i(17q), любые другие одиночные или двойные независимые клоны
Плохо	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), двойные, включая -7/del(7q), комплекс: 3 аномалии
Очень плохо	Комплекс: > 3 аномалий

Источник: Greenburg, et al. Blood. 2012;120(12):2454-65.

Значения прогностической оценки по IPSS-R

Прогностическая переменная	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Цитогенетика	Очень хорошо	-	Хорошо	-	Средне	Плохо	Очень плохо
Бластные клетки костного мозга (%)	≤ 2	-	> 2 - < 5	-	5-10	> 10	-
Гемоглобин (г/дл)	≥ 10	-	8 - < 10	< 8	-	-	-
Тромбоциты (× 10^9/л)	≥ 100	50 - < 100	< 50	-	-	-	-
ANC (× 10^9/л)	≥ 0,8	< 0,8	-	-	-	-	-

Источник: Greenburg, et al. Blood. 2012;120(12):2454-65.

[0117] Общую оценку IPSS-R рассчитывают как сумму отдельных оценок цитогенетички, процента бластных клеток костного мозга, гемоглобина, тромбоцитов и ANC

Прогностические категории риска/оценки по IPSS-R

Категория риска	Оценка риска
Очень низкий	≤ 1,5
Низкий	> 1,5-3
Средний	> 3-4,5
Высокий	> 4,5-6
Очень высокий	> 6

Источник: Greenburg, et al. Blood. 2012;120(12):2454-65.

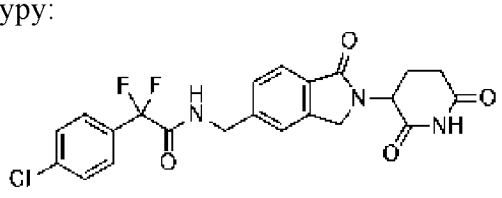
IPSS-R: Прогностические клинические результаты для категории риска

Прогностическая переменная	Отсутствие пациентов	Очень низкий	Низкий	Средний	Высокий	Очень высокий
Пациенты, %	7012	19%	38%	20%	13%	10%
Медианная общая выживаемость (лет)	-	8,8	5,3	3,0	1,6	0,8
Медианное время до развития 25% ОМЛ	-	Не достигнуто	10,8	3,2	1,4	0,73

Источник: Greenberg, et al. Blood. 2012;120(12):2454-65

Соединение

[0118] Соединением, подходящим для применения в предложенных в данном документе способах и составах, является соединение 1: 2- (4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид, имеющий структуру:



,

или его стереоизомеры или смеси стереоизомеров, изотопологи, фармацевтически приемлемые соли, таутомеры, сольваты, гидраты, сокристаллы, клатраты или полиморфы. В определенных вариантах осуществления соединение 1 относится к 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамиду.

[0119] Соединение 1 можно получать в соответствии со способами, описанными в примерах, приведенных в данном документе, или описанными в патенте США № 9499514, описание которого в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки. Соединение также можно синтезировать в соответствии с другими способами, очевидными для специалистов в данной области техники, на основании принципов, изложенных в данном документе.

[0120] IB определенных вариантах осуществления соединение представляет собой изотополог соединения 1, описанный в заявке на патент США № 62/612926, поданной 2 января 2018 г., которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки.

[0121] В определенных вариантах осуществления соединение 1 представляет собой твердое вещество. В определенных вариантах осуществления соединение 1 представляет собой гидрат. В определенных вариантах осуществления соединение 1 является сольватированным. В определенных вариантах осуществления соединение 1 является безводным.

[0122] В определенных вариантах осуществления соединение 1 является аморфным. В определенных вариантах осуществления соединение 1 является кристаллическим. В определенных вариантах осуществления соединение 1 находится в кристаллической форме, описанной в патенте США № 10189808, который в полном объеме включен в данный документ посредством ссылки. Типовые твердые формы описаны в колонках №16-23 и 66-70 патента США № 10189808.

[0123] Твердые формы соединения 1 можно получать в соответствии со способами, описанными в раскрытии патента США № 10189808, смотрите колонки №66-70. Твердые формы также можно получать в соответствии с другими способами, очевидными для специалистов в данной области техники.

[0124] В одном варианте осуществления соединение 1 представляет собой полиморф формы А 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (как описано в колонках №16-17 и 66

патента США № 10189808). В одном варианте осуществления соединение 1 представляет собой полиморф формы B 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (как описано в колонках №18-19 и 66-67 патента США № 10189808). В одном варианте осуществления соединение 1 представляет собой полиморф формы C 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (как описано в колонках №19-20 и 67-68 патента США № 10189808). В одном варианте осуществления соединение 1 представляет собой полиморф формы D 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (как описано в колонках №20-21 и 68-69 патента США № 10189808). В одном варианте осуществления соединение 1 представляет собой полиморф формы E 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (как описано в колонках №22-23 и 69-70 патента США № 10189808). В одном варианте осуществления соединение 1 представляет собой аморфную форму 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (как описано в колонках №23 и 70 патента США № 10189808).

Составы соединения 1

[0125] В одном аспекте данного документа предложены стабильные составы соединения 1. В одном варианте осуществления составы соединения 1 содержат твердую форму 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида. В одном варианте осуществления составы соединения 1 содержат аморфную форму 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида. Твердые формы соединения 1 описаны в патенте США № 10189808.

A. Составы с маннитом

[0126] В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 дополнительно содержит маннит. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 дополнительно содержит маннит и цитратный буфер. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 представляет собой лиофилизированный состав. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 представляет собой водный состав. В определенных вариантах осуществления предложенные в данном документе лиофилизированные составы содержат от около 1,0% до 1,3% соединения 1, от около 9,0% до 12,0% цитратного буфера и от около 85,0% до 90,0% маннита в расчете на общую массу лиофилизированного состава.

[0127] В одном варианте осуществления предложенные в данном документе лиофилизированные составы содержат около 1% соединения 1, около 11% цитратного буфера и около 88% маннита в расчете на общую массу лиофилизированного состава.

[0128] В одном варианте осуществления предложенные в данном документе лиофилизированные составы содержат около 1,1% соединения 1, около 10,6% цитратного буфера и около 88,0% маннита в расчете на общую массу лиофилизированного состава.

[0129] В одном варианте осуществления предложенные в данном документе лиофилизированные составы содержат около 1,10% соединения 1, около 10,63% цитратного буфера и около 88,00% маннита в расчете на общую массу лиофилизированного состава.

[0130] В определенных вариантах осуществления предложенные в данном документе лиофилизированные составы содержат от около 1,0% до 1,3% соединения 1, от около 4,0% до около 7,5% лимонной кислоты моногидрата, от около 3,0% до 5,5% цитрата натрия дигидрата и от около 85,0% до 90,0% маннита в расчете на общую массу лиофилизированного состава.

[0131] В одном варианте осуществления предложенные в данном документе лиофилизированные составы содержат около 1% соединения 1, около 6% лимонной кислоты моногидрата, около 5% цитрата натрия дигидрата и около 88% маннита в расчете на общую массу лиофилизированного состава.

[0132] В одном варианте осуществления предложенные в данном документе лиофилизированные составы содержат около 1,1% соединения 1, около 5,8% лимонной кислоты моногидрата, около 4,9% цитрата натрия дигидрата и около 88,0% маннита в расчете на общую массу лиофилизированного состава.

[0133] В одном варианте осуществления предложенные в данном документе лиофилизированные составы содержат около 1,10% соединения 1, около 5,78% лимонной кислоты моногидрата, около 4,85% цитрата натрия дигидрата и около 88,00% маннита в расчете на общую массу лиофилизированного состава.

[0134] В одном аспекте предложенный в данном документе лиофилизированный состав содержит соединение 1 в количестве от около 1 до около 1,25% в расчете на общую массу лиофилизированного состава. В определенных вариантах осуществления количество Соединения 1 составляет около 1,0%, 1,1% или 1,2% в расчете на общую массу лиофилизированного состава. В одном варианте осуществления количество Соединения 1 составляет около 1,1% в расчете на общую массу лиофилизированного состава.

[0135] В другом аспекте предложен лиофилизированный состав, который содержит соединение 1 в количестве от около 0,9 мг до около 1,1 мг в 20 куб. см флаконе. В одном аспекте соединение 1 присутствует в количестве около 0,9, 0,95, 1,0, 1,05 или 1,1 мг в 20 куб. см флаконе. В одном аспекте соединение 1 присутствует в количестве около 1 мг в 20 куб. см флаконе.

[0136] В одном варианте осуществления предложенные в данном документе лиофилизированные составы содержат цитратный буфер. В одном аспекте количество цитратного буфера в предложенных в данном документе составах составляет от около 9% до около 11% в расчете на общую массу лиофилизированного состава. В одном аспекте количество цитратного буфера в предложенных в данном документе составах составляет около 9%, 10%, 11% или 12% в расчете на общую массу лиофилизированного состава. В одном аспекте количество цитратного буфера в предложенных в данном документе

составах составляет около 10,63% в расчете на общую массу лиофилизированного состава.

[0137] В одном варианте осуществления цитратный буфер содержит лимонной кислоты моногидрат и цитрата натрия дигидрат. В определенных вариантах осуществления количество лимонной кислоты моногидрата составляет от около 4% до около 7,5% или от около 5% до около 6% в расчете на общую массу лиофилизированного состава. В определенных вариантах осуществления количество лимонной кислоты моногидрата в лиофилизированном составе составляет около 5,5%, 5,78%, 6%, 6,2% или 6,5% в расчете на общую массу лиофилизированного состава. В одном варианте осуществления количество лимонной кислоты моногидрата в лиофилизированном составе составляет около 5,78% в расчете на общую массу лиофилизированного состава.

[0138] В другом аспекте предложен лиофилизированный состав, который содержит лимонной кислоты моногидрат в количестве от около 4 мг до около 6,5 мг в 20 куб. см флаконе. В одном варианте осуществления количество лимонной кислоты моногидрата составляет около 4,5, 4,75, 5, 5,24, 5,5 или 6 мг в 20 куб. см флаконе. В одном варианте осуществления количество лимонной кислоты моногидрата составляет около 5,24 мг в 20 куб. см флаконе.

[0139] В определенных вариантах осуществления количество цитрата натрия дигидрата составляет от около 3% до около 5,5% или от около 4% до около 5% в расчете на общую массу лиофилизированного состава. В определенных вариантах осуществления количество цитрата натрия дигидрата в лиофилизированном составе составляет около 3,5%, 4%, 4,5%, 4,85%, 5% или 5,5% в расчете на общую массу лиофилизированного состава. В одном варианте осуществления количество цитрата натрия дигидрата в лиофилизированном составе составляет около 4,85% в расчете на общую массу лиофилизированного состава.

[0140] В другом аспекте предложен лиофилизированный состав, который содержит цитрата натрия дигидрат в количестве от около 3,5 мг до около 5,5 мг в 20 куб. см флаконе. В одном варианте осуществления количество цитрата натрия дигидрата составляет около 4, 4,25, 4,4, 4,5, 4,75 или 5 мг в 20 куб. см флаконе. В одном варианте осуществления количество цитрата натрия дигидрата составляет около 4,4 мг в 20 куб. см флаконе.

[0141] В другом аспекте предложен лиофилизированный состав, который содержит маннит от около 80% до около 95% или от около 85% до около 90% в расчете на общую массу лиофилизированного состава. В одном варианте осуществления количестве маннита в предложенных в данном документе лиофилизированных композициях составляет около 80%, 82%, 84%, 86%, 88% или 90% в расчете на общую массу лиофилизированного состава. В одном варианте осуществления количестве маннита в предложенных в данном документе лиофилизированных композициях составляет около 88% в расчете на общую массу лиофилизированного состава.

[0142] В другом аспекте предложен лиофилизированный состав, который содержит

маннит в количестве около 75, 78, 80 или 82 мг в 20 куб. см флаконе. В другом аспекте предложен лиофилизированный состав, который содержит маннит в количестве около 80 мг в 20 куб. см флаконе.

[0143] В другом аспекте предложен лиофилизированный состав, который содержит соединение 1 в количестве от около 0,9 мг до около 1,1 мг, лимонной кислоты моногидрат в количестве от около 4 мг до около 6,5 мг, цитрата натрия дигидрат в количестве от около 3,5 мг до около 5,5 мг и маннит в количестве от около 75 до 82 мг в 20 куб. см флаконе.

[0144] В другом аспекте предложен лиофилизированный состав, который содержит соединение 1 в количестве около 1,0 мг, лимонной кислоты моногидрат в количестве около 5,2 мг, цитрата натрия дигидрат в количестве около 4,4 мг и маннит в количестве около 80,0 мг в 20 куб. см флаконе.

[0145] В другом аспекте предложен лиофилизированный состав, который содержит соединение 1 в количестве около 1,00 мг, лимонной кислоты моногидрат в количестве около 5,24 мг, цитрата натрия дигидрат в количестве около 4,40 мг и маннит в количестве около 80,00 мг в 20 куб. см флаконе.

[0146] В одном аспекте в данном документе предложен состав в 20 куб. см флаконе, который состоит преимущественно из соединения 1 в количестве, которое обеспечивает от около 0,9 мг до около 1,1 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, от около 75 до 82 мг маннита, от около 4 мг до около 6,5 мг лимонной кислоты моногидрата и от около 3,5 мг до около 5,5 мг цитрата натрия дигидрата.

[0147] В одном аспекте в данном документе предложен состав в 20 куб. см флаконе, который состоит преимущественно из соединения 1 в количестве, которое обеспечивает около 1,0 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, около 80,0 мг маннита, около 5,2 мг лимонной кислоты моногидрата и около 4,4 мг цитрата натрия дигидрата.

[0148] В одном аспекте в данном документе предложен состав в 20 куб. см флаконе, который содержит соединение 1 в количестве, которое обеспечивает около 1 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, 80 мг маннита, 5,24 мг лимонной кислоты моногидрата и 4,4 мг цитрата натрия дигидрата.

[0149] В одном варианте осуществления в данном документе предложен водный состав, содержащий соединение 1 в количестве от около 0,9 мг/мл до около 1,1 мг/мл, маннит в количестве от около 75 мг/мл до 82 мг/мл, лимонной кислоты моногидрат в количестве от около 4 мг/мл до около 6,5 мг/мл и цитрата натрия дигидрат в количестве от около 3,5 мг/мл до около 5,5 мг/мл.

[0150] В одном аспекте в данном документе предложен водный состав, содержащий соединение 1 в количестве около 0,1 мг/мл, маннит в количестве около 8,0 мг/мл, лимонной кислоты моногидрат в количестве около 0,5 мг/мл и цитрата натрия

дигидрат в количестве около 0,4 мг/мл.

[0151] В одном варианте осуществления в данном документе предложен водный состав, содержащий соединение 1 в количестве около 0,10 мг/мл, маннит в количестве около 8,00 мг/мл, лимонной кислоты моногидрат в количестве около 0,52 мг/мл и цитрата натрия дигидрат в количестве около 0,44 мг/мл.

[0152] В одном варианте осуществления в данном документе предложен водный состав, состоящий преимущественно из соединения 1 в количестве около 0,10 мг/мл, маннита в количестве около 8,0 мг/мл, лимонной кислоты моногидрата в количестве около 0,52 мг/мл и цитрата натрия дигидрата в количестве около 0,44 мг/мл.

[0153] В определенных вариантах осуществления предложенные в данном документе составы представляют собой лиофилизированные составы. В определенных вариантах осуществления предложенные в данном документе составы представляют собой водные составы. В определенных вариантах осуществления предложенные в данном документе составы представляют собой восстановленные составы, полученные в фармацевтически приемлемом растворителе для получения фармацевтически приемлемого раствора.

[0154] В определенных вариантах осуществления состав после восстановления имеет pH от около 4 до 5. В одном варианте осуществления состав после восстановления имеет pH около 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9 или 5.

[0155] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложен контейнер, содержащий предложенный в данном документе состав. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложен контейнер, содержащий предложенный в данном документе лиофилизированный состав. В одном аспекте контейнер представляет собой стеклянный флакон. В одном аспекте контейнер представляет собой 20 куб. см стеклянный флакон.

[0156] В определенных вариантах осуществления флакон содержит от около 1,0% до 1,3% соединения 1, от около 9,0% до 12,0% цитратного буфера и от около 85,0% до 90,0% маннита в расчете на общую массу состава во флаконе.

[0157] В одном варианте осуществления флакон содержит около 1% соединения 1, около 11% цитратного буфера и около 88% маннита в расчете на общую массу состава во флаконе.

[0158] В одном варианте осуществления флакон содержит около 1,1% соединения 1, около 10,6% цитратного буфера и около 88,0% маннита в расчете на общую массу состава во флаконе.

[0159] В одном варианте осуществления флакон содержит около 1,10% соединения 1, около 10,63% цитратного буфера и около 88,00% маннита в расчете на общую массу состава во флаконе.

[0160] В одном аспекте флакон содержит от около 0,9 мг до около 1,1 мг соединения 1, от около 4 мг до около 6,5 мг лимонной кислоты моногидрата, от около 3,5 мг до около 5,5 мг цитрата натрия дигидрата и от около 75 до 82 мг маннита.

[0161] В одном аспекте флакон содержит около 1,0 мг соединения 1, около 5,2 мг лимонной кислоты моногидрата, около 4,4 мг цитрата натрия дигидрата и около 80,0 мг маннита.

[0162] В одном аспекте флакон содержит 1,00 мг соединения 1, 5,24 мг лимонной кислоты моногидрата, 4,40 мг цитрата натрия дигидрата и 80,00 мг маннита.

[0163] Предложенные в данном документе лиофилизированные составы соединения 1 можно вводить нуждающемуся в этом пациенту, используя стандартные терапевтические способы доставки соединения 1, включая, но не ограничиваясь этим, способы, описанные в данном документе. В одном варианте осуществления предложенные в данном документе лиофилизированные составы восстанавливают в фармацевтически приемлемом растворителе для получения фармацевтически приемлемого раствора, причем раствор вводят (например, путем внутривенной инъекции) пациенту.

[0164] Предложенный в данном документе лиофилизированный состав можно восстанавливать для парентерального введения пациенту, используя любой фармацевтически приемлемый разбавитель. Такие разбавители включают, но не ограничиваются этим, раствор ПЭГ400, этанол и воду для инъекций. В одном варианте осуществления разбавитель содержит ПЭГ400, этанол и воду для инъекций, например, в объемном соотношении 50:10:40. В одном варианте осуществления раствор разбавителя для восстановления имеет следующую композицию (10 мл/флакон в 20 куб. см флаконе):

Материал	**Композиция (г/мл)**	**Композиция (г/флакон)[b]**
ПЭГ 400	0,565	5,65
Этанол	0,079	0,79
Вода для инъекций (ВДИ)	0,400	4,00

[b]: плотность нерасфасованного раствора=0,898 г/мл

[0165] Для составления лиофилизированного состава можно использовать любое количество разбавителя так, чтобы получить подходящий раствор для инъекций. Соответственно, количество разбавителя должно быть достаточным для растворения лиофилизированного состава. В одном варианте осуществления для составления лиофилизированного состава используют 4-6 мл разбавителя с получением конечной концентрации около 0,1-0,3 мг/мл, около 0,15 мг/мл или около 0,2 мг/мл соединения 1. В некоторых вариантах осуществления конечная концентрация соединения 1 в восстановленном растворе составляет около 0,2 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления в зависимости от необходимой дозы для восстановления можно использовать несколько флаконов.

[0166] Восстановленные растворы лиофилизированного состава можно хранить и использовать до около 24 часов, около 12 часов или около 8 часов. В некоторых вариантах осуществления раствор используют в течение 8 часов после получения. В некоторых вариантах осуществления раствор используют в течение 5 часов после получения. В

некоторых вариантах осуществления раствор используют в течение 1 часа после получения.

Процесс получения составов с маннитом

[0167] Составы, содержащие маннит, можно получать любыми способами, известными в данной области техники и описанными в данном документе, но все способы включают этап объединения активного ингредиента с фармацевтически приемлемым эксципиентом, который составляет один или более необходимых ингредиентов (таких как объемообразующий агент и/или буфер).

[0168] В одном аспекте предложенные в данном документе составы получают путем растворения маннита в трет-бутиловом спирте и цитратном буфере с получением буферного раствора и растворения соединения 1 в буферном растворе до лекарственного раствора. В одном аспекте лекарственный раствор лиофилизируют для получения лиофилизированного состава.

[0169] В одном аспекте предложенные в данном документе составы получают путем растворения цитратного буфера в воде, добавления в буферный раствор маннита с последующим добавлением трет-бутилового спирта (tBA). Потом в смесь tBA/буфер добавляют соединение 1 для получения раствора; и, необязательно, лиофилизируют раствор для получения лиофилизированного состава. Раствор соединения 1 в смеси tBA/буфер, необязательно, фильтруют, например, через 0,22 мкм ПВДФ фильтр.

[0170] В одном варианте осуществления после лиофилизации флакон герметично закрывают в атмосфере азота.

[0171] В одном аспекте процесс лиофилизации включает три стадии: замораживание, первичную сушку и вторичную сушку. Жидкий состав превращается в лиофилизированный порошок, проходя полное отвердевание на стадии замораживания, сублимацию льда и растворителей во время первичной сушки и десорбцию остаточных влаги и растворителей во время вторично сушки. Температуру полки и давление в камере во время первичной сушки и вторичной сушки регулируют, чтобы получить необходимое качество готового лекарственного продукта. В одном аспекте процесса внешний вид и структуру лепешки оценивают путем визуального осмотра.

B. Составы с альбумином человека

[0172] В определенном варианте осуществления предложенные в данном документе составы содержат соединение 1 и альбумин человека. В определенном варианте осуществления предложенные в данном документе составы содержат соединение 1, альбумин человека и цитратный буфер. В определенном варианте осуществления предложенные в данном документе составы содержат соединение 1, цитратный буфер, альбумин человека и сахарозу.

[0173] В определенном варианте осуществления предложенные в данном документе составы содержат соединение 1, безводную лимонную кислоту, натрия цитрата дигидрат, альбумин человека и сахарозу.

[0174] В определенном варианте осуществления предложенные в данном

документе составы содержат соединение 1, безводную лимонную кислоту, натрия цитрата дигидрат, альбумин человека, сахарозу и муравьиную кислоту. В одном варианте осуществления муравьиную кислоту удаляют во время лиофилизации.

[0175] В определенном варианте осуществления предложенные в данном документе составы содержат соединение 1, безводную лимонную кислоту, натрия цитрата дигидрат, альбумин человека, сахарозу, муравьиную кислоту и уксусную кислоту.

[0176] В определенном варианте осуществления предложенные в данном документе составы содержат соединение 1, лимонную кислоту, альбумин человека и сахарозу. В одном варианте осуществления состав дополнительно содержит хлорид натрия. В одном варианте осуществления состав дополнительно содержит N-ацетилтриптофанат натрия. В одном варианте осуществления состав дополнительно содержит каприлат натрия.

[0177] В определенном варианте осуществления предложенные в данном документе составы содержат соединение 1, лимонную кислоту, альбумин человека и трегалозу. В одном варианте осуществления состав дополнительно содержит хлорид натрия. В одном варианте осуществления состав дополнительно содержит N-ацетилтриптофанат натрия. В одном варианте осуществления состав дополнительно содержит каприлат натрия.

[0178] В определенном варианте осуществления предложенные в данном документе составы содержат соединение 1, лимонную кислоту, альбумин человека, трегалозу и маннит. В одном варианте осуществления состав дополнительно содержит хлорид натрия. В одном варианте осуществления состав дополнительно содержит N-ацетилтриптофанат натрия. В одном варианте осуществления состав дополнительно содержит каприлат натрия.

[0179] В одном варианте осуществления предложенные в данном документе составы содержат альбумин человека и соединение 1 в соотношении по меньшей мере 500. В одном варианте осуществления предложенные в данном документе составы содержат альбумин человека и соединение 1 в соотношении от 500 до 2000. В одном варианте осуществления предложенные в данном документе составы содержат альбумин человека и соединение 1 в соотношении от 500 до 1000. В одном варианте осуществления предложенные в данном документе составы содержат альбумин человека и соединение 1 в соотношении 500. В одном варианте осуществления предложенные в данном документе составы содержат альбумин человека и соединение 1 в соотношении 1000. В одном варианте осуществления предложенные в данном документе составы содержат альбумин человека и соединение 1 в соотношении 1500. В одном варианте осуществления предложенные в данном документе составы содержат альбумин человека и соединение 1 в соотношении 2000.

[0180] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит от около 0,03% до 0,25% соединения 1, от около 30,00% до около 90,00% альбумина человека, от около 20,00% до 60,00% сахарозы и от около 1,00% до 8,00%

лимонной кислоты в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав дополнительно содержит от около 1,00% до 9,00% хлорида натрия в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав дополнительно содержит от около 0,50% до 2,50% N-ацетилтриптофаната натрия в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав дополнительно содержит от около 0,3% до 1,2% каприлата натрия в расчете на общую массу состава.

[0181] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит от около 0,03% до 0,25% соединения 1, от около 35,00% до около 90,00% альбумина человека, от около 25,00% до 60,00% сахарозы и от около 1,00% до 8,00% лимонной кислоты в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав дополнительно содержит от около 1,00% до 9,00% хлорида натрия в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав дополнительно содержит от около 0,50% до 2,50% N-ацетилтриптофаната натрия в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав дополнительно содержит от около 0,30% до 1,2% каприлата натрия в расчете на общую массу состава.

[0182] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит от около 0,03% до 0,06% соединения 1, от около 35,00% до около 50,00% альбумина человека, от около 40,00% до 60,00% сахарозы и от около 2,50% до 4,50% лимонной кислоты в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав дополнительно содержит от около 1,00% до 3,00% хлорида натрия в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав дополнительно содержит от около 0,50% до 1,50% N-ацетилтриптофаната натрия в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав дополнительно содержит от около 0,30% до 0,70% каприлата натрия в расчете на общую массу состава.

[0183] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит от около 0,03% до 0,05% соединения 1, от около 38,00% до около 47,00% альбумина человека, от около 45,00% до 55,00% сахарозы и от около 3,00% до 4,00% лимонной кислоты в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав дополнительно содержит от около 1,50% до 2,50% хлорида натрия в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав дополнительно содержит от около 0,75% до 1,25% N-ацетилтриптофаната натрия в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав дополнительно содержит от около 0,45% до 0,65% каприлата натрия в расчете на общую массу состава.

[0184] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит от около 0,05% до 0,15% соединения 1, от около 35,00% до около 60,00% альбумина человека, от около 10,00% до 60,00% сахарозы, от около 2,00% до 5,00%

лимонной кислоты в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав дополнительно содержит от около 1,00% до 3,00% хлорида натрия в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав дополнительно содержит от около 0,50% до 2,50% N-ацетилтриптофаната натрия в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав дополнительно содержит от около 0,30% до 1,00% каприлата натрия в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав дополнительно содержит от около 0,20% до 0,60% муравьиной кислоты в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав дополнительно содержит от около 0,15% до 0,60% уксусной кислоты в расчете на общую массу состава.

[0185] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит от около 0,08% до 0,12% соединения 1, от около 40,00% до около 55,00% альбумина человека, от около 10,00% до 55,00% сахарозы, от около 3,00% до 4,50% лимонной кислоты в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав дополнительно содержит от около 1,50% до 2,50% хлорида натрия в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав дополнительно содержит от около 0,80% до 1,50% N-ацетилтриптофаната натрия в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав дополнительно содержит от около 0,50% до 1,00% каприлата натрия в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав дополнительно содержит от около 0,30% до 0,50% муравьиной кислоты в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав дополнительно содержит от около 0,20% до 0,60% уксусной кислоты в расчете на общую массу состава.

[0186] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит от около 0,08% до 0,12% соединения 1, от около 40,00% до 55,00% альбумина человека, от около 10,00% до 55,00% сахарозы, от около 3,00% до 4,50% лимонной кислоты, от около 1,50% до 2,50% хлорида натрия, от около 0,80% до 1,50% N-ацетилтриптофаната натрия, от около 0,50% до 1,00% каприлата натрия, от около 0,30% до 0,50% муравьиной кислоты и от около 0,20% до 0,60% уксусной кислоты в расчете на общую массу состава.

[0187] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит от около 0,08% до 0,12% соединения 1, от около 40,00% до 55,00% альбумина человека, от около 10,00% до 25,00% трегалозы, от около 15% до 30% маннита, от около 3,00% до 4,50% лимонной кислоты, от около 1,50% до 2,50% хлорида натрия, от около 0,80% до 1,50% N-ацетилтриптофаната натрия, от около 0,50% до 1,00% каприлата натрия, от около 0,30% до 0,50% муравьиной кислоты и от около 0,20% до 0,60% уксусной кислоты в расчете на общую массу состава.

[0188] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит от около 0,03% до 0,06% соединения 1 в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит

около 0,030%, 0,035%, 0,040%, 0,042%, 0,045%, 0,050%, 0,051%, 0,055% или 0,060% соединения 1 в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит около 0,042% соединения 1 в расчете на общую массу состава.

[0189] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит около 0,080%, 0,10% или 0,11% соединения 1 в расчете на общую массу состава.

[0190] В другом аспекте в данном документе предложен лиофилизированный состав, который содержит соединение 1 в количестве от около 0,5 мг до около 3,5 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте соединение 1 присутствует в количестве около 0,6, 0,9, 1,0, 1,2, 2,4 или 3 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте соединение 1 присутствует в количестве около 0,6, 0,9, 1,0, 1,2, 2,4, 2,5 или 3 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте соединение 1 присутствует в количестве около 1 мг в 50 куб. см флаконе.

[0191] В другом аспекте в данном документе предложен лиофилизированный состав, который содержит соединение 1 в количестве около 5 мг в 100 куб. см флаконе. В другом аспекте в данном документе предложен лиофилизированный состав, который содержит соединение 1 в количестве около 0,5 мг в 10 куб. см флаконе.

[0192] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит от около 35,00% до 50,00% альбумина человека в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит около 35,00%, 37,00%, 39,00%, 41,00%, 42,29%, 45,00%, 47,00% или 50,00% альбумина человека в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит около 42% альбумина человека в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит около 42,29% альбумина человека в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления альбумин человека представляет собой рекомбинантный альбумин человека.

[0193] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит от около 40,00% до 55,00% альбумина человека в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит около 40,00%, 40,03%, 40,13%, 50,00%, 50,79% или 53,51% альбумина человека в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит около 40,13% альбумина человека в расчете на общую массу состава.

[0194] В другом аспекте в данном документе предложен лиофилизированный состав, который содержит альбумин человека в количестве от около 500 мг до около 2500 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте альбумин человека находится в количестве от около 600 мг до около 1200 мг в 50 куб. см флаконе.В одном аспекте альбумин человека находится в количестве около 600 мг, около 1000 мг, около 1200 мг или около 2500 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте альбумин человека находится в количестве около 600 мг или около 1000 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте альбумин человека находится

в количестве около 1000 мг в 50 куб. см флаконе. В одном варианте осуществления альбумин человека представляет собой рекомбинантный альбумин человека.

[0195] В другом аспекте в данном документе предложен лиофилизированный состав, который содержит альбумин человека в количестве около 1250 мг в 50 куб. см флаконе. В другом аспекте в данном документе предложен лиофилизированный состав, который содержит альбумин человека в количестве около 2500 мг в 100 куб. см флаконе. В другом аспекте в данном документе предложен лиофилизированный состав, который содержит альбумин человека в количестве около 250 мг в 10 куб. см флаконе.

[0196] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит от около 40,00% до 60,00% сахарозы в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит около 40,00%, 42,00%, 45,00%, 47,00%, 49,00%, 50,75%, 51,00%, 52,00%, 55,00%, 57,00% или 60% сахарозы в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит около 51% сахарозы в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит около 50,75% сахарозы в расчете на общую массу состава.

[0197] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит от около 10,00% до 55,00% сахарозы в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит около 10,70%, 20,32%, 52,84% или 52,97% сахарозы в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит около 52,97% сахарозы в расчете на общую массу состава.

[0198] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит от около 15,00% до 30,00% маннита в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит от около 20,00% до 27,00% маннита в расчете на общую массу состава.

[0199] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит от около 10,00% до 25,00% сахарозы в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит около 10,70% или 20,32% сахарозы в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит от около 10,00% до 25,00% сахарозы и от около 15,00% до 30,00% маннита в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит около 20,32% сахарозы и около 20,32% маннита в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит около 10,70% сахарозы и около 26,76% маннита в расчете на общую массу состава.

[0200] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит от около 10,00% до 25,00% трегалозы в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит от около 10,70% до 20,32% трегалозы в расчете на общую массу состава. В одном варианте

осуществления предложенный в данном документе состав содержит от около 10,00% до 25,00% трегалозы и от около 15,00% до 30,00% маннита в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит около 20,32% трегалозы и около 20,32% маннита в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит около 10,70% трегалозы и около 26,76% маннита в расчете на общую массу состава.

[0201] В другом аспекте в данном документе предложен лиофилизированный состав, который содержит сахарозу в количестве от около 400 мг до около 3000 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте сахароза находится в количестве от около 1000 мг до около 2000 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте сахароза находится в количестве около 1200 мг, около 1608 мг, около 1644 мг, около 1920 мг или около 3000 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте сахароза находится в количестве около 1200 мг в 50 куб. см флаконе.

[0202] В другом аспекте в данном документе предложен лиофилизированный состав, который содержит сахарозу в количестве около 1650 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте сахароза находится в количестве около 3300 мг в 100 куб. см флаконе.

[0203] В другом аспекте в данном документе предложен лиофилизированный состав, который содержит сахарозу в количестве около 100 мг в 10 куб. см флаконе. В одном аспекте сахароза находится в количестве около 50 мг в 10 куб. см флаконе. В другом аспекте в данном документе предложен лиофилизированный состав, который содержит сахарозу в количестве около 100 мг и маннит в количестве 100 мг в 10 куб. см флаконе. В другом аспекте в данном документе предложен лиофилизированный состав, который содержит сахарозу в количестве около 50 мг и маннит в количестве 125 мг в 10 куб. см флаконе.

[0204] В другом аспекте в данном документе предложен лиофилизированный состав, который содержит трегалозу в количестве около 100 мг в 10 куб. см флаконе. В другом аспекте в данном документе предложен лиофилизированный состав, который содержит трегалозу в количестве около 50 мг в 10 куб. см флаконе. В другом аспекте в данном документе предложен лиофилизированный состав, который содержит трегалозу в количестве около 100 мг и маннит в количестве 100 мг в 10 куб. см флаконе. В другом аспекте в данном документе предложен лиофилизированный состав, который содержит трегалозу в количестве около 50 мг и маннит в количестве 125 мг в 10 куб. см флаконе.

[0205] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит от около 2,5% до 4,5% лимонной кислоты в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит около 2,5%, 2,8%, 3,0%, 3,2%, 3,3%, 3,5%, 3,6%, 4,0%, 4,3% или 4,5% лимонной кислоты в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит около 3,08%, 3,07%, 3,9% или 4,1% лимонной кислоты в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления предложенный в

данном документе состав содержит около 3,7% лимонной кислоты в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит около 3,66% лимонной кислоты в расчете на общую массу состава. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит около 3,08% лимонной кислоты в расчете на общую массу состава.

[0206] В другом аспекте в данном документе предложен лиофилизированный состав, который содержит лимонную кислоту в количестве от около 20 мг до около 200 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте лимонная кислота находится в количестве от около 50 мг до около 100 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте лимонная кислота находится в количестве около 23,1 мг, около 46,1 мг, около 86,5 мг, около 103,7 мг или около 192,1 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте лимонная кислота находится в количестве около 23,1 мг, около 46,1 мг, около 86,5 мг, около 96,1 мг, около 103,7 мг или около 192,1 мг в 50 куб. см флаконе.

[0207] В одном аспекте лимонная кислота находится в количестве около 86,5 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте лимонная кислота находится в количестве около 192,1 мг в 100 куб. см флаконе. В одном аспекте лимонная кислота находится в количестве около 19,2 мг в 10 куб. см флаконе.

[0208] В определенных вариантах осуществления состав содержит от около 1,0% до 3,0% хлорида натрия в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав содержит около 1,0%, 1,2%, 1,4%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 2,0%, 2,3%, 2,5%, 2,7% или 3,0% хлорида натрия в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав содержит от около 1,0% до 3,0% хлорида натрия в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав содержит около 1,7%, 2,1%, 2,2% или 2,3% хлорида натрия в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав содержит около 1,8% хлорида натрия в расчете на общую массу состава.

[0209] В определенных вариантах осуществления состав содержит около 1,79% хлорида натрия в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав содержит около 1,7% хлорида натрия в расчете на общую массу состава.

[0210] В другом аспекте в данном документе предложен лиофилизированный состав, который содержит хлорид натрия в количестве от около 20 мг до около 125 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте хлорид натрия находится в количестве в количестве от около 40 мг до около 60 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте хлорид натрия находится в количестве около 25,1 мг, около 42,4 мг или около 50,8 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте хлорид натрия находится в количестве около 42,4 мг в 50 куб. см флаконе.

[0211] В одном аспекте хлорид натрия находится в количестве около 53 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте хлорид натрия находится в количестве около 105,9 мг в 100 куб. см флаконе. В одном аспекте хлорид натрия находится в количестве около 5,4 мг

в 10 куб. см флаконе.

[0212] В определенных вариантах осуществления состав содержит от около 0,50% до 1,50% N-ацетилтриптофаната натрия в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав содержит около 0,5%, 0,7%, 0,9%, 1,0%, 1,3%, 1,1% или 1,5% N-ацетилтриптофаната натрия в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав содержит около 0,5%, 0,7%, 0,9%, 1,0%, 1,3% или 1,5% N-ацетилтриптофаната натрия в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав содержит около 0,9% N-ацетилтриптофаната натрия в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав содержит около 0,91% N-ацетилтриптофаната натрия в расчете на общую массу состава.

[0213] В определенных вариантах осуществления состав содержит около 1,1% N-ацетилтриптофаната натрия в расчете на общую массу состава.

[0214] В другом аспекте в данном документе предложен лиофилизированный состав, который содержит N-ацетилтриптофанат натрия в количестве от около 10 мг до около 35 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте N-ацетилтриптофанат натрия находится в количестве около от 10 мг до около 30 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте N-ацетилтриптофанат натрия находится в количестве около 12,9 мг, около 21,5 мг или около 25,8 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте N-ацетилтриптофанат натрия находится в количестве около 25,8 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте N-ацетилтриптофанат натрия находится в количестве около 26,8 мг в 50 куб. см флаконе.

[0215] В одном аспекте N-ацетилтриптофанат натрия находится в количестве около 53,6 мг в 100 куб. см флаконе. В одном аспекте N-ацетилтриптофанат натрия находится в количестве около 10,6 мг в 10 куб. см флаконе.

[0216] В определенных вариантах осуществления состав содержит от около 0,30% до 0,70% каприлата натрия в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав содержит около 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6% или 0,7% каприлата натрия в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав содержит около 0,6% каприлата натрия в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав содержит около 0,56% каприлата натрия в расчете на общую массу состава.

[0217] В определенных вариантах осуществления состав содержит около 0,53% каприлата натрия в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав содержит около 0,68% каприлата натрия в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав содержит около 0,71% каприлата натрия в расчете на общую массу состава.

[0218] В другом аспекте в данном документе предложен лиофилизированный состав, который содержит каприлат натрия в количестве от около 3 мг до около 35 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте каприлат натрия находится в количестве в количестве от около 4 мг до около 34 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте каприлат натрия

находится в количестве около 4,0 мг, около 8,0 мг, около 13,3 мг, около 16,0 мг или около 33,2 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте каприлат натрия находится в количестве около 13,3 мг в 50 куб. см флаконе.

[0219] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит около 0,04% соединения 1, около 42,29% альбумина человека, около 50,75% сахарозы и около 3,66% лимонной кислоты в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав дополнительно содержит около 1,79% хлорида натрия в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав дополнительно содержит около 0,91% N-ацетилтриптофаната натрия в расчете на общую массу состава. В определенных вариантах осуществления состав дополнительно содержит около 0,56% каприлата натрия в расчете на общую массу состава.

[0220] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит около 0,04% соединения 1, около 42,29% альбумина человека, около 50,75% сахарозы, около 3,66% лимонной кислоты, около 1,79% хлорида натрия, около 0,91% N-ацетилтриптофаната натрия и около 0,56% каприлата натрия в расчете на общую массу состава.

[0221] В одном варианте осуществления в данном документе предложен лиофилизированный состав, который содержит около 0,04% соединения 1, около 42,29% альбумина человека, около 50,75% сахарозы, около 3,66% лимонной кислоты, около 1,80% хлорида натрия, около 0,91% N-ацетилтриптофаната натрия и около 0,56% каприлата натрия в расчете на общую массу лиофилизированного состава.

[0222] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит около 0,08% соединения 1, около 40,13% альбумина человека, около 52,97% сахарозы, около 3,08% лимонной кислоты, около 1,7% хлорида натрия, около 0,86% N-ацетилтриптофаната натрия, около 0,53% каприлата натрия, около 0,36% муравьиной кислоты и около 0,28% уксусной кислоты в расчете на общую массу состава.

[0223] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит около 0,10% соединения 1, около 50,79% альбумина человека, около 20,32% сахарозы, около 20,32% маннита, около 3,90% лимонной кислоты, около 2,15% хлорида натрия, около 1,09% N-ацетилтриптофаната натрия, около 0,68% каприлата натрия, около 0,46% муравьиной кислоты и около 0,20% уксусной кислоты в расчете на общую массу состава.

[0224] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит около 0,11% соединения 1, около 53,51% альбумина человека, около 10,70% сахарозы, около 26,75% маннита, около 4,11% лимонной кислоты, около 2,27% хлорида натрия, около 1,15% N-ацетилтриптофаната натрия, около 0,71% каприлата натрия, около 0,48% муравьиной кислоты и около 0,21% уксусной кислоты в расчете на общую массу состава.

[0225] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав

содержит около 0,10% соединения 1, около 50,79% альбумина человека, около 20,32% трегалозы, около 20,32% маннита, около 3,90% лимонной кислоты, около 2,15% хлорида натрия, около 1,09% N-ацетилтриптофаната натрия, около 0,68% каприлата натрия, около 0,46% муравьиной кислоты и около 0,20% уксусной кислоты в расчете на общую массу состава.

[0226] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав содержит около 0,11% соединения 1, около 53,51% альбумина человека, около 10,70% трегалозы, около 26,75% маннита, около 4,11% лимонной кислоты, около 2,27% хлорида натрия, около 1,15% N-ацетилтриптофаната натрия, около 0,71% каприлата натрия, около 0,48% муравьиной кислоты и около 0,21% уксусной кислоты в расчете на общую массу состава.

[0227] В другом аспекте предложен лиофилизированный состав, который содержит соединение 1 в количестве от около 0,5 мг до около 3,5 мг, альбумин человека в количестве от около 500 мг до около 2500 мг, сахарозу в количестве от около 400 мг до около 3000 мг и лимонную кислоту в количестве от около 20 мг до около 200 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте лиофилизированный состав дополнительно содержит хлорид натрия в количестве от около 20 мг до около 125 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте лиофилизированный состав дополнительно содержит N-ацетилтриптофанат натрия в количестве от около 10 мг до около 35 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте лиофилизированный состав дополнительно содержит каприлат натрия в количестве от около 3 мг до около 35 мг в 50 куб. см флаконе.

[0228] В другом аспекте предложен лиофилизированный состав, который содержит соединение 1 в количестве от около 0,5 мг до около 1,5 мг, альбумин человека в количестве от около 600 мг до около 1200 мг, сахарозу в количестве от около 1000 мг до около 1200 мг и лимонную кислоту в количестве от около 50 мг до около 100 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте лиофилизированный состав дополнительно содержит хлорид натрия в количестве от около 20 мг до около 125 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте лиофилизированный состав дополнительно содержит N-ацетилтриптофанат натрия в количестве от около 10 мг до около 30 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте лиофилизированный состав дополнительно содержит каприлат натрия в количестве от около 4 мг до около 34 мг в 50 куб. см флаконе.

[0229] В другом аспекте предложен лиофилизированный состав, который содержит соединение 1 в количестве около 1 мг, альбумин человека в количестве около 1000 мг, сахарозу в количестве около 1200 мг и лимонную кислоту в количестве около 86,5 в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте лиофилизированный состав дополнительно содержит хлорид натрия в количестве около 42,4 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте лиофилизированный состав дополнительно содержит N-ацетилтриптофанат натрия в количестве около 25,8 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте лиофилизированный состав дополнительно содержит каприлат натрия в количестве около 13,3 мг в 50 куб. см флаконе.

[0230] В другом аспекте предложен лиофилизированный состав, который содержит соединение 1 в количестве около 5 мг, альбумин человека в количестве около 2500 мг, сахарозу в количестве около 3300 мг и лимонную кислоту в количестве около 192,1 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте лиофилизированный состав дополнительно содержит хлорид натрия в количестве около 105,9 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте лиофилизированный состав дополнительно содержит N-ацетилтриптофанат натрия в количестве около 53,6 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте лиофилизированный состав дополнительно содержит каприлат натрия в количестве около 33,2 мг в 50 куб. см флаконе. В одном аспекте лиофилизированный состав дополнительно содержит около 22,50 мг муравьиной кислоты и около 17,50 мг уксусной кислоты в 50 куб. см флаконе.

[0231] В другом аспекте предложен лиофилизированный состав, который содержит соединение 1 в количестве около 6 мг, альбумин человека в количестве около 3000 мг, трегалозу в количестве около 1200 мг, маннит в количестве около 1200 мг и лимонную кислоту в количестве около 230 мг в 100 куб. см флаконе. В одном аспекте лиофилизированный состав дополнительно содержит хлорид натрия в количестве около 127 мг в 100 куб. см флаконе. В одном аспекте лиофилизированный состав дополнительно содержит N-ацетилтриптофанат натрия в количестве около 64 мг в 100 куб. см флаконе. В одном аспекте лиофилизированный состав дополнительно содержит каприлат натрия в количестве около 40 мг в 100 куб. см флаконе. В одном аспекте лиофилизированный состав дополнительно содержит около 27 мг муравьиной кислоты и около 12 мг уксусной кислоты в 100 куб. см флаконе.

[0232] В одном аспекте в данном документе предложен состав в 50 куб. см флаконе, который состоит преимущественно из соединения 1 в количестве, которое обеспечивает от около 1 мг до около 1,1 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, около 1000 мг альбумина человека, около 1200 мг сахарозы и около 86,5 мг лимонной кислоты.

[0233] В одном варианте осуществления в данном документе предложен водный состав, содержащий соединение 1 в количестве около 50 мкг/мл, альбумин человека в количестве около 50 мг/мл, сахарозу в количестве около 60 мг/мл и лимонную кислоту в количестве около 22,5 мМ. В одном аспекте водный состав дополнительно содержит муравьиную кислоту в количестве около 0,41 мкг/мл. В одном аспекте водный состав дополнительно содержит N-ацетилтриптофанат в количестве около 4 мМ. В одном аспекте водный состав дополнительно содержит каприлат натрия в количестве около 4 мМ.

[0234] В определенных вариантах осуществления предложенные в данном документе составы представляют собой лиофилизированные составы. В определенных вариантах осуществления предложенные в данном документе составы представляют собой водные составы. В определенных вариантах осуществления предложенные в данном документе составы представляют собой восстановленные составы, полученные в фармацевтически приемлемом растворителе для получения фармацевтически

приемлемого раствора.

[0235] В определенных вариантах осуществления состав после восстановления имеет pH от около 4 до 5. В одном варианте осуществления состав после восстановления имеет pH около 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9 или 5.

[0236] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложен контейнер, содержащий предложенный в данном документе состав. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложен контейнер, содержащий предложенный в данном документе лиофилизированный состав. В одном аспекте контейнер представляет собой стеклянный флакон. В одном аспекте контейнер представляет собой 20 куб. см стеклянный флакон.

[0237] Предложенные в данном документе лиофилизированные составы соединения 1 можно вводить нуждающемуся в этом пациенту, используя стандартные терапевтические способы доставки соединения 1, включая, но не ограничиваясь этим, способы, описанные в данном документе. В одном варианте осуществления предложенные в данном документе лиофилизированные составы восстанавливают в фармацевтически приемлемом растворителе для получения фармацевтически приемлемого раствора, причем раствор вводят (например, путем внутривенной инъекции) пациенту.

[0238] Предложенный в данном документе лиофилизированный состав можно восстанавливать для парентерального введения пациенту, используя любой фармацевтически приемлемый разбавитель. Такие разбавители включают, но не ограничиваются этим, воду для инъекций.

[0239] Для составления лиофилизированного состава можно использовать любое количество разбавителя так, чтобы получить подходящий раствор для инъекций. Соответственно, количество разбавителя должно быть достаточным для растворения лиофилизированного состава. В одном варианте осуществления для составления лиофилизированного состава используют 4-6 мл разбавителя с получением конечной концентрации около 0,1-0,3 мг/мл, около 0,15 мг/мл или около 0,2 мг/мл соединения 1. В некоторых вариантах осуществления конечная концентрация соединения 1 в восстановленном растворе составляет около 0,2 мг/мл. В определенных вариантах осуществления в зависимости от необходимой дозы для восстановления можно использовать несколько флаконов.

[0240] Восстановленные растворы лиофилизированного состава можно хранить и использовать до около 24 часов, около 12 часов или около 8 часов. В некоторых вариантах осуществления раствор используют в течение 8 часа после получения. В некоторых вариантах осуществления раствор используют в течение 5 часа после получения. В некоторых вариантах осуществления раствор используют в течение 1 часа после получения.

Процесс получения составов

[0241] Составы, содержащие альбумин человека, можно получать любыми

способами, известными в данной области техники и описанными в данном документе, но все способы включают этап объединения активного ингредиента с фармацевтически приемлемым эксципиентом, который составляет один или более необходимых ингредиентов (таких как объемообразующий агент и/или буфер).

[0242] В одном аспекте предложенные в данном документе составы получают путем добавления смеси сахарозы и 20% альбумина человека в цитратный буфер в воде с получением раствора сахарозы/альбумина человека и добавления раствора соединения 1 в муравьиной кислоте в раствор сахарозы/альбумина человека с получением лекарственного раствора. В одном аспекте лекарственный раствор фильтруют с получением профильтрованного раствора, а профильтрованный раствор лиофилизируют с получением лиофилизированного состава.

[0243] В одном аспекте способы получения предложенных в данном документе составов включают один или более из следующих этапов: (i) добавление смеси сахарозы и 20% альбумина человека в цитратный буфер в воде с получением раствора сахарозы/альбумина человека, (ii) смешивание раствора соединения 1 в муравьиной кислоте с раствором сахарозы/альбумина человека с получением суспензии, (iii) фильтрация суспензии с получением профильтрованного раствора и (iv) лиофилизация профильтрованного раствора в флаконе. Блок-схемы, иллюстрирующие типовые процессы, приведены на Фиг. 1, 20 и 22.

[0244] В одном аспекте предложенные в данном документе составы получают путем добавления смеси трегалозы, маннита и 20% альбумина человека в цитратный буфер в воде с получением раствора трегалозы/маннита/альбумина человека, добавления раствора соединения 1 в муравьиной кислоте в раствор трегалозы/маннита/альбумина человека с получением смеси и добавления в смесь уксусной кислоты с получением лекарственного раствора. В одном аспекте лекарственный раствор фильтруют с получением профильтрованного раствора, а профильтрованный раствор лиофилизируют с получением лиофилизированного состава.

[0245] В одном аспекте способы получения предложенных в данном документе составов включают один или более из следующих этапов: (i) добавление смеси трегалозы, маннита и 20% альбумина человека в цитратный буфер в воде с получением раствора трегалозы/маннита/альбумина человека, (ii) добавление раствора соединения 1 в муравьиной кислоте в раствор трегалозы/маннита/альбумина человека с получением смеси, (iii) добавление в смесь уксусной кислоты с получением лекарственного раствора и (iv) лиофилизация профильтрованного раствора в флаконе. Блок-схема, иллюстрирующая типовой процесс, приведена на Фиг. 24.

[0246] В одном варианте осуществления после лиофилизации флакон герметично закрывают в атмосфере азота.

[0247] В одном аспекте процесс лиофилизации включает три стадии: замораживание, первичную сушку и вторичную сушку. Жидкий состав превращается в лиофилизированный порошок, проходя полное отвердевание на стадии замораживания,

сублимацию льда и растворителей во время первичной сушки и десорбцию остаточных влаги и растворителей во время вторично сушки. Температуру полки и давление в камере во время первичной сушки и вторичной сушки регулируют, чтобы получить необходимое качество готового лекарственного продукта. В одном аспекте процесса внешний вид и структуру лепешки оценивают путем визуального осмотра.

Наборы

[0248] Также предложены фармацевтические упаковки или наборы, которые содержат предложенные в данном документе фармацевтические композиции или дозированные формы. Типовые наборы содержат уведомление в форме, предписанной государственным органом, регулирующим производство, применение или продажу фармацевтических продуктов, которое отражает одобрение органом производства, применения или продажи для введения человеку.

Способы применения и составы соединения 1 для применения в таких способах

[0249] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения или предотвращения рака, который включает введение пациенту состава соединения 1, предложенного в данном документе. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в таком способе лечения или предотвращения рака.

[0250] В другом варианте осуществления в данном документе предложен способ контролирования рака, который включает введение пациенту состава соединения 1, предложенного в данном документе. В данном документе предложено соединение 1 для применения в таком способе контролирования рака.

[0251] В одном варианте осуществления предложенные в данном документе способы включают введение состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0252] В одном варианте осуществления предложенные в данном документе способы включают введение состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0253] В данном документе также предложены способы лечения пациентов, которые ранее проходили лечение рака но являются невосприимчивыми к терапии рака, а также тех, которые ранее не проходили лечение. Также включены способы лечения пациентов независимо от возраста пациента, хотя в определенных возрастных группах некоторые заболевания или расстройства являются более распространенными.

Дополнительно включены способы лечения пациентов, прошедших хирургическую операцию в попытке лечение рассматриваемого заболевания, а также тех, которые операцию не проходили. Поскольку пациенты с раком имеют разнообразные клинические проявления и различные клинические результаты, то лечение, обеспечиваемое пациенту, может варьироваться в зависимости от его/ее прогноза. Специалисты в данной области техники могут легко, без ненужных экспериментов, определить конкретные вторичные агенты, типы хирургических операций и типы немедикаментозной стандартной терапии, которые можно эффективно применять для лечения отдельного пациента с раком.

[0254] В другом варианте осуществления в данном документе предложены способы улучшения статуса ракового пациента по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG), включающие введение пациенту эффективного количества состава соединения 1. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения для улучшения статуса ракового пациента по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG).

[0255] В одном варианте осуществления в данном документе предложены способы улучшения статуса ракового пациента по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG), включающие введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способах улучшения статуса ракового пациента по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG), включающих введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0256] В одном варианте осуществления в данном документе предложены способы улучшения статуса ракового пациента по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG), включающие введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способах улучшения статуса ракового пациента по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG), включающих введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или

более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0257] В одном варианте осуществления в данном документе предложены способы ингибирования прогрессирования заболевания, ингибирования роста опухоли, уменьшения первичной опухоли, облегчения симптомов, связанных с опухолью, ингибирования факторов, секретируемых опухолью, задержки появления первичных или вторичных опухолей, замедления развития первичных или вторичных опухолей, снижения вероятности возникновения первичных или вторичных опухолей, замедления или снижения тяжести вторичных эффектов заболевания, прекращения роста опухоли и регрессии опухолей, увеличения времени до прогрессирования, увеличения выживаемости без прогрессирования, увеличения общей выживаемости у ракового пациента, или одного или более из них, включающие введение пациенту эффективного количества состава соединения 1. В данном документе предложено соединение 1 для применения во всех таких способах у ракового пациента, или одном или более из них, включающих введение пациенту эффективного количества состава соединения 1.

[0258] В одном варианте осуществления в данном документе предложены способы ингибирования прогрессирования заболевания, ингибирования роста опухоли, уменьшения первичной опухоли, облегчения симптомов, связанных с опухолью, ингибирования факторов, секретируемых опухолью, задержки появления первичных или вторичных опухолей, замедления развития первичных или вторичных опухолей, снижения вероятности возникновения первичных или вторичных опухолей, замедления или снижения тяжести вторичных эффектов заболевания, прекращения роста опухоли и регрессии опухолей, увеличения времени до прогрессирования, увеличения выживаемости без прогрессирования, увеличения общей выживаемости у ракового пациента, или одного или более из них, включающие введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложено соединение 1 для применения во всех таких способах у ракового пациента, или одном или более из них, включающих введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0259] В одном варианте осуществления в данном документе предложены способы ингибирования прогрессирования заболевания, ингибирования роста опухоли, уменьшения первичной опухоли, облегчения симптомов, связанных с опухолью, ингибирования факторов, секретируемых опухолью, задержки появления первичных или вторичных опухолей, замедления развития первичных или вторичных опухолей, снижения вероятности возникновения первичных или вторичных опухолей, замедления или снижения тяжести вторичных эффектов заболевания, прекращения роста опухоли и регрессии опухолей, увеличения времени до прогрессирования, увеличения выживаемости без прогрессирования, увеличения общей выживаемости у ракового пациента, или одного или более из них, включающие введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложено соединение 1 для применения во всех таких способах у ракового пациента, или одном или более из них, включающих введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0260] В определенных вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль или гематологический рак. В определенных вариантах осуществления рак является независимым от интерлейкина-3 (IL-3). В определенных вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль. В определенных вариантах осуществления солидная опухоль является метастатической. В определенных вариантах осуществления солидная опухоль является резистентной к лекарственным препаратам.

[0261] В определенных вариантах осуществления рак относится к заболеванию кожных тканей, органов, крови и сосудов. В определенных вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль, включая, но не ограничиваясь этим, рак мочевого пузыря, кости, крови, головного мозга, молочной железы, шейки матки, грудной клетки, толстой кишки, эндометрия, пищевода, глаза, головы, почки, печени, лимфатических узлов, легкого, рта, шеи, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, прямой кишки, желудка, яичек, горла и матки. Конкретные раковые заболевания включают, но не ограничиваются этим, распространенное злокачественное образование, амилоидоз, нейробластому, менингиому, гемангиоперицитому, множественные метастазы в головной мозг, мультиформную глиобластому, глиобластому, глиому ствола головного мозга, злокачественную опухоль головного мозга с неблагоприятным прогнозом, злокачественную глиому, рецидивирующую злокачественную глиому, анапластическую астроцитому, анапластическую олигодендроглиому, нейроэндокринную опухоль, аденокарциному прямой кишки, колоректальный рак, включая стадию 3 и стадию 4,

неоперабельную колоректальную карциному, метастатическую гепатоцеллюлярную карциному, саркому Капоши, кариотипный острый миелобластный лейкоз, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лифому, кожную Т-клеточную лимфому, кожную В-клеточную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому, низкодифференцированную фолликулярную лимфому, злокачественную меланому, злокачественную мезотелиому, синдром мезотелиомы со злокачественным плевральным выпотом, перитонеальную карциному, папиллярную серозную карциному, гинекологическую саркому, саркому мягкой ткани, склеродермию, кожный васкулит, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, лейомиосаркому, прогрессирующую оссифицирующую фибродисплазию, гормональный рефрактерный рак предстательной железы, резецированную саркому мягкой ткани с высокой степенью риска, неоперабельную гепатоцеллюлярную карциному, макроглобулинемию Вальденстрема, вялотекущую миелому, невыраженную миелому, рак фаллопиевой трубы, андроген-независимый рак предстательной железы, андроген-зависимый неметастатический рак предстательной железы IV степени, гормон-нечувствительный рак предстательной железы, нечувствительный к химиотерапии рак предстательной железы, карциному, включая папиллярную карциному щитовидной железы, фолликулярную карциному щитовидной железы и медуллярную карциному щитовидной железы, и лейомиому.

[0262] В определенных вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль, включая, но не ограничиваясь этим, рак кожи, центральной нервной системы, мягкой ткани, слюнной железы, яичника, почки, легкого, кости, желудка, эндометрия, поджелудочной железы, мочевыводящих путей, щитовидной железы, верхних отделов желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей, молочной железы, толстого кишечника, пищевода, предстательной железы, печени, ганглия и злокачественную плевральную мезотелиому.

[0263] В определенных вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой гепатоцеллюлярную карциному, рак предстательной железы, рак яичника или глиобластому.

[0264] В определенных вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак желудочно-кишечного тракта, рак легкого, нейроэндокринную опухоль (НЭО) или почечно-клеточную карциному (ПКК).

[0265] В определенных вариантах осуществления рак представляет собой гематологический рак. В определенных вариантах осуществления гематологический рак является метастатическим. В определенных вариантах осуществления гематологический рак проявляет лекарственную резистентность к по меньшей мере одной противораковой терапии. В определенных вариантах осуществления гематологический рак является рецидивирующим или рефрактерным в отношении по меньшей мере одной противораковой терапии.

[0266] В одном варианте осуществления гематологический рак представляет собой

множественную миелому (ММ). В одном варианте осуществления гематологический рак представляет собой рецидивирующую/рефрактерную (Р/Р) ММ. В одном варианте осуществления у пациента, имеющего Р/Р ММ, нарушена почечная функция.

[0267] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения строгой полной ремиссии (сПР) у пациента с ММ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения строгой полной ремиссии (сПР) у пациента с ММ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1.

[0268] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения строгой полной ремиссии (сПР) у пациента с ММ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения строгой полной ремиссии (сПР) у пациента с ММ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0269] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения строгой полной ремиссии (сПР) у пациента с ММ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения строгой полной ремиссии (сПР) у пациента с ММ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0270] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения полной ремиссии (ПР) у пациента с ММ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1. В данном документе предложен состав

соединения 1 для применения в способе достижения полной ремиссии (ПР) у пациента с ММ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1.

[0271] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения полной ремиссии (ПР) у пациента с ММ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения полной ремиссии (ПР) у пациента с ММ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0272] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения полной ремиссии (ПР) у пациента с ММ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения полной ремиссии (ПР) у пациента с ММ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0273] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения очень хорошего частичного ответа (ОХЧО) у пациента с ММ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения очень хорошего частичного ответа (ОХЧО) у пациента с ММ.

[0274] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения очень хорошего частичного ответа (ОХЧО) у пациента с ММ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET,

ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения очень хорошего частичного ответа (ОХЧО) у пациента с ММ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0275] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения очень хорошего частичного ответа (ОХЧО) у пациента с ММ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения очень хорошего частичного ответа (ОХЧО) у пациента с ММ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0276] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения частичного ответа (ЧО) у пациента с ММ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения частичного ответа (ЧО) у пациента с ММ.

[0277] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения частичного ответа (ЧО) у пациента с ММ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения частичного ответа (ЧО) у пациента с ММ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET,

ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0278] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения частичного ответа (ЧО) у пациента с ММ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения частичного ответа (ЧО) у пациента с ММ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0279] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения стабильного заболевания (СЗ) у пациента с ММ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения стабильного заболевания у пациента с ММ.

[0280] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения стабильного заболевания (СЗ) у пациента с ММ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения стабильного заболевания (СЗ) у пациента с ММ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0281] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения стабильного заболевания (СЗ) у пациента с ММ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и

ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения стабильного заболевания (СЗ) у пациента с ММ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0282] В одном варианте осуществления гематологический рак представляет собой острый миелогенный лейкоз (ОМЛ). В одном варианте осуществления гематологический рак представляет собой острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ). В одном варианте осуществления гематологический рак представляет собой Т-клеточный лейкоз взрослых. В одном варианте осуществления гематологический рак представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ). В одном варианте осуществления гематологический рак представляет собой волосатоклеточный лейкоз. В определенных вариантах осуществления гематологический рак представляет собой миелодисплазию. В одном варианте осуществления гематологический рак представляет собой миелопролиферативное расстройство или миелопролиферативное новообразование (МПН). В одном варианте осуществления гематологический рак представляет собой хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ). В одном варианте осуществления гематологический рак представляет собой миелодиспластический синдром (МДС). В одном варианте осуществления гематологический рак представляет собой лейкоз, вызванный лимфотропным вирусом человека типа 1 (HTLV-1). В определенных вариантах осуществления гематологический рак представляет собой мастоцитоз. В одном варианте осуществления гематологический рак представляет собой В-клеточный острый лимфобластный лейкоз. В определенных вариантах осуществления гематологический рак представляет собой ХЛЛ.

[0283] В одном варианте осуществления в данном документе предложены способы лечения, предотвращения, контролирования и/или облегчения рака, выбранного из диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ), иммунобластной В-клеточной лимфомы, мелкоклеточной лимфомы с нерассеченными ядрами, лейкоза/лимфомы, вызванных лимфотропным вирусом человека 1-го типа (HTLV-1), лимфомы Т-клеток взрослых, мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), ходжкинской лимфомы (ХЛ), неходжкинской лимфомы (НХЛ), СПИД-ассоциированной лимфомы, фолликулярной лимфомы, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы, Т-клеточной/В-крупноклеточной лимфомы из богатых гистиоцитами клеток, трансформированной лимфомы, первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы, лимфомы маргинальной зоны селезенки, трансформации Рихтера, нодальной лимфомы маргинальной зоны или ALK-положительной В-крупноклеточной лимфомы, включающие введение субъекту количества предложенного в данном документе соединения 1, эффективного для лечения, предотвращения и/или контролирования рака. Таким образом, в данном документе предложен состав соединения 1 для применения во всех указанных способах лечения,

предотвращения, контролирования и/или облегчения рака, причем рак выбран из диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ), иммунобластной В-клеточной лимфомы, мелкоклеточной лимфомы с нерассеченными ядрами, лейкоза/лимфомы, вызванных лимфотропным вирусом человека 1-го типа (HTLV-1), лимфомы Т-клеток взрослых, мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), ходжкинской лимфомы (ХЛ), неходжкинской лимфомы (НХЛ), СПИД-ассоциированной лимфомы, фолликулярной лимфомы, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы, Т-клеточной/В-крупноклеточной лимфомы из богатых гистиоцитами клеток, трансформированной лимфомы, первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы, лимфомы маргинальной зоны селезенки, трансформации Рихтера, нодальной лимфомы маргинальной зоны или ALK-положительной В-крупноклеточной лимфомы, у субъекта. В некоторых вариантах осуществления способы включают этап введения субъекту состава соединения 1, предложенного в данном документе, в комбинации со вторым активным агентом в количествах, эффективных для лечения, предотвращения и/или контролирования рака. В одном варианте осуществления гематологический рак представляет собой ХЛ. В одном варианте осуществления гематологический рак представляет собой НХЛ. В одном варианте осуществления гематологический рак представляет собой медленно растущую лимфому, включая, например, ДВКЛ, фолликулярную лимфому и лимфому маргинальной зоны.

[0284] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения полной ремиссии (ПР) у пациента с НХЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения полной ремиссии (ПР) у пациента с НХЛ.

[0285] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения полной ремиссии (ПР) у пациента с НХЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения полной ремиссии (ПР) у пациента с НХЛ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0286] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ

достижения полной ремиссии (ПР) у пациента с НХЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения полной ремиссии (ПР) у пациента с НХЛ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0287] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения частичной ремиссии (ЧР) у пациента с НХЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения частичной ремиссии (ЧР) у пациента с НХЛ.

[0288] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения частичной ремиссии (ЧР) у пациента с НХЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения частичной ремиссии (ЧР) у пациента с НХЛ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0289] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения частичной ремиссии (ЧР) у пациента с НХЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения частичной ремиссии (ЧР) у пациента с НХЛ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми

агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0290] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения стабильного заболевания (СЗ) у пациента с НХЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения стабильного заболевания (СЗ) у пациента с НХЛ.

[0291] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения стабильного заболевания (СЗ) у пациента с НХЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения стабильного заболевания (СЗ) у пациента с НХЛ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0292] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения стабильного заболевания (СЗ) у пациента с НХЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения стабильного заболевания (СЗ) у пациента с НХЛ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0293] В одном варианте осуществления в данном документе предложены способы лечения, предотвращения, контролирования и/или облегчения лейкоза путем введения субъекту терапевтически активного количества состава соединения 1. Таким образом, в данном документе предложен состав соединения 1 для применения в таких способах

лечения, контролирования и/или предотвращения лейкоза.

[0294] В определенных вариантах осуществления способы лечения, предотвращения, контролирования и/или облегчения острого миелоидного лейкоза у субъекта включают этап введения субъекту количества состава соединения 1, предложенного в данном документе, эффективного для лечения, предотвращения и/или контролирования острого миелоидного лейкоза. В некоторых вариантах осуществления способы включают этап введения субъекту состава соединения 1, предложенного в данном документе, в комбинации со вторым активным агентом в количествах, эффективных для лечения, предотвращения и/или контролирования острого миелоидного лейкоза.

[0295] В одном варианте осуществления лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). В одном варианте осуществления ОМЛ представляет собой рецидивирующий или рефрактерный ОМЛ. В одном варианте осуществления ОМЛ представляет собой впервые диагностированный ОМЛ. В другом варианте осуществления ОМЛ классифицирован по ФАБ как M0/1. В другом варианте осуществления ОМЛ классифицирован по ФАБ как M2. В другом варианте осуществления ОМЛ классифицирован по ФАБ как M3. В другом варианте осуществления ОМЛ классифицирован по ФАБ как M4. В другом варианте осуществления ОМЛ классифицирован по ФАБ как M5. В одном варианте осуществления ОМЛ представляет собой ОМЛ с по меньшей мере одной повторяющейся генетической аномалией (например, ОМЛ с транслокацией между хромосомами 8 и 21; ОМЛ с транслокацией или инверсией в хромосоме 16; ОМЛ с транслокацией между хромосомами 9 и 11; ОМЛ (M3) с транслокацией между хромосомами 15 и 17; ОМЛ с транслокацией между хромосомами 6 и 9; ОМЛ с транслокацией или инверсией в хромосоме 3); ОМЛ (мегакариобластный) с транслокацией между хромосомами 1 и 22; ОМЛ со связанными с миелодисплазией изменениями; ОМЛ, связанный с ранее проведенной химиотерапией или лучевой терапией (например, ОМЛ, связанный с алкилирующими агентами; или ОМЛ, связанный с ингибитором топоизомеразы II); ОМЛ, не категоризированный иным образом (например, ОМЛ, который не подпадает ни под одну из вышеперечисленных категорий, т. е. минимально дифференцированный ОМЛ (M0); ОМЛ с минимальным созреванием (M1); ОМЛ с созреванием (M2); острый миеломоноцитарный лейкоз (M4); острый моноцитарный лейкоз (M5); острый эритроидный лейкоз (M6); острый мегакариобластный лейкоз (M7); острый базофильный лейкоз; или острый панмиелоз с фиброзом); миелоидная саркома (также известная как гранулоцитарная саркома, хлорома или экстрамедуллярная миелобластома); или недифференцированные и острые бифенотипические лейкозы (также известные как острые лейкозы смешанного фенотипа). В одном варианте осуществления ОМЛ характеризуется наличием мутантной аллели IDH2. В одном аспекте этого варианта осуществления мутантная аллель IDH2 имеет мутацию R140X. В другом аспекте этого варианта осуществления мутация R140X представляет собой мутацию R140Q. В другом аспекте этого варианта осуществления

мутация R140X представляет собой мутацию R140W. В другом аспекте этого варианта осуществления мутация R140X представляет собой мутацию R140L. В другом аспекте этого варианта осуществления мутантная аллель IDH2 имеет мутацию R172X. В другом аспекте этого варианта осуществления мутация R172X представляет собой мутацию R172K. В другом аспекте этого варианта осуществления мутация R172X представляет собой мутацию R172G.

[0296] В одном варианте осуществления ОМЛ представляет собой рецидивирующий ОМЛ после аллогенной ТГСК. В одном варианте осуществления ОМЛ представляет собой второй или более поздний рецидивирующий ОМЛ. В одном варианте осуществления ОМЛ является рефрактерным относительно начального индукционного или повторного индукционного лечения. В определенных вариантах осуществления ОМЛ является рефрактерным относительно по меньшей мере одной индукционной/повторной индукционной или консолидационной терапии. В одном варианте осуществления ОМЛ является рефрактерным относительно или рецидивирующим после гипометилирующего агента (ГМА). В контексте данного документа неэффективность ГМА определяется как первичное прогрессирование или отсутствие клинической пользы после минимум 6 циклов или неспособность переносить ГМА вследствие токсичности. В одном варианте осуществления ОМЛ рецидивирует в течение 1 года после начального лечения (за исключением ОМЛ с благоприятным статусом риска).

[0297] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения состояния морфологического отсутствия лейкоза у пациента с ОМЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения состояния морфологического отсутствия лейкоза у пациента с ОМЛ.

[0298] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения состояния морфологического отсутствия лейкоза у пациента с ОМЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения состояния морфологического отсутствия лейкоза у пациента с ОМЛ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0299] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения состояния морфологического отсутствия лейкоза у пациента с ОМЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения состояния морфологического отсутствия лейкоза у пациента с ОМЛ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0300] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения морфологически полной ремиссии у пациента с ОМЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения морфологически полной ремиссии у пациента с ОМЛ.

[0301] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения морфологически полной ремиссии у пациента с ОМЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения морфологически полной ремиссии у пациента с ОМЛ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0302] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения морфологически полной ремиссии у пациента с ОМЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в

способе достижения морфологически полной ремиссии у пациента с ОМЛ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0303] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения цитогенетически полной ремиссии (ПРц) у пациента с ОМЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения цитогенетически полной ремиссии (ПРц) у пациента с ОМЛ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1.

[0304] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения цитогенетически полной ремиссии (ПРц) у пациента с ОМЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения цитогенетически полной ремиссии (ПРц) у пациента с ОМЛ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0305] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения цитогенетически полной ремиссии (ПРц) у пациента с ОМЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения цитогенетически полной ремиссии (ПРц) у пациента с ОМЛ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0306] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения молекулярной полной ремиссии (ПРм) у пациента с ОМЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения молекулярной полной ремиссии (ПРм) у пациента с ОМЛ.

[0307] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения молекулярной полной ремиссии (ПРм) у пациента с ОМЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения молекулярной полной ремиссии (ПРм) у пациента с ОМЛ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0308] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения молекулярной полной ремиссии (ПРм) у пациента с ОМЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения молекулярной полной ремиссии (ПРм) у пациента с ОМЛ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0309] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения морфологически полной ремиссии с неполным восстановлением крови (ПРн) у пациента с ОМЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения морфологически полной ремиссии с неполным восстановлением крови (ПРн) у пациента с ОМЛ.

[0310] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ

достижения морфологически полной ремиссии с неполным восстановлением крови (ПРн) у пациента с ОМЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения морфологически полной ремиссии с неполным восстановлением крови (ПРн) у пациента с ОМЛ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0311] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения морфологически полной ремиссии с неполным восстановлением крови (ПРн) у пациента с ОМЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения морфологически полной ремиссии с неполным восстановлением крови (ПРн) у пациента с ОМЛ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0312] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения частичной ремиссии (ЧР) у пациента с ОМЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения частичной ремиссии (ЧР) у пациента с ОМЛ.

[0313] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения частичной ремиссии (ЧР) у пациента с ОМЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1,

ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения частичной ремиссии (ЧР) у пациента с ОМЛ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0314] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения частичной ремиссии (ЧР) у пациента с ОМЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения частичной ремиссии (ЧР) у пациента с ОМЛ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0315] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения полной ремиссии (ПР) у пациента с ОМЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения полной ремиссии (ПР) у пациента с ОМЛ.

[0316] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения полной ремиссии (ПР) у пациента с ОМЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения полной ремиссии (ПР) у пациента с ОМЛ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов

топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0317] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения полной ремиссии (ПР) у пациента с ОМЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения полной ремиссии (ПР) у пациента с ОМЛ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0318] В некоторых вариантах осуществления предложенные в данном документе способы включают лечение, предотвращение и/или контролирование острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ) у субъекта. Способы включают этап введения субъекту количества состава соединения 1, предложенного в данном документе, эффективного для лечения, предотвращения и/или контролирования ОЛЛ. В некоторых вариантах осуществления способы включают этап введения субъекту состава соединения 1, предложенного в данном документе, в комбинации со вторым активным агентом в количествах, эффективных для лечения, предотвращения и/или контролирования ОЛЛ.

[0319] В некоторых вариантах осуществления ОЛЛ включает лейкоз, который происходит из бластных клеток костного мозга (В-клеток), тимуса (Т-клеток) и лимфатических узлов. ОЛЛ можно категоризировать в соответствии с французско-американско-британской (ФАБ) схемой морфологической классификации как L1 - зрелые лимфобласты (Т-клетки или пре-В-клетки), L2 - незрелые и плеоморфные (различной формы) лимфобласты (Т-клетки или пре-В-клетки) и L3 - лимфобласты (В-клетки; клетки Беркитта). В одном варианте осуществления ОЛЛ возникает в бластных клетках костного мозга (В-клетках). В одном варианте осуществления ОЛЛ возникает в тимусе (Т-клетках). В одном варианте осуществления ОЛЛ возникает в лимфатических узлах. В одном варианте осуществления ОЛЛ представляет собой тип L1, характеризующийся зрелыми лимфобластами (Т-клетками или пре-В-клетками). В одном варианте осуществления ОЛЛ представляет собой типL2, характеризующийся незрелыми и плеоморфными (различной формы) лимфобластами (Т-клетками или пре-В-клетками). В одном варианте осуществления ОЛЛ представляет собой тип L3, характеризующийся лимфобластами (В-клетками; клетками Беркитта). В определенных вариантах осуществления ОЛЛ представляет собой Т-клеточный лейкоз. В одном варианте осуществления Т-клеточный лейкоз представляет собой периферический Т-клеточный лейкоз. В другом варианте осуществления Т-клеточный лейкоз представляет собой Т-клеточный лимфобластный лейкоз. В другом варианте осуществления Т-клеточный лейкоз представляет собой

кожный Т-клеточный лейкоз. В другом варианте осуществления Т-клеточный лейкоз представляет собой Т-клеточный лейкоз взрослых. В определенных вариантах осуществления способы лечения, предотвращения, контролирования и/или облегчения ОЛЛ у субъекта включают этап введения субъекту количества состава соединения 1, предложенного в данном документе, эффективного для лечения, предотвращения и/или контролирования ОЛЛ. В некоторых вариантах осуществления способы включают этап введения субъекту состава соединения 1, предложенного в данном документе, в комбинации со вторым активным агентом в количествах, эффективных для лечения, предотвращения и/или контролирования ОЛЛ.

[0320] В некоторых вариантах осуществления предложенные в данном документе способы включают лечение, предотвращение и/или контролирование хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ) у субъекта. Способы включают этап введения субъекту количества состава соединения 1, предложенного в данном документе, эффективного для лечения, предотвращения и/или контролирования ХМЛ. В некоторых вариантах осуществления способы включают этап введения субъекту состава соединения 1, предложенного в данном документе, в комбинации со вторым активным агентом в количествах, эффективных для лечения, предотвращения и/или контролирования ХМЛ.

[0321] В некоторых вариантах осуществления предложенные в данном документе способы включают лечение, предотвращение и/или контролирование хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) у субъекта. Способы включают этап введения субъекту количества состава соединения 1, предложенного в данном документе, эффективного для лечения, предотвращения и/или контролирования хронического лимфоцитарного лейкоза. В некоторых вариантах осуществления способы включают этап введения субъекту состава соединения 1, предложенного в данном документе, в комбинации со вторым активным агентом в количествах, эффективных для лечения, предотвращения и/или контролирования ХЛЛ.

[0322] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения полной ремиссии (ПР) у пациента с ХЛЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения полной ремиссии (ПР) у пациента с ХЛЛ.

[0323] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения полной ремиссии (ПР) у пациента с ХЛЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения полной ремиссии (ПР) у пациента с ХЛЛ, включающем введение

пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0324] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения полной ремиссии (ПР) у пациента с ХЛЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения полной ремиссии (ПР) у пациента с ХЛЛ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0325] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения частичной ремиссии (ЧР) у пациента с ХЛЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения частичной ремиссии (ЧР) у пациента с ХЛЛ.

[0326] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения частичной ремиссии (ЧР) у пациента с ХЛЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения частичной ремиссии (ЧР) у пациента с ХЛЛ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0327] В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения частичной ремиссии (ЧР) у пациента с ХЛЛ, включающем введение

пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0328] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения стабильного заболевания (СЗ) у пациента с ХЛЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1. В данном документе предложено соединение 1 для применения в способе достижения стабильного заболевания (СЗ) у пациента с ХЛЛ.

[0329] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения стабильного заболевания (СЗ) у пациента с ХЛЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения стабильного заболевания (СЗ) у пациента с ХЛЛ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0330] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения стабильного заболевания (СЗ) у пациента с ХЛЛ, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения стабильного заболевания (СЗ) у пациента с ХЛЛ, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0331] В одном варианте осуществления в данном документе предложены способы лечения, предотвращения, контролирования и/или облегчения миелодиспластического

синдрома (МДС) путем введения субъекту терапевтически активного количества состава соединения 1. В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения МДС. Таким образом, в данном документе предложен состав соединения 1 для применения в таких способах лечения, контролирования и/или предотвращения МДС. В одном варианте осуществления МДС представляет собой рецидивирующий, резистентный или рефрактерный МДС. В одном варианте осуществления МДС представляет собой рефрактерную анемию (РА); РА с кольцевидными сидеробластами (РАКС); РА с избытком бластных клеток (РАИБК); рефрактерную цитопению с мультилинейной дисплазией (РЦМД), рефрактерную цитопению с однолинейной дисплазией (РЦОД); не поддающийся классификации миелодиспластический синдром (МДС-НК), миелодиспластический синдром, связанный с изолированной хромосомной аномалией del(5q), связанные с терапией миелоидные новообразования и хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ). В некоторых вариантах осуществления МДС представляет собой МДС с очень низким риском, низким риском, промежуточным риском, высоким риском или очень высоким риском. В одном варианте осуществления МДС представляет собой МДС с очень низким риском. В одном варианте осуществления МДС представляет собой МДС с низким риском. В одном варианте осуществления МДС представляет собой МДС с промежуточным риском. В одном варианте осуществления МДС представляет собой МДС с высоким риском. В одном варианте осуществления МДС представляет собой МДС с очень высоким риском. В одном варианте осуществления МДС представляет собой рецидивирующий или рефрактерный МДС с высоким риском. В одном варианте осуществления МДС имеет оценку > 3,5 балла по Пересмотренной международной шкале оценки прогноза (IPSS-R) (например, промежуточный риск по IPSS-R (в комбинации с более чем 10% бластных клеток костного мозга или высоким или очень высоким цитогенетическим риском по IPSS-R), высокий риск по IPSS-R и очень высокий риск по IPSS-R]. В одном варианте осуществления МДС не подлежит лечению другими общепринятыми вариантами терапии (например, трансплантация или гипометилирующий агент). В некоторых вариантах осуществления МДС представляет собой первичный или de novo МДС. В других вариантах осуществления МДС представляет собой вторичный МДС. В одном варианте осуществления МДС является рефрактерным относительно начального индукционного или повторного индукционного лечения. В определенных вариантах осуществления МДС является рефрактерным относительно по меньшей мере одной индукционной/повторной индукционной или консолидационной терапии.

[0332] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения полной ремиссии (ПР) у пациента с МДС, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения полной ремиссии (ПР) у пациента с МДС.

[0333] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ

достижения полной ремиссии (ПР) у пациента с МДС, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения полной ремиссии (ПР) у пациента с МДС, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0334] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения полной ремиссии (ПР) у пациента с МДС, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения полной ремиссии (ПР) у пациента с МДС, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0335] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения полной ремиссии костного мозга (кмПР) у пациента с МДС, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения полной ремиссии костного мозга (кмПР) у пациента с МДС.

[0336] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения полной ремиссии костного мозга (кмПР) у пациента с МДС, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения полной ремиссии костного мозга (кмПР) у

пациента с МДС, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0337] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения полной ремиссии костного мозга (кмПР) у пациента с МДС, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения полной ремиссии костного мозга (кмПР) у пациента с МДС, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0338] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения частичной ремиссии (ЧР) у пациента с МДС, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения частичной ремиссии (ЧР) у пациента с МДС.

[0339] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ достижения частичной ремиссии (ЧР) у пациента с МДС, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения частичной ремиссии (ЧР) у пациента с МДС, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0340] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ

достижения частичной ремиссии (ЧР) у пациента с МДС, включающий введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способе достижения частичной ремиссии (ЧР) у пациента с МДС, включающем введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0341] В одном варианте осуществления в данном документе предложены способы увеличения общей выживаемости, увеличения выживаемости без рецидива, увеличения выживаемости без прогрессирования, увеличения бессобытийной выживаемости, увеличения длительности ремиссии, увеличения длительности ответа или увеличения времени до трансформации в ОМЛ у пациента с МДС, включающие введение пациенту эффективного количества состава соединения 1. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способах увеличения общей выживаемости, увеличения выживаемости без рецидива, увеличения выживаемости без прогрессирования, увеличения бессобытийной выживаемости, увеличения длительности ремиссии, увеличения длительности ответа или увеличения времени до трансформации в ОМЛ у пациента с МДС.

[0342] В одном варианте осуществления в данном документе предложены способы увеличения общей выживаемости, увеличения выживаемости без рецидива, увеличения выживаемости без прогрессирования, увеличения бессобытийной выживаемости, увеличения длительности ремиссии, увеличения длительности ответа или увеличения времени до трансформации в ОМЛ у пациента с МДС, включающие введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способах увеличения общей выживаемости, увеличения выживаемости без рецидива, увеличения выживаемости без прогрессирования, увеличения бессобытийной выживаемости, увеличения длительности ремиссии, увеличения длительности ответа или увеличения времени до трансформации в ОМЛ у пациента с МДС, включающих введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из агонистов глюкокортикоидных рецепторов, антагонистов рецепторов IL-1β, блокаторов интерлейкина-1β, ингибиторов JAK,

ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0343] В одном варианте осуществления в данном документе предложены способы увеличения общей выживаемости, увеличения выживаемости без рецидива, увеличения выживаемости без прогрессирования, увеличения бессобытийной выживаемости, увеличения длительности ремиссии, увеличения длительности ответа или увеличения времени до трансформации в ОМЛ у пациента с МДС, включающие введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK. В данном документе предложен состав соединения 1 для применения в способах увеличения общей выживаемости, увеличения выживаемости без рецидива, увеличения выживаемости без прогрессирования, увеличения бессобытийной выживаемости, увеличения длительности ремиссии, увеличения длительности ответа или увеличения времени до трансформации в ОМЛ у пациента с МДС, включающих введение пациенту эффективного количества состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0344] В некоторых вариантах осуществления предложенные в данном документе способы включают лечение, предотвращение и/или контролирование миелопролиферативного новообразования. В одном варианте осуществления миелопролиферативное новообразование представляет собой истинную полицитемию, первичную или эссенциальную тромбоцитемию, миелофиброз, хронический миелогенный лейкоз, хронический нейтрофильный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз или гиперэозинофильный синдром. В одном варианте осуществления миелопролиферативное новообразование представляет собой истинную полицитемию, первичную или эссенциальную тромбоцитемию, первичный или идиопатический миелофиброз, вторичный миелофиброз, миелофиброз вследствие истинной полицитемии, миелофиброз вследствие эссенциальной тромбоцитемии, хронический миелогенный лейкоз, хронический нейтрофильный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз или гиперэозинофильный синдром. В одном варианте осуществления миелопролиферативное новообразование представляет собой истинную полицитемию. В одном варианте осуществления миелопролиферативное новообразование представляет собой первичную или эссенциальную тромбоцитемию. В одном варианте осуществления миелопролиферативное новообразование представляет собой миелофиброз. В одном варианте осуществления миелопролиферативное новообразование представляет собой

первичный или идиопатический миелофиброз. В одном варианте осуществления миелопролиферативное новообразование представляет собой вторичный миелофиброз. В одном варианте осуществления миелопролиферативное новообразование представляет собой миелофиброз вследствие истинной полицитемии. В одном варианте осуществления миелопролиферативное новообразование представляет собой миелофиброз вследствие эссенциальной тромбоцитемии. В одном варианте осуществления миелопролиферативное новообразование представляет собой хронический миелогенный лейкоз. В одном варианте осуществления миелопролиферативное новообразование представляет собой хронический нейтрофильный лейкоз. В одном варианте осуществления миелопролиферативное новообразование представляет собой ювенильный миеломоноцитарный лейкоз. В одном варианте осуществления миелопролиферативное новообразование представляет собой хронический эозинофильный лейкоз. В одном варианте осуществления миелопролиферативное новообразование представляет собой гиперэозинофильный синдром. В определенных вариантах осуществления миелопролиферативное новообразование является независимым от интерлейкина-3 (IL-3). В некоторых вариантах осуществления миелопролиферативное новообразование характеризуется наличием мутации JAK, например, мутации V617, такой как V617F.

[0345] В определенных вариантах осуществления способы лечения, предотвращения, контролирования и/или облегчения миелопролиферативного новообразования у субъекта включают этап введения субъекту количества состава соединения 1, предложенного в данном документе, эффективного для лечения, предотвращения и/или контролирования миелопролиферативного новообразования. В некоторых вариантах осуществления способы включают этап введения субъекту состава соединения 1, предложенного в данном документе, в комбинации со вторым активным агентом в количествах, эффективных для лечения, предотвращения и/или контролирования миелопролиферативного новообразования.

[0346] В одном варианте осуществления предложенные в данном документе способы лечения, предотвращения и/или контролирования рака включают внутривенное введение состава соединения 1. В одном варианте осуществления состав соединения 1 растворяют в воде для образования водного раствора для внутривенного введения в предложенных в данном документе способах лечения, предотвращения и/или контролирования рака.

[0347] В некоторых вариантах осуществления способы включают этап введения субъекту состава соединения 1, предложенного в данном документе, в комбинации со вторым активным агентом в количествах, эффективных для лечения, предотвращения и/или контролирования рака.

[0348] В определенных вариантах осуществления в данном документе предложены способы лечения, предотвращения и/или контролирования рака у пациентов с нарушением почечной функции. В определенных вариантах осуществления в данном документе предложены способы обеспечения соответствующих корректировок доз для

пациентов с нарушением почечной функции вследствие, без ограничения, заболевания, старения или других факторов.

[0349] В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от около 0,005 до около 20 мг в сутки, от около 0,05 до 20 мг в сутки, от около 0,01 до около 10 мг в сутки, от около 0,01 до около 7 мг в сутки, от около 0,01 до около 5 мг в сутки, от около 0,01 до около 3 мг в сутки, от около 0,05 до около 10 мг в сутки, от около 0,05 до около 7 мг в сутки, от около 0,05 до около 5 мг в сутки, от около 0,05 до около 3 мг в сутки, от около 0,1 до около 15 мг в сутки, от около 0,1 до около 10 мг в сутки, от около 0,1 до около 7 мг в сутки, от около 0,1 до около 5 мг в сутки, от около 0,1 до около 3 мг в сутки, от около 0,5 до около 10 мг в сутки, от около 0,05 до около 5 мг в сутки, от около 0,5 до около 3 мг в сутки, от около 0,5 до около 2 мг в сутки, от около 0,3 до около 10 мг в сутки, от около 0,3 до около 8,5 мг в сутки, от около 0,3 до около 8,1 мг в сутки, от около 0,6 до около 10 мг в сутки или от около 0,6 до около 5 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от около 0,005 до около 20 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от около 0,05 до около 20 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от около 0,01 до около 10 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от около 0,01 до около 7 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от около 0,01 до около 5 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от около 0,01 до около 3 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от около 0,05 до около 10 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от около 0,05 до около 7 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от около 0,05 до около 5 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от около 0,05 до около 3 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от около 0,1 до около 15 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от около 0,1 до около 10 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от около 0,1 до около 7 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество

соединения 1 составляет от около 0,1 до около 5 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от около 0,1 до около 3 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от около 0,5 до около 10 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от около 0,5 до около 5 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от около 0,5 до около 3 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от около 0,5 до около 2 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от около 0,3 до около 10 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от около 0,3 до около 8,5 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от около 0,3 до около 8,1 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от около 0,6 до около 10 мг в сутки или от около 0,6 до около 5 мг в сутки.

[0350] В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет около 0,1, около 0,2, около 0,5, около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9 или около 10 мг в сутки. В некоторых таких вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет около 0,5, около 0,6, около 0,75, около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6 или около 7 мг в сутки. В некоторых таких вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет около 0,6, около 1,2, около 1,8, около 2,4, около 3, около 3,6 мг или около 4,5 мг в сутки. В некоторых таких вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет около 0,6, около 1,2, около 1,8, около 2,4 или около 3,6 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет около 0,1 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет около 0,2 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет около 0,5 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет около 1 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет около 2 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет около 3 мг в сутки. В

определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет около 4 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет около 4,5 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет около 5 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет около 6 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет около 7 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет около 8 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет около 9 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет около 10 мг в сутки.

[0351] В одном варианте осуществления рекомендуемый суточный диапазон дозы соединения 1 для описанных в данном документе состояний находится в пределах от около 0,01 мг до около 20 мг в сутки, предпочтительно в виде одной дозы один раз в сутки или в виде разделенных доз в течение суток. В одном варианте осуществления рекомендуемый суточный диапазон дозы соединения 1 для описанных в данном документе состояний находится в пределах от около 0,01 мг до около 15 мг в сутки, предпочтительно в виде одной дозы один раз в сутки или в виде разделенных доз в течение суток. В одном варианте осуществления рекомендуемый суточный диапазон дозы соединения 1 для описанных в данном документе состояний находится в пределах от около 0,01 мг до около 12 мг в сутки, предпочтительно в виде одной дозы один раз в сутки или в виде разделенных доз в течение суток. В некоторых вариантах осуществления дозировка находится в диапазоне от около 0,1 мг до около 10 мг в сутки. В других вариантах осуществления дозировка находится в диапазоне от около 0,5 до около 5 мг в сутки. Конкретные дозы в расчете на сутки включают 0,1, 0,2, 0,5, 0,6, 1, 1,2, 1,5, 1,8, 2, 2,4, 2,5, 3, 3,5, 3,6, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,2, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,4, 14,5 или 15 мг в сутки. В других вариантах осуществления дозировка находится в диапазоне от около 0,5 до около 5 мг в сутки. Конкретные дозы в расчете на сутки включают 0,1, 0,2, 0,5, 0,6, 1, 1,2, 1,5, 1,8, 2, 2,4, 2,5, 3, 3,5, 3,6, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 или 10 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 0,1 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 0,2 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 0,5 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 0,6 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 1 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 1,2 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 1,5 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 1,8 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 2 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 2,4 мг в сутки. В одном варианте

осуществления суточная доза составляет 2,5 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 3 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 3,5 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 3,6 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 4 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 4,5 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 5 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 5,5 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 6 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 6,5 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 7 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 7,2 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 7,5 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 8 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 8,5 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 9 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 9,5 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 10 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 12 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 10 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 12 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 14,4 мг в сутки. В одном варианте осуществления суточная доза составляет 15 мг в сутки.

[0352] В конкретном варианте осуществления рекомендуемая начальная доза может составлять 0,1, 0,5, 0,6, 0,7, 1, 1,2, 1,5, 1,8, 2, 2,4, 2,5, 3, 3,5, 3,6, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5 или 7 мг в сутки. В другом варианте осуществления рекомендуемая начальная доза может составлять 0,1, 0,5, 0,6, 1, 1,2, 1,8, 2, 2,4, 3, 3,6, 4, 4,5 или 5 мг в сутки. В другом варианте осуществления рекомендуемая начальная доза может составлять 0,1, 0,5, 0,6, 1, 1,2, 1,8, 2, 2,4, 3, 3,6, 4 или 5 мг в сутки. В одном варианте осуществления доза может быть повышена до 7, 8, 9 10, 12 или 15 мг/сутки. В одном варианте осуществления доза может быть повышена до 7, 8, 9 или 10 мг/сутки.

[0353] В конкретном варианте осуществления соединение 1 можно вводить в количестве около 0,1 мг/сутки пациентам с лейкозом, включая ОМЛ. В конкретном варианте осуществления соединение 1 можно вводить в количестве около 1 мг/сутки пациентам с лейкозом, включая ОМЛ. В конкретном варианте осуществления соединение 1 можно вводить в количестве около 3 мг/сутки пациентам с лейкозом, включая ОМЛ. В конкретном варианте осуществления соединение 1 можно вводить в количестве около 3,6 мг/сутки пациентам с лейкозом, включая ОМЛ. В конкретном варианте осуществления соединение 1 можно вводить в количестве около 4 мг/сутки пациентам с лейкозом, включая ОМЛ. В конкретном варианте осуществления соединение 1 можно вводить в количестве около 4,5 мг/сутки пациентам с лейкозом, включая ОМЛ. В конкретном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение 1 можно вводить в количестве около 5 мг/сутки пациентам с лейкозом, включая ОМЛ. В конкретном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение 1 можно вводить

в количестве около 6 мг/сутки пациентам с лейкозом, включая ОМЛ. В конкретном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение 1 можно вводить в количестве около 7 мг/сутки пациентам с лейкозом, включая ОМЛ. В конкретном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение 1 можно вводить в количестве около 10 мг/сутки пациентам с лейкозом, включая ОМЛ. В конкретном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение 1 можно вводить в количестве около 12 мг/сутки пациентам с лейкозом, включая ОМЛ. В конкретном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение 1 можно вводить в количестве около 15 мг/сутки пациентам с лейкозом, включая ОМЛ.

[0354] В конкретном варианте осуществления соединение 1 можно вводить в количестве около 0,1 мг/сутки пациентам с МДС. В конкретном варианте осуществления соединение 1 можно вводить в количестве около 1 мг/сутки пациентам с МДС. В конкретном варианте осуществления соединение 1 можно вводить в количестве около 3 мг/сутки пациентам с МДС. В конкретном варианте осуществления соединение 1 можно вводить в количестве около 3,6 мг/сутки пациентам с МДС. В конкретном варианте осуществления соединение 1 можно вводить в количестве около 4 мг/сутки пациентам с МДС. В конкретном варианте осуществления соединение 1 можно вводить в количестве около 4,5 мг/сутки пациентам с МДС. В конкретном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение 1 можно вводить в количестве около 5 мг/сутки пациентам с МДС. В конкретном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение 1 можно вводить в количестве около 6 мг/сутки пациентам с МДС. В конкретном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение 1 можно вводить в количестве около 7 мг/сутки пациентам с МДС. В конкретном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение 1 можно вводить в количестве около 10 мг/сутки пациентам с МДС. В конкретном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение 1 можно вводить в количестве около 12 мг/сутки пациентам с МДС. В конкретном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение 1 можно вводить в количестве около 15 мг/сутки пациентам с МДС.

[0355] В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от около 0,001 до около 20 мг/кг/сутки, от около 0,01 до около 15 мг/кг/сутки, от около 0,01 до около 10 мг/кг/сутки, от около 0,01 до около 9 мг/кг/сутки, 0,01 до около 8 мг/кг/сутки, от около 0,01 до около 7 мг/кг/сутки, от около 0,01 до около 6 мг/кг/сутки, от около 0,01 до около 5 мг/кг/сутки, от около 0,01 до около 4 мг/кг/сутки, от около 0,01 до около 3 мг/кг/сутки, от около 0,01 до около 2 мг/кг/сутки, от около 0,01 до около 1 мг/кг/сутки или от около 0,01 до около 0,05 мг/кг/сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от около 0,001 до около 20 мг/кг/сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от около 0,01 до около 15

мг/кг/сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от около 0,01 до около 10 мг/кг/сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от около 0,01 до около 9 мг/кг/сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от 0,01 до около 8 мг/кг/сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от около 0,01 до около 7 мг/кг/сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от около 0,01 до около 6 мг/кг/сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от около 0,01 до около 5 мг/кг/сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от около 0,01 до около 4 мг/кг/сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от около 0,01 до около 3 мг/кг/сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от около 0,01 до около 2 мг/кг/сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от около 0,01 до около 1 мг/кг/сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от около 0,01 до около 0,05 мг/кг/сутки.

[0356] Вводимая доза также может быть выражена в других единицах, отличных от мг/кг/сутки. Например, дозы для парентерального введения могут быть выражены в мг/м^2/сутки. Специалист в данной области техники легко определит, как преобразовать дозы из мг/кг/сутки в мг/м^2/сутки с учетом роста или массы субъекта или и того и другого (смотрите www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm). Например, доза 1 мг/кг/сутки для человека массой 65 кг приблизительно равна 38 мг/м^2/сутки.

[0357] В других вариантах осуществления вводимого количества состава соединения 1 достаточно для обеспечения плазменной концентрации соединения в равновесном состоянии в диапазоне от около 5 до около 100 нМ, от около 5 до около 50 нМ, от около 10 до около 100 нМ, от около 10 до около 50 нМ или от около 50 до около 100 нМ. В других вариантах осуществления вводимого количества состава соединения 1 достаточно для обеспечения плазменной концентрации соединения в равновесном состоянии в диапазоне от около 5 до около 100 нМ. В других вариантах осуществления вводимого количества состава соединения 1 достаточно для обеспечения плазменной концентрации соединения в равновесном состоянии в диапазоне от около 5 до около 50 нМ. В других вариантах осуществления вводимого количества состава соединения 1 достаточно для обеспечения плазменной концентрации соединения в равновесном состоянии в диапазоне от около 10 до около 100 нМ. В других вариантах осуществления

вводимого количества состава соединения 1 достаточно для обеспечения плазменной концентрации соединения в равновесном состоянии в диапазоне от около 10 до около 50 нМ. В других вариантах осуществления вводимого количества состава соединения 1 достаточно для обеспечения плазменной концентрации соединения в равновесном состоянии в диапазоне от около 50 до около 100 нМ.

[0358] В контексте данного документа термин «плазменная концентрация в равновесном состоянии» представляет концентрацию, достигаемую после периода введения предложенного в данном документе состава. После достижения равновесного состояния на кривой временной зависимости плазменной концентрации твердой формы появляются незначительные пики и впадины.

[0359] В определенных вариантах осуществления вводимого количества состава соединения 1 достаточно для обеспечения максимальной плазменной концентрации (пиковой концентрации) соединения в диапазоне от около 0,001 до около 500 мкМ, от около 0,002 до около 200 мкМ, от около 0,005 до около 100 мкМ, от около 0,01 до около 50 мкМ, от около 1 до около 50 мкМ, от около 0,02 до около 25 мкМ, от около 0,05 до около 20 мкМ, от около 0,1 до около 20 мкМ, от около 0,5 до около 20 мкМ или от около 1 до около 20 мкМ. В определенных вариантах осуществления вводимого количества состава соединения 1 достаточно для обеспечения максимальной плазменной концентрации (пиковой концентрации) соединения в диапазоне от около 0,001 до около 500 мкМ. В определенных вариантах осуществления вводимого количества состава соединения 1 достаточно для обеспечения максимальной плазменной концентрации (пиковой концентрации) соединения в диапазоне от около 0,002 до около 200 мкМ. В определенных вариантах осуществления вводимого количества состава соединения 1 достаточно для обеспечения максимальной плазменной концентрации (пиковой концентрации) соединения в диапазоне от около 0,005 до около 100 мкМ. В определенных вариантах осуществления вводимого количества состава соединения 1 достаточно для обеспечения максимальной плазменной концентрации (пиковой концентрации) соединения в диапазоне от около 0,01 до около 50 мкМ. В определенных вариантах осуществления вводимого количества состава соединения 1 достаточно для обеспечения максимальной плазменной концентрации (пиковой концентрации) соединения в диапазоне от около 1 до около 50 мкМ. В определенных вариантах осуществления вводимого количества состава соединения 1 достаточно для обеспечения максимальной плазменной концентрации (пиковой концентрации) соединения в диапазоне от около 0,02 до около 25 мкМ. В определенных вариантах осуществления вводимого количества состава соединения 1 достаточно для обеспечения максимальной плазменной концентрации (пиковой концентрации) соединения в диапазоне от около 0,05 до около 20 мкМ. В определенных вариантах осуществления вводимого количества состава соединения 1 достаточно для обеспечения максимальной плазменной концентрации (пиковой концентрации) соединения в диапазоне от около 0,1 до около 20 мкМ. В определенных вариантах осуществления вводимого количества состава соединения 1 достаточно для

обеспечения максимальной плазменной концентрации (пиковой концентрации) соединения в диапазоне от около0,5 до около 20 мкМ. В определенных вариантах осуществления вводимого количества состава соединения 1 достаточно для обеспечения максимальной плазменной концентрации (пиковой концентрации) соединения в диапазоне от около 1 до около 20 мкМ.

[0360] В определенных вариантах осуществления вводимого количества состава соединения 1 достаточно для обеспечения минимальной плазменной концентрации (остаточной концентрации) соединения в диапазоне от около 0,001 до около 500 мкМ, от около 0,002 до около 200 мкМ, от около 0,005 до около 100 мкМ, от около 0,01 до около 50 мкМ, от около 1 до около 50 мкМ, от около 0,01 до около 25 мкМ, от около 0,01 до около 20 мкМ, от около 0,02 до около 20 мкМ, от около 0,02 до около 20 мкМ или от около 0,01 до около 20 мкМ. В определенных вариантах осуществления вводимого количества состава соединения 1 достаточно для обеспечения минимальной плазменной концентрации (остаточной концентрации) соединения в диапазоне от около 0,001 до около 500 мкМ. В определенных вариантах осуществления вводимого количества состава соединения 1 достаточно для обеспечения минимальной плазменной концентрации (остаточной концентрации) соединения в диапазоне от около 0,002 до около 200 мкМ. В определенных вариантах осуществления вводимого количества состава соединения 1 достаточно для обеспечения минимальной плазменной концентрации (остаточной концентрации) соединения в диапазоне от около 0,005 до около 100 мкМ. В определенных вариантах осуществления вводимого количества состава соединения 1 достаточно для обеспечения минимальной плазменной концентрации (остаточной концентрации) соединения в диапазоне от около 0,01 до около 50 мкМ. В определенных вариантах осуществления вводимого количества состава соединения 1 достаточно для обеспечения минимальной плазменной концентрации (остаточной концентрации) соединения в диапазоне от около 1 до около 50 мкМ, от около 0,01 до около 25 мкМ. В определенных вариантах осуществления вводимого количества состава соединения 1 достаточно для обеспечения минимальной плазменной концентрации (остаточной концентрации) соединения в диапазоне от около 0,01 до около 20 мкМ. В определенных вариантах осуществления вводимого количества состава соединения 1 достаточно для обеспечения минимальной плазменной концентрации (остаточной концентрации) соединения в диапазоне от около 0,02 до около 20 мкМ. В определенных вариантах осуществления вводимого количества состава соединения 1 достаточно для обеспечения минимальной плазменной концентрации (остаточной концентрации) соединения в диапазоне от около 0,02 до около 20 мкМ. В определенных вариантах осуществления вводимого количества состава соединения 1 достаточно для обеспечения минимальной плазменной концентрации (остаточной концентрации) соединения в диапазоне от около 0,01 до около 20 мкМ.

[0361] В определенных вариантах осуществления вводимого количества состава соединения 1 достаточно для обеспечения площади под кривой (ППК) соединения в

диапазоне от около 100 до около 100000 нг*ч/мл, от около 1000 до около 50000 нг*ч/мл, от около 5000 до около 25000 нг*ч/мл или от около 5,000 до около 10000 нг*ч/мл. В определенных вариантах осуществления вводимого количества состава соединения 1 достаточно для обеспечения площади под кривой (ППК) соединения в диапазоне от около 100 до около 100000 нг*ч/мл. В определенных вариантах осуществления вводимого количества состава соединения 1 достаточно для обеспечения площади под кривой (ППК) соединения в диапазоне от около 1000 до около 50000 нг*ч/мл. В определенных вариантах осуществления вводимого количества состава соединения 1 достаточно для обеспечения площади под кривой (ППК) соединения в диапазоне от около 5000 до около 25000 нг*ч/мл. В определенных вариантах осуществления вводимого количества состава соединения 1 достаточно для обеспечения площади под кривой (ППК) соединения в диапазоне от около 5000 до около 10000 нг*ч/мл.

[0362] В определенных вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению с помощью одного из способов, предложенных в данном документе, не проходил противораковую терапию до введения состава соединений 1, предложенного в данном документе. В определенных вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению с помощью одного из способов, предложенных в данном документе, проходил противораковую терапию до введения состава соединений 1, предложенного в данном документе. В определенных вариантах осуществления у пациента, подлежащего лечению с помощью одного из способов, предложенных в данном документе, развилась лекарственная резистентность к противораковой терапии.

[0363] Предложенные в данном документе способы включают лечение пациента независимо от возраста пациента, хотя в определенных возрастных группах некоторые заболевания или расстройства являются более распространенными.

[0364] Предложенные в данном документе составы соединения 1 можно доставлять в виде одной дозы, такой как, например, однократная болюсная инъекция, или в течение определенного времени, например, посредством непрерывной инфузии в течение определенного времени или в виде дробных болюсных доз в течение определенного времени. Состав соединения 1 при необходимости можно вводить повторно, например, до стабилизации или регрессии заболевания у пациента или до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности у пациента. Например, стабильное заболевание в случае солидных опухолей обычно означает, что перпендикулярный диаметр измеримых поражений не увеличивается на 25% или более с момента последнего измерения. Руководство по критериям оценки ответа при солидных опухолях, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, Journal of the National Cancer Institute 92(3): 205-216 (2000). Стабильное заболевание или его отсутствие определяют способами, известными в данной области техники, такими как оценка симптомов пациента, физикальный осмотр, визуализация опухоли, изображение которой получено с помощью рентгеновского излучения, КТ, ПЭТ или МРТ, а также другие общепринятые способы оценки.

[0365] Предложенный в данном документе состав соединения 1 можно вводить один раз в сутки (QD) или разделить на несколько суточных доз, например, два раза в сутки (BID), три раза в сутки (TID) и четыре раза в сутки (QID). Кроме того, введение может быть непрерывным (т. е. ежесуточно в течение нескольких суток или каждые сутки), периодическим, например, осуществляемым циклами (т. е. включая сутки, недели или месяцы отдыха без лекарственного препарата). В контексте данного документа подразумевается, что термин «ежесуточно» означает, что терапевтическое соединение вводят один или более раз каждые сутки, например, в течение некоторого периода времени. Подразумевается, что термин «непрерывный» означает, что терапевтическое соединение вводят ежесуточно в течение непрерывного периода, составляющего от по меньшей мере 10 суток до 52 недель. В контексте данного документа подразумевается, что термин «периодический» или «периодически» означает прекращение и начало с регулярными или нерегулярными интервалами. Например, периодическое введение состава соединения 1 представляет собой введение в течение от одних до шести суток в неделю, введение циклами (например, ежесуточное введение в течение от одних до десяти последовательных суток 28-суточного цикла, потом период отдыха без введения в течение остатка 28-суточного цикла, или ежесуточное введение в течение от двух до восьми последовательных недель, потом период отдыха без введения до одной недели), или введение через сутки. Циклическая терапия соединением 1 обсуждается в другом месте в данном документе.

[0366] В некоторых вариантах осуществления частота введения находится в диапазоне от приблизительно ежесуточной дозы до приблизительно ежемесячной дозы. В определенных вариантах осуществления введение осуществляют один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки, четыре раза в сутки, через сутки, два раза в неделю, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в четыре недели. В одном варианте осуществления состав соединения 1 вводят один раз в сутки. В другом варианте осуществления состав соединения 1 вводят два раза в сутки. В другом варианте осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят три раза в сутки. В другом варианте осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят четыре раза в сутки. В другом варианте осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят через сутки. В другом варианте осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят два раза в неделю. В другом варианте осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят один раз в неделю. В другом варианте осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят один раз в две недели. В другом варианте осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят один раз в три недели. В другом варианте осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят один раз в четыре недели.

[0367] В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят один раз в сутки от одних суток до шести месяцев,

от одной недели до трех месяцев, от одной недели до четырех недель, от одной недели до трех недель или от одной недели до двух недель. В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят один раз в сутки в течение одной недели, двух недель, трех недель или четырех недель. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят один раз в сутки в течение 1 суток. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят один раз в сутки в течение 2 суток. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят один раз в сутки в течение 3 суток. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят один раз в сутки в течение 4 суток. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят один раз в сутки в течение 5 суток. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят один раз в сутки в течение 6 суток. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят один раз в сутки в течение одной недели. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят один раз в сутки в течение до 10 суток. В другом варианте осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят один раз в сутки в течение двух недель. В другом варианте осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят один раз в сутки в течение трех недель. В другом варианте осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят один раз в сутки в течение четырех недель.

Комбинированная терапия

[0368] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения, предотвращения и/или контролирования рака, включающий введение пациенту предложенного в данном документе состава соединения 1 в комбинации с одним или более вторыми активными агентами и, необязательно, в комбинации с лучевой терапией, переливанием крови или хирургической операцией. Примеры вторых активных агентов описаны в данном документе.

[0369] В контексте данного документа термин «в комбинации» включает применение более чем одного вида терапии (например, одного или более профилактических и/или терапевтических агентов). Однако применение термина «в комбинации» не ограничивает порядок, в котором терапевтические средства (например, профилактические и/или терапевтические агенты) вводят пациенту с заболеванием или расстройством. Например, «в комбинации» может включать введение в виде смеси, одновременное введение с использованием отдельных составов и последовательное введение в любом порядке. «Последовательное» означает, что между введением активных агентов проходит определенное время. Например, «последовательный» может означать, что прошло более 10 минут между введением отдельных активных агентов. Период времени может составлять более 10 минут, более 30 минут, более 1 часа, более 3 часов,

более 6 часов или более 12 часов. Например, первый вид терапии (например, профилактический или терапевтический агент, такой как предложенный в данном документе состав соединения 1) можно вводить субъекту до (например, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель до), одновременно или после (например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель) введения второго вида терапии (например, профилактического или терапевтического средства). В данном документе также предусмотрена тройная терапия.

[0370] В одном варианте осуществления введение пациенту предложенного в данном документе состава соединения 1 и одного или более вторых активных агентов можно осуществлять одновременно или последовательно, одним или разными путями введения. В одном варианте осуществления введение пациенту предложенного в данном документе состава соединения 1 и одного или более вторых активных агентов можно осуществлять одновременно или последовательно, одним или разными путями введения. Пригодность конкретного способа введения, применяемого для конкретного активного агента, зависит от самого активного агента (например, от возможности его перорального введения без распада до попадания в кровоток), а также рака, подлежащего лечению.

[0371] Путь введения предложенного в данном документе состава соединения 1 не зависит от тупи введения второго вида терапии. Таким образом, в одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят внутривенно, а второй вид терапии можно вводить перорально, парентерально, внутрибрюшинно, внутривенно, внутриартериально, трансдермально, сублингвально, внутримышечно, ректально, трансбуккально, интраназально, липосомально, посредством ингаляции, вагинально, интраокулярно, посредством местной доставки через катетер или стент, подкожно, интраадипозально, внутрисуставно, интратекально или в дозированной форме для замедленного высвобождения. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 и второй вид терапии вводят посредством одного режима введения, в/в. В другом варианте осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят посредством одного режима введения, например, в/в, тогда как второй агент (противораковый агент) вводят посредством другого режима введения, например, перорально.

[0372] В одном варианте осуществления второй активный агент вводят внутривенно или подкожно и один или два раза в сутки в количестве от около 1 до около 1000 мг, от около 5 до около 500 мг, от около 10 до около 350 мг или от около 50 до около 200 мг. Конкретное количество второго активного агента зависит от конкретного используемого агента, типа заболевания, подлежащего лечению и/или контролированию, тяжести и стадии заболевания, а также количества соединения 1 и любых необязательных дополнительных активных агентов, вводимых пациенту одновременно.

[0373] В предложенных в данном документе способах и композициях можно использовать один или более из вторых активных ингредиентов или агентов вместе с соединением 1. Вторые активные агенты могут представлять собой крупные молекулы (например, белки) или малые молекулы (например, синтетические неорганические, металлоорганические или органические молекулы).

[0374] Примеры активных агентов с крупными молекулами включают, но не ограничиваются этим, гемопоэтические факторы роста, цитокины и моноклональные и поликлональные антитела, в частности, терапевтические антитела к раковым антигенам. Типичные активные агенты с малыми молекулами представляют собой биологические молекулы, такие как встречающиеся в природе или синтетические или рекомбинантные белки. Белки, которые являются особенно применимыми в предложенных в данном документе способах и композициях, включают белки, которые стимулируют выживаемость и/или пролиферацию гемопоэтических клеток-предшественников и иммунологически активных поэтических клеток in vitro или in vivo. Другие применимые белки стимулируют деление и дифференцировку коммитированных эритроидных предшественников в клетках in vitro или in vivo. Конкретные белки включают, но не ограничиваются этим, интерлейкины, такие как IL-2 (включая IL-II («rIL2») и IL-2 оспы канареек), IL-10, IL-12 и IL-18; интерфероны, такие как интерферон альфа-2a, интерферон альфа-2b, интерферон альфа-n1, интерферон альфа-n3, интерферон бета-Ia и интерферон гамма-Ib; GM-CF и GM-CSF; и EPO.

[0375] В некоторых вариантах осуществления GM-CSF, G-CSF, SCF или EPO вводят подкожно в течение около пяти суток в четырех- или шестинедельном цикле в количестве, находящемся в диапазоне от около 1 до около 750 мг/м^2/сутки, от около 25 до около 500 мг/м^2/сутки, от около 50 до около 250 мг/м^2/сутки или от около 50 до около 200 мг/м^2/сутки. В некоторых вариантах осуществления GM-CSF можно вводить в количестве от около 60 до около 500 мкг/м^2 внутривенно в течение 2 часов или от около 5 до около 12 мкг/м^2/сутки подкожно. В некоторых вариантах осуществления G-CSF можно вводить подкожно в первоначальном количестве около 1 мкг/кг/сутки, а затем изменять в зависимости от повышения общего количества гранулоцитов. Поддерживающую дозу G-CSF можно вводить подкожно в количестве около 300 (у пациентов меньшей массы) или 480 мкг. В некоторых вариантах осуществления EPO можно вводить подкожно в количестве 10000 единиц 3 раза в неделю.

[0376] Конкретные белки, которые можно использовать в способах и композициях, включают, но не ограничиваются этим, филграстим, который продается в Соединенных Штатах под торговым наименованием Нейпоген® (Amgen, Thousand Oaks, CA); сарграмостим, который продается в Соединенных Штатах под торговым наименованием Лейкин® (Immunex, Seattle, WA); и рекомбинантный EPO, который продается в Соединенных Штатах под торговым наименованием Эпоген® (Amgen, Thousand Oaks, CA).

[0377] Рекомбинантные и мутированные формы GM-CSF можно получать так, как

описано в патентах США №5391485; 5393870; и 5229496; которые все включены в данный документ посредством ссылки. Рекомбинантные и мутированные формы G-CSF можно получать так, как описано в патентах США №4810643; 4999291; 5528823; и 5580755; полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

[0378] Также для применения в комбинации с составом соединения 1 предложены нативные, встречающиеся в природе и рекомбинантные белки. Дополнительно включены мутанты и производные (например, модифицированные формы) встречающихся в природе белков, которые демонстрируют, in vivo, по меньшей мере некоторую фармакологическую активность белков, из которых они получены. Примеры мутантов включают, но не ограничиваются этим, белки, которые содержат один или более аминокислотных остатков, отличных от соответствующих остатков в природных формах указанных белков. Термин «мутанты» также включает белки, которые лишены углеводных фрагментов, обычно присутствующих в их природных формах (например, негликозилированных формах). Примеры производных включают, но не ограничиваются этим, пэгилированные производные и слитые белки, такие как белки, образованные путем слияния IgG1 или IgG3 с представляющим интерес белком или активной частью этого белка. Смотрите, например, Penichet, M.L. and Morrison, S.L., J. Immunol. Methods 248:91-101 (2001).

[0379] Антитела, которые можно использовать в комбинации с предложенным в данном документе составом соединения 1, включают моноклональные и поликлональные антитела. Примеры антител включают, но не ограничиваются этим, трастузумаб (Герцептин®), ритуксимаб (Ритуксан®), бевацизумаб (Авастин™), пертузумаб (Омнитарг™), тозитумомаб (Бексар®), эдреколомаб (Панорекс®) и G250. Состав соединения 1 также можно комбинировать или использовать в комбинации с антителами к TNF-α и/или антителами к EGFR, такими как, например, Эрбитукс® или панитумумаб.

[0380] Активные агенты с крупными молекулами можно вводить в форме противораковых вакцин. Например, в предложенных способах и фармацевтических композициях можно применять вакцины, которые секретируют или вызывают секрецию цитокинов, таких как IL-2, G-CSF и GM-CSF. Смотрите, например, Emens, L.A., et al., Curr. Opinion Mol. Ther. 3(1):77-84 (2001).

[0381] Вторые активные агенты, которые представляют собой малые молекулы, также можно применять для смягчения неблагоприятных эффектов, связанных с введением предложенного в данном документе состава соединения 1. Однако, как и некоторые крупные молекулы, многие из них предположительно могут обеспечивать синергетический эффект при введении с (например, до, после или одновременно) предложенным в данном документе составом соединения 1. Примеры вторых активных агентов на основе малых молекул включают, но не ограничиваются этим, противораковые агенты, антибиотики, иммунодепрессанты и стероиды.

[0382] В некоторых вариантах осуществления вторым агентом является ингибитор HSP, ингибитор протеасом, ингибитор FLT3 или ингибитор mTOR. В некоторых

вариантах осуществления ингибитор mTOR представляет собой ингибитор mTOR-киназы.

[0383] Примеры противораковых агентов для применения в способах или композициях, описанных в данном документе, включают, но не ограничиваются этим: ацивицин; акларубицин; акодазола гидрохлорид; акронин; адозелезин; альдеслейкин; альтретамин; амбомицин; аметантрона ацетат; амсакрин; анастрозол; антрамицин; аспарагиназу; асперлин; азацитидин; азетепу; азотомицин; батимастат; бензодепу; бикалутамид; бисантрена гидрохлорид; биснафида димезилат; бизелезин; блеомицина сульфат; бреквинар натрия; бропинимин; бусульфан; кактиномицин; калустерон; карацемид; карбетимер; карбоплатин; кармустин; карубицина гидрохлорид; карцелезин; цедефингол; целекоксиб (ингибитор COX-2); хлорамбуцил; циролемицин; цисплатин; кладрибин; клофарабин; криснатола мезилат; циклофосфамид; Ara-C; дакарбазин; дактиномицин; даунорубицина гидрохлорид; децитабин; дексормаплатин; дезагуанин; дезагуанина мезилат; диазиквон; доцетаксел; доксорубицин; доксорубицина гидрохлорид; дролоксифен; дролоксифена цитрат; дромостанолона пропионат; дуазомицин; эдатрексат; эфлорнитина гидрохлорид; элсамитруцин; энлоплатин; энпромат; эпипропидин; эпирубицина гидрохлорид; эрбулозол; эзорубицина гидрохлорид; эстрамустин; эстрамустина фосфат натрия; этанидазол; этопозид; этопозида фосфат; этоприн; фадрозола гидрохлорид; фазарабин; фенретинид; флоксуридин; флударабина фосфат; фторурацил; фторцитабин; фосквидон; фостриецин натрия; гемцитабин; гемцитабина гидрохлорид; гидроксимочевину; идарубицина гидрохлорид; ифосфамид; илмофозин; ипроплатин; иринотекан; иринотекана гидрохлорид; ланреотида ацетат; летрозол; лейпролида ацетат; лиарозола гидрохлорид; лометрексол натрия; ломустин; лозоксантрона гидрохлорид; мазопрокол; майтанзин; мехлоретамина гидрохлорид; мегестрола ацетат; меленгестрола ацетат; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрия; метоприн; метуредепу; митиндомид; митокарцин; митокромин; митогиллин; митомалцин; митомицин; митоспер; митотан; митоксантрона гидрохлорид; микофеноловую кислоту; нокодазол; ногаламицин; омацетаксин; ормаплатин; оксизуран; паклитаксел, пегаспаргазу; пелиомицин; пентамустин; пепломицина сульфат; перфосфамид; пипоброман; пипосульфан; пироксантрона гидрохлорид; пликамицин; пломестан; порфимер натрия; порфиромицин; преднимустин; прокарбазина гидрохлорид; пуромицин; пуромицина гидрохлорид; пиразофурин; рибоприн; сафингол; сафингола гидрохлорид; семустин; симтразен; сорафениб; спарфосат натрия; спарсомицин; спирогермания гидрохлорид; спиромустин; спироплатин; стрептонигрин; стрептозоцин; сулофенур; талисомицин; текогалан натрия; таксотер; тегафур; телоксантрона гидрохлорид; темопорфин; тенипозид; тероксирон; тестолактон; тиамиприн; тиогуанин; тиотепу; тиазофурин; тирапазамин; торемифена цитрат; трестолона ацетат; трицирибина фосфат; триметрексат; триметрексата глюкуронат; трипторелин; тубулозола гидрохлорид; урациловый иприт; уредепу; вапреотид; вертепорфин; винбластина сульфат; винкристина сульфат; виндезин; виндезина сульфат; винепидина сульфат; винглицината сульфат; винлейпрозина сульфат; винорелбина

тартрат; винрозидина сульфат; винзолидина сульфат; ворозол; зениплатин; зиностатин; и зорубицина гидрохлорид.

[0384] Другие противораковые лекарственные препараты, включенные в способы по данному документу, включают, но не ограничиваются этим: 20-эпи-1,25 дигидроксивитамин D3; 5-этинилурацил; абиратерон; акларубицин; ацилфульвен; адеципенол; адозелезин; альдеслейкин; антагонисты ALL-TK; альтретамин; амбамустин; амидокс; амифостин; аминолевулиновую кислоту; амрубицин; амсакрин; анагрелид; анастрозол; андрографолид; ингибиторы ангиогенеза; антагонист D; антагонист G; антареликс; анти-дорсализующий морфогенетический белок-1; антиандроген при карциноме предстательной железы; антиэстроген; антинеопластон; антисмысловые олигонуклеотиды; глицинат афидиколина; генные модуляторы апоптоза; регуляторы апоптоза; апуриновую кислоту; ара-CDP-DL-PTBA; аргининдезаминазу; азулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатирозин; производные баккатина III; баланол; батимастат; антагонисты BCR/ABL; бензохлорины; бензоилстауроспорин; производные бета-лактама; бета-алетин; бетакламицин B; бетулиновую кислоту; ингибитор bFGF; бикалутамид; бизантрен; бисазиридининспермин; биснафид; бистратен A; бизелезин; брефлат; бропиримин; будотитан; бутионина сульфоксимин; кальципотриол; кальфостин C; производные камптотецина; капецитабин; карбоксамид-амино-триазол; карбоксиамидотриазол; CaRest M3; CARN 700; хрящевой ингибитор; карцелезин; ингибиторы казеинкиназы (ICOS); кастаноспермин; цекропин B; цетрореликс; хлорины; хлорохиноксалинсульфонамид; цикапрост;цис-порфирин; кладрибин; аналоги кломифена; клотримазол; коллисмицин A; коллисмицин B; комбретастатин A4; аналог комбретастатина; конагенин; крамбесцидин 816; криснатол; криптофицин 8; производные криптофицина A; курацин A; циклопентантрахинон; циклоплатам; ципемицин; цитарабина окфосфат; цитолитический фактор; цитостатин; дакликсимаб; децитабин; дегидродидемнин B; деслорелин; дексаметазон; дексифосфамид; дексразоксан; дексверапамил; диазиквон; дидемнин B; дидокс; диэтилнорспермин; дигидро-5-азацитидин; дигидротаксол; диоксамицин; дифенилспиромустин; доцетаксел; докозанол; доласетрон; доксифлуридин; доксорубицин; дролоксифен; дронабинол; дуокармицин SA; эбселен; экомустин; эдельфозин; эдреколомаб; эфлорнитин; элемен; эмитефур; эпирубицин; эпристерид; аналог эстрамустина; агонистов эстрогена; антагонистов эстрогенов; этанидазол; этопозидфосфат; экземестан; фадрозол; фазарабин; фенретинид; филграстим; финастерид; флавопиридол; флезеластин; флуастерон; флударабин; гидрохлорид фтордаунорунициина; форфенимекс; форместан; фостриецин; фотемустин; тексафирин гадолиния; нитрат галлия; галоцитабин; ганиреликс; ингибиторы желатиназы; гемцитабин; ингибиторы глутатиона; гепсульфам; херегулин; гексаметилен бисацетамид; гиперицин; ибандроновую кислоту; идаруцибин; идоксифен; идрамантон; ильмофозин; иломастат; иматиниб (например, Гливек®); имиквимод; иммуностимулирующие пептиды; инсулиноподобный ингибитор фактора роста-1; агонистов интерферона; интерфероны;

интерлейкины; йобенгуан; йододоксорубицин; ипомеанол, 4-; ироплакт; ирсогладин; изобенгазол; изогомоаликондрин B; итазетрон; джасплакинолид; кахалалид F; ламелларин-N триацетат; ланреотид; лейнамицин; леногрестим; лантинан сульфат; лептолстатин; летрозол; ингибирующий лейкоз фактор; альфа-интерферон лейкоцитов; лейпролид+эстроген+прогестерон; лейпрорелин; левамизол; лиарозол; линейный полиаминовый аналог; липофильный дисахаридный пептид; липофильные соединения платины; лиссоклинамид 7; лобаплатин; ломбрицин; лометрексол; лонидамин; лозоксантрон; локсорибин; луртотекан; лютеций тексафирин; лизофил; литические пептиды; майтанзин; манностатин A; маримастат; мазопрокол; маспин; ингибиторы матрилизина; матричные ингибиторы металлопротеиназы; меногарил; мербарон; метерелин; метиониназа; метоклопрамид; ингибитор MIF; мифепристон; мильтефозин; миримостим; митогуазон; митолактол; аналоги митомицина; митонафид; митотоксиновый фактор роста фибробластов сапорин; митоксантрон; мофаротен; молграмостим; эрбитукс, человеческий хорионический гонадотропин; монофосфориловый липид A+стрептокиназу клеточной оболочки микобактерии; мопидамол; противоопухолевое средство иприт; микапероксид B; экстракт микобактериальной клеточной стенки; мириапорон; N-ацетилдиналин; N-замещенные бензамиды; нафарелин; нагрестип; налоксон+пентазоцин; напавин; нафтерпин; нартограстим; недаплатин; неморубицин; неридроновую кислоту; нилютамид; низамицин; модуляторы оксида азота; нитроксильный антиоксидант; нитруллин; облимерсен (Генасенс®); O^6-бензилгуанин; октреотид; окиценон; олигонуклеотиды; онапристон; ондансетрон; ондансетрон; орацин; пероральный индуцирующий фактор цитокинов; ормаплатин; озатерон; оксалиплатин; оксауномицин; паклитаксел; аналоги паклитаксела; производные паклитаксела; палауамин; пальмитоилризоксин; памидроновую кислоту; панакситроил; паномифен; парабактин; пазеллиптин; пегаспаргаз; пелдезин; пентозанполисульфат натрия; пентостатин; пентрозол; перфлуброн; перфосфамид; периллиловый спирт; феназиномицин; фенилацетат; ингибиторы фосфатазы; пицибанил; пилокарпина гидрохлорид; пирарубицин; пиритрексим; плацетин A; плацетин B; ингибитор активатора плазминогена; комплексы платины; соединения платины; комплекс платина-триамин; порфимер натрия; порфиромицин; преднизон; пропил-бис-акридон; простагландин J2; ингибиторы протеасомы; иммунный модулятор на основе белка A; ингибитор протеинкиназы C; ингибиторы протеинкиназы C, микроводоросли; ингибиторы белковой тирозинфосфатазы; ингибитор пурин-нуклеозидфосфорилазы; пурпурины; пиразолоакридин; пиридоксилированный конъюгат полиоксиэтилена и гемоглобина; антагонистов raf; ралтитрексед; рамосетрон; ингибитор фарнезил-протеинтрансферазы ras; ингибиторы ras; ингибитор ras-GAP; ретеллиптин деметилированный; этидронат рения Re 186; ризоксин; рибозимы; ретинамид RII; рогитукин; ромуртид; рохинимекс; рубигинон B1; рубоксил; сафингол; саинтопин; SarCNU; саркофитол A; сарграмостим; миметики Sdi 1; семустин; ингибитор 1, получаемый при старении; смысловые олигонуклеотиды; ингибиторы передачи сигналов; сизофиран; собузоксан; борокаптат натрия; фенилацетат

натрия; солверол; соматомедин связывающий белок; сонермин; спарфозиновую кислоту; спикамицин D; спиромустин; спленопентин; спонгистатин 1; скваламин; стипиамид; ингибиторы стромелизина; сульфинозин; антагонист суперактивного вазоактивного кишечного пептида; сурадисту; сурамин; свайнсонин; таллимустин; метиодид тамоксифена; тауромустин; тазаротен; текогалан натрия; тегафур; теллурапирилий; ингибиторы теломеразы; темопорфин; тенипозид; тетрахлордекаоксид; тетразомин; талибластин; тиокоралин; тромбопоэтин; миметик тромбопоэтина; тималфазин; агониста рецептора тимопоэтина; тимотринан; тиреотропный гормон; олова этилэтиопурпурин; тирапазамин; титаноценовый бихлорид; топсентин; торемифен; ингибиторы трансляции; третиноин; триацетилуридин; трицирибин; триметрексат; трипторелин; трописетрон; туростерид; ингибиторы тирозинкиназы; тирфостины; ингибиторы UBC; убенимекс; урогенитальный синусовый фактор ингибирования роста; антагонистов рецепторов урокиназы; вапреотид; вариолин B; веларезол; верамин; вердины; вертепорфин; винорелбин; винксалтин; витаксин; ворозол; занотерон; зениплатин; зиласкорб; и циностатин стималамер.

[0385] В одном варианте осуществления второй активный агент представляет собой агонист глюкокортикоидных рецепторов, например, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, кортизол, триамцинолон, бетаметазон или дексаметазон. В одном варианте осуществления второй активный агент представляет собой антагонист рецепторов IL-1β, например, анакинру. В одном варианте осуществления второй активный агент представляет собой блокатор интерлейкина-1β, например, канакинумаб.

[0386] В определенных вариантах осуществления второй активный агент выбран из одного или более ингибиторов контрольных точек. В одном варианте осуществления в предложенных в данном документе способах используют один ингибитор контрольных точек в комбинации с составом соединения 1. В другом варианте осуществления в сочетании с предложенными в данном документе способами используют два ингибитора контрольных точек в комбинации с составом соединения 1. В другом варианте осуществления в сочетании с предложенными в данном документе способами используют три или более ингибиторов контрольных точек в комбинации с составом соединения 1.

[0387] В контексте данного документа термин «ингибитор иммунных контрольных точек» или «ингибитор контрольных точек» относится к молекулам, которые полностью или частично снижают, ингибируют, препятствуют или модулируют один или более белков контрольных точек. Не ограничиваясь определенной теорией, белки контрольных точек регулируют активацию или функцию Т-клеток. Известны многочисленные белки контрольных точек, такие как CTLA-4 и его лиганды CD80 и CD86; и PD-1 с его лигандами PD-L1 и PD-L2 (Pardoll, Nature Reviews Cancer, **2012**, 12, 252-264). Эти белки отвечают за костимулирующие или ингибирующие взаимодействия Т-клеточных ответов. Белки иммунных контрольных точек отвечают за регулирование и поддержание аутотолерантности, а также продолжительность и амплитуду физиологических иммунных

реакций. Ингибиторы иммунных контрольных точек включают антитела или получены из антител.

[0388] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4. В одном варианте осуществления ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело к CTLA-4. Примеры антител к CTLA-4 включают, без ограничения, антитела, описанные в патентах США № 5811097; 5811097; 5855887; 6051227; 6207157; 6682736; 6984720 и 7605238, которые все в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки. В одном варианте осуществления антитело к CTLA-4 представляет собой тремелимумаб (также известный как тицилимумаб или CP-675206). В другом варианте осуществления антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб (также известный как MDX-010 или MDX-101). Ипилимумаб является полностью человеческим моноклональным антителом IgG, которое связывается с CTLA-4. Ипилимумаб представлен на рынке под торговым наименованием Ервой™.

[0389] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1/PD-L1. Примеры ингибиторов PD-1/PD-L1 включают, но не ограничиваются этим, описанные в патентах США №7488802; 7943743; 8008449; 8168757; 8217149 и публикациях патентных заявок PCT №WO2003042402, WO2008156712, WO2010089411, WO2010036959, WO2011066342, WO2011159877, WO2011082400 и WO2011161699, которые все в полном объеме включены в данный документ.

[0390] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1. В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой антитело к PD-1. В одном варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой BGB-A317, ниволумаб (также известный как ONO-4538, BMS-936558 или MDX1106) или пембролизумаб (также известный как MK-3475, SCH 900475 или ламбролизумаб). В одном варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб. Ниволумаб представляет собой моноклональное антитело IgG4 к PD-1 человека и представлен на рынке под торговым наименованием Опдиво™. В другом варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4 и представлен на рынке под торговым наименованием Кейтруда™. В еще одном варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой CT-011, гуманизированное антитело. В случае отдельного введения CT-011 не продемонстрировал ответ при лечении острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) при рецидиве. В другом варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой AMP-224, слитый белок.В другом варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой BGB-A317. BGB-A317 представляет собой моноклональное антитело, у которого была специально устранена способность связывать Fc-гамма-рецептор I и которое обладает уникальной сигнатурой связывания с PD-1 с высокой аффинностью и превосходящей специфичностью к мишени.

[0391] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек

представляет собой ингибитор PD-L1. В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой антитело к PD-L1. В одном варианте осуществления антитело к PD-L1 представляет собой MEDI4736 (дурвалумаб). В другом варианте осуществления антитело к PD-L1 представляет собой BMS-936559 (также известный как MDX-1105-01). В другом варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб (также известный как MPDL3280A и Тецентрик®).

[0392] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор PD-L2. В одном варианте осуществления ингибитор PD-L2 представляет собой антитело к PD-L2. В одном варианте осуществления антитело к PD-L2 представляет собой rHIgM12B7A.

[0393] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3). В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой IMP321, растворимый слитый белок Ig (Brignone et al., J. Immunol., **2007**, 179, 4202-4211). В другом варианте осуществления ингибиторLAG-3 представляет собой BMS-986016.

[0394] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор B7. В одном варианте осуществления ингибитор B7 представляет собой ингибитор B7-H3 или ингибитор B7-H4. В одном варианте осуществления ингибитор B7-H3 представляет собой MGA271, антитело к B7-H3 (Loo et al., Clin. Cancer Res., **2012**, 3834).

[0395] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор TIM3 (домен Т-клеточного иммуноглобулина и домен муцина 3) (Fourcade et al., J. Exp. Med., **2010**, 207, 2175-86; Sakuishi et al., J. Exp. Med., **2010**, 207, 2187-94).

[0396] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой агонист OX40 (CD134). В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой антитело к OX40. В одном варианте осуществления антитело к OX40 представляет собой анти-OX-40. В другом варианте осуществления антитело к OX40 представляет собой MEDI6469.

[0397] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой агонист GITR. В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой антитело к GITR. В одном варианте осуществления антитело к GITR представляет собой TRX518.

[0398] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой агонист CD137. В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой антитело к CD137. В одном варианте осуществления антитело к CD137 представляет собой урелумаб. В другом варианте осуществления антитело к CD137 представляет собой PF-05082566.

[0399] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой агонист CD40. В одном варианте осуществления ингибитор

контрольных точек представляет собой антитело к CD40. В одном варианте осуществления антитело к CD40 представляет собой CF-870893.

[0400] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой рекомбинантный человеческий интерлейкин-15 (rhIL-15).

[0401] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор IDO. В одном варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой INCB024360. В другом варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой индоксимод.

[0402] В некоторых вариантах осуществления виды комбинированной терапии, предложенные в данном документе, включают применение двух или более ингибиторов контрольных точек, описанных в данном документе (в том числе ингибиторов контрольных точек одного и того же или отличного класса). Более того, виды комбинированной терапии, описанные в данном документе, можно применять в комбинации со вторыми активными агентами, описанными в данном документе, если это необходимо для лечения заболеваний, описанных в данном документе, и известно в данной области техники.

[0403] В некоторых вариантах осуществления предложенный данном документе состав соединения 1 можно применять в комбинации с одной или более иммунными клетками, экспрессирующими на поверхности один или более химерных антигенных рецепторов (CAR) (например, модифицированной иммунной клеткой). В общем случае CAR содержат внеклеточный домен из первого белка (например, антигенсвязывающего белка), трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления после того, как внеклеточный домен связывается с целевым белком, таким как опухолеассоциированный антиген (OAA) или опухолеспецифический антиген (OCA), генерируется сигнал посредством внутриклеточного сигнального домена, который активирует иммунную клетку, например, для нацеливания и уничтожения клетки, экспрессирующей целевой белок

[0404] Внеклеточные домены: Внеклеточные домены CAR связываются с представляющим интерес антигеном. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен CAR содержит рецептор или часть рецептора, который связывается с указанным антигеном. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен содержит или представляет собой антитело или его антигенсвязывающую часть. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный домен содержит или представляет собой одноцепочечный домен Fv (scFv). Одноцепочечный домен Fv может содержать, например, V_L, связанную с V_H посредством гибкого линкера, причем V_L и V_H принадлежат антителу, которое связывает указанный антиген.

[0405] В некоторых вариантах осуществления антиген, распознаваемый внеклеточным доменом полипептида, описанный в данном документе, представляет собой опухолеассоциированный антиген (OAA) или опухолеспецифический антиген (OCA). В различных конкретных вариантах осуществления опухолеассоциированный антиген или

опухолеспецифический антиген представляет собой, без ограничения, Her2, антиген стволовых клеток предстательной железы (PSCA), альфа-фетопротеин (AFP), карциноэмбриональный антиген (CEA), раковый антиген-125 (CA-125), CA19-9, кальретинин, MUC-1, антиген созревания B-клеток (BCMA), эпителиальный мембранный белок (EMA), эпителиальный опухолевый антиген (ETA), тирозиназу, меланома-24-ассоциированный антиген (MAGE), CD19, CD22, CD27, CD30, CD34, CD45, CD70, CD99, CD117, EGFRvIII (вариант III эпидермального фактора роста), мезотелин, PAP (простатическую кислую фосфатазу), простеин, TARP (белок альтернативной рамки считывания T-клеточного рецептора гамма), Trp-p8, STEAPI (шестидоменный трансмембранный эпителиальный антиген предстательной железы 1), хромогранин, цитокератин, десмин, глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), жидкий белок острой кистозной болезни (GCDFP-15), антиген HMB-45, белок мелан-A (антиген меланомы, распознаваемый T-лимфоцитами, MART-I), мио-D1, мышечно-специфический актин (MSA), нейрофиламент, нейрон-специфическую енолазу (NSE), плацентарную щелочную фосфатазу, синаптофиз, тиреоглобулин, фактор транскрипции щитовидной железы-1, димерную форму изофермента пируват-киназы типа M2 (опухоль M2-PK), аномальный ras-белок или аномальный белок p53. В некоторых других вариантах осуществления OAA или OCA, распознаваемый внеклеточным доменом CAR, представляет собой интегрин αvβ3 (CD61), галактин или Ral-B.

[0406] В некоторых вариантах осуществления OAA или OCA, распознаваемый внеклеточным доменом CAR, представляет собой раково-тестикулярный антиген (CT), например, BAGE, CAGE, CTAGE, FATE, GAGE, HCA661, HOM-TES-85, MAGEA, MAGEB, MAGEC, NA88, NY-ES0-1, NY-SAR-35, OY-TES-1, SPANXBI, SPA17, SSX, SYCPI или TPTE.

[0407] В некоторых других вариантах осуществления OAA или OCA, распознаваемый внеклеточным доменом CAR, представляет собой карбогидрат или ганглиозид, например, fuc-GMI, GM2 (онкофетальный антиген-иммуногенный-1; OFA-I-1); GD2 (OFA-I-2), GM3, GD3 и т. п.

[0408] В некоторых других вариантах осуществления OAA или OCA, распознаваемый внеклеточным доменом CAR представляет собой альфа-актинин-4, Bage-l, BCR-ABL, слитый белок Bcr-Abl, бета-катенин, CA 125, CA 15-3 (CA 27.29\BCAA), CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, Casp-8, cdc27, cdk4, cdkn2a, CEA, coa-l, слитый белок dek-can, EBNA, EF2, антигены вируса Эпштейна - Барр, слитый белок ETV6-AML1, HLA-A2, HLA-All, hsp70-2, KIAA0205, Mart2, Mum-1, 2 и 3, neo-PAP, миозин класса I, OS-9, слитый белок pml-RARα, PTPRK, K-ras, N-ras, триозофосфатизомеразу, Gage 3,4,5,6,7, GnTV, Herv-K-mel, Lage-1, NA-88, NY-Eso-1/Lage-2, SP17, SSX-2, TRP2-Int2, gp100 (Pmel17), тирозиназу, TRP-1, TRP-2, MAGE-l, MAGE-3, RAGE, GAGE-l, GAGE-2, p15(58), RAGE, SCP-1, Hom/Mel-40, PRAME, p53, HRa, HER-2/neu, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, антигены E6 и E7 вируса папилломы человека (HPV), TSP-180, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6, p185erbB2, p180erbB-3, c-met, nm-23H1, PSA, TAG-72-4, CA 19-9, CA 72-4, CAM

17.1, NuMa, K-ras, 13-катенин, Mum-1, p16, TAGE, PSMA, CT7, теломеразу, 43-9F, 5T4, 791Tgp72, 13HCG, BCA225, BTAA, CD68\KP1, C0-029, FGF-5, G250, Ga733 (EpCAM), HTgp-175, M344, MA-50, MG7-Ag, MOV18, NB\70K, NY-C0-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90, TAAL6, TAG72, TLP или TPS.

[0409] В различных конкретных вариантах осуществления опухолеассоциированный антиген или опухолеспецифический антиген представляет собой опухолевый антиген, связанный с ОМЛ, как описано в S. Anguille et al, Leukemia (2012), 26, 2186-2196.

[0410] Другие опухолеассоциированные и опухолеспецифические антигены известны в данной области техники.

[0411] В данной области техники известны рецепторы, антитела и scFv, которые связываются с ОСА и ОАА, пригодные для конструирования химерных антигенных рецепторов, а также нуклеотидные последовательности, которые их кодируют.

[0412] В некоторых конкретных вариантах осуществления антиген, распознаваемый внеклеточным доменом химерного антигенного рецептора, представляет собой антиген, который обычно не считается ОСА или ОАА, но который тем не менее связан с опухолевыми клетками или повреждением, вызванным опухолью. В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой, например, фактор роста, цитокин или интерлейкин, например, фактор роста, цитокин или интерлейкин, связанные с ангиогенезом или васкулогенезом. Такие факторы роста, цитокины или интерлейкины могут включать, например, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF) или интерлейкин-8 (IL-8). Опухоли могут также создавать гипоксическую среду локальную по отношению к данной опухоли. Таким образом, в других конкретных вариантах осуществления антиген представляет собой фактор, связанный с гипоксией, например, HIF-1α, HIF-1β, HIF-2α, HIF-2β, HIF-3α или HIF-3β. Опухоли могут также вызывать локализованное повреждение нормальной ткани, вызывая высвобождение молекул, известных как молекулы патоген-ассоциированного молекулярного паттерна (DAMP; также известные как алармины). Таким образом, в некоторых других конкретных вариантах осуществления антиген представляет собой DAMP, например, белок теплового шока, ассоциированный с хроматином белок 1 высокомобильной группы (HMGB 1), S100A8 (MRP8, кальгранулин A), S100A9 (MRP14, кальгранулин B), сывороточный амилоид A (SAA), или может представлять собой дезоксирибонуклеиновую кислоту, аденозинтрифосфат, мочевую кислоту или гепаринсульфат.

[0413] Трансмембранный домен: В определенных вариантах осуществления внеклеточный домен CAR соединен с трансмембранным доменом полипептида с помощью линкерной, спейсерной или петлевой полипептидной последовательности, например, последовательности из CD28 или последовательности из CTLA4. Трансмембранный домен может быть получен из трансмембранного домена любого

трансмембранного белка и может включать весь такой трансмембранный домен или его часть. В конкретных вариантах осуществления трансмембранный домен может быть получен, например, из CD8, CD16, рецептора цитокинов и рецептора интерлейкина или рецептора фактора роста и т. п.

[0414] Внутриклеточные сигнальные домены: В определенных вариантах осуществления внутриклеточный домен CAR представляет собой или содержит внутриклеточный домен или мотив белка, который экспрессируется на поверхности Т-клеток и инициирует активацию и/или пролиферацию указанных Т-клеток. Такой домен или мотив способен передавать первичный антигенсвязывающий сигнал, который необходим для активации Т-лимфоцитов в ответ на связывание антигена с внеклеточной частью CAR. Обычно этот домен или мотив содержит или представляет собой ITAM (иммунорецепторный тирозиновый активирующий мотив). Полипептиды, содержащие ITAM, подходящие для CAR, включают, например, цепь дзета CD3 (CD3ζ) или ее ITAM-содержащие части. В конкретном варианте осуществления внутриклеточный домен является внутриклеточным сигнальным доменом CD3ζ. В других конкретных вариантах осуществления внутриклеточный домен представляет собой цепь рецептора лимфоцитов, комплексный белок TCR/CD3, субъединицу рецептора Fe или субъединицу рецептора IL-2. В некоторых вариантах осуществления CAR дополнительно содержит один или более костимулирующих доменов или мотивов, например, в качестве части внутриклеточного домена полипептида. Один или более костимулирующих доменов или мотивов могут представлять собой или могут содержать одну или более из костимулирующей полипептидной последовательности CD27, костимулирующей полипептидной последовательности CD28, костимулирующей полипептидной последовательности OX40 (CD134), костимулирующей полипептидной последовательности 4-1BB (CD137) или Т-клеточной костимулирующей индуцибельной полипептидной последовательности (ICOS) или другой костимулирующий домен или мотив или любую их комбинации.

[0415] CAR могут также содержать мотив выживаемости Т-клеток. Мотив выживаемости Т-клеток может представлять собой любые полипептидные последовательность или мотив, которые способствуют выживаемости Т-лимфоцитов после стимуляции антигеном. В некоторых вариантах осуществления мотив выживаемости Т-клеток представляет собой или получен из CD3, CD28, внутриклеточного сигнального домена рецептора IL-7 (IL-7R), внутриклеточного сигнального домена рецептора IL-12, внутриклеточного сигнального домена рецептора IL-15, внутриклеточного сигнального домена рецептора IL-21 или внутриклеточного сигнального домена рецептора трансформирующего фактора роста β (TGFβ).

[0416] Модифицированными иммунными клетками, экспрессирующими CAR, могут быть, например, Т-лимфоциты (Т-клетки, например, CD4+ Т-клетки или CD8+ Т-клетки), цитотоксические лимфоциты (ЦТЛ) или естественные клетки-киллеры (NK). Т-лимфоциты, применяемые в композициях и способах, предложенных в данном документе, могут быть нативными Т-лимфоцитами или ГКГС-ограниченными Т-лимфоцитами. В

конкретных вариантах осуществления, Т-лимфоциты представляют собой опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (ОИЛ). В конкретных вариантах осуществления, Т-лимфоциты были выделены из биопсии опухоли или были размножены из Т-лимфоцитов, выделенных из биопсии опухоли. В некоторых других вариантах осуществления Т-клетки были выделены из или размножены из Т-лимфоцитов, выделенных из периферической крови, пуповинной крови или лимфы. Иммунные клетки, которые можно использовать для генерации модифицированных иммунных клеток, экспрессирующих CAR, можно выделять, используя принятые в данной области техники рутинные способы, например, сбор крови с последующим аферезом и, необязательно, антителопосредованное выделение или сортировку клеток.

[0417] Модифицированные иммунные клетки предпочтительно являются аутологичными для индивида, которому необходимо вводить модифицированные иммунные клетки. В некоторых других вариантах осуществления модифицированные иммунные клетки предпочтительно являются аллогенными для индивида, которому необходимо вводить модифицированные иммунные клетки. Когда аллогенные Т-лимфоциты или NK-клетки применяют для получения модифицированных Т-лимфоцитов, предпочтительно выбирать Т-лимфоциты или NK-клетки, которые уменьшают вероятность болезни «трансплантат против хозяина» (БТПХ) у индивида. Например, в некоторых вариантах осуществления выбирают вирус-специфические Т-лимфоциты для получения модифицированных Т-лимфоцитов; ожидается, что такие лимфоциты будут иметь значительно сниженную нативную способность связываться с и, таким образом, активироваться любыми реципиентными антигенами. В некоторых вариантах осуществления вероятность опосредованного реципиентом отторжения аллогенных Т-лимфоцитов можно снизить путем совместного введения хозяину одного или более иммуносупрессивных агентов, например, циклоспорина, такролимуса, сиролимуса, циклофосфамида и т. п.

[0418] Т-лимфоциты, например, немодифицированные Т-лимфоциты или Т-лимфоциты, экспрессирующие CD3 и CD28, или содержащие полипептид, содержащий сигнальный домен CD3ζ и костимулирующий домен CD28, можно размножать, используя антитела к CD3 и CD28, например, антитела, прикрепленные к гранулам; смотрите, например, патенты США №5948893; 6534055; 6352694; 6692964; 6887466; и 6905681.

[0419] Модифицированные иммунные клетки, например, модифицированные Т-лимфоциты, могут необязательно содержать «суицидальный ген» или «предохранительный переключатель», который при желании позволяет уничтожать практически все модифицированные иммунные клетки. Например, в определенных вариантах осуществления модифицированные Т-лимфоциты могут содержать ген тимидинкиназы HSV (HSV-TK), который вызывает гибель модифицированных Т-лимфоцитов при контакте с ганцикловиром. В другом варианте осуществления модифицированные Т-лимфоциты содержат индуцибельную каспазу, например, индуцибельную каспазу 9 (icaspase9), например, слитый белок между каспазой 9 и

человеческим FK506-связывающим белком, что обеспечивает димеризацию при применении конкретного низкомолекулярного фармацевтического средства. Смотрите Straathof et al., Blood 105(11):4247-4254 (2005).

[0420] Конкретные вторые активные средства, применимые в способах или композициях, включают, но не ограничиваются этим, ритуксимаб, облимерсен (Генасенс®), ремикад, доцетаксел, целекоксиб, мелфалан, дексаметазон (Декадрон®), стероиды, гемцитабин, цисплатин, темозоломид, этопозид, циклофосфамид, темодар, карбоплатин, прокарбазин, глиадель, тамоксифен, топотекан, метотрексат, Аризу®, таксол, таксотер, фторурацил, лейковорин, иринотекан, кселоду, интерферон альфа, пегилированный интерферон альфа (например, PEG INTRON-A), капецитабин, цисплатин, тиотепу, флударабин, карбоплатин, липосомальный даунорубицин, Ара-С, доксетаксел, паклитаксел, винбластин, IL-2, GM-CSF, дакарбазин, винорелбин, золедроновую кислоту, пальмитронат, биаксин, бусульфан, преднизон, бисфосфонат, триоксид мышьяка, винкристин, доксорубицин (Доксил®), паклитаксел, Абраксан®, ганцикловир, адриамицин, эстрамустина натрия фосфат (Эмцит®), сулиндак и этопозид. В определенных вариантах осуществления второй активный агент представляет собой Абраксан®.

[0421] В определенных вариантах осуществления предложенных в данном документе способов применение второго активного агента в комбинации с предложенным в данном документе составом соединения 1 можно модифицировать или задерживать во время или вскоре после введения предложенного в данном документе состава соединения 1, как считает нужным практикующий специалист в данной области техники. В определенных вариантах осуществления субъекты, которым вводят предложенный в данном документе состав соединения 1, один или в комбинации с другими видами терапии, могут получать поддерживающую терапию, включая противорвотные средства, миелоидные факторы роста и трансфузию тромбоцитов в случае необходимости. В некоторых вариантах осуществления субъекты, которым вводят предложенный в данном документе состав соединения 1, могут вводить в качестве второго активного агента фактор роста по решению практикующего специалиста в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления предложено введение предложенного в данном документе состава соединения 1 в комбинации с эритропоэтином или дарбэпоэтином (Аранесп).

[0422] В одном аспекте в данном документе предложен способ лечения, предотвращения, контролирования и/или облегчения локально распространенного или метастатического переходно-клеточного рака мочевого пузыря, включающий введение состава соединения 1 с гемцитабином, цисплатином, 5-фторурацилом, митомицином, метотрексатом, винбластином, доксорубицином, карбоплатином, тиотепой, паклитакселом, доцетакселом, атезолизумабом, авелумабом, дурвалумабом, кейтрудой (пембролизумабом) и/или ниволумабом.

[0423] В одном аспекте предложенные в данном документе способы лечения, предотвращения, контролирования и/или облегчения рака включают введение состава

соединения 1 в комбинации со вторым активным агентом следующим образом: темозоломидом пациентам детского возраста с рецидивирующими или прогрессирующими опухолями головного мозга или рецидивирующей нейробластомой; целекоксибом, этопозидом и циклофосфамидом в случае рецидивирующего или прогрессирующего рака ЦНС; темодаром пациентам с рецидивирующей или прогрессирующей менингиомой, злокачественной менингиомой, гемангиоперицитомой, множественными метастазами в головной мозг, рецидивирующими опухолями головного мозга или впервые диагностированной мультиформной глиобластомой; иринотеканом пациентам с рецидивирующей глиобластомой; карбоплатином пациентам детского возраста с глиомой головного мозга; прокарбазином пациентам детского возраста с прогрессирующими злокачественными глиомами; циклофосфамидом пациентам со злокачественными опухолями головного мозга с плохим прогнозом, впервые диагностированной или рецидивирующей мультиформной глиобластомой; Глиаделом® в случае низкодифференцированных рецидивирующих злокачественных глиом; темозоломидом и тамоксифеном в случае анапластической астроцитомы; или топотеканом в случае глиом, глиобластомы, анапластической астроцитомы или анапластической олигодендроглиомы.

[0424] В одном аспекте предложенные в данном документе способы лечения, предотвращения, контролирования и/или облегчения метастатического рака молочной железы включают введение пациентам с метастатическим раком молочной железы состава соединения 1 с метотрексатом, циклофосфамидом, капецитабином, 5-фторурацилом, таксаном, темсиролимусом, Абраксаном® (связанные с белком частицы паклитаксела для инъекционной суспензии) (альбумин-связанным), лапатинибом, герцептином, памидронатом динатрия, эрибулина мезилатом, эверолимусом, гемцитабином, палбоциклибом, иксабепилоном, кадсилой, пертузумабом, тиотепой, анастрозолом, доцетакселом, доксорубицина гидрохлоридом, эпирубицина гидрохлоридом, торемифеном, фулвестрантом, госерелина ацетатом, рибоциклибом, мегестрола ацетатом, винбластином, ингибиторами ароматаза, такими как летрозол, эксеместан, селективными модуляторами эстрогена, антагонистами рецепторов эстрогена, антрациклинами, эмтанзином и/или пексидартинибом. В одном аспекте способы лечения, предотвращения, контролирования и/или облегчения метастатического рака молочной железы включают введение пациентам с метастатическим раком молочной железы состава соединения 1 с Абраксаном®.

[0425] В одном аспекте предложенные в данном документе способы лечения, предотвращения, контролирования и/или облегчения нейроэндокринных опухолей включают введение пациентам с нейроэндокринными опухолями состава соединения 1 с по меньшей мере одним из эверолимула, авелумаба, сунитиниба, нексавара, лейковорина, оксалиплатина, темозоломида, капецитабина, бевацизумаба, доксорубицина (Адриамицина), фторурацила (Адруцила, 5-фторурацила), стрептозоцина (Заносара), дакарбазина, сандостатина, ланреотида и/или пасиреотида.

[0426] В одном аспекте предложенные в данном документе способы лечения, предотвращения, контролирования и/или облегчения рецидивирующего или метастатического рака головы и шеи включают введение пациентам с рецидивирующим или метастатическим раком головы и шеи состава соединения 1 с метотрексатом, гемцитабином, цисплатином, цетуксимабом, 5-фторурацилом, блеомицином, доцетакселом, карбоплатином, гидроксимочевиной, пембролизумабом и/или ниволумабом.

[0427] В одном аспекте предложенные в данном документе способы лечения, предотвращения, контролирования и/или облегчения рака поджелудочной железы включают введение пациентам с раком поджелудочной железы состава соединения 1 с гемцитабином, Абраксаном®, 5-фторурацилом, афинитором, иринотеканом, митомицином С, сунитинибом, сунитиниба малатом и/или тарцевой. В одном аспекте способы лечения, предотвращения, контролирования и/или облегчения рака поджелудочной железы включают введение пациентам с раком поджелудочной железы состава соединения 1 с Абраксаном® и гемцитабином.

[0428] В одном аспекте предложенные в данном документе способы лечения, предотвращения, контролирования и/или облегчения рака толстой и прямой кишки включают введение состава соединения 1 с Арисой®, авастатином, оксалиплатином, 5-фторурацилом, иринотеканом, капецитабином, цетуксимабом, рамуцирумабом, панитумумабом, бевацизумабом, лейковорином кальция, лонсурфом, регорафенибом, зив-афлиберцептом, таксолом и/или таксотером.

[0429] В одном аспекте предложенные в данном документе способы лечения, предотвращения, контролирования и/или облегчения рефрактерного колоректального рака включают введение состава соединения 1 с капецитабином и/или вемурафенибом пациентам с рефрактерным колоректальным раком, или пациентам с неудачной терапией первой линии, или пациентам с плохими показателями при аденокарциноме толстой и прямой кишки.

[0430] В одном аспекте предложенные в данном документе способы лечения, предотвращения, контролирования и/или облегчения колоректального рака включают введение состава соединения 1 с кфторурацилом, лейковорином и/или иринотеканом пациентам с колоректальным раком, включая стадию 3 и стадию 4, или пациентам, которые ранее проходили лечение метастатического колоректального рака.

[0431] В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят пациентам с рефрактерным колоректальным раком в комбинации с капецитабином, кселодой и/или иринотеканом.

[0432] В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят с капецитабином и иринотеканом пациентам с рефрактерным колоректальным раком или пациентам с неоперабельной или метастатической колоректальной карциномой.

[0433] В одном аспекте предложенные в данном документе способы включают

введение состава соединения 1 с интерфероном альфа или капецитабином пациентам с неоперабельной или метастатической гепатоцеллюлярной карциномой; или с цисплатином и тиотепой или с тозилатом сорафениба пациентам с первичным или метастатическим раком печени.

[0434] В одном аспекте предложенные в данном документе способы включают введение состава соединения 1 с доксорубицином, паклитакселом, винбластином, пэгилированным интерфероном альфа и/или рекомбинантным интерфероном альфа-2b пациентам с саркомой Капоши.

[0435] В одном аспекте предложенные в данном документе способы включают введение состава соединения 1 с по меньшей мере одним из энасидениба, триоксида мышьяка, флударабина, карбоплатина, даунорубицина, циклофосфамида, цитарабина, доксорубицина, идарубицина, гидрохлорида митоксантрона, тиогуанина, винкристина, мидостаурина и/или топотекана пациентам с острым миелоидным лейкозом, включая рефрактерный или рецидивирующий или имеющий высокий риск острый миелоидный лейкоз.

[0436] В одном аспекте предложенные в данном документе способы включают введение состава соединения 1 с по меньшей мере одним из энасидениба, липосомального даунорубицина, топотекана и/или цитарабина пациентам с острым миелобластным лейкозом с неблагоприятным кариотипом.

[0437] В одном аспекте предложенные в данном документе способы включают введение состава соединения 1 с ингибитором IDH2 пациенту, имеющему лейкоз, причем лейкоз характеризуется наличием мутантной аллели IDH2. Типовые ингибиторы IDH2 описаны в патентах США № 9732062; 9724350; 9738625; и 9579324; 10017495 и 10376510. В одном аспекте предложенные в данном документе способы включают введение состава соединения 1 с энасиденибом пациенту, имеющему лейкоз, причем лейкоз характеризуется наличием мутантной аллели IDH2. В определенных вариантах осуществления комбинация соединения 1 и ингибитора IDH2 повышает количество дифференцированных клеток (CD34-/CD38) и эритробластов у пациентов, имеющих острый миелоидный лейкоз, причем острый миелоидный лейкоз характеризуется наличием IDH2 R140Q. В определенных вариантах осуществления комбинация состава соединения 1 и ингибитора IDH2 снижает количество клеток-предшественниц (CD34+/CD38+) и HSC у пациентов, имеющих острый миелоидный лейкоз, причем острый миелоидный лейкоз характеризуется наличием IDH2 R140Q.

[0438] В одном аспекте предложенные в данном документе способы включают введение состава соединения 1 с энасиденибом пациенту, имеющему лейкоз, причем лейкоз характеризуется наличием мутантной аллели IDH2. В одном аспекте предложенные в данном документе способы включают введение состава соединения 1 с энасиденибом пациенту, имеющему острый миелоидный лейкоз, причем острый миелоидный лейкоз характеризуется наличием мутантной аллели IDH2. В одном варианте осуществления мутантная аллель IDH2 представляет собой IDH2 R140Q или R172K.

[0439] В одном аспекте предложенные в данном документе способы включают введение состава соединения 1 с 6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N^2-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамином пациенту, имеющему лейкоз, причем лейкоз характеризуется наличием мутантной аллели IDH2. В одном аспекте предложенные в данном документе способы включают введение состава соединения 1 с 6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N^2-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамином пациенту, имеющему острый миелоидный лейкоз, причем острый миелоидный лейкоз характеризуется наличием мутантной аллели IDH2. В одном варианте осуществления мутантная аллель IDH2 представляет собой IDH2 R140Q или R172K.

[0440] В одном аспекте предложенные в данном документе способы включают введение состава соединения 1 с метотрексатом, мехлорэтамина гидрохлоридом, афатиниба дималеатом, пеметрекседом, бевацизумабом, карбоплатином, цисплатином, церитинибом, кризотинибом, рамуцирумабом, пембролизумабом, доцетакселом, винорелбина тартратом, гемцитабином, Абраксаном®, эрлотинибом, гефитинибом, иринотеканом, эверолимусом, алектинибом, бригатинибом, ниволумабом, осимертинибом, атезолизумабом и/или нецитумумабом пациентам с немелкоклеточным раком легкого. В одном варианте осуществления предложенные в данном документе способы включают введение состава соединения 1 с Абраксаном® и карбоплатином пациентам с немелкоклеточным раком легкого.

[0441] В одном аспекте предложенные в данном документе способы включают введение состава соединения 1 с карбоплатином и иринотеканом пациентам с немелкоклеточным раком легкого.

[0442] В одном аспекте предложенные в данном документе способы включают введение состава соединения 1 с доксетаксолом пациентам с немелкоклеточным раком легкого, которые ранее проходили лечение карбо/этопозидом и лучевую терапию.

[0443] В одном аспекте предложенные в данном документе способы включают введение состава соединения 1 с карбоплатином и/или таксотером или в комбинации с карбоплатином, паклитакселом и/или торакальной лучевой терапией пациентам с немелкоклеточным раком легкого.

[0444] В одном аспекте предложенные в данном документе способы включают введение состава соединения 1 с таксотером пациентам с немелкоклеточным раком легкого стадии IIIB или IV.

[0445] В одном аспекте предложенные в данном документе способы включают введение состава соединения 1 с облимерсеном (Генасенс®), метотрексатом, мехлорэтамина гидрохлоридом, этопозидом, топотеканом и/или доксорубицином пациентам с мелкоклеточным раком легкого.

[0446] В одном аспекте предложенные в данном документе способы включают введение состава соединения 1 с венетоклаксом, ABT-737 (Abbott Laboratories) и/или обатоклаксом (GX15-070) пациентам с лимфомой и другими гематологическими раками.

[0447] В одном аспекте предложенные в данном документе способы включают

введение состава соединения 1 со вторым активным ингредиентом, таким как винбластин или флударабин адцетрис, амбохлорин, беценум, блеомицин, брентуксимаб ведотин, кармустин, хлорамбуцил, циклофосфамид, дакарбазин, доксорубицин, ломустин, матулан, мехлорэтамина гидрохлорид, преднизон, прокарбазина гидрохлорид, винкристин, метотрексан, неларабин, белиностат, бендамустин HCl, тозитумомаб и тозитумомаб с йодом 131, денилейкин-дифтитокс, дексаметазон, пралатрексат, преликсафор, обинутузумаб, ибритутомаб тиуксетан, ибрутиниб, иделалисиб, интрон А, ромидепсин, леналидомид, ритуксимаб или вориностат, пациентам с различными типами лимфомы, включая, но не ограничиваясь этим, ходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, кожную В-клеточную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому или рецидивирующую или рефрактерную высокодифференцированную фолликулярную лимфому.

[0448] В одном аспекте предложенные в данном документе способы включают введение состава соединения 1 с таксотером, дабрафенибом, имлигиком, ипилимумабом, пембролизумабом, ниволумабом, траметинибом, вемурафенибом, талимоген лагерпарепвеком, IL-2, IFN, GM-CSF и/или дакарбазином, альдеслейкином, кобиметинибом, интроном А®, пэг-интерфероном альфа-2b и/или траметинибом пациентам с различными типами или стадиями меланомы.

[0449] В одном аспекте предложенные в данном документе способы включают введение состава соединения 1 с винорелбином или пеметрекседом пациентам с злокачественной мезотелиомой или немелкоклеточным раком легкого стадии IIIB с плевральными имплантатами или синдромом мезотелиомы со злокачественным плевральным выпотом.

[0450] В одном аспекте предложенные в данном документе способы лечения пациентов с различными типами или стадиями множественной миеломы включают введение состава соединения 1 с дексаметазоном, золедроновой кислотой, пальмитронатом, GM-CSF, биаксином, винбластином, мелфаланом, бусульфаном, циклофосфамидом, IFN, преднизоном, бисфосфонатом, целекоксибом, триоксидом мышьяка, ПЭГ Интрон-А, винкристином, беценумом, бортезомибом, карфилзомибом, доксорубицином, панобиностатом, леналидомидом, помалидомидом, талидомидом, мозобилом, кармустином, даратумумабом, элотузумабом, иксазомиба цитратом, плериксафором или их комбинацией.

[0451] В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят пациентам с различными типами или стадиями множественной миеломы в сочетании с Т-клетками химерного антигенного рецептора (CAR). В некоторых вариантах осуществления CAR Т-клетка в комбинации нацелена на антиген созревания В-клеток (BCMA), а в более конкретных вариантах осуществления CAR Т-клетка представляет собой bb2121 или bb21217. В некоторых вариантах осуществления CAR Т-клетка представляет собой JCARH125.

[0452] В определенных вариантах осуществления предложенный в данном

документе состав соединения 1 вводят пациентам с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой в сочетании с доксорубицином (Доксил®), винкристином и/или дексаметазоном (Декадрон®).

[0453] В определенных вариантах осуществления предложенные в данном документе способы включают введение состава соединения 1 пациентам с различными типами или стадиями рака яичника, такого как перитонеальная карцинома, папиллярная серозная карцинома, рефрактерный рак яичника или рецидивирующий рак яичника, в комбинации с таксолом, карбоплатином, доксорубицином, гемцитабином, цисплатином, кселодой, паклитакселом, дексаметазоном, авастином, циклофосфамидом, топотеканом, олапарибом, тиотепой, мелфаланом, нирапариба тозилата моногидратом, рубракой или их комбинацией.

[0454] В определенных вариантах осуществления предложенные в данном документе способы включают введение состава соединения 1 пациентам с различными типами или стадиями рака предстательной железы в комбинации с кселодой, 5 FU/LV, гемцитабином, иринотеканом плюс гемцитабином, циклофосфамидом, винкристином, дексаметазоном, GM-CSF, целекоксибом, таксотерой, ганцикловиром, паклитакселом, адриамицином, доцетакселом, эстрамустином, Эмцитом, дендероном, зитигой, бикалютамидом, кабазитакселом, дегареликсом, энзалутамидом, золадексом, ацетатом лейпролида, гидрохлоридом митоксантрона, преднизоном, сипулеуцелом-Т, дихлоридом радия 223 или их комбинацией.

[0455] В определенных вариантах осуществления предложенные в данном документе способы включают введение состава соединения 1 пациентам с различными типами или стадиями рака почки, в комбинации с капецитабином, IFN, тамоксифеном, IL-2, GM-CSF, Целебрексом®, флутамидом, госерелина ацетатом, нилутамидом или их комбинацией.

[0456] В определенных вариантах осуществления предложенные в данном документе способы включают введение состава соединения 1 пациентам с различными типами или стадиями гинекологического рака, рака матки или саркомы мягких тканей в комбинации с IFN, дактиномицином, доксорубицином, иматиниба мезилатом, пазопаниба гидрохлоридом, трабектедином, эрибулина мезилатом, оларатумабом, ингибитором COX-2, таким как целекоксиб и/или сулиндак.

[0457] В одном аспекте предложенные в данном документе способы включают введение состава соединения 1 пациентам с различными типами или стадиями солидных опухолей в комбинации с целекоксибом, этопозидом, циклофосфамидом, доцетакселом, апецитабином, IFN, тамоксифеном, IL-2, GM-CSF или их комбинацией.

[0458] В одном аспекте предложенные в данном документе способы включают введение состава соединения 1 пациентам со склеродермией или кожным васкулитом в комбинации с целебрексом, этопозидом, циклофосфамидом, доцетакселом, апецитабином, IFN, тамоксифеном, IL-2, GM-CSF или их комбинацией.

[0459] В одном аспекте предложенные в данном документе способы включают

введение состава соединения 1 пациентам с МДС в комбинации с азацитидином, цитарабином, даунорубицином, децитабином, идарубицином, леналидомидом, энасиденибом или их комбинацией.

[0460] В одном аспекте предложенные в данном документе способы включают введение состава соединения 1 пациентам с гематологическим раком в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0461] В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят пациентам с лейкозом в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0462] В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят пациентам с ОМЛ в комбинации с одним или более вторыми агентами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосом, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK.

[0463] В одном аспекте предложенные в данном документе способы включают введение состава соединения 1 пациентам с лейкозом в комбинации с ингибитором mTOR. В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят пациентам с лейкозом в комбинации с ингибитором mTOR. В определенных вариантах осуществления ингибитор mTOR выбран из эверолимуса, MLN-0128 и AZD8055. В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR представляет собой ингибитор mTOR-киназы. В определенных вариантах осуществления ингибитор mTOR-киназы выбран из 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-она (CC-223) и 1-этил-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-она (CC-115). В определенных вариантах осуществления соединение 1 вводят пациентам с лейкозом в комбинации с 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-оном (CC-223). В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с лейкозом в комбинации с 1-этил-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-оном (CC-115). В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с лейкозом в комбинации с эверолимусом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с лейкозом в комбинации с MLN-0128. В определенных вариантах

осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с лейкозом в комбинации с AZD8055.

[0464] В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят пациентам с ОМЛ в комбинации с ингибитором mTOR. В определенных вариантах осуществления ингибитор mTOR выбран из эверолимуса, MLN-0128 и AZD8055. В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR представляет собой ингибитор mTOR-киназы. В определенных вариантах осуществления ингибитор mTOR-киназы выбран из 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-она (CC-223) и 1-этил-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-она (CC-115). В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с ОМЛ в комбинации с 1-этил-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-оном. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с ОМЛ в комбинации с эверолимусом. В определенных вариантах осуществления эверолимус вводят пациентам с ОМЛ перед введением состава соединения 1. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с ОМЛ в комбинации с MLN-0128. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с ОМЛ в комбинации с AZD8055.

[0465] В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят пациентам с МПН в комбинации с ингибитором JAK. В одном аспекте ингибитор JAK выбран из ингибитора JAK1, ингибитора JAK2 и ингибитора JAK3. В определенных вариантах осуществления ингибитор JAK выбран из тофацитиниба, момелотиниба, филготиниба, децернотиниба, барицитиниба, руксолитиниба, федратиниба, NS-018 и пакритиниба. В определенных вариантах осуществления ингибитор JAK выбран из тофацитиниба, момелотиниба, руксолитиниба, федратиниба, NS-018 и пакритиниба. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с МПН в комбинации с тофацитинибом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с МПН в комбинации с момелотинибом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с МПН в комбинации с филготинибом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с МПН в комбинации с децернотинибом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с МПН в комбинации с барицитинибом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с МПН в комбинации с руксолитинибом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с МПН в комбинации с федратинибом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с МПН в комбинации с NS-018. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с МПН в комбинации с пакритинибом. В определенных вариантах осуществления МПН является

независимым от IL-3. В определенных вариантах осуществления МПН характеризуется наличием мутации JAK 2, например, мутации $JAK2^{V617F}$.

[0466] В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят пациентам с миелофиброзом в комбинации с ингибитором JAK. В одном аспекте ингибитор JAK выбран из ингибитора JAK1, ингибитора JAK2 и ингибитора JAK3. В определенных вариантах осуществления ингибитор JAK выбран из тофацитиниба, момелотиниба, руксолитиниба, федратиниба, NS-018 и пакритиниба. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с миелофиброзом в комбинации с тофацитинибом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с миелофиброзом в комбинации с момелотинибом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с миелофиброзом в комбинации с руксолитинибом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с миелофиброзом в комбинации с федратинибом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с миелофиброзом в комбинации с NS-018. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с миелофиброзом в комбинации с пакритинибом. В определенных вариантах осуществления миелофиброз характеризуется наличием мутации JAK 2, например, мутации JAK2V617F. В некоторых вариантах осуществления миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз. В других вариантах осуществления миелофиброз представляет собой вторичный миелофиброз. В некоторых таких вариантах осуществления миелофиброз представляет собой миелофиброз вследствие истинной полицитемии. В других вариантах осуществления миелофиброз представляет собой миелофиброз вследствие эссенциальной тромбоцитемии.

[0467] В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят пациентам с лейкозом в комбинации с ингибитором JAK. В одном аспекте ингибитор JAK выбран из ингибитора JAK1, ингибитора JAK2 и ингибитора JAK3. В определенных вариантах осуществления ингибитор JAK выбран из тофацитиниба, момелотиниба, филготиниба, децернотиниба, барицитиниба, руксолитиниба, федратиниба, NS-018 и пакритиниба. В определенных вариантах осуществления ингибитор JAK выбран из момелотиниба, руксолитиниба, федратиниба, NS-018 и пакритиниба. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с лейкозом в комбинации с тофацитинибом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с лейкозом в комбинации с момелотинибом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с лейкозом в комбинации с филготинибом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с лейкозом в комбинации с децернотинибом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с лейкозом в комбинации с барицитинибом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с

лейкозом в комбинации с руксолитинибом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с лейкозом в комбинации с федратинибом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с лейкозом в комбинации с NS-018. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с лейкозом в комбинации с пакритинибом. В определенных вариантах осуществления МПН характеризуется наличием мутации JAK 2, например, мутации JAK2V617F.

[0468] В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят пациентам с ОМЛ в комбинации с ингибитором JAK. В одном аспекте ингибитор JAK выбран из ингибитора JAK1, ингибитора JAK2 и ингибитора JAK3. В определенных вариантах осуществления ингибитор JAK выбран из тофацитиниба, момелотиниба, филготиниба, децернотиниба, барицитиниба, руксолитиниба, федратиниба, NS-018 и пакритиниба. В определенных вариантах осуществления ингибитор JAK выбран из момелотиниба, руксолитиниба, федратиниба, NS-018 и пакритиниба. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с ОМЛ в комбинации с тофацитинибом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с ОМЛ в комбинации с момелотинибом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с ОМЛ в комбинации с филготинибом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с ОМЛ в комбинации с децернотинибом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с ОМЛ в комбинации с барицитинибом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с ОМЛ в комбинации с руксолитинибом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с ОМЛ в комбинации с федратинибом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с ОМЛ в комбинации с NS-018. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с ОМЛ в комбинации с пакритинибом. В определенных вариантах осуществления МПН характеризуется наличием мутации JAK 2, например, мутации JAK2V617F.

[0469] В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят пациентам с лейкозом в комбинации с ингибитором FLT3-киназы. В определенных вариантах осуществления ингибитор FLT3-киназы выбран из квизартиниба, сунитиниба, сунитиниба малата, мидостаурина, пексидартиниба, лестауртиниба, тандутиниба и креноланиба. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с лейкозом в комбинации с квизартинибом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с лейкозом в комбинации с сунитинибом. В определенных вариантах осуществления соединение 1 вводят пациентам с лейкозом в комбинации с мидостаурином. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с лейкозом в комбинации с пексидартинибом. В определенных вариантах

осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с лейкозом в комбинации с лестауртинибом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с лейкозом в комбинации с тандутинибом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с лейкозом в комбинации с креноланибом. В определенных вариантах осуществления пациент имеет мутацию FLT3-ITD.

[0470] В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят пациентам с ОМЛ в комбинации с ингибитором FLT3-киназы. В определенных вариантах осуществления ингибитор FLT3-киназы выбран из квизартиниба, сунитиниба, сунитиниба малата, мидостаурина, пексидартиниба, лестауртиниба, тандутиниба, квизартиниба и креноланиба. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с ОМЛ в комбинации с квизартинибом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с ОМЛ в комбинации с сунитинибом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с ОМЛ в комбинации с мидостаурином. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с ОМЛ в комбинации с пексидартинибом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с ОМЛ в комбинации с лестауртинибом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с ОМЛ в комбинации с тандутинибом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с ОМЛ в комбинации с креноланибом. В определенных вариантах осуществления пациент имеет мутацию FLT3-ITD.

[0471] В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с лейкозом в комбинации с ингибитором сплайсосом. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с ОМЛ в комбинации с ингибитором сплайсосом. В определенных вариантах осуществления ингибитор сплайсосом представляет собой пладиенолид B, 6-дезоксипладиенолид D или H3B-8800.

[0472] В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят пациентам с лейкозом в комбинации с ингибитором SMG1-киназы. В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят пациентам с ОМЛ в комбинации с ингибитором SMG1-киназы. В определенных вариантах осуществления ингибитор SMG1 представляет собой 1-этил-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он, хлор-N, N-диэтил-5-((4-(2-(4-(3-метилуреидо)фенил)пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид (соединение Ii) или соединение, описанное в A. Gopalsamy et al, Bioorg. Med Chem Lett. 2012, 22:6636-66412 (например, хлор-N, N-диэтил-5-((4-(2-(4-(3-метилуреидо)фенил)пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид.

[0473] В определенных вариантах осуществления предложенный в данном

документе состав соединения 1 вводят пациентам с лейкозом в комбинации с ингибитором BCL2. В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят пациентам с ОМЛ в комбинации с ингибитором BCL2, например, венетоклаксом или навитоклаксом. В определенных вариантах осуществления ингибитор BCL2 представляет собой венетоклакс.

[0474] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения ОМЛ, резистентного к лечению ингибитором BCL2, включающий введение состава соединения 1. В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения ОМЛ, который характеризуется приобретенной резистентностью к лечению венетоклаксом, включающий введение соединения 1. В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения ОМЛ, который характеризуется приобретенной резистентностью к лечению венетоклаксом, включающий введение комбинации состава соединений 1 и ингибитора BCL2. В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения ОМЛ, который характеризуется приобретенной резистентностью к лечению венетоклаксом, включающий введение комбинации состава соединений 1 и венетоклакса.

[0475] В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят пациентам с лейкозом в комбинации с ингибитором топоизомеразы. В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят пациентам с ОМЛ в комбинации с ингибитором топоизомеразы, например, иринотеканом, топотеканом, камптотецином, ламелларином D, этопозидом, тенипозидом, доксорубицином, даунорубицином, митоксантроном, амсакрином, эллиптицинами, ауринтрикарбоновой кислотой или HU-331. В определенных вариантах осуществления ингибитор топоизомеразы представляет собой топотекан.

[0476] В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с лейкозом в комбинации с ингибитором BET. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с ОМЛ в комбинации с ингибитором BET. В определенных вариантах осуществления ингибитор BET выбран из GSK525762A, OTX015, BMS-986158, TEN-010, CPI-0610, INCB54329, BAY1238097, FT-1101, C90010, ABBV-075, BI 894999, GS-5829, GSK1210151A (I-BET-151), CPI-203, RVX 208, XD46, MS436, PFI-1, RVX2135, ZEN3365, XD14, ARV-771, MZ-1, PLX5117, 4-[2-(циклопропилметокси)-5-(метансульфонил)фенил]-2-метилизохинолин-1(2H)-она (соединение A), EP11313 и EP11336.

[0477] В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с лейкозом в комбинации с ингибитором LSD1. В определенных вариантах осуществления состав соединения 1 вводят пациентам с ОМЛ в комбинации с ингибитором LSD1. В определенных вариантах осуществления ингибитор LSD1 выбран из ORY-1001, ORY-2001, INCB-59872, IMG-7289, TAK 418, GSK-2879552 и 4-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-метил-6-оксо-1,6-

дигидропиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрила или его соли (например, безилатной соли, соединение B).

[0478] В одном аспекте предложенные в данном документе способы включают введение состава соединения 1 пациентам с лейкозом в комбинации с триптолидом, ретаспимицином, алвеспимицином, 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-оном (CC-223), 1-этил-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-оном (CC-115), рапамицином, MLN-0128, эверолимусом, AZD8055, пладиенолидом B, топотеканом, тиогуанином, митоксантроном, этопозидом, децитабином, даунорубицином, клофарабином, кладрибином, 6-меркаптопурином, хлор-N, N-диэтил-5-((4-(2-(4-(3-метилуреидо)фенил)пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамидом (соединение Ii), федратинибом, сунитинибом, пексидартинибом, мидостаурином, лестауртинибом, момелотинибом, квизартинибом и креноланибом.

[0479] В одном аспекте предложенные в данном документе способы включают введение состава соединения 1 пациентам с ОМЛ в комбинации с триптолидом, ретаспимицином, алвеспимицином, 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-оном (CC-223), 1-этил-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-оном (CC-115), рапамицином, MLN-0128, эверолимусом, AZD8055, пладиенолидом B, топотеканом, тиогуанином, митоксантроном, этопозидом, децитабином, даунорубицином, клофарабином, кладрибином, 6-меркаптопурином, хлор-N, N-диэтил-5-((4-(2-(4-(3-метилуреидо)фенил)пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамидом (соединение Ii), федратинибом, сунитинибом, пексидартинибом, мидостаурином, лестауртинибом, момелотинибом, квизартинибом и креноланибом.

[0480] В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят пациентам с раком в комбинации с ингибитором топоизомеразы. В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят пациентам с раком в комбинации с ингибитором mTOR, причем рак выбран из рака молочной железы, рака почки, рака поджелудочной железы, желудочно-кишечного рака, рака легкого, нейроэндокринной опухоли (НЭО) и почечно-клеточной карциномы. В определенных вариантах осуществления ингибитор mTOR выбран из эверолимуса, MLN-0128 и AZD8055. В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR представляет собой ингибитор mTOR-киназы. В определенных вариантах осуществления ингибитор mTOR-киназы выбран из 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-она (CC-223) и 1-этил-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-она (CC-115). В одном варианте осуществления ингибитор mTOR-киназы представляет собой 7-(6-(2-

гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он (CC-223). В одном варианте осуществления ингибитор mTOR-киназы представляет собой 1-этил-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-он (CC-115). В одном варианте осуществления ингибитор mTOR представляет собой эверолимус. В одном варианте осуществления ингибитор mTOR представляет собой темсиролимус. В одном варианте осуществления ингибитор mTOR представляет собой MLN-0128. В одном варианте осуществления ингибитор mTOR представляет собой AZD8055.

[0481] В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят пациентам с раком молочной железы в комбинации с эверолимусом.

[0482] В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят пациентам с раком почки в комбинации с эверолимусом.

[0483] В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят пациентам с раком поджелудочной железы в комбинации с эверолимусом.

[0484] В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят пациентам с желудочно-кишечным раком в комбинации с эверолимусом.

[0485] В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят пациентам с раком легкого в комбинации с эверолимусом.

[0486] В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят пациентам с нейроэндокринной опухолью в комбинации с эверолимусом.

[0487] В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят пациентам с почечно-клеточной карциномой в комбинации с эверолимусом.

[0488] Также в данном документе предусмотрен способ повышения дозы противоракового лекарственного препарата или агента, который можно безопасно и эффективно вводить пациенту, который включает введение пациенту (например, человеку) предложенного в данном документе состава соединения 1 в комбинации со вторым противораковым лекарственным препаратом. Пациентами, для которых может быть полезен этот способ, являются те, которые могут страдать от нежелательного явления, связанного с противораковыми лекарственными препаратами для лечения конкретного рака кожи, подкожной ткани, лимфатических узлов, головного мозга, легкого, печени, кости, кишечника, толстой кишки, сердца, поджелудочной железы, надпочечника, почки, предстательной железы, молочной железы, колоректального рака или их комбинации. Введение предложенного в данном документе состава соединения 1

смягчает или снижает нежелательные явления, которые имеют такую тяжесть, которая в ином случае ограничивает количество противоракового лекарственного препарата.

[0489] Также в данном документе предусмотрен способ снижения дозы противоракового лекарственного препарата или агента, который можно безопасно и эффективно вводить пациенту, который включает введение пациенту (например, человеку) предложенного в данном документе состава соединения 1 в комбинации со вторым противораковым лекарственным препаратом. Пациентами, для которых может быть полезен этот способ, являются те, которые могут страдать от нежелательного явления, связанного с противораковыми лекарственными препаратами для лечения конкретного рака кожи, подкожной ткани, лимфатических узлов, головного мозга, легкого, печени, кости, кишечника, толстой кишки, сердца, поджелудочной железы, надпочечника, почки, предстательной железы, молочной железы, колоректального рака или их комбинации. Введение предложенного в данном документе состава соединения 1 повышает активность противоракового лекарственного препарата, что позволяет снизить дозу противоракового лекарственного препарата с сохранением эффективности, что в свою очередь может смягчать или снижать нежелательные явления, которые имеют такую тяжесть, которая ограничивает количество противоракового лекарственного препарата.

[0490] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят ежесуточно в количестве в диапазоне от около 0,1 до около 20 мг, от около 1 до около 15 мг, от около 1 до около 10 мг или от около 1 до около 15 мг до, во время или после возникновения нежелательного явления, связанного с введением пациенту противоракового лекарственного препарата. В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят в комбинации со специальными агентами, такими как гепарин, аспирин, кумадин или G-CSF, чтобы избежать нежелательных явлений, которые связаны с противораковыми лекарственными препаратами, таких как, но не ограничиваясь этим, нейтропения или тромбоцитопения.

[0491] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят пациентам с заболеваниями и расстройствами, связанными с или характеризующимися нежелательным ангиогенезом, в сочетании с дополнительными активными ингредиентами, включая, но не ограничиваясь этим, противораковые лекарственные препараты, противовоспалительные средства, антигистамины, антибиотики и стероиды.

[0492] В другом варианте осуществления в данный документ включен способ лечения, предотвращения и/или контролирования рака, который включает введение предложенного в данном документе состава соединения 1 в сочетании (например, до, во время или после) с по меньшей мере одним видом противораковой терапии, включая, но не ограничиваясь этим, хирургическую операцию, иммунотерапию, биологическую терапию, лучевую терапию или другую немедикаментозную терапию, которую в настоящее время применяют для лечения, предотвращения и/или контролирования рака.

Комбинированное применение предложенного в данном документе соединения и других видов противораковой терапии может обеспечить уникальную схему лечения, которая является неожиданно эффективной для некоторых пациентов. Не ограничиваясь теорией, считается, что соединение 1 может обеспечивать аддитивный или синергетический эффект при одновременном применении с по меньшей мере одним видом противораковой терапии.

[0493] Как обсуждается в другом месте данного документа, предложен способ снижения, лечения и/или предотвращения неблагоприятных или нежелательных явлений, связанных с другим видом противораковой терапии, включая, но не ограничиваясь этим, хирургическую операцию, химиотерапию, лучевую терапию, гормональную терапию, биологическую терапию и иммунотерапию. Предложенный в данном документе состав соединения 1 и другой активный ингредиент можно вводить пациенту до, во время или после возникновения нежелательного явления, связанного с другим видом противораковой терапии.

[0494] В определенных вариантах осуществления предложенные в данном документе способы включают введение одной или более добавок кальция, кальцитриола или витамина D с составом соединения 1. В определенных вариантах осуществления предложенные в данном документе способы включают введение добавок кальция, кальцитриола или витамина D перед лечением составом соединения 1. В определенных вариантах осуществления предложенные в данном документе способы включают введение добавок кальция, кальцитриола или витамина D перед введением первой дозы состава соединения 1 в каждом цикле. В определенных вариантах осуществления предложенные в данном документе способы включают введение добавок кальция, кальцитриола или витамина D по меньшей мере в течение 3 суток перед лечением составом соединения 1. В определенных вариантах осуществления предложенные в данном документе способы включают введение добавок кальция, кальцитриола или витамина D перед введением первой дозы состава соединения 1 в каждом цикле. В определенных вариантах осуществления предложенные в данном документе способы включают введение добавок кальция, кальцитриола или витамина D по меньшей мере в течение 3 суток перед введением первой дозы состава соединения 1 в каждом цикле. В определенных вариантах осуществления предложенные в данном документе способы включают введение добавок кальция, кальцитриола или витамина D перед введением первой дозы состава соединения 1 в каждом цикле и продолжение после введения последней дозы состава соединения 1 в каждом цикле. В определенных вариантах осуществления предложенные в данном документе способы включают введение добавок кальция, кальцитриола или витамина D по меньшей мере в течение 3 суток перед введением первой дозы состава соединения 1 в каждом цикле и продолжение по меньшей мере до 3 суток после введения последней дозы состава соединения 1 в каждом цикле (например, по меньшей мере до 8 суток, если соединение 1 вводят на 1-5 сутки). В одном варианте осуществления предложенные в данном документе способы включают введение

добавок кальция, кальцитриола или витамина D по меньшей мере в течение 3 суток перед введением на 1 сутки каждого цикла и продолжение до ≥ 3 суток после введения последней дозы состава соединения 1 в каждом цикле (например, ≥ 8 суток, если соединение 1 вводят на 1-5 сутки, ≥ 13 суток, если соединение 1 вводят на 1-3 сутки и 8-10 сутки).

[0495] В конкретных вариантах осуществления добавку кальция вводят для доставки по меньшей мере 1200 мг элементарного кальция в сутки в виде разделенных доз. В конкретных вариантах осуществления добавку на кальция вводят в виде карбоната кальция в дозе 500 мг три раза в сутки перорально (п/о).

[0496] В определенных вариантах осуществления добавку кальцитриола вводят для доставки 0,25 μг кальцитриола (п/о) один раз в сутки.

[0497] В определенных вариантах осуществления добавку витамина D вводят для доставки от около 500 МЕ до около 50000 МЕ витамина D один раз в сутки. В определенных вариантах осуществления добавку витамина D вводят для доставки около 1000 МЕ витамина D один раз в сутки. В определенных вариантах осуществления добавку витамина D вводят для доставки около 50000 МЕ витамина D еженедельно. В определенных вариантах осуществления добавку витамина D вводят для доставки около 1000 МЕ витамина D2 или D3 один раз в сутки. В определенных вариантах осуществления добавку витамина D вводят для доставки около 500 МЕ витамина D один раз в сутки. В определенных вариантах осуществления добавку витамина D вводят для доставки около 50000 МЕ витамина D еженедельно. В определенных вариантах осуществления добавку витамина D вводят для доставки около 20000 МЕ витамина D еженедельно. В определенных вариантах осуществления добавку витамина D вводят для доставки около 1000 МЕ витамина D2 или D3 один раз в сутки. В определенных вариантах осуществления добавку витамина D вводят для доставки около 50000 МЕ витамина D2 или D3 еженедельно. В определенных вариантах осуществления добавку витамина D вводят для доставки около 20000 МЕ витамина D2 или D3 еженедельно.

[0498] В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 и доксетаксол вводят пациентам с немелкоклеточным раком легкого, которые ранее проходили лечение карбо/VP 16 и лучевой терапией.

Применение с трансплантационной терапией

[0499] Предложенный в данном документе состав соединения 1 можно применять для снижения риска болезни «трансплантат против хозяина» (БТПХ). Следовательно, в данном документе предусмотрен способ лечения, предотвращения и/или контролирования рака, который включает введение предложенного в данном документе состава соединения 1 в сочетании с трансплантационной терапией.

[0500] Специалистам в данной области техники известно, что лечение рака часто базируется на стадиях и механизме заболевания. Например, поскольку на некоторых стадиях рака неизбежно развивается лейкемическая трансформация, может потребоваться трансплантация стволовых клеток периферической крови, препарата гемопоэтических

стволовых клеток или костного мозга. Комбинированное применение предложенного в данном документе состава соединения 1 и трансплантационной терапии обеспечивает уникальную и неожиданную синергию. В частности, предложенный в данном документе состав соединения 1 демонстрирует иммуномодулирующую активность, которая может обеспечивать аддитивный или синергетический эффект у пациентов с раком при параллельном применении с трансплантационной терапией.

[0501] Предложенный в данном документе состав соединения 1 может действовать в комбинации с трансплантационной терапией, снижая осложнения, связанные с инвазивной процедурой трансплантации и риск БТПХ. В данном документе предусмотрен способ лечения, предотвращения и/или контролирования рака, который включает введение пациенту (например, человеку) предложенного ранее в данном документе состава соединения 1 до, во время или после трансплантации пуповинной крови, плацентарной крови, стволовых клеток периферической крови, препарата гемопоэтических стволовых клеток или костного мозга. Некоторые примеры стволовых клеток, подходящих для применения в предложенных в данном документе способах, описаны в патенте США № 7498171, содержание которого в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки.

[0502] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят пациентам с острым миелоидным лейкозом до, во время или после трансплантации.

[0503] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят пациентам с множественной миеломой до, во время или после трансплантации аутологичных клеток-предшественниц периферической крови.

[0504] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят пациентам с НХЛ (например, ДВКЛ) до, во время или после трансплантации аутологичных клеток-предшественниц периферической крови.

Циклическая терапия

[0505] В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят пациентам циклически, независимо от подлежащего лечению рака. Циклическая терапия включает введение активного агента в течение некоторого периода времени с последующим периодом отдыха в течение некоторого времени и повторение этого последовательного введения. Циклическая терапия может приводить к снижению развития резистентности к одному или более видам терапии, исключать или снижать побочные эффекты одного из видов терапии и/или улучшать эффективность лечения.

[0506] В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят ежесуточно в виде одной дозы или разделенных доз в течение цикла от четырех до шести недель с периодом отдыха около недели или двух недель. В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят ежесуточно в виде одной дозы или разделенных

доз в течение от одних до десяти последовательных суток 28-суточного цикла, потом следует период отдыха без введения в течение оставшейся части 28-суточного цикла. Циклический способ дополнительно позволяет увеличить частоту, число и длину циклов дозирования. Таким образом, в определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрено введение предложенного в данном документе состава соединения 1 в течение большего количества циклов, чем обычно проводят в случае его отдельного введения. В определенных вариантах осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят в течение большего количества циклов, чем то, которое обычно вызывает дозозависимую токсичность у пациента, которому не вводят второй активный ингредиент.

[0507] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят ежесуточно и непрерывно в течение трех или четырех недель для введения дозы соединения 1 от около 0,1 до около 20 мг/с, за чем следует перерыв в одну или две недели.

[0508] В другом варианте осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят внутривенно, а второй активный ингредиент вводят перорально, при этом введение предложенного в данном документе состава соединения 1 происходит за 30-60 минут до второго активного ингредиента, в течение цикла от четырех до шести недель. В определенных вариантах осуществления комбинацию предложенного в данном документе состава соединения 1 и второго активного ингредиента вводят путем внутривенной инфузии в течение около 90 минут каждый цикл. В определенных вариантах осуществления один цикл включает введение от около 0,1 до около 150 мг/сутки предложенного в данном документе состава соединения 1 и от около 50 до около 200 мг/м^2/сутки второго активного ингредиента ежесуточно в течение от трех до четырех недель, за чем следует одна или две недели отдыха. В определенных вариантах осуществления количество циклов, в течение которых в отношении пациента применяют комбинированное, находится в диапазоне от около одного до около 24 циклов, от около двух до около 16 циклов или от около четырех до около трех циклов.

[0509] В одном варианте осуществления предложенная в данном документе циклическая терапия включает введение состава соединения 1 в цикле лечения, который включает период введения, составляющий до 3 суток, с последующим периодом отдыха. В одном варианте осуществления цикл лечения включает период введения, составляющий 3 суток, с последующим периодом отдыха. В одном варианте осуществления предложенная в данном документе циклическая терапия включает введение предложенного в данном документе состава соединения 1 в цикле лечения, который включает период введения, составляющий до 5 суток, с последующим периодом отдыха. В одном варианте осуществления цикл лечения включает период введения, составляющий 5 суток, с последующим периодом отдыха. В одном варианте осуществления предложенная в данном документе циклическая терапия включает введение состава соединения 1 в цикле лечения, который включает период введения, составляющий до 7

суток, с последующим периодом отдыха. В одном варианте осуществления цикл лечения включает период введения, составляющий 7 суток, с последующим периодом отдыха. В одном варианте осуществления цикл лечения включает период введения, составляющий до 10 суток, с последующим периодом отдыха. В одном варианте осуществления период отдыха составляет от около 10 суток до около 40 суток. В одном варианте осуществления цикл лечения включает период введения, составляющий до 10 суток, с последующим периодом отдыха от около 10 суток до около 40 суток. В одном варианте осуществления цикл лечения включает период введения, составляющий до 10 суток, с последующим периодом отдыха от около 23 суток до около 37 суток. В одном варианте осуществления период отдыха составляет от около 23 суток до около 37 суток. В одном варианте осуществления период отдыха составляет 23 суток. В одном варианте осуществления цикл лечения включает период введения, составляющий до 10 суток, с последующим периодом отдыха, составляющим 23 суток. В одном варианте осуществления период отдыха составляет 37 суток. В одном варианте осуществления цикл лечения включает период введения, составляющий до 10 суток, с последующим периодом отдыха, составляющим 37 суток.

[0510] В одном варианте осуществления цикл лечения включает введение предложенного в данном документе состава соединения 1 на 1-3 сутки 28-суточного цикла. В одном варианте осуществления цикл лечения включает введение предложенного в данном документе состава соединения 1 на 1-5 сутки 28-суточного цикла. В одном варианте осуществления цикл лечения включает введение предложенного в данном документе состава соединения 1 на 1-7 сутки 28-суточного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения включает введение предложенного в данном документе состава соединения 1 на 1-10 сутки 28-суточного цикла. В одном варианте осуществления цикл лечения включает введение на 1-5 сутки 42-суточного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения включает введение на 1-10 сутки 42-суточного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения включает введение на 1-5 и 15-19 сутки 28-суточного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения включает введение на 1-3 и 8-10 сутки 28-суточного цикла.

[0511] В одном варианте осуществления цикл лечения включает введение предложенного в данном документе состава соединения 1 на 1-21 сутки 28-суточного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения включает введение на 1-5 сутки 7-суточного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения включает введение на 1-7 сутки 7-суточного цикла. В одном варианте осуществления цикл лечения включает введение состава соединения 1 на 1-5 сутки 21-суточного цикла. В одном варианте осуществления цикл лечения включает введение состава соединения 1 на 1-7 сутки 21-суточного цикла. В одном варианте осуществления цикл лечения включает введение состава соединения 1 на 1-7 сутки 28-суточного цикла.

[0512] Любой цикл лечения, описанный в данном документе, можно повторять в течение по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более циклов. В определенных случаях цикл

лечения, описанный в данном документе, включает от 1 до около 24 циклов, от около 2 до около 16 циклов или от около 2 до около 4 циклов. В определенных случаях цикл лечения, описанный в данном документе, включает от 1 до около 4 циклов. В определенных вариантах осуществления все циклы 1-4 представляют собой 28-суточные циклы. В определенных вариантах осуществления цикл 1 представляет собой 42-суточный цикл, а циклы 2-4 представляют собой 28-суточные циклы. В некоторых вариантах осуществления соединения 1, например, предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят в течение 1-13 циклов из 28 суток (например, в течение около 1 года). В определенных случаях циклическая терапия не ограничена числом циклов, и при этом терапию продолжают до прогрессирования заболевания. Циклы в определенных случаях могут предусматривать различную продолжительность периодов введения и/или периодов отдыха, описанных в данном документе.

[0513] В одном варианте осуществления цикл лечения включает введение соединения 1 в дозировке, составляющей около 0,3 мг/сутки, 0,6 мг/сутки, 1,2 мг/сутки, 1,8 мг/сутки, 2,4 мг/сутки, 3,6 мг/сутки, 4,5 мг/сутки, 5,4 мг/сутки, 7,2 мг/сутки, 8,1 мг/сутки, 9,0 мг/сутки, 10,0 мг/сутки, 10,8 мг/сутки или 12,2 мг/сутки, вводимой один раз в сутки.

[0514] В одном варианте осуществления цикл лечения включает введение соединения 1 в дозировке, составляющей около 0,3 мг/сутки, 0,6 мг/сутки, 1,2 мг/сутки, 1,8 мг/сутки, 2,4 мг/сутки, 3,6 мг/сутки, 5,4 мг/сутки, 7,2 мг/сутки, 8,1 мг/сутки, 9,0 мг/сутки, 10,0 мг/сутки, 10,8 мг/сутки или 12,2 мг/сутки, вводимой один раз в сутки. В одном варианте осуществления цикл лечения включает введение соединения 1 в дозировке, составляющей около 0,3 мг/сутки, 0,6 мг/сутки, 1,2 мг/сутки, 1,8 мг/сутки, 2,4 мг/сутки, 3,6 мг/сутки, 5,4 мг/сутки, 7,2 мг/сутки, 8,1 мг/сутки, 9,0 мг/сутки, 10,0 мг/сутки, 10,8 мг/сутки, 12,2 мг/сутки или 20 мг/сутки, вводимой один раз в сутки. В одном варианте осуществления цикл лечения включает введение соединения 1 в дозировке, составляющей около 0,6 мг/сутки, 1,2 мг/сутки, 1,8 мг/сутки, 2,4 мг/сутки или 3,6 мг/сутки, вводимой один раз в сутки. В некоторых таких вариантах осуществления цикл лечения включает введение соединения 1 в дозировке, составляющей около 0,6 мг, 1,2 мг, 1,8 мг, 2,4 мг, 3,6 мг или 4,5 мг, на 1-3 сутки 28-суточного цикла. В некоторых таких вариантах осуществления цикл лечения включает введение соединения 1 в дозировке, составляющей около 0,6 мг, 1,2 мг, 1,8 мг, 2,4 мг или 3,6 мг, на 1-3 сутки 28-суточного цикла. В других вариантах осуществления цикл лечения включает введение состава соединения 1 в дозировке, составляющей около 0,6 мг, 1,2 мг, 1,8 мг, 2,4 мг, 3,6 мг или 4,5 мг, на 1-5 и 15-19 сутки 28-суточного цикла. В других вариантах осуществления цикл лечения включает введение состава соединения 1 в дозировке, составляющей около 0,6 мг, 1,2 мг, 1,8 мг, 2,4 мг или 3,6 мг, на 1-5 и 15-19 сутки 28-суточного цикла. В других вариантах осуществления цикл лечения включает введение состава соединения 1 в дозировке, составляющей около 0,6 мг, 1,2 мг, 1,8 мг, 2,4 мг, 3,6 мг, 5,4 мг/сутки, 7,2 мг/сутки, 8,1 мг/сутки, 9,0 мг/сутки, или 10,0 мг/сутки, на 1-5 и 15-19 сутки 28-суточного

цикла. В других вариантах осуществления цикл лечения включает введение состава соединения 1 в дозировке, составляющей около 0,6 мг, 1,2 мг, 1,8 мг, 2,4 мг или 3,6 мг, на 1-5 сутки 28-суточного цикла.

[0515] В некоторых таких вариантах осуществления цикл лечения включает введение состава соединения 1 в дозировке, составляющей около 2,4 мг, на 1-5 сутки 28-суточного цикла. В некоторых таких вариантах осуществления цикл лечения включает введение соединения 1 в дозировке, составляющей около 3,6 мг, на 1-5 сутки 28-суточного цикла.

[0516] Предложенный в данном документе состав соединения 1 можно вводить в одинаковом количестве в течение всех периодов введения в цикле лечения. В альтернативном варианте в одном варианте осуществления соединение вводят в различных дозах в периоды введения.

[0517] В некоторых вариантах осуществления цикл лечения включает введение соединения 1 в первой дозировке на 1-3 сутки и во второй дозировке на 8-10 сутки 28-суточного цикла, причем первая и вторая дозировки являются одинаковыми или разными. В некоторых таких вариантах осуществления цикл лечения включает введение соединения 1 в дозировке около 2,4 мг на 1-3 сутки и в дозировке около 3,6 мг на 8-10 сутки 28-суточного цикла.

[0518] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят субъекту в цикле, причем цикл включает введение состава в течение по меньшей мере 5 суток в 28-суточном цикле. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят субъекту в цикле, причем цикл включает введение состава на 1-5 сутки 28-суточного цикла. В одном варианте осуществления состав вводят, чтобы доставить соединение 1 в дозе от около 0,1 мг до около 20 мг на 1-5 сутки 28-суточного цикла. В одном варианте осуществления состав вводят, чтобы доставить соединение 1 в дозе от около 0,5 мг до около 5 мг на 1-5 сутки 28-суточного цикла. В одном варианте осуществления состав вводят, чтобы доставить соединение 1 в дозе от около 0,5 мг до около 10 мг на 1-5 сутки 28-суточного цикла. В одном варианте осуществления предложенный в данном документе состав соединения 1 вводят субъекту в цикле, причем цикл включает введение состава на 1-5 и 15-19 сутки 28-суточного цикла. В одном варианте осуществления состав вводят, чтобы доставить соединение 1 в дозе от около 0,1 мг до около 20 мг на сутки 1-5 и 15-19 28-суточного цикла. В одном варианте осуществления состав вводят, чтобы доставить соединение 1 в дозе от около 0,5 мг до около 5 мг на сутки 1-5 и 15-19 28-суточного цикла. В одном варианте осуществления состав вводят, чтобы доставить соединение 1 в дозе от около 0,5 мг до около 10 мг на сутки 1-5 и 15-19 28-суточного цикла.

[0519] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения ОМЛ путем введения субъекту предложенного в данном документе состава соединения 1 в течение цикла, причем цикл включает введение состава для доставки соединения 1 в дозе от около 0,1 мг до около 20 мг в течение по меньшей мере 5 суток 28-

суточного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения ОМЛ путем введения субъекту предложенного в данном документе состава соединения 1 в течение цикла, причем цикл включает введение состава для доставки соединения 1 в дозе от около 0,1 мг до около 20 мг на сутки 1-5 28-суточного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения ОМЛ путем введения субъекту предложенного в данном документе состава соединения 1 в течение цикла, причем цикл включает введение состава для доставки соединения 1 в дозе от около 0,1 мг до около 5 мг на сутки 1-5 28-суточного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения ОМЛ путем введения субъекту предложенного в данном документе состава соединения 1 в течение цикла, причем цикл включает введение состава для доставки соединения 1 в дозе от около 0,5 мг до около 5 мг на сутки 1-5 28-суточного цикла. В другом варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения ОМЛ путем введения субъекту предложенного в данном документе состава соединения 1 в течение цикла, причем цикл включает введение состава для доставки соединения 1 в дозе от около 0,1 мг до около 20 мг на сутки 1-5 и 15-19 28-суточного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения ОМЛ путем введения субъекту предложенного в данном документе состава соединения 1 в течение цикла, причем цикл включает введение состава для доставки соединения 1 в дозе от около 0,1 мг до около 5 мг на сутки 1-5 и 15-19 28-суточного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения ОМЛ путем введения субъекту предложенного в данном документе состава соединения 1 в течение цикла, причем цикл включает введение состава для доставки соединения 1 в дозе от около 0,5 мг до около 5 мг на сутки 1-5 и 15-19 28-суточного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения ОМЛ путем введения субъекту предложенного в данном документе состава соединения 1 в течение цикла, причем цикл включает введение состава для доставки соединения 1 в дозе от около 0,5 мг до около 5 мг на сутки 1-5 28-суточного цикла.

[0520] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения МДС путем введения субъекту предложенного в данном документе состава соединения 1 в течение цикла, причем цикл включает введение состава для доставки соединения 1 в дозе от около 0,1 мг до около 20 мг в течение по меньшей мере 5 суток 28-суточного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения МДС путем введения субъекту предложенного в данном документе состава соединения 1 в течение цикла, причем цикл включает введение состава для доставки соединения 1 в дозе от около 0,1 мг до около 20 мг на сутки 1-5 28-суточного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения МДС путем введения субъекту предложенного в данном документе состава соединения 1 в течение цикла, причем цикл включает введение состава для доставки соединения 1 в дозе от около 0,1 мг до около 5 мг на сутки 1-5 28-суточного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения МДС путем введения

субъекту предложенного в данном документе состава соединения 1 в течение цикла, причем цикл включает введение состава для доставки соединения 1 в дозе от около 0,5 мг до около 5 мг на сутки 1-5 28-суточного цикла. В другом варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения МДС путем введения субъекту предложенного в данном документе состава соединения 1 в течение цикла, причем цикл включает введение состава для доставки соединения 1 в дозе от около 0,1 мг до около 20 мг на сутки 1-5 и 15-19 28-суточного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения МДС путем введения субъекту предложенного в данном документе состава соединения 1 в течение цикла, причем цикл включает введение состава для доставки соединения 1 в дозе от около 0,1 мг до около 5 мг на сутки 1-5 и 15-19 28-суточного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения МДС путем введения субъекту предложенного в данном документе состава соединения 1 в течение цикла, причем цикл включает введение состава для доставки соединения 1 в дозе от около 0,5 мг до около 5 мг на сутки 1-5 и 15-19 28-суточного цикла.

Популяция пациентов

[0521] В конкретных вариантах осуществления предложенных в данном документе способов субъект является животным, предпочтительно млекопитающим, более предпочтительно отличным от человека приматом. В конкретных вариантах осуществления субъект является человеком. Субъект может быть субъектом мужского или женского пола.

[0522] Особенно подходящими субъектами для предложенных в данном документе способов являются люди, страдающие раковым заболеванием, например, те, у которых был диагностирован лейкоз, включая острый миелоидный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз и хронический миелогенный лейкоз. В определенных вариантах осуществления у субъекта не был диагностирован острый промиелоцитарный лейкоз.

[0523] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет превышающую норму популяцию бластных клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет популяцию бластных клеток, составляющую по меньшей мере 10%. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет популяцию бластных клеток, составляющую от 10 до 15%. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет популяцию бластных клеток, составляющую по меньшей мере 15%. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет популяцию бластных клеток, составляющую от 15 до 20%. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет популяцию бластных клеток, составляющую по меньшей мере 20%. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет популяцию бластных клеток, составляющую около 10-15%, около 15-20% или около 20-25%. В других вариантах осуществления субъект имеет популяцию бластных клеток, составляющую менее 10%. В контексте способов, описанных в данном документе, подходящие субъекты, имеющие популяцию бластных клеток менее 10%, включают

субъектов, которые по любой причине по мнению специалиста в данной области техники нуждаются в лечении предложенным в данном документе соединением, отдельно или в комбинации со вторым активным агентом.

[0524] В некоторых вариантах осуществления субъект проходит лечение на основании оценки функционального статуса по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) для лейкоза. Функциональный статус по ECOG можно оценивать по шкале от 0 до 5, при этом 0 обозначает отсутствие симптомов; 1 обозначает наличие симптомов, но полную способность к самостоятельному передвижению; 2 обозначает наличие симптоматики и < 50% времени в постели в течение суток; 3 обозначает наличие симптоматики и > 50% времени в постели в течение дня, но не прикованность к постели; 4 обозначает прикованность к постели; и 5 обозначают смерть. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет оценку функционального статуса по ECOG 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет оценку функционального статуса по ECOG 0. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет оценку функционального статуса по ECOG 1. В других вариантах осуществления субъект имеет оценку функционального статуса по ECOG 2.

[0525] В определенных вариантах осуществления предложенные в данном документе способы включают лечение субъектов, которые ранее не проходили лечение от лейкоза. В некоторых вариантах осуществления субъект не подвергался аллогенной трансплантации костного мозга. В некоторых вариантах осуществления субъект не подвергался трансплантации стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект не проходил лечение гидроксимочевиной. В некоторых вариантах осуществления субъект не проходил лечение никакими экспериментальными препаратами для лейкоза. В некоторых вариантах осуществления субъект не проходил лечение системными глюкокортикоидами.

[0526] В других вариантах осуществления способы включают лечение субъектов, которые ранее проходили лечение или проходят лечение от лейкоза на данный момент. Например, субъект мог проходить лечение ранее или проходит лечение на данный момент с применением стандартной схемы лечения для лейкоза. Субъект мог ранее проходить лечение согласно любой стандартной схеме лечения лейкоза, известной специалисту в данной области техники. В определенных вариантах осуществления субъект ранее проходил лечение согласно по меньшей мере одной индукционной/повторной индукционной или консолидационной схеме для ОМЛ. В некоторых вариантах осуществления субъект подвергался аутологичной трансплантации костного мозга или трансплантации стволовых клеток в рамках консолидационной схемы. В некоторых вариантах осуществления трансплантация костного мозга или стволовых клеток произошла по меньшей мере за 3 месяца до лечения в соответствии с предложенными в данном документе способами. В некоторых вариантах осуществления субъект проходил лечение гидроксимочевиной. В некоторых вариантах осуществления лечение гидроксимочевиной произошло не позднее, чем за 24 часа до лечения в соответствии с

предложенными в данном документе способами. В некоторых вариантах осуществления субъект проходил предшествующую индукционную или консолидационную терапию цитарабином (Ara-C). В некоторых вариантах осуществления субъект проходил лечение системными глюкокортикостероидами. В некоторых вариантах осуществления лечение глюкокортикостероидами произошло не позднее, чем за 24 часа до лечения в соответствии с предложенными в данном документе способами. В других вариантах осуществления способы включают лечение субъектов, которые ранее проходили лечение рака, но являются невосприимчивыми к стандартным вариантам терапии.

[0527] Также включены способы лечения субъектов, имеющих рецидивирующий или рефрактерный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления у субъекта был диагностирован рецидивирующий или рефрактерный подтип ОМЛ по определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Рецидивирующим или рефрактерным заболеванием может быть de novo ОМЛ или вторичный ОМЛ, например, ОМЛ, связанный с терапией (т-ОМЛ).

[0528] В некоторых вариантах осуществления предложенные в данном документе способы применяют для лечения лейкоза, характеризуемого наличием мутантной аллели IDH2. В одном варианте осуществления мутантная аллель IDH2 представляет собой IDH2 R140Q или R172K.

[0529] В некоторых вариантах осуществления предложенные в данном документе способы применяют для лечения ОМЛ, характеризуемого наличием мутантной аллели IDH2. В одном варианте осуществления мутантная аллель IDH2 представляет собой IDH2 R140Q или R172K.

[0530] Таким образом, лечение предложенным в данном документе соединением могло бы стать альтернативой для пациентов, которые являются невосприимчивыми к другим способам лечения. В некоторых вариантах осуществления такие другие способы лечения включают лечение с помощью Гливек® (иматиниба мезилат). В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложены способы лечения хронического миелогенного лейкоза, положительного по филадельфийской хромосоме (Ph+ХМЛ). В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложены способы лечения хронического миелогенного лейкоза, положительного по филадельфийской хромосоме (Ph+ХМЛ), резистентного к Гливек® (иматиниба мезилат).

[0531] В некоторых вариантах осуществления предложенные в данном документе способы применяют для лечения резистентных к лекарственным препаратам лейкозов, таких как ХМЛ. Таким образом, лечение предложенным в данном документе соединением могло бы стать альтернативой для пациентов, которые являются невосприимчивыми к другим способам лечения. В некоторых вариантах осуществления такие другие способы лечения включают лечение с помощью Гливек® (иматиниба мезилат). В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложены способы лечения Ph+ХМЛ. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложены способы лечения резистентного к Гливек® (иматиниба мезилат) Ph+ХМЛ.

[0532] Также включены способы лечения субъекта независимо от возраста субъекта, хотя в определенных возрастных группах некоторые заболевания или расстройства являются более распространенными. В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта составляет по меньшей мере 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта составляет более 18, 25, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 или 70 лет. В других вариантах осуществления возраст субъекта составляет менее 65 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта составляет менее 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта составляет менее 18, 15, 12, 10, 9, 8 или 7 лет.

[0533] В некоторых вариантах осуществления способы могут найти применение в отношении субъектов в возрасте по меньшей мере 50 лет, хотя этот способ может быть полезен и для более молодых субъектов. В других вариантах осуществления возраст субъекта составляет по меньшей мере 55, по меньшей мере 60, по меньшей мере 65 и по меньшей мере 70 лет. В другом варианте реализации субъект имеет рак с неблагоприятной цитогенетикой. «Неблагоприятная цитогенетика» определяются как любой недиплоидный кариотип или наличие более или ровно 3 хромосомных аномалий. В другом варианте осуществления возраст субъектов составляет не менее 60 лет, и при этом субъекты имеют рак с неблагоприятной цитогенетикой. В другом варианте осуществления возраст субъектов составляет 60-65 лет, и при этом субъекты имеют рак с неблагоприятной цитогенетикой. В другом варианте осуществления возраст субъектов составляет 65-70 лет, и при этом субъекты имеют рак с неблагоприятной цитогенетикой.

[0534] В определенных вариантах осуществления в анамнезе субъекта отсутствует инфаркт миокарда в течение трех месяцев лечения в соответствии с предложенными в данном документе способами. В некоторых вариантах осуществления в анамнезе субъекта отсутствует инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение трех месяцев лечения в соответствии с предложенными в данном документе способами. В некоторых вариантах осуществления у субъекта не было тромбоэмболического события, в том числе тромбоза глубоких вен или легочного эмбола, в течение 28 суток лечения в соответствии с предложенными в данном документе способами. В других вариантах осуществления субъект не испытывал или не испытывает неконтролируемую диссеминированную внутрисосудистую коагуляцию.

[0535] Поскольку субъекты с раком имеют разнообразные клинические проявления и различные клинические результаты, то лечение, обеспечиваемое пациенту, может варьироваться в зависимости от его/ее прогноза. Специалисты в данной области техники могут легко, без ненужных экспериментов, определить конкретные вторичные агенты, типы хирургических операций и типы немедикаментозной стандартной терапии, которые можно эффективно применять для лечения отдельного субъекта с раком.

[0536] Понятно, что каждая подходящая комбинация предложенных в данном документе соединений с одним или более из вышеупомянутых соединений и, необязательно, одним или более другими фармакологически активными веществами,

предусмотрена в данном документе.

Оценка активности

[0537] Стандартные физиологические, фармакологические и биохимические процедуры доступны для исследования соединений для идентификации тех, которые обладают необходимой активностью.

[0538] Такие анализы включают, например, клеточные анализы, включая анализ, описанный в разделе примеров.

[0539] Более полное понимание вариантов осуществления, предложенных в данном документе, можно получить со ссылкой на следующие примеры. Подразумевается, что такие примеры являются иллюстративными в отношении фармацевтических композиций и дозированных форм, предложенных в данном документе, но никоим образом не ограничивающими.

ПРИМЕРЫ

[0540] Следующие примеры представлены в целях иллюстрации, но не ограничения. В описаниях и примерах используют следующие сокращения.

D5W - 5% декстроза в воде

ДСК - Дифференциальная сканирующая калориметрия

FDM - Лиофилизационный микроскоп

АЧ - Альбумин человека

ПВП - поливинилпирролидон (ПВП)

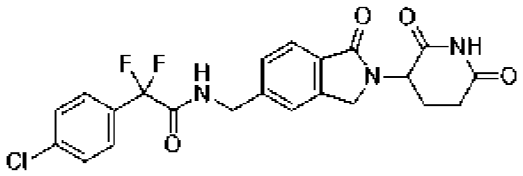
ОВ - относительная влажность

рСАЧ - Рекомбинантный сывороточный альбумин человека

tBA или TBA - *трет*-бутиловый спирт

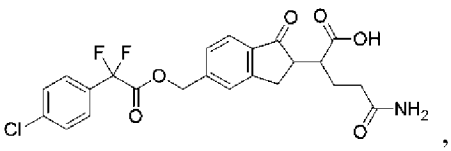
[0541] «Соединение 1» или «АФИ» в данном документе относится к полиморфу формы C 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида. Физические и химические свойства 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида обобщены в таблице 1. Другие формы соединения 1, включая форму A, форму B, форму D, форму F и аморфные формы, можно использовать в предложенных в данном документе соединениях.

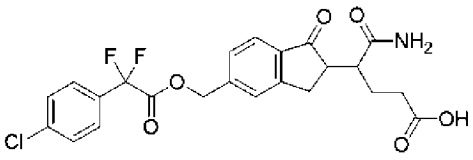
Таблица 1: Обобщенные данные по физическим и химическим свойствам 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида

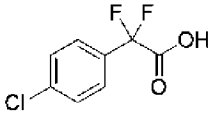
Структура	
Молекулярная формула	$C_{22}H_{18}ClF_2N_3O_4$

Молекулярная масса	461,85
Log D	cLogP=2,18 (Log D не измеряли вследствие растворимости)
pKa	cpKa=10,66 (Не измеряли вследствие низкой стабильности выше pH 7)
Точка плавления	234°C (форма C)
Внешний Вид	Белый порошок
Растворимость	Практически нерастворим в воде (≤1 мкг/мл в диапазоне pH 1-8)
Стабильность в твердом состоянии	DS физически стабилен во всех условиях хранения.
Стабильность в растворе	DS не стабилен в растворе при pH 5,0 или выше. Основным путем распада является гидролиз.
Гигроскопичность	Не гигроскопичен
Фармацевтическая форма	Кристаллический; безводный; пять полиморфных форм

[0542] «Сопутствующие примеси» в примерах данного документа включают следующие соединения:



,


и


.

Пример 1: Скрининг составов в отношении составов с маннитом

Для скрининга составов готовили 14 составов-прототипов со следующими эксципиентами: маннит, трегалоза, лактоза, поливинилпирролидон (ПВП) и маннит+трегалоза. Чтобы сбалансировать растворимость АФИ и эксципиентов в растворе использовали систему растворителя 60:40 (об./об.) *трет*-бутиловый спирт (tBA) + цитратный буферный раствор с pH 4, или 50:50 (об./об.) вода для инъекций (ВДИ) + tBA.Таблица 2: Скрининг составов

№	АФИ (мг/мл)	Маннит (мг/мл)	Трегалоза (мг/мл)	Лактоза (мг/мл)	ПВП (мг/мл)	10 мМ цитратный буфер (% об./об.)	Муравьиная кислота (мг/мл)	ВДИ (% об./об.)	tBA

№	АФИ (мг/мл)	Маннит (мг/мл)	Трегалоза (мг/мл)	Лактоза (мг/мл)	ПВП (мг/мл)	10 мМ цитратный буфер (% об./об.)	Муравьиная кислота (мг/мл)	ВДИ (% об./об.)	tBA
1	0,1	25	-	-	-	40	-	-	60
2	0,1	-	25	-	-	40	-	-	60
3	0,1	-	-	25	-	40	-	-	60
4	0,1	-	-	-	25	40	-	-	60
5	0,1	25	10	-	-	4	-	-	60
6	0,1	50	-	-	-	-	0,125	50	50
7	0,1	-	50	-	-	-	0,125	50	50
8	0,1	-	-	50	-	-	0,125	50	50
9	0,1	-	-	-	50	-	0,125	50	50
10	0,1	25	25	-	-	-	0,125	50	50
11a	0,1	-	20	-	-	40	-	-	60
11b	0,1	-	20	-	-	40	-	-	60
12	0,1	-	10	-	-	40	-	-	60
13	0,1	10	-	-	-	40	-	-	60
14	0,1	-	-	-	10	40	-	-	60

[0543] В таблице 2A ниже приведен цикл лиофилизации для составов, приведенных выше в таблице 2.

Таблица 2A

Этап	**Темп. полки Установленное значение (°C)**	**Время выдержки/изменения (минуты)**	**Скорость изменения (°C/мин)**	**Установленное давление**
Загрузка/замораживание продукта	20	30		Эвак. До 550 мторр для гарантии воздухонепроницаемости
		140	0,5	
Замораживание	-50	180		
	-20	60	0,5	
	-20	180		

	-50	60	0,5	камеры
	-50	180		
	-50	30		50 мторр
Первичная сушка	-25	50	0,5	
	-25	3900		
Вторичная сушка	40	260	0,25	
	40	600		
	20	40	0,5	
Закупоривание	20			Повторное наполнение азотом до ~ 600 мторр

[0544] Лиофилизированные составы, содержащие маннит или трегалозу, демонстрировали превосходящие характеристики стабильности и времени восстановления по сравнению с другими составами-прототипами.

[0545] Уровни маннита и трегалозы 5 и 8 мг/мл оценивали в составах-прототипах, описанных ниже в таблице 3. Составы, описанные в таблице 3, готовили следующим образом:

Лимонной кислоты моногидрат и натрия цитрата дигидрат растворяли в ВДИ для получения 10 мМ раствора цитратного буфера с pH 4.

Маннит и трегалозу добавляли в буферный раствор до полного растворения.

tBA добавляли в буферный раствор для получения 60:40 tBA/буферная смесь.

Лекарственное вещество добавляли в tBA/буферную смесь и смешивали для получения целевой концентрации 0,1 мг/мл.

Нерасфасованный раствор фильтровали через 0,22 мкм ПВДФ фильтр и наполняли им 20 куб. см стеклянные флаконы при 10 мл/флакон.

Флаконы частично закупоривали и лиофилизировали, используя консервативный цикл лиофилизации.

Таблица 3: Составы с маннитом/трегалозой

№	АФИ (мг/мл)	Маннит (мг/мл)	Трегалоза (мг/мл)	10 мМ цитратный буфер+TBA (% об./об.)	Объем наполнения (мл)	Размер флакона (мл)
15	0,1	5	-	40+60	10	20
16	0,1	8	-	40+60	10	20
17	0,1	-	5	40+60	10	20
18	0,1	-	8	40+60	10	20

№	АФИ (мг/мл)	Маннит (мг/мл)	Трегалоза (мг/мл)	10 мМ цитратный буфер+ТВА (% об./об.)	Объем наполнения (мл)	Размер флакона (мл)
19	-	8	10	40+60	10	20

[0546] Конечные лекарственные продукты обжимали и исследовали в отношении свойств, таких как внешний вид, цвет, посторонние вещества, остаточная влага, остаточный tBA, сопутствующие примеси и восстановление. Лиофилизированные флаконы также помещали в условия испытания стабильности при 25 °C/60% ОВ и 40 °C/75% ОВ на период до 6 месяцев и исследовали в отношении свойств, таких как внешний вид, цвет, посторонние вещества, остаточная влага, остаточный tBA, сопутствующие примеси и восстановление.

[0547] Лиофилизированную лепешку (1 мг/флакон в 20 куб. см флаконе) восстанавливали 5 мл разбавителя для получения прозрачного и бесцветного раствора в концентрации 0,2 мг/мл.

[0548] Разбавителем для восстановления был раствор смеси ПЭГ400, этанола и воды для инъекций в объемном соотношении 50:10:40 с растворимостью лекарственного препарата 0,33 мг/мл. Разбавитель для восстановления готовили путем смешивания ПЭГ400, этанола и ВДИ в количествах, приведенных в таблице 4 ниже.

Таблица 4: Композиция разбавителя для восстановления

Материал	**Композиция (г/мл)**	**Композиция (г/флакон)[b]**
ПЭГ 400	0,565	5,65
Этанол	0,079	0,79
Вода для инъекций (ВДИ)	0,400	4,00

[b]: плотность нерасфасованного раствора=0,898 г/мл

[0549] Восстановленный раствор фильтровали через 0,22 мкм ПВДФ фильтр, наполняли им 20 куб. см стеклянные флаконы при 10 мл/флакон, закупоривали и обжимали.

[0550] В таблицах 5-12 ниже приведены результаты оценки стабильности для лиофилизированных и восстановленных продуктов в условиях 25 °C/60% ОВ и 40 °C/75% ОВ в течение до 3 месяцев.

Таблица 5: Концентрация маннита 5 мг/мл при 25 °C/60% ОВ

25 °C/ 60% ОВ	**Т0**	**1 месяц**	**3 месяца**
Внешний вид (лио)	*	Соответствует	Соответствует
Цвет	*	Белый	Белый
Посторонние вещества	*	Н/Д	Н/Д
Внешний вид восстановленного продукта	*	Прозрачный и бесцветный	Прозрачный и бесцветный

25 °C/ 60% ОВ	Т0	1 месяц	3 месяца
Время восстановления (с)	*	241	286
pH	*	NP	NP
Внешний вид контейнера	*	Н/Д	Н/Д
Содержание Воды	0,25%	0,28%	0,10%
Анализ (СВЭЖХ)	103,2 %	103,0%	101,8%
Сопутствующие примеси (СВЭЖХ)	НО	НО	НО
Общее содержание примесей	0,00%	0,00%	0,00%
Остаточный ТВА	0,14%		

Таблица 6: Концентрация маннита 5 мг/мл при 40 °C/75% ОВ

40 °C/75% ОВ	Т0	2 недели	1 месяц	3 месяца
Внешний вид (лио)	*		Соответствует	Соответствует
Цвет	*		Белый	Белый
Посторонние вещества	*		Н/Д	Н/Д
Внешний вид восстановленного продукта	*		Прозрачный и бесцветный	Прозрачный и бесцветный
Время восстановления (с)	*		199	181
pH	*		NP	NP
Внешний вид контейнера	*		Н/Д	Н/Д
Содержание Воды	0,25%		0,41%	0,65%
Анализ (СВЭЖХ)	103,2 %	101,6%	102,6%	102,7%
Примеси с относительным временем удержания 0,48	НО	0,06%	НО	НО
Гидролиз 1	НО	0,07%	НО	НО
Общее содержание примесей	0,00%	0,13%	0,00%	0,00%
Остаточный ТВА	0,14%			

Таблица 7: Концентрация маннита 8 мг/мл при 25 °C/60% ОВ

25 °C/ 60% ОВ	Т0	1 месяц	3 месяца
Внешний вид (лио)	*	Соответствует	Соответствует
Цвет	*	Белый	Белый

25 °C/ 60% ОВ	Т0	1 месяц	3 месяца
Посторонние вещества	*	Н/Д	Н/Д
Внешний вид восстановленного продукта	*	Прозрачный и бесцветный	Прозрачный и бесцветный
Время восстановления (с)	*	275	257
pH	*	NP	NP
Внешний вид контейнера	*	Н/Д	Н/Д
Содержание Воды	0,19%	0,23%	0,11%
Анализ (СВЭЖХ)	102,9 %	102,0%	102,3%
Сопутствующие примеси (СВЭЖХ)	НО	НО	НО
Общее содержание примесей	0,00%	0,00%	0,00%
Остаточный ТВА	0,09%		

Таблица 8: Концентрация маннита 8 мг/мл при 40 °C/75% ОВ

40 °C/75% ОВ	Т0	2 недели	1 месяц	3 месяца
Внешний вид (лио)	*		Соответствует	Соответствует
Цвет	*		Белый	Белый
Посторонние вещества	*		Н/Д	Н/Д
Внешний вид восстановленного продукта	*		Прозрачный и бесцветный	Прозрачный и бесцветный
Время восстановления (с)	*		207	163
pH	*		NP	NP
Внешний вид контейнера	*		Н/Д	Н/Д
Содержание Воды	0,19%		0,27%	0,35%
Анализ (СВЭЖХ)	102,9%	101,0%	102,4%	102,6%
Сопутствующие примеси (СВЭЖХ)	НО	0,06%	НО	НО
Общее содержание примесей	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Остаточный ТВА	0,09%			

Таблица 9: Концентрация трегалозы 5 мг/мл при 25 °C/60% ОВ

25 °C/ 60% ОВ	Т0	1 месяц	3 месяца

Внешний вид (лио)	*	Соответствует	Соответствует
Цвет	*	Белый	Белый
Посторонние вещества	*	Н/Д	Н/Д
Внешний вид восстановленного продукта	*	Прозрачный и бесцветный	Прозрачный и бесцветный
Время восстановления (с)	*	219	200
pH	*	NP	NP
Внешний вид контейнера	*	Н/Д	Н/Д
Содержание Воды	0,17%	0,32%	0,34%
Анализ (СВЭЖХ)	103,2 %	102,6%	102,7%
Сопутствующие примеси (СВЭЖХ)	НО	НО	НО
Общее содержание примесей	0,00%	0,00%	0,00%
Остаточный ТВА	0,88%		

Таблица 10: Концентрация трегалозы 5 мг/мл при 40 °С/75% ОВ

40 °С/75% ОВ	**Т0**	**2 недели**	**1 месяц**	**3 месяца**
Внешний вид (лио)	*		Соответствует	Соответствует
Цвет	*		Белый	Белый
Посторонние вещества	*		Н/Д	Н/Д
Внешний вид восстановленного продукта	*		Прозрачный и бесцветный	Прозрачный и бесцветный
Время восстановления (с)	*		174	177
pH	*		NP	NP
Внешний вид контейнера	*		Н/Д	Н/Д
Содержание Воды	0,17%		0,38%	0,47%
Анализ (СВЭЖХ)	103,2%	101,8%	102,6%	102,7%
Сопутствующие примеси	НО	НО	НО	НО
Общее содержание примесей	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Остаточный ТВА	0,88%			

Таблица 11: Концентрация трегалозы 8 мг/мл при 25 °С/60% ОВ

25 °С/ 60% ОВ	**Т0**	**1 месяц**	**3 месяца**

Внешний вид (лио)	*	Соответствует	Соответствует
Цвет	*	Белый	Белый
Посторонние вещества	*	Н/Д	Н/Д
Внешний вид восстановленного продукта	*	Прозрачный и бесцветный	Прозрачный и бесцветный
Время восстановления (с)	*	168	257
pH	*	NP	NP
Внешний вид контейнера	*	Н/Д	Н/Д
Содержание Воды	0,12%	0,33%	0,25%
Анализ (СВЭЖХ)	102,7 %	102,5%	102,9%
Примеси с относительным временем удержания 0,50	НО	НО	НО
Гидролиз 1	НО	НО	0,52%
Общее содержание примесей	0,00%	0,00%	0,63%
Остаточный ТВА	0,99%		

Таблица 12: Концентрация трегалозы 8 мг/мл при 40 °C/75% ОВ

40 °C/75% ОВ	**Т0**	**2 недели**	**1 месяц**	**3 месяца**
Внешний вид (лио)	*		Соответствует	Соответствует
Цвет	*		Белый	Белый
Посторонние вещества	*		Н/Д	Н/Д
Внешний вид восстановленного продукта	*		Прозрачный и бесцветный	Прозрачный и бесцветный
Время восстановления (с)	*		144	165
pH	*		NP	NP
Внешний вид контейнера	*		Н/Д	Н/Д
Содержание Воды	0,12%		0,27%	0,53%
Анализ (СВЭЖХ)	102,7 %	101,3%	101,6%	102,1%
Сопутствующие примеси	НО	НО	НО	НО
Общее содержание примесей	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Остаточный ТВА	0,99%		**Среднее значение**	**Среднее значение**

[0551] Был выбран состав с концентрацией маннита 8 мг/мл, поскольку он обеспечивал приемлемый внешний вид лепешки, а также приемлемые время восстановления и внешний вид раствора. В таблице 13 ниже приведена композиция для конечного состава.

Таблица 13: Композиции состава лекарственного продукта (1 мг/флакон в 20 куб. см флаконе)

Материал	**Композиция нерасфасованного раствора[b] (мг/мл)**	**Композиция конечного лекарственного продукта (мг/флакон)[b]**
Соединение 1	0,10	1,0
Маннит	8,0	80,0
Лимонной кислоты моногидрат	0,524	5,24
Натрия цитрата дигидрат	0,44	4,4
Трет-бутиловый спирт (tBA)[a]	465,0	Удаляют при высушивании
Вода для инъекций (ВДИ)	400,0	Удаляют при высушивании

[a]: плотность tBA=0,775 г/мл. tBA:вода=60:40 об./об.

[b]: плотность нерасфасованного раствора=0,898 г/мл

[0552] Состав демонстрировал приемлемую стабильность при хранении в условиях 25 °C/60% ОВ и 40 °C/75% ОВ в течение 3 месяцев, как показано в таблицах 7 и 8, соответственно.

Пример 2: Скрининг составов в отношении составов с альбумином человека

[0553] Для скрининга составов готовили 16 составов соединения 1 (составы 1-16) с альбумином человека или рекомбинантным альбумином человека. В таблицах 14 и 15 ниже приведены композиции для каждого из составов в нерасфасованном растворе.

[0554] В случае каждого из составов 1-16 масса каждого компонента во флаконе приведена в таблицах 16 и 17 ниже. В случае каждого из составов 1-16 массовая доля каждого компонента в лиофилизированном продукте приведена в таблицах 18 и 19 ниже.

Таблица 14

Состав №	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**
Концентрация соединения 1 (мкг/мл)	25	50	100	200	200	200	50	100
Концентрация альбумина человека (мг/мл)	50	50	50	100	100	100	100	100
Соотношение альбумин/соединение 1	2000	1000	500	500	500	500	2000	1000

Концентрация сахарозы (мг/мл)	0	0	0	0	40	0	0	0
Концентрация лимонной кислоты (мМ)	18,75	18,75	18,75	18,75	18,75	18,75	20	20
pH перед добавлением муравьиной кислоты	5	5	5	5	5	5		
Концентрация муравьиной кислоты (мкг/мл)	0,20	0,41	0,81	1,63	1,63	1,63	0,41	0,81
Конц. N-ацетилтриптофаната натрия (мМ)	4,0	4,0	4,0	8,0	8,0	0,0	8,0	8,0
Конц. каприлата натрия (мМ)	4,0	4,0	4,0	8,0	8,0	0,0	8,0	8,0
pH полностью составленного раствора							4,7	4,8
Тоничность полностью составленного раствора (мОсм/кг)							163	153
Размер флакона (куб. см)	50	50	50	50	50	50	50	50
Объем наполнения (мл)	24	24	24	12	12	12	12	12
Восстановленный объем (мл)	24	24	24	24	24	24	24	24
Среда для восстановления	0,9% NaCl	0,9% NaCl	0,9% NaCl	0,9% NaCl		0,9% NaCl	0,9% NaCl	0,9% NaCl
Объем ВДИ для восстановления (мл)	22,8	22,8	22,8	22	22	22	22,8	22,8
pH восстановленного раствора							4,7	4,8
Тоничность восстановленного раствора (мОсм/кг)							358	357

Таблица 15

Состав №	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**
Концентрация соединения	100	50	200	200	50	100	50	120

1 (мкг/мл)								
Концентрация альбумина человека (мг/мл)	100	50	100	100	50	100	50	100
Соотношение альбумин/соединение 1	1000	1000	500	500	1000	1000	1000	833
Концентрация сахарозы (мг/мл)	134	80	0	0	68,5	137	60	120
Концентрация лимонной кислоты (мМ)	20	22,5	20	20	22,5	20	22,5	40
pH перед добавлением муравьиной кислоты								4,2
Концентрация муравьиной кислоты (мкг/мл)	0,81	0,41	1,63	1,63	0,41	0,81	0,41	0,98
Конц. N-ацетилтриптофаната натрия (мМ)	8,0	4,0	0,0	8,0	4,0	8,0	4,0	8,0
Конц. каприлата натрия (мМ)	8,0	4,0	4,0	8,0	4,0	8,0	4,0	8,0
pH полностью составленного раствора	4,8	4,8	4,5	4,5				
Тоничность полностью составленного раствора (мОсм/кг)	732	387	322	182				
Размер флакона (куб. см)	50	50	20	20	100	50	50	100
Объем наполнения (мл)	12	24	6	6	24	12	20	25
Восстановленный объем (мл)	24	24	12	12	24	24	20	50
Среда для восстановления	ВДИ	ВДИ	0,9% NaCl	0,9% NaCl	ВДИ	ВДИ	ВДИ	ВДИ
Объем ВДИ для восстановления (мл)	22	22	11,4	11,4	22,3	22,3	18,6	46,5
pH восстановленного раствора	4,8	4,8	4,5	4,5				
Тоничность	302	379	437	366				

восстановленного раствора (мОсм/кг)								

Таблица 16

Состав №	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**
Соединение 1 на флакон (мг)	0,6	1,2	2,4	2,4	2,4	2,4	0,6	1,2
Альбумин человека на флакон (мг)	1200	1200	1200	1200	1200	1200	1200	1200
Сахароза на флакон (мг)	0	0	0	0	480	0	0	0
Лимонная кислота на флакон (мг)	86,5	86,5	86,5	43,2	43,2	43,2	46,1	46,1
Хлорид натрия на флакон (мг)	50,8	50,8	50,8	50,8	50,8	50,8	50,8	50,8
N-ацетилтриптофанат натрия на флакон (мг)	25,8	25,8	25,8	25,8	25,8	0,0	25,8	25,8
Каприлат натрия на флакон (мг)	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0	0,0	16,0	16,0
Общая масса на флакон (мг)	1379,6	1380,2	1381,4	1338,2	1818,2	1296,5	1339,3	1339,9

Таблица 17

Состав №	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**
Соединение 1 на флакон (мг)	1,2	2,4	1,2	1,2	1,2	1,2	1	3
Альбумин человека на флакон (мг)	1200	1200	600	600	1200	1200	1000	2500
Сахароза на флакон (мг)	1608	1920	0	0	1644	1644	1200	3000
Лимонная кислота на флакон (мг)	46,1	103,7	23,1	23,1	103,7	46,1	86,5	192,1
Хлорид натрия на флакон (мг)	50,8	50,8	50,8	25,4	50,8	50,8	42,4	105,9
N-ацетилтриптофанат натрия на флакон (мг)	25,8	25,8	0,0	12,9	25,8	25,8	21,5	53,6
Каприлат натрия на	16,0	16,0	4,0	8,0	16,0	16,0	13,3	33,2

флакон (мг)								
Общая масса на флакон (мг)	2947,9	3318,7	679,1	670,5	3041,5	2983,9	2364,6	5887,9

Таблица 18

Состав №	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**
Соединение 1 на флакон (% масс./масс.)	0,043	0,087	0,174	0,179	0,132	0,185	0,045	0,090
Альбумин человека на флакон (% масс./масс.)	86,98	86,94	86,87	89,67	66,00	92,56	89,602	89,561
Сахароза на флакон (% масс./масс.)	0,000	0,000	0,000	0,000	26,400	0,000	0,000	0,000
Лимонная кислота на флакон (% масс./масс.)	6,267	6,264	6,258	3,230	2,378	3,334	3,443	3,441
Хлорид натрия на флакон (% масс./масс.)	3,685	3,684	3,681	3,800	2,797	3,922	3,797	3,795
N-ацетилтриптофанат натрия на флакон (% масс./масс.)	1,867	1,866	1,864	1,924	1,416	0,000	1,923	1,922
Каприлат натрия на флакон (% масс./масс.)	1,156	1,156	1,155	1,192	0,878	0,000	16,0	16,0

Таблица 19

Состав №	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**
Соединение 1 на флакон (% масс./масс.)	0,041	0,072	0,177	0,179	0,039	0,040	0,042	0,051
Альбумин человека на флакон (% масс./масс.)	40,707	36,159	88,354	89,481	39,454	40,216	42,291	42,460
Сахароза на флакон (% масс./масс.)	54,548	57,854	0,000	0,000	54,052	55,096	50,749	50,952
Лимонная кислота на флакон (% масс./масс.)	1,564	3,126	3,395	3,438	3,411	1,545	3,656	3,263
Хлорид натрия на флакон (% масс./масс.)	1,725	1,532	7,487	3,791	1,672	1,704	1,792	1,799
N-ацетилтриптофанат натрия на флакон (%	0,874	0,776	0,000	1,920	0,847	0,863	0,908	0,911

масс./масс.)								
Каприлат натрия на флакон (% масс./масс.)	0,541	0,481	0,587	1,190	0,525	0,535	0,562	0,565

[0555] В описанных выше составах 1-3 исследовали физическую стабильность (рекристаллизация и осаждение соединения 1) в соотношения альбумин человека (АЧ):соединение 1 в диапазоне от 500 до 2000. Все составы были приготовлены с одним цитратным буфером, при одном pH и с одной концентрацией альбумина человека 50 мг/мл, совпадающей с типичной плазменной концентрацией альбумина у пациентов. Все составы наполняли в 50 куб. см флаконы с 24 мл раствора и лиофилизировали, используя агрессивный цикл замораживания и сушки, описанный в таблице 20.

Таблица 20

	Температура [°C]	**Длительность [минуты]**	**Давление [мторр]**
Выдержка перед охлаждением	7	60	Атмос.
Изменение при замораживании	-38	45	Атмос.
Выдержка при замораживании	-38	240	Атмос.
Вакуумное уравновешивание	-38	10	350
Изменение при первичной сушке	-15	200	350
Выдержка при первичной сушке	-15	1500	350
Изменение при вторичной сушке	25	270	350
Выдержка при вторичной сушке	25	1500	350
Изменение при высокотемпературной сушке	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Выдержка при высокотемпературной сушке	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Изменение до 25 °C	Н/Д	Н/Д	Н/Д

[0556] По наблюдениям все нерасфасованные составленные непрофильтрованные растворы перед наполнением флаконов были физически стабильными (соединение 1 не выпадало в осадок по определению по потере при 0,2 мкм фильтрации) в течение по меньшей мере 90 часов при 4 °C. Также по наблюдениям растворы 1000 и 2000 АЧ:соединение 1 были стабильными в этом же испытании, но при хранении при комнатной температуре в течение по меньшей мере 18 суток, а раствор 500 АЧ:соединение 1 был стабильным при хранении при комнатной температуре в течение приблизительно 7 суток. Время восстановления для флаконов лиофилизированного лекарственного продукта составляло приблизительно 20 минут для всех составов. Лиофилизированные и восстановленные лекарственные продукты для всех трех составов были физически стабильными в течение по меньшей мере 7 суток как при комнатной

температуре, так и при 4 °С. Лиофилизированный и восстановленный лекарственный продукты для состава 2000 АЧ:соединение 1 был физически стабильным в течение по меньшей мере 14 суток при комнатной температуре и при 4 °С. Эти эксперименты продемонстрировали физическую стабильность составленных растворов АЧ и соединения 1 в течение по меньшей мере 7 суток при соотношениях АЧ:соединение 1 по меньшей мере 500 и более длительную стабильность при соотношениях АЧ:лекарственный препарат по меньшей мере 1000.

[0557] На составах 4-6 исследовали эффект дополнительного эксципиента сахарозы (для улучшения времени восстановления и долгосрочной стабильности АЧ в лиофилизированном продукте) и удаления стабилизаторов АЧ N-ацетилтриптофаната натрия и каприлата натрия (для повышения растворимости соединения 1 в АЧ путем удаления этих конкурирующих гидрофобных добавок) на физическую стабильность составов, используя соотношение АЧ:соединение 1 500. Все составы готовили в одном цитратном буфере и при одном pH. В этом случае использовали концентрацию альбумина человека 100 мг/мл в нерасфасованных составленных растворах, но восстановление лиофилизированного продукта проводили с двойным объемом наполнения флакона, чтобы довести концентрацию восстановленного АЧ до 50 мг/мл, чтобы она совпадала с типичной плазменной концентрацией альбумина у пациентов. Все составы наполняли в 50 куб. см флаконы с 12 мл раствора и лиофилизировали, используя агрессивный цикл замораживания и сушки, приведенный в таблице 21.

Таблица 21

	Температура [°C]	**Длительность [минуты]**	**Давление [мторр]**
Выдержка перед охлаждением	7	60	Атмос.
Изменение при замораживании	-38	45	Атмос.
Выдержка при замораживании	-38	240	Атмос.
Вакуумное уравновешивание	-38	10	350
Изменение при первичной сушке	-15	200	350
Выдержка при первичной сушке	-15	1500	350
Изменение при вторичной сушке	25	270	350
Выдержка при вторичной сушке	25	1500	350
Изменение при высокотемпературной сушке	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Выдержка при высокотемпературной сушке	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Изменение до 25 °С	Н/Д	Н/Д	Н/Д

[0558] По наблюдениям все нерасфасованные составленные непрофильтрованные

растворы перед наполнением флаконов были физически стабильными (лекарственный препарат не выпадал в осадок по определению по потере при 0,2 мкм фильтрации) в течение по меньшей мере 15 суток при комнатной температуре. Время восстановления для флаконов лиофилизированного лекарственного продукта составляло приблизительно 20 минут для всех составов. Лиофилизированные и восстановленные лекарственные продукты для всех трех составов были физически стабильными в течение по меньшей мере 7 суток как при комнатной температуре, так и при 4 °C. Этот эксперимент подтвердил, что добавление сахарозы и удаление стабилизаторов АЧ не влияет на стабильность составленных растворов АЧ и соединения 1. Кроме того, эти эксперименты подтвердили, что оставленные растворы АЧ и соединения 1 при соотношениях АЧ:соединение 1 по меньшей мере 500 являются стабильными в течение по меньшей мере 15 суток.

[0559] На составах 7 и 8 исследовали химическую и физическую стабильность при долгосрочном хранении флаконов лиофилизированного лекарственного продукта, содержащих соотношения АЧ:соединение 1 1000 и 2000. Оба состава готовили в одном цитратном буфере и при одном pH. Использовали концентрацию альбумина человека 100 мг/мл в нерасфасованных составленных растворах, но восстановление лиофилизированного продукта проводили с двойным объемом наполнения флакона, чтобы довести концентрацию восстановленного АЧ до 50 мг/мл, чтобы она совпадала с типичной плазменной концентрацией альбумина у пациентов. Все составы наполняли в 50 куб. см флаконы с 12 мл раствора и лиофилизировали, используя агрессивный цикл замораживания и сушки, приведенный в таблице 22.

Таблица 22

	Температура [°C]	**Длительность [минуты]**	**Давление [мторр]**
Выдержка перед охлаждением	5	60	Атмос.
Изменение при замораживании	-55	60	Атмос.
Выдержка при замораживании	-55	240	Атмос.
Вакуумное уравновешивание	-55	10	350
Изменение при первичной сушке	-15	120	350
Выдержка при первичной сушке	-15	1255	350
Изменение при вторичной сушке	25	120	350
Выдержка при вторичной сушке	25	600	350
Изменение при высокотемпературной сушке	60	30	100
Выдержка при высокотемпературной сушке	60	1320	100

Изменение до 25 °C	25	Не контролируемо	100

[0560] Лиофилизированные и закупоренные флаконы с сухим продуктом помещали для испытания стабильности при хранении в 3 вида условий хранения: 1) 5 °C, 2) 25°C и 60% ОВ и 3) 40°C и 75% ОВ. Образцы отбирали и восстанавливали в моменты времени 1 неделя, 2 недели, 1 месяц, 2 месяца и 3 месяца. Все лиофилизированные флаконы восстанавливали 0,9% хлоридом натрия для инъекций, USP. Физическую стабильность анализировали по потере активности при фильтрации, а химическую стабильность анализировали по активности лекарственного вещества соединения 1 и доле двух сопутствующих примесей. Агрегационную стабильность АЧ оценивали методом эксклюзионной хроматографии. Кроме того, исследовали физическую и химическую стабильность соединения 1 в восстановленных растворах, выдерживаемых при 4 °C. По наблюдениям оба лиофилизированных состава утратили не более 2% активности за 3 месяца в условиях хранения как при 25 °C, так и при 40 °C, и при всех условиях хранения отсутствовали количественно определяемые сопутствующие примеси, образованные за 3 месяца. Кроме того, после 3 месяцев хранения было не более 2% потери активности при фильтрации в условиях хранения при 40°C и еще меньше в условиях 5°C и 25 °C. Восстановленные растворы теряли не более 1% активности, а количество сопутствующих примесей возрастало не более чем на 1% после хранения в течение 9 недель при 4°C в восстановленном состоянии. Этот эксперимент демонстрирует стабильность при долгосрочном и ускоренном хранении флаконов лиофилизированного лекарственного продукта, содержащих составы АЧ и соединения 1 с соотношениями АЧ:лекарственный препарат 1000 и 2000. Также он демонстрирует, что восстановленные растворы оставались химически и физически стабильными в течение по меньшей мере 9 недель при хранении при 4 °C.

[0561] На составах 9 и 10 исследовали химическую и физическую стабильность при долгосрочном хранении флаконов лиофилизированного лекарственного продукта, содержащих соотношения АЧ:соединение 1 500 и 1000 со стабилизацией сахарозой. В случае состава 9 использовали концентрацию альбумина человека 100 мг/мл в нерасфасованном составленном растворе, но восстановление лиофилизированного продукта проводили с двойным объемом наполнения флакона, чтобы довести концентрацию восстановленного АЧ до 50 мг/мл, чтобы она совпадала с типичной плазменной концентрацией альбумина у пациентов. В случае состава 10 использовали концентрацию альбумина человека 50 мг/мл в нерасфасованном составленном растворе и восстанавливали тем же объемом, что и объем наполнения. В оба состава добавляли сахарозу так, чтобы восстановленные составы были изотоническими растворами. Составом 9 наполняли 50 куб. см флаконы с 24 мл раствора, а составом 10 наполняли 50 куб. см флаконы с 12 мл раствора. Все флаконы лиофилизировали, используя агрессивный цикл замораживания и сушки, приведенный в таблице 23.

Таблица 23

	Температура [°C]	**Длительность [минуты]**	**Давление [мторр]**
Выдержка перед охлаждением	5	60	Атмос.
Изменение при замораживании	-55	60	Атмос.
Выдержка при замораживании	-55	240	Атмос.
Вакуумное уравновешивание	-55	10	350
Изменение при первичной сушке	-15	120	350
Выдержка при первичной сушке	-15	1835	350
Изменение при вторичной сушке	25	120	350
Выдержка при вторичной сушке	25	600	350
Изменение при высокотемпературной сушке	60	30	100
Выдержка при высокотемпературной сушке	60	1200	100
Изменение до 25 °C	25	Не контролируемо	100

[0562] Лиофилизированные и закупоренные флаконы с сухим продуктом помещали для испытания стабильности при хранении в 3 вида условий хранения: 1) 5 °C, 2) 25°C и 60% ОВ и 3) 40°C и 75% ОВ. Образцы отбирали и восстанавливали в моменты времени 1 неделя, 2 недели, 1 месяц, 2 месяца и 3 месяца. Все лиофилизированные флаконы восстанавливали 22 мл воды для инъекций, USP. Физическую стабильность анализировали по потере активности при фильтрации, а химическую стабильность анализировали по активности лекарственного вещества соединения 1 и доле двух сопутствующих примесей. Агрегационную стабильность АЧ оценивали методом эксклюзионной хроматографии. Исследовали физическую и химическую стабильность соединения 1 в восстановленных растворах, выдерживаемых при 4 °C. Было обнаружено, что оба лиофилизированных состава не демонстрировали измеримую потерю активности за 3 месяца во всех трех условиях хранения (улучшение по сравнению с составами без сахарозы), и при всех условиях хранения отсутствовали количественно определяемые сопутствующие примеси, образуемые за 3 месяца. Кроме того, после 3 месяцев хранения было не более 1% потери активности при фильтрации в любых условиях хранения (улучшение по сравнению с составами без сахарозы). Восстановленные растворы состава 9 теряли 0,7% активности, а количество сопутствующих примесей возрастало на 0,7% после хранения в течение 8 недель при 4°C в восстановленном состоянии. Аналогично, восстановленные растворы состава 10 теряли 0,4% активности, а количество сопутствующих примесей возрастало на 0,6% после хранения в течение 8 недель при 4°C в восстановленном состоянии. Оба демонстрировали повышенную стабильность по

сравнению с составами без сахарозы. Этот эксперимент демонстрирует улучшение стабильности при долгосрочном и ускоренном хранении флаконов лиофилизированного лекарственного продукта, содержащих составы АЧ и соединения 1 с соотношениями АЧ:лекарственный препарат 500 и 1000 со стабилизацией сахарозой. Также он демонстрирует, что восстановленные растворы были более химически и физически стабильными, чем составы без сахарозы, при хранении при 4 °C.

[0563] На составах 11 и 12 исследовали химическую и физическую стабильность при долгосрочном хранении флаконов лиофилизированного лекарственного продукта, содержащих соотношения АЧ:соединение 1 500 с двумя разными типами АЧ. В составе 11 использовали рекомбинантно полученный альбумин человека от Novozymes (Albucut, 10% раствор рСАЧ). В составе 12 использовали полученный из крови альбумин (Grifols). В случае обоих составов использовали концентрацию альбумина человека 100 мг/мл в нерасфасованном составленном растворе, но восстановление лиофилизированного продукта проводили с двойным объемом наполнения флакона, чтобы довести концентрацию восстановленного АЧ до 50 мг/мл, чтобы она совпадала с типичной плазменной концентрацией альбумина у пациентов. Оба состава наполняли в 20 куб. см флаконы с 6 мл раствора. Все флаконы лиофилизировали, используя агрессивный цикл замораживания и сушки, приведенный в таблице 24.

Таблица 24

	Температура [°C]	**Длительность [минуты]**	**Давление [мторр]**
Выдержка перед охлаждением	5	60	Атмос.
Изменение при замораживании	-55	60	Атмос.
Выдержка при замораживании	-55	240	Атмос.
Вакуумное уравновешивание	-55	10	350
Изменение при первичной сушке	-15	120	350
Выдержка при первичной сушке	-15	1835	350
Изменение при вторичной сушке	25	120	350
Выдержка при вторичной сушке	25	600	350
Изменение при высокотемпературной сушке	60	30	100
Выдержка при высокотемпературной сушке	60	1200	100
Изменение до 25 °C	25	Не контролируемо	100

[0564] Лиофилизированные и закупоренные флаконы с сухим продуктом помещали

для испытания стабильности при хранении в 3 вида условий хранения: 1) 5 °С, 2) 25°С и 60% ОВ и 3) 40°С и 75% ОВ. Образцы отбирали и восстанавливали в моменты времени 1 неделя, 2 недели, 1 месяц, 2 месяца и 3 месяца. Все лиофилизированные флаконы восстанавливали 11,4 мл 0,9% хлорида натрия для инъекций, USP. Физическую стабильность анализировали по потере активности при фильтрации, а химическую стабильность анализировали по активности лекарственного вещества соединения 1 и доле двух сопутствующих примесей. Агрегационную стабильность АЧ оценивали методом эксклюзионной хроматографии. Исследовали физическую и химическую стабильность соединения 1 в восстановленных растворах, выдерживаемых при 4 °С. Было обнаружено, что оба лиофилизированных состава не демонстрировали измеримую разницу в потере активности за 3 месяца во всех трех условиях хранения, и при всех условиях хранения отсутствовали количественно определяемые сопутствующие примеси, образуемые за 3 месяца. Этот эксперимент демонстрирует отсутствие разницы в стабильности составов, приготовленных с рекомбинантным альбумином человека, в сравнении с приготовленными с полученным от человека альбумином.

[0565] На составах 13 и 14 исследовали время восстановления флаконов лиофилизированного лекарственного продукта, содержащий соотношения АЧ:соединение 1 1000, но лиофилизированных с помощью более медленных этапов замораживания и первичной сушки для улучшения свойств лепешки. В случае состава 13 использовали концентрацию альбумина человека 50 мг/мл в нерасфасованном составленном растворе и восстанавливали тем же объемом, что и объем наполнения. Составом 13 наполняли 100 куб. см флаконы с 24 мл раствора с получением общего содержания лекарственного препарата 1,2 мг/флакон. В случае состава 14 использовали концентрацию альбумина человека 100 мг/мл в нерасфасованном составленном растворе, но восстановление лиофилизированного продукта проводили с двойным объемом наполнения флакона, чтобы довести концентрацию восстановленного АЧ до 50 мг/мл, чтобы она совпадала с типичной плазменной концентрацией альбумина у пациентов. Составом 14 наполняли 50 куб. см флаконы с 12 мл раствора с получением общего содержания лекарственного препарата 1,2 мг/флакон. В каждый состав добавляли сахарозу в такой концентрации, чтобы сделать конечный восстановленный продукт изотоничным при восстановлении водой для инъекций. Цикл лиофилизации был изменен относительно предыдущих составов со скоростью изменения при замораживании 0,25 °С/минута, температурой полки при первичной сушке 20°С и вакуумным давлением при первичной сушке 100 мторр. Цикл лиофилизации приведен в таблице 25.

Таблица 25

	Температура [°С]	**Длительность [минуты]**	**Давление [мторр]**
Выдержка перед охлаждением	5	60	Атмос.
Изменение при замораживании	-45	200	Атмос.

Выдержка при замораживании	-45	240	Атмос.
Вакуумное уравновешивание	-45	10	100
Изменение при первичной сушке	-20	100	100
Выдержка при первичной сушке	-20	2410	100
Изменение при вторичной сушке	25	450	350
Выдержка при вторичной сушке	25	720	350
Изменение при высокотемпературной сушке	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Выдержка при высокотемпературной сушке	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Изменение до 25 °С	Н/Д	Н/Д	Н/Д

[0566] Время восстановления обоих лиофилизированных составов уменьшилось до около5-7 минут, что является существенным улучшением относительно предыдущих условий цикла лиофилизации.

[0567] Состав 15 был сходным с составом 13, но был приготовлен в 5-литровом масштабе (5 л составленного нерасфасованного раствора), чтобы продемонстрировать масштабируемость процесса производства. Концентрация альбумина человека составляла 50 мг/мл, а концентрация сахарозы составляла 60 мг/мл в нерасфасованном составленном растворе. Нерасфасованный раствор стерильно фильтровали через 0,2-микронный мембранный фильтр из поливинилидендифторида (ПВДФ) и наполняли в 50 куб. см флаконы с 20 мл раствора с получением общего содержания лекарственного препарата 1,0 мг/флакон. Цикл лиофилизации был изменен относительно предыдущих составов со скоростью изменения при замораживании 0,25 °С/минута, температурой полки при первичной сушке 20°С и вакуумным давлением при первичной сушке 75 мторр для предотвращения распада лепешки во время процесса сублимации льда. Цикл лиофилизации приведен в таблице 26.

Таблица 26

	Температура [°С]	**Длительность [минуты]**	**Давление [мторр]**
Выдержка перед охлаждением	5	60	500 000
Изменение при замораживании	-45	200	500 000
Выдержка при замораживании	-45	240	500 000
Вакуумное уравновешивание	-45	30	75
Изменение при первичной сушке	-20	100	75
Выдержка при первичной сушке	-20	9060	75
Изменение при вторичной сушке	25	450	75

Выдержка при вторичной сушке	25	720	75
Изменение при высокотемпературной сушке	60	120	75
Выдержка при высокотемпературной сушке	60	1200	75
Изменение до 25 °C	25	70	75

[0568] Полученный в результате лиофилизированный продукт был стабильным при хранении, восстанавливался в течение5-7 минут, а восстановленный раствор был стабилен как физически, так и химически при 4 °C. Этот эксперимент демонстрирует, что составы с качеством стерильного продукта можно производить в масштабе, соответствующем размерам клинических или коммерческих партий.

[0569] Состав 16 был получен так, чтобы повысить общую дозу соединения 1 до 3,0 мг/флакон. Состав 16 был составлен при концентрации нерасфасованного составленного раствора 120 мкг/мл соединения 1, 100 мг/мл альбумина человека и 1200 мг/мл сахарозы и 40 мМ цитратного буфера. pH АЧ плюс раствор лимонной кислоты перед добавлением муравьиной кислоты и соединения 1 составляли 4,2, чтобы снизить количество формиата натрия в нерасфасованном составленном растворе и, следовательно, повысить удаление муравьиной кислоты во время лиофилизации. Нерасфасованный раствор стерильно фильтровали через 0,2-микронный мембранный фильтр из полиэфирсульфона (ПЭС) и наполняли в 100 куб. см флаконы с 25 мл раствора с получением общего содержания лекарственного препарата 3,0 мг/флакон. Цикл лиофилизации был изменен относительно предыдущих составов со скоростью изменения при замораживании 0,25 °C/минута, температурой полки при первичной сушке 20 °C, вакуумным давлением при первичной сушке 100 мторр и этапом высокотемпературной сушки при 60°C для удаления остаточной муравьиной кислоты. Цикл лиофилизации обобщен в таблице 27.

Таблица 27

	Температура [°C]	**Длительность [минуты]**	**Давление [мторр]**
Выдержка перед охлаждением	5	60	Атмос.
Изменение при замораживании	-45	200	Атмос.
Выдержка при замораживании	-45	240	Атмос.
Вакуумное уравновешивание	-45	10	100
Изменение при первичной сушке	-20	100	100
Выдержка при первичной сушке	-20	2410	100
Изменение при вторичной сушке	25	450	200
Выдержка при вторичной сушке	25	720	200

Изменение при высокотемпературной сушке	60	400	200
Выдержка при высокотемпературной сушке	60	720	200
Изменение до 25 °C	25	не контролируемо	350

[0570] Лиофилизированные составы восстанавливали 45,6 мл воды для инъекций, USP, для получения стабильного 60 мкг/мл лекарственного раствора. До 6,0 мг соединения 1 можно вводить посредством 100 инфузии этого восстановленного раствора.

[0571] Препараты составов 7-12 дополнительно подробно описаны в примере 3, а для состава 15 - в примере 4.

Пример 3: Составы с альбумином человека

[0572] При приготовлении составов 7-12 использовали следующие материалы:

Альбумин (человека), 20 г, 100 мл, Grifols, партия № IBAC5D8001

Вода MilliQ, 18,4 МОм·см и 4 част/млрд TOC

Стерильные одноразовые бутылочные фильтры Nalgene Rapid-Flow с ПЭС-мембраной, Thermofisher Scientific, № 295-3345

97% муравьиная кислота, Alfa Aesar, A13285

Натрия цитрата дигидрат, BDH, 8017-500G

Лимонная кислота, безводная, Spectrum, CI133

Фильтр w/supor 13 мм, 0,2 мкм, Pkg75, VWR/PALL

Флаконы для лиофилизации: Allergy Laboratories, Inc., 10 мл - 20 мм, стерильные стеклянные флаконы

[0573] дополнительно, в составе 11 использовали 10% раствор рСАЧ от Novozymes Albucut, партия № RF002.

[0574] Для приготовления составов 7-12 использовали следующее оборудование:

Лабораторный смеситель с высоким усилием сдвига Silverson L5M-A

Ультразвуковой диспергатор с баней Branson 2510

Охлаждаемая водяная баня с рециркуляцией Thermo Haake K35 с температурным контроллером DC50

Лиофилизатор Virtis Genesis 25EL

[0575] Подготовка оборудования: Миксер Silverson чистили путем промывки два раза водой с последующей промывкой 70% IPA, с последующей конечной промывкой водой MilliQ ВДИ. Холодильный аппарат был установлен на 5 °C рециркулировал через водяную баню.

I. Составы с 10% альбумином человека: Состав 7 (АЧ/соединение 1 (1000:1)) и 8 (АЧ/соединение 1 (2000:1))

a. Приготовление раствора

[0576] 40 мМ цитратного буфера, имеющего pH 3,1: 6,41 г безводной лимонной

кислоты и 1,96 г цитрата Na растворяли в 1 л дважды дистиллированной воды (ddH_2O). Буферный раствор фильтровали с помощью 0,2 мкм фильтра (чашечный фильтр Nalgene).

[0577] 800 мл 10% раствора АЧ, имеющего pH 5, готовили путем смешивания 400 мл буферного раствора с 400 мл 20% АЧ Grifols.

[0578] 150 мг соединения 1 растворяли в 925 мг муравьиной кислоты с получением 150 мг/мл раствора соединения 1.

b. Приготовление АЧ-солюбилизированного раствора соединения 1

[0579] 10% раствор АЧ предварительно охлаждали при 4°C в течение 30 мин. 800 мл 10% раствора АЧ переносили в 1000 мл химический стакан. Химический стакан помещали в водяную баню при 5 °C. Раствор тщательно перемешивали при 5000 об/мин, чтобы избежать образования пузырьков. Смесительную лопасть медленно поднимали до около 1 см над дном стакана, пока поверхность раствора не завихрялась и не перемешивалась, снова, следя за тем, чтобы избежать образования пузырьков. Раствор соединения 1 (533 мкл для соединения 7 и 266 мкл для соединения 8) с помощью пипетки капля за каплей переносили в стакан, перемешивая при этом, чтобы гарантировать отсутствие образования пленки на поверхности жидкости. Смешивание продолжали в течение 5 минут при 6000 об/мин. Смеситель останавливали и держали раствор при 5°C еще в течение дополнительных 10 мин.

c. Приготовление конечной профильтрованной суспензии

[0580] Два 0,2 мкм чашечных фильтра Nalgene готовили следующим образом: с помощью пипетки отбирали 10 мл от нерасфасованного раствора и равномерно распыляли на мембрану, чтобы начать процесс фильтрации, для насыщения мембраны. Мембрану прикрепляли к 1000 мл бутылке и фильтровали оставшийся раствор. Профильтрованную суспензию хранили при 5 °C. Нерасфасованную непрофильтрованную суспензию и конечную профильтрованную суспензию анализировали в отношении содержания соединения 1.

d. Лиофилизация конечной профильтрованной суспензии

[0581] Лиофилизатор программировали для выполнения цикла, приведенного в таблице 20 выше. При необходимости на уплотнитель дверцы наносили тонкий слой вакуумной смазки и при необходимости заменяли масло вакуумного насоса. Сорок восемь 50 куб. см флаконов наполняли 12 мл конечной профильтрованной суспензии, что давало 1,2 мг соединения 1 на флакон в случае состава 7 и 0,6 мг соединения 1 на флакон в случае состава 8. На флаконы надевали пробки так, чтобы флаконы вентилировались. Флаконы загружали на верхнюю полку лиофилизатора. Дверцу лиофилизатора закрывали, следя за тем, чтобы образовалось надлежащее вакуумное уплотнение. Начинался процесс лиофилизации. После завершения цикла лиофилизации камеру вентилировали сухим азотом и герметизировали флаконы перед открытием дверцы. Флаконы изымали, снабжали этикетками и хранили при комнатной температуре.

e. Анализ соединения 1 в лиофилизированном образце

[0582] Для анализа содержания соединения 1 в лиофилизированном образце

использовали следующее оборудование:

ВЭЖХ: Agilent Technologies серии 1260 с:

Пробоотборником G7129A

Четырехкомпонентным насосом G7111B

MCT G7116A

MWD G7165A

[0583] Для анализа содержания соединения 1 в лиофилизированном образце использовали следующие материалы:

Референсный стандарт соединения 1

Референсные стандарты сопутствующих примесей соединения 1

Лиофилизированный лекарственный продукт соединения 1, составленный с АЧ, 1,2 мг, в 50 куб. см флаконе

Вода для инъекций, USP

Перхлорная кислота

Ацетонитрил

0,2 мкм шприцевой фильтр с мембраной Supor, Pall

3 мл шприц luer-lok

[0584] Лиофилизированные продукты восстанавливали и готовили для анализа следующим образом:

Лиофилизированный лекарственный продукт восстанавливали путем аккуратного пипетирования 22,8 мл ВДИ в сторону от стенки флакона.

Лиофилизированной лепешке давали полностью восстановиться и раствориться в течение 30 минут с периодическим аккуратным взбалтыванием.

Образец фильтровали через 0,2 мкм фильтр, используя 3 мл шприц luer-lok. Первые 0,5 мл сливали, а оставшиеся 1-2 мл фильтрата собирали.

1 мл фильтрата образца добавляли в 4 мл стеклянный флакон.

Потом в смесь добавляли 3 мл ацетонитрила для осаждения сывороточного альбумина человека.

Смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 10 минут и 4°C в течение 40 минут.

0,75 мл смеси пипетировали и смешивали с 0,75 мл 0,05% перхлорной кислоты во флаконе для ВЭЖХ. Смесь аккуратно перемешивали вихревым способом.

Образец анализировали.

f. Приготовление разбавителя

[0585] В анализе использовали разбавитель, содержащий 0,05% перхлорную кислоту/ацетонитрил в соотношении 70:30, приготовленный следующим образом: В 1000 мл мерную колбу, содержащую около 500 мл воды, добавляли 0,5 мл перхлорной кислоты и разводили до объема водой. Содержимое хорошо смешивали с получением раствора перхлорной кислоты. 700 мл перхлорной кислоты и 300 мл ацетонитрила добавляли в бутылку и хорошо смешивали.

g. Приготовление исходного референсного стандарта

[0586] Исходный раствор референсного стандарта соединения 1 (500 мкг/мл) готовили следующим образом:

[0587] 50 мг референсного стандарта соединения 1 отвешивали в 100 мл мерную колбу. В колбу добавляли 80 мл ацетонитрила и обрабатывали ультразвуком до полного растворения материала. Колбу оставляли для уравновешивания до комнатной температуры. Содержимое разводили до объема ацетонитрилом и хорошо смешивали.

h. Приготовление референсного стандарта

[0588] Раствор референсного стандарта соединения 1 (12,5 мкг/мл) готовили следующим образом: 2,5 мл исходного референсного стандарта соединения 1 (500 мкг/мл) пипетировали в 100 мл мерную колбу, разводили до объема разбавителем и хорошо смешивали путем интенсивного встряхивания.

i. Аналитический метод

[0589] Использовали следующий аналитический метод:

Колонка: Waters ACQUITY UPLC@BEH C18 1,7 мкм, 3,0 X 50 мм колонка

Подвижная фаза A: 0,1% ТФА в 95:5 воде/MeCN

Подвижная фаза B: 0,1% ТФА в 5:95 воде/MeCN

Скорость потока: 0,6 мл/мин

Темп. колонки (°C): 35 °C

УФ-выявление: 235 нм

Объем вводимой пробы: 30 мкл

Время прогона: 13,5 минуты

Таблица 28: Условия градиента

Время (минуты)	**% Подвижной фазы A**	**% Подвижной фазы B**
0	80	20
7	50	50
10,5	20	80
11,5	20	80
11,6	80	20
13,5	80	20

j. Референсный стандарт сопутствующих примесей: Референсный стандарт сопутствующих примесей готовили путем растворения 1 мг стандарта с раскрытым циклом в 1 мл сорастворителя вода/MeCN 1:1. На Фиг. 2 и 3 приведены типичные хроматограммы соединения 1 и сопутствующих примесей.

[0590] **Использовали следующую аналитическую последовательность введения:**

Таблица 29: Последовательность введения

№.	**Название раствора**	**Число введений**

№.	Название раствора	Число введений
1	Стандарт № 1	1
2	Образец 1	1
3	Образец 2	1
4	Образец 3	1
5	Образец 4	1
6	Образец 5	1
7	Образец 6	1
8	Стандарт № 2	1

k. Построение стандартной кривой:

[0591] Концентрацию АФИ рассчитывали путем сравнения с 12,5 мкг/мл стандартом

АФИ (конц.) = $ПП_{обр.}/ПП_{стд.} \times Конц._{стд.} \times 8$

II. Состав с 10% альбумина человека и 6,7% сахарозы: Состав 9 (АЧ/соединение 1 (1000:1))

a. Приготовление раствора

[0592] 40 мМ цитратного буфера, имеющего pH 3,1: 6,41 г безводной лимонной кислоты и 1,96 г цитрата Na растворяли в 1 л дважды дистиллированной воды (ddH_2O). Буферный раствор фильтровали с помощью 0,2 мкм фильтра (чашечный фильтр Nalgene).

400 мл 20% раствора АЧ переносили в 500 мл бутылку для хранения среды.

Взвешивали 107,2 г сахарозы и добавляли в раствор АЧ. Бутылку аккуратно взбалтывали для полного растворения сахарозы.

Сахарный раствор АЧ переносили в 1000 мл стеклянный цилиндр.

Добавляли 40 мМ цитратный буфер, чтобы получить 800 мл 10% раствора АЧ, имеющего pH 5,0.

150 мг соединения 1 растворяли в 925 мг муравьиной кислоты с получением 150 мг/мл раствора соединения 1.

b. Приготовление АЧ-солюбилизированного раствора соединения 1

[0593] 10% раствор АЧ предварительно охлаждали при 4°C в течение 30 мин. 800 мл 10% раствора АЧ переносили в 1000 мл химический стакан. Химический стакан помещали в водяную баню при 5 °C. Раствор тщательно перемешивали при 5000 об/мин, чтобы избежать образования пузырьков. Смесительную лопасть медленно поднимали до около 1 см над дном стакана, пока поверхность раствора не завихрялась и не перемешивалась, снова, следя за тем, чтобы избежать образования пузырьков. Раствор соединения 1 (533 мкл) с помощью пипетки капля за каплей переносили в стакан, перемешивая при этом, чтобы гарантировать отсутствие образования пленки на поверхности жидкости. Смешивание продолжали в течение 5 минут при 6000 об/мин. Смеситель останавливали и держали раствор при 5°C еще в течение дополнительных 10

мин.

c. Приготовление конечной профильтрованной суспензии

[0594] Конечную профильтрованную суспензию готовили, как описано в примере 3, I.

d. Лиофилизация конечной профильтрованной суспензии

[0595] Лиофилизатор программировали для выполнения цикла, приведенного в таблице 23. При необходимости на уплотнитель дверцы наносили тонкий слой вакуумной смазки и при необходимости заменяли масло вакуумного насоса. Пятьдесят 50 куб. см флаконов наполняли 24 мл конечной профильтрованной суспензии, что давало 1,2 мг соединения 1 на флакон. На флаконы надевали пробки так, чтобы флаконы вентилировались. Флаконы загружали на верхнюю полку лиофилизатора. Дверцу лиофилизатора закрывали, следя за тем, чтобы образовалось надлежащее вакуумное уплотнение. Начинался процесс лиофилизации. После завершения цикла лиофилизации камеру вентилировали сухим азотом и герметизировали флаконы перед открытием дверцы. Флаконы изымали, снабжали этикетками и хранили при комнатной температуре.

e. Восстановление лиофилизированного продукта

[0596] Лиофилизированные продукты восстанавливали и готовили для анализа следующим образом:

Лиофилизированный лекарственный продукт восстанавливали путем аккуратного пипетирования 22 мл ВДИ в сторону от стенки флакона.

Лиофилизированной лепешке давали полностью восстановиться и раствориться в течение 30 минут с периодическим аккуратным взбалтыванием.

Образец фильтровали через 0,2 мкм фильтр, используя 3 мл шприц luer-lok. Первые 0,5 мл сливали, а оставшиеся 1-2 мл фильтрата собирали.

1 мл фильтрата образца добавляли в 20 мл стеклянный флакон.

Во флакон добавляли 1 мл 0,05% перхлорной кислоты, чтобы развести раствор образца .

Потом в смесь добавляли 3 мл ацетонитрила для осаждения сывороточного альбумина человека.

Смесь инкубировали в течение ночи при 4 °C.

В холодный раствор добавляли 3 мл 0,05% перхлорной кислоты, чтобы получить конечные 8 мл раствора.

Потом из 8 мл раствора отбирали 1 мл супернатанта и переносили во флакон для ВЭЖХ

Образец анализировали.

[0597] Разбавитель, содержащий 0,05% перхлорную кислоту/ацетонитрил в соотношении 70:30, готовили, как описано в примере 3, I.

[0598] Исходный референсный стандарт соединения 1, раствор референсного стандарта соединения 1 и референсный стандарт сопутствующих примесей готовили, как описано в примере 3, I.

[0599] Для анализа использовали аналитический метод, описанный в примере 3, I.

III. Состав с 5% альбумина человека и 8% сахарозы: Состав 10 (АЧ/соединение 1 (1000:1))

a. Приготовление раствора

[0600] 30 мМ цитратного буфера, имеющего pH 4,2: 6,64 г безводной лимонной кислоты и 7,5 г цитрата Na растворяли в 2 л дважды дистиллированной воды (ddH_2O). Буферный раствор фильтровали с помощью 0,2 мкм фильтра (чашечный фильтр Nalgene).

350 мл 20% раствора АЧ переносили в 500 мл бутылку для хранения среды.

Взвешивали 112 г сахарозы и добавляли в раствор АЧ. Бутылку аккуратно взбалтывали для полного растворения сахарозы.

Сахарный раствор АЧ переносили в 2000 мл стеклянный цилиндр.

Добавляли 30 мМ цитратный буфер, чтобы получить 1,4 л 5% раствора АЧ, имеющего pH 5,0.

150 мг соединения 1 растворяли в 925 мг муравьиной кислоты с получением 150 мг/мл раствора соединения 1.

b. Приготовление АЧ-солюбилизированного раствора соединения 1

[0601] 5% раствор АЧ предварительно охлаждали при 4°C в течение 30 мин. 700 мл 5% раствора АЧ переносили в 1000 мл химический стакан. Химический стакан помещали в водяную баню при 5 °C. Раствор тщательно перемешивали при 5000 об/мин, чтобы избежать образования пузырьков. Смесительную лопасть медленно поднимали до около 1 см над дном стакана, пока поверхность раствора не завихрялась и не перемешивалась, снова, следя за тем, чтобы избежать образования пузырьков. Раствор соединения 1 (467 мкл) с помощью пипетки капля за каплей переносили в стакан, перемешивая при этом, чтобы гарантировать отсутствие образования пленки на поверхности жидкости. Смешивание продолжали в течение 5 минут при 6000 об/мин. Смеситель останавливали и держали раствор при 5°C еще в течение дополнительных 10 мин. Другие 700 мл состава 10 готовили, повторяя эти этапы.

c. Приготовление конечной профильтрованной суспензии

[0602] Конечную профильтрованную суспензию готовили, как описано в примере 3, I.

d. Лиофилизация/восстановление

[0603] Образцы лиофилизировали, как описано в примере 3, II. Лиофилизированные образцы анализировали в отношение соединения 1, используя оборудование и материалы, описанные в примере 3, I.

[0604] Лиофилизированные продукты восстанавливали и готовили для анализа, как описано в примере 3, II.

[0605] Разбавитель, содержащий 0,05% перхлорную кислоту/ацетонитрил в соотношении 70:30, готовили, как описано в примере 3, I.

[0606] Исходный референсный стандарт соединения 1, раствор референсного стандарта соединения 1 и референсный стандарт сопутствующих примесей готовили, как

описано в примере 3, I.

[0607] Для анализа использовали аналитический метод, описанный в примере 3, I.

IV. Состав с 10% рекомбинантным сывороточным альбумином человека (рСАЧ):

Соединение 11 (АЧ/Соединение 1 (500:1))

a. Приготовление раствора

[0608] 0,96 г безводной лимонной кислоты и 0,29 г цитрата Na растворяли в 300 мл 10% рСАЧ.

150 мг соединения 1 растворяли в 925 мг муравьиной кислоты с получением 150 мг/мл раствора соединения 1.

b. Приготовление АЧ-солюбилизированного раствора соединения 1

[0609] 10% раствор АЧ предварительно охлаждали при 4°C в течение 30 мин. 300 мл 10% раствора АЧ переносили в 500 мл химический стакан. Химический стакан помещали в водяную баню при 5 °C. Раствор тщательно перемешивали при 5000 об/мин, чтобы избежать образования пузырьков. Смесительную лопасть медленно поднимали до около 1 см над дном стакана, пока поверхность раствора не завихрялась и не перемешивалась, снова, следя за тем, чтобы избежать образования пузырьков. Раствор соединения 1 (400 мкл) с помощью пипетки капля за каплей переносили в стакан, перемешивая при этом, чтобы гарантировать отсутствие образования пленки на поверхности жидкости. Смешивание продолжали в течение 5 минут при 6000 об/мин. Смеситель останавливали и держали раствор при 5°C еще в течение дополнительных 10 мин.

c. Приготовление конечной профильтрованной суспензии

[0610] Конечную профильтрованную суспензию готовили, как описано в примере 3, I.

d. Лиофилизация конечной профильтрованной суспензии

[0611] Лиофилизатор программировали для выполнения цикла, приведенного в таблице 22. При необходимости на уплотнитель дверцы наносили тонкий слой вакуумной смазки и при необходимости заменяли масло вакуумного насоса. Тридцать пять 20 куб. см флаконов наполняли 6 мл конечной профильтрованной суспензии, что давало 1,2 мг соединения 1 на флакон. На флаконы надевали пробки так, чтобы флаконы вентилировались. Флаконы загружали на верхнюю полку лиофилизатора. Дверцу лиофилизатора закрывали, следя за тем, чтобы образовалось надлежащее вакуумное уплотнение. Начинался процесс лиофилизации. После завершения цикла лиофилизации камеру вентилировали сухим азотом и герметизировали флаконы перед открытием дверцы. Флаконы изымали, снабжали этикетками и хранили при комнатной температуре.

e. Восстановление

[0612] Лиофилизированные продукты восстанавливали и готовили для анализа, как описано в примере 3, I.

[0613] Разбавитель, содержащий 0,05% перхлорную кислоту/ацетонитрил в

соотношении 70:30, готовили, как описано в примере 3, I.

[0614] Исходный референсный стандарт соединения 1, раствор референсного стандарта соединения 1 и референсный стандарт сопутствующих примесей готовили, как описано в примере 3, I.

[0615] Для анализа использовали аналитический метод, описанный в примере 3, I.

V. Состав с 10% альбумина человека: Состав 12 (АЧ/соединение 1 (500:1))

a. Приготовление раствора

[0616] 40 мМ цитратного буфера, имеющего pH 3,1, готовили путем растворения 6,64 г безводной лимонной кислоты и 7,5 г цитрата Na в 2 л дважды дистиллированной воды (ddH_2O).

200 мл буферного раствора смешивали с 200 мл 20% раствором АЧ, чтобы получить 400 мл 10% раствора АЧ, имеющего pH 5,0.

150 мг соединения 1 растворяли в 925 мг муравьиной кислоты с получением 150 мг/мл раствора соединения 1.

b. Приготовление АЧ-солюбилизированного раствора соединения 1

[0617] 10% раствор АЧ предварительно охлаждали при 4°C в течение 30 мин. 400 мл 10% раствора АЧ переносили в 500 мл химический стакан. Химический стакан помещали в водяную баню при 5 °C. Раствор тщательно перемешивали при 5000 об/мин, чтобы избежать образования пузырьков. Смесительную лопасть медленно поднимали до около 1 см над дном стакана, пока поверхность раствора не завихрялась и не перемешивалась, снова, следя за тем, чтобы избежать образования пузырьков. Раствор соединения 1 (533 мкл) с помощью пипетки капля за каплей переносили в стакан, перемешивая при этом, чтобы гарантировать отсутствие образования пленки на поверхности жидкости. Смешивание продолжали в течение 5 минут при 6000 об/мин. Смеситель останавливали и держали раствор при 5°C еще в течение дополнительных 10 мин.

c. Приготовление конечной профильтрованной суспензии

[0618] Конечную профильтрованную суспензию готовили, как описано в примере 3, I.

d. Лиофилизация/восстановление

[0619] Образцы лиофилизировали, как описано в примере 3, IV. Лиофилизированные образцы анализировали в отношение соединения 1, используя оборудование и материалы, описанные в примере 3, I.

[0620] Лиофилизированные продукты восстанавливали и готовили для анализа, как описано в примере 3, I.

[0621] Разбавитель, содержащий 0,05% перхлорную кислоту/ацетонитрил в соотношении 70:30, готовили, как описано в примере 3, I.

[0622] Исходный референсный стандарт соединения 1, раствор референсного стандарта соединения 1 и референсный стандарт сопутствующих примесей готовили, как описано в примере 3, I.

[0623] Для анализа использовали аналитический метод, описанный в примере 3, I.

Пример 4: Приготовление 5 л партии состава

[0624] 5 л партию состава, имеющего композицию, приведенную в таблице 15 (состав 15), готовили, используя материалы и процедуру, описанные ниже.

Материалы

[0625] При приготовлении состава использовали следующие материалы:

Соединение 1 (250 мг в составе, всего необходимо 300 мг)

Референсный стандарт сопутствующих примесей соединения 1 с раскрытым циклом

Альбумин (человека), 20 г, 100 мл, Grifols, партия № IBAC5D8001 (250 г, 12,5 флаконы при составлении, необходимо 13 флаконов)

Вода MilliQ, 18,4 МОм·см и 4 част/млрд TOC

Не содержащая эндотоксинов вода для клеточного культивирования Hyclone Hypure, GE Life Sciences, кат. № SH3052903

97% муравьиная кислота, Alfa Aesar, A13285

Натрия цитрата дигидрат, BDH, 8017-500G

Лимонная кислота, безводная, Spectrum, CI133

Стерильный 70% изопропанол, VWR, кат. № 89108-162

5 мл V-образные флаконы с коническим дном с покрытой ПТФЭ закручивающейся крышкой, Wheaton, кат. № W986299NG

Стерильные одноразовые бутылочные фильтры Nalgene Rapid-Flow с 0,2 мкм ПЭС-мембраной, Thermo Fisher Scientific, № 295-3345

Стерильные 1000 мл бутылки Nalgene

13 мм шприцевые фильтры Acrodisc с 0,2 мкм мембраной Supor, Pall Life Sciences, изделие № 4602

Стерильные стеклянные флаконы, 50 куб. см - 20 мм, Allergy Laboratories, Inc.

Стерильные покрытые FluroTec 20 мм пробки

ПЭТГ бутылки для хранения среды

Азот.

Оборудование

[0626] Для приготовления состава использовали следующее оборудование:

Лопастный смеситель с верхним перемешиванием

Ультразвуковой диспергатор с баней

Бокс биологической безопасности

Лиофилизатор

pH-метр

Состав

[0627] В таблице 30 ниже приведена композиция растворов для составления:

Таблица 30: Композиция растворов для составления

	Компонент	**Масса**	**Плотность**

			при 20 °C (оцен.)
30 мМ цитратный буфер	Лимонная кислота, безводная	11,91 г	–
	Натрия цитрата дигидрат	13,47 г	–
	Вода для инъекций	3,579 г	0,9982 г/мл
Раствор АЧ и сахарозы	20% АЧ	1 321 г	1,057 г/мл
	Сахароза	300,0 г	–
	30 мМ цитратный буфер	3 604 г	1,003 г/мл
Органический раствор Соединение 1	Соединение 1	300,0 мг	–
	Муравьиная кислота	2,257 г	1,221 г/мл
Конечный составленный нерасфасованный раствор	Органический раствор соединения 1	2,137 г	1,282 г/мл
	Раствор АЧ и сахарозы	5 225 г	1,045 г/мл

[0628] В таблице 31 ниже приведена композиция конечного нерасфасованного состава.

Таблица 31: Композиция нерасфасованного состава

Компонент	**Масса**
Лимонная кислота, безводная	11,91 г
Натрия цитрата дигидрат	13,47 г
Вода для инъекций	3,579 г
20% АЧ	1 321 г
Сахароза	300,0 г
Соединение 1	250,0 мг
Муравьиная кислота	1,887 г

[0629] В таблице 32 ниже приведены концентрации составляющих компонентов в конечном нерасфасованном растворе.

Таблица 32: Концентрации составляющих компонентов в конечном нерасфасованном растворе

Компонент	**Концентрация**
Соединение 1	50 мкг/мл
АЧ	50 мг/мл
Сахароза	60 мг/мл
Натрия хлорид	22,5 мг/мл
Цитрат	4,5 мг/мл

Компонент	Концентрация
Муравьиная кислота	377 мкг/мл

Подготовка оборудования

[0630] Миксер чистили путем промывки два раза водой с последующей промывкой 70% IPA, с последующей конечной промывкой водой MilliQ ВДИ. Полки и камеры лиофилизатора протирали 70% IPA. Цилиндр с газообразным азотом был подсоединен к впускному отверстию для сброса вакуума лиофилизатора с расположенным на одной линии 0,2 мкм стерилизующим фильтром, а регулятор был установлен на 5 мбар.

Приготовление раствора

[0631] 3,604 г 30 мМ цитратного буфера, имеющего pH 4,2, готовили путем растворения 11,91 г безводной лимонной кислоты и 13,47 г цитрата Na в 3579 г воды для инъекций (или ее эквивалента). Смесь смешивали с помощью лопастного смесителя с верхним перемешиванием до растворения твердых веществ.

1250 мл (1321 г) 20% раствора АЧ аккуратно переносили в оплетенную бутыль для хранения среды так, чтобы не образовывалась пена.

300,0 г сахарозы добавляли в раствор АЧ.

Головку смесителя помещали в раствор так, чтобы она была расположена непосредственно над дном оплетенной бутыли. Смеситель включали на самой низкой скорости, следя за тем, чтобы не захватить воздух и не создать пузырьки. Без захвата пузырьков раствор аккуратно перемешивали до полного растворения сахарозы и пока раствор не становился гомогенным.

pH поддерживали между 4,8 и 5,2.

Взвешивали 300 мг соединения 1 и растворяли в 1850 мкл муравьиной кислоты с получением 150 мг/мл раствора соединения 1. Раствор обрабатывали ультразвуком в теплой водяной бане до полного растворения соединения.

Приготовление АЧ-солюбилизированного раствора соединения 1

[0632] Головку смесителя помещали в раствор 5% АЧ и 6% сахарозы так, чтобы она была расположена непосредственно над дном оплетенной бутыли. Смеситель включали на самой низкой скорости, следя за тем, чтобы не захватить воздух и не создать пузырьки. Скорость смесителя повышали, пока поверхность раствора не завихрялась и не перемешивалась, снова, следя за тем, чтобы избежать захвата воздуха и образования пузырьков.

1667 раствора соединения 1 по каплям пипетировали при скорости приблизительно 50 мкл (приблизительно одна капля) каждые 10 секунд в оплетенный бутыль, перемешивая при этом, чтобы гарантировать отсутствие образования пленки на поверхности жидкости.

Смешивание продолжали в течение дополнительных 10 минут.

Из нерасфасованной непрофильтрованной суспензии отбирали пробы и замораживали для анализа содержания соединения 1 и стабильности.

Непрофильтрованную суспензию хранили при 5°C до готовности к фильтрации.

Приготовление конечной профильтрованной суспензии

[0633] В боксе биологической безопасности готовили два 0,2 мкм чашечных фильтра Nalgene путем подсоединения к вакууму.

10 мл смешанного нерасфасованного раствора пипетировали и равномерно распределяли по одной из мембран фильтра. Жидкость пропускали через мембрану с помощью вакуума для насыщения, убирали приемную колбу, а содержимое колбы выливали.

Тот же чашечный фильтр с насыщенной мембраной прикрепляли к новой стерильной 1000 мл приемной бутылке Nalgene и фильтровали 1 л раствора. Приемную бутылку убирали и закрывали крышкой.

Прикрепляли новую стерильную 1000 мл приемную бутылку Nalgene и фильтровали еще 1 л раствора. Эти этапы повторяли, пока не профильтровали все 5 л раствора.

Из конечной профильтрованной суспензии отбирали пробы для измерений pH и плотности.

Профильтрованную суспензию хранили при 5°C до готовности к наполнению флаконов.

Лиофилизация конечного профильтрованного раствора

[0634] Лиофилизатор программировали для выполнения цикла, приведенного в таблице 24. При необходимости на уплотнитель дверцы наносили тонкий слой вакуумной смазки. При необходимости заменяли масло вакуумного насоса.

Приблизительно 250-50 куб. см флаконов наполняли 20 мл конечной профильтрованной суспензии с получением 1,0 мг соединения 1 на флакон.

На флаконы надевали пробки так, чтобы флаконы вентилировались, и загружали их на верхнюю полку лиофилизатора.

Дверцу лиофилизатора закрывали и следили за тем, чтобы образовалось надлежащее вакуумное уплотнение.

Процесс лиофилизации начинался в течение 48 часов с момента приготовления нерасфасованного раствора, при этом во время этого периода раствор можно держать при комнатной температуре не более 24 часов.

После завершения цикла лиофилизации камеру вентилировали сухим азотом и герметизировали флаконы при давлении ~ 500 торр перед открытием дверцы.

Флаконы изымали, снабжали этикетками и хранили при комнатной температуре.

Анализ соединения 1 и сопутствующих примесей в лиофилизированном образце

[0635] Для анализа содержания соединения 1 в лиофилизированном образце использовали следующее оборудование:

ВЭЖХ Agilent Technologies серии 1260 с:

Пробоотборником G7129A

Четырехкомпонентным насосом G7111B

Многоколоночным термостатом G7116A

Многоволновым детектором G7165A

[0636] Для анализа содержания соединения 1 в лиофилизированном образце использовали следующие материалы:

Референсный стандарт соединения 1

Референсные стандарты сопутствующих примесей соединения 1

Лиофилизированный лекарственный продукт соединения 1, составленный с АЧ, 1,0 мг, в 50 куб. см флаконе

Вода для инъекций, USP

Перхлорная кислота

Ацетонитрил

Трифторуксусная кислота

0,2 мкм шприцевой фильтр с мембраной Supor, Pall

3 мл шприц luer-lok

Приготовление стандартов и разбавителя

[0637] В анализе использовали разбавитель, содержащий 0,05% перхлорную кислоту/ацетонитрил в соотношении 70:30, приготовленный следующим образом: В 1000 мл мерную колбу, содержащую около 500 мл воды, добавляли 0,5 мл перхлорной кислоты и разводили до объема водой. Содержимое хорошо смешивали с получением раствора перхлорной кислоты. 700 мл перхлорной кислоты и 300 мл ацетонитрила добавляли в бутылку и хорошо смешивали.

[0638] Исходный раствор референсного стандарта соединения 1 (500 мкг/мл) готовили следующим образом:

[0639] 50 мг референсного стандарта соединения 1 отвешивали в 100 мл мерную колбу. В колбу добавляли 80 мл ацетонитрила и обрабатывали ультразвуком до полного растворения материала. Колбу оставляли для уравновешивания до комнатной температуры. Содержимое разводили до объема ацетонитрилом и хорошо смешивали.

[0640] Раствор референсного стандарта соединения 1 (12,5 мкг/мл) готовили следующим образом: 2,5 мл исходного референсного стандарта соединения 1 (500 мкг/мл) пипетировали в 100 мл мерную колбу, разводили до объема разбавителем и хорошо смешивали путем интенсивного встряхивания.

[0641] Референсный стандарт сопутствующих примесей готовили путем растворения 1 мг стандарта соединения 1 с раскрытым циклом в 1 мл сорастворителя вода/ацетонитрил 1:1.

Получение образцов

[0642] Лиофилизированные продукты восстанавливали и готовили для анализа следующим образом:

Лиофилизированный лекарственный продукт восстанавливали путем аккуратного пипетирования 18,6 мл ВДИ в сторону от стенки флакона.

Лиофилизированной лепешке давали полностью восстановиться и раствориться в

течение 30 минут с периодическим аккуратным взбалтыванием.

Образец фильтровали через 0,2 мкм фильтр, используя 3 мл шприц luer-lok. Первые 0,5 мл сливали, а оставшиеся 1-2 мл фильтрата собирали в качестве образца.

1 мл непрофильтрованного или профильтрованного образца добавляли в 20 мл стеклянный флакон.

Во флакон добавляли 1 мл 0,05% перхлорной кислоты, чтобы развести раствор образца .

Потом в смесь добавляли 3 мл ацетонитрила для осаждения сывороточного альбумина человека.

Смесь инкубировали в течение ночи при 4 °C.

В холодный раствор добавляли 3 мл 0,05% перхлорной кислоты, чтобы получить конечные 8 мл раствора.

1 мл супернатанта из 8 мл раствора переносили во флакон для ВЭЖХ

Аналитический метод

[0643] использовали следующий аналитический метод:

Колонка: Waters ACQUITY UPLC@BEH C18 1,7 мкм, 3,0 X 50 мм колонка

Подвижная фаза A: 0,1% ТФА в 95:5 воде/MeCN

Подвижная фаза B: 0,1% ТФА в 5:95 воде/MeCN

Скорость потока: 0,6 мл/мин

Темп. колонки (°C): 35 °C

УФ-выявление: 235 нм

Объем вводимой пробы: 30 мкл

Время прогона: 13,5 минуты

Последовательность введения: 12,5 г/мл референсного стандарта соединения 1, потом 6 образцов, потом 12,5 г/мл референсного стандарта соединения 1

Таблица 33: Условия градиента

Время (минуты)	**% Подвижной фазы A**	**% Подвижной фазы B**
0	80	20
7	50	50
10,5	20	80
11,5	20	80
11,6	80	20
13,5	80	20

Анализ данных

[0644] Площадь пика АФИ ($ПП_{обр.}$) рассчитывали, используя пик, элюирующийся приблизительно на 5,58 мин. Площадь пика сопутствующих примесей рассчитывали, используя пики, элюирующиеся приблизительно на 4,49 мин и 4,69 мин.

[0645] Концентрацию АФИ рассчитывали путем сравнения с 12,5 мкг/мл стандартом, используя формулу: $Конц._{АФИ}=ПП_{обр.}/ПП_{стд.} \times Конц._{стд.} \times 8$.

[0646] Содержание сопутствующих примесей рассчитывали по отношению к площади пика АФИ.

Анализ альбумина человека

[0647] То же самое оборудование, которое использовали для анализа соединений 1, описанное выше, использовали для анализа альбумина человека.

Материал:

[0648] Для анализа альбумина человека использовали следующий материал:

Альбумин (человека), 20 г, 100 мл, Grifols

Лиофилизированный лекарственный продукт соединения 1, составленный с альбумином человека, 1,0 мг/50 куб. см флакон

Двухосновный фосфат калия (K_2HPO_4), безводный, USP

Концентрированная хлористоводородная кислота, степень очистки реагента ACS

Вода для инъекций, USP

0,2 мкм шприцевой фильтр с мембраной Supor, Pall

Приготовление стандартов и разбавителя

[0649] Подвижную фазу 0,10 М K_2HPO_4 готовили путем растворения 34,84 г порошка двухосновного фосфата калия в 1500 мл воды. pH доводили до pH 7,0 +/- 0,1 с помощью 1 М хлористоводородной кислоты. Раствор переносили в 2 л мерную колбу и QS до отметки водой. 1 мг/мл стандарта альбумина человека готовили путем перенесения 0,5 мл раствора АЧ в 100 мл мерную колбу и QS до отметки солевым раствором.

Подготовка образцов

[0650] Лиофилизированное содержимое флакона лекарственного продукта восстанавливали путем аккуратного пипетирования 18,6 мл ВДИ в сторону от стенки флакона. Лиофилизированной лепешке давали полностью восстановиться и раствориться в течение 30 минут с периодическим аккуратным взбалтыванием. Восстановленный образец разводили до ~1 мг/мл АЧ путем добавления 200 мкл образца в 10 мл мерную колбу и QS до отметки солевым раствором. 1 мл стандартного раствора АЧ переносили во флакон для ВЭЖХ.

Аналитический метод

Колонка: TOSOH Bioscience, LLC TSKgel G300SW 7,8 мм ID x 30 см, 5 мкм колонка № S7363-06R

Подвижная фаза: 0,10 М K_2HPO_4

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Темп колонки: окружающая

УФ-выявление: 228 нм

Объем вводимой пробы: 10 мкл

Промывка иглы: Вода

Время прогона: 30 минут

Холостая проба: 60 мин

Анализ муравьиной кислоты

[0651] Для определения наличия остаточных ДМСО и муравьиной кислоты в лекарственном продукте соединения 1 использовали процедуру ВЭЖХ, как описано ниже.

[0652] Оборудование

Микровесы или полу-микро аналитические весы

Система ВЭЖХ

Программное обеспечение ВЭЖХ для получения данных и обработки данных

Мерные колбы класса А

Градуированный цилиндры и пипетки или автопипетки класса А

Ультразвуковой диспергатор

[0653] Материалы и реагенты

Деионизованная вода

Диметилсульфоксид

Муравьиная кислота

Одноосновный фосфат калия

[0654] Условия ВЭЖХ

Колонка: Grace Prevail Organic Acid 3 мкм, 150 мм x 4,6 мм, P/N 88655 или эквивалентная

Температура колонки: окружающая

Детектор: УФ на 210 нм

Подвижная фаза: 25 мМ KH_2PO_4, pH=3,25

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время прогона: 10 минут

Объем вводимой пробы: 10 мкл

[0655] Примечания по промывке/кондиционированию колонки:

i. В конце аналитической последовательности колонку промывали 80:20 (ацетонитрил/вода).

ii. Перед началом последовательности колонку тщательно кондиционировали подвижной фазой так, чтобы это отрицательно влияло на удержание пика.

[0656] Разбавитель

Подвижная фаза

Приготовление подвижной фазы

взвешивали приблизительно 6,8 г одноосновного фосфата калия и растворяли в 2 литрах деионизированной воды, pH доводили до 3,25 фосфорной кислотой.

[0657] Приготовление стандартных растворов

Приготовление исходного стандартного раствора: 1% об./об.

В 200 мл мерную колбу, содержащую около 100 мл разбавителя, пипетировали 2 мл ДМСО и 2 мл муравьиной кислоты, используя стеклянную пипетку. Содержимое разводили до объема разбавителем и хорошо смешивали.

Приготовление рабочего стандартного раствора: 0,005% об./об.

В 200 мл мерную колбу пипетировали 1 мл исходного стандартного раствора,

используя стеклянную пипетку. Содержимое разводили до объема разбавителем и хорошо смешивали.

Приготовление раствора для определения предела количественного определения (QL): 0,0005% об./об.

В 50 мл мерную колбу добавляли ~ 25 мл разбавителя и 5 мл рабочего стандартного раствора (0,005% об./об.). Содержимое разводили до объема разбавителем и хорошо смешивали.

[0658] Стандартные растворы были стабильными в течение 6 суток при хранении в условиях окружающей среды.

[0659] Приготовление раствора образца лекарственного продукта соединения 1 (n=6)

a) Случайным образом отбирали 6 флаконов с начала, середины и конца.

b) В каждый флакон пипетировали 10 мл разбавителя.

c) Содержимое растворяли путем интенсивного встряхивания, раствор переносили в 100 мл мерную колбу.

d) Флаконы от продукта 3 раза промывали разбавителем, а весь промывочный материал переносили в 100 мл мерную колбу.

e) Содержимое разводили до объема разбавителем.

[0660] Растворы образцов были стабильными в течение 3 суток при хранении в условиях окружающей среды.

[0661] Пригодность системы

Раствор образца не вводили, пока не были соблюдены приведенные ниже критерии.

Линия посл.	Образец
1	Холостой разбавитель
2	Раствор QL
3	Рабочий стандартный раствор (6 введений)

[0662] Критерии пригодности системы

a) Введение холостого разбавителя не характеризуется значительным создающим помехи пиком при времени удержания ДМСО и муравьиной кислоты.

b) Отношение сигнала к шуму для ДМСО и муравьиной кислоты в QL не должно быть менее (NLT) 10.

c) % ОСО площадей пиков шести последовательных введений ДМСО и муравьиной кислоты из рабочего стандартного раствора должно быть не более 3%.

[0663] Аналитическая процедура

Введения раствором стандартов и исследуемых образцов проводили в соответствии со следующей последовательностью и записывали хроматограммы. При необходимости добавляли дополнительные серии введения образцов.

Таблица 34

Номер введения	ID введения
1	Стандарт
2	Образец 1
3	Образец 2
4	Образец 3
5	Образец 4
6	Образец 5
7	Образец 6
8	Стандарт

[0664] **Расчеты**

$$(\text{мг/флакон})_{\text{Растворитель}} = \frac{\text{Площадь пика образца} \times \text{Стд. концентрация} \times \text{Разведение образца (мл)} \times \text{Плотность (г/мл)} \times 1000\ (\text{мг/г})}{\text{Площадь пика стандарта} \times 100}$$

Где:

i. Плотность ДМСО=1,1 г/мл

ii. Плотность муравьиной кислоты=1,22 г/мл

iii. Разведение образца=100 мл

iv. Стд. Концентрация (%) = 0,005

Пример 5: Термический анализ лиофилизированных составов

[0665] В этом исследовании проводили серию термических анализов для состава, описанного в примере 4, с лиофилизационным микроскопом (FDM) и дифференциальной сканирующей калориметрией (ДСК), чтобы определить температуру разрушения и Tg' состава.

Анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК)

[0666] Анализ ДСК проводили, используя следующие два метода:

[0667] Метод № 1

Исходная температура: 20,00 °C

Уравновешивание при 20,00 °C

Изменение, 10 °C/мин до -60 °C

Уравновешивание при -60°C в течение 2 минут

Отметка об окончании цикла 1.

Изменение, 10 °C/мин до 20 °C

Уравновешивание при 20,00 °C

Отметка об окончании цикла 2

Окончание метода

[0668] Метод № 2 - модулированный

Исходная температура: 20,00 °C

Уравновешивание при 20,00 °C

Изменение, 2 °C/мин до -60 °C

Уравновешивание при -60°C в течение 2 минут

Отметка об окончании цикла 1

Темп. модуляции 1 °C/мин в течение 60 секунд

Изотерма в течение 5 минут

Отметка об окончании цикла 2

Изменение, 2 °C/мин до 20 °C

[0669] В таблице 35 ниже обобщены результаты по полученных характеристикам ДСК для состава из примера 4.

Таблица 35: Результаты ДСК (температура °C)

	Метод 1/прогон 1 (Состав примера 4)	**Метод 2/прогон 1 (Состав примера 4)**	**Метод 2 прогон 2 (только 5% АЧ)**
Начало зародышеобразования (Tnu)	-25,12	-19,82	-23,86
Стеклование (Tg')	-28,39	-31,12	Н/Д
Плавление (Te)	1,01	-1,50	-0,10

[0670] На Фиг. 4, 5 и 6 приведены графики, иллюстрирующие температуру начала зародышеобразования, температуру стеклования и температуру плавления для метода 1, пробег 1, а на Фиг. 7, 8 и 9 приведены графики, иллюстрирующие температуру начала зародышеобразования, температуру стеклования и температуру плавления для метода 2, пробег 1, для состава из примера 4. На фиг. 10, 11 и 12 приведены графики, иллюстрирующие температуру начала зародышеобразования, кривую плавления и температуру плавления для метода 2, прогона 2 для 5% САЧ.

Анализ с помощью лиофилизационного микроскопа (FDM)

[0671] Лиофилизационный микроскоп, используемый в этом исследовании, представлял собой лиофилизационный микроскоп FDCS 196 от Linkam Scientific Instruments. FDCS 196 разработан для определения температуры, при которой замороженный материал претерпевает изменения, которые могут быть критическими для его лиофилизационного повеления. Эта установка содержала небольшую лиофилизационную камеру, в которой лиофилизационный ответ тонкого образца продукта можно наблюдать микроскопически и записывать в виде серии цифровых изображений.

[0672] Перед началом эксперимента предметную камеру готовили для вакуума путем проверки, что она является чистой и сухой. Использовали кремниевое масло, чтобы гарантировать хороший термальный перенос от предметного столика к слайду и образцу.

На предметном столике размещали кварцевый слайд, наносили на слайд небольшую аликвоту предварительно составленного жидкого образца и накрывали покровным стеклом. При необходимости, чтобы гарантировать равномерную толщину образца, использовали прокладку.

[0673] Характеристики лиофилизации определяли, используя FDCS 196 с программным обеспечением для получения изображений и данных Linksys 32. Для распределения 2-4 мл образца на слайде использовали пипетку. Образец замораживали и/или отжигали и применяли к системе условия вакуума, указанные в таблицах 36 и 37 ниже. Образец нагревали и наблюдали за сушкой через цифровую камеру, подсоединенную к микроскопу. Изображения получали с различными промежутками на протяжении процесса. После цикла FDM просматривали изображения и отмечали первые признаки распада/эвтектического расплава и записывали соответствующую температуру, связанную с этим изображением.

Таблица 36: Цикл лиофилизации

Метод № 1	
Этап	**Установленное значение**
Температура загрузки	20 °C
Скорость замораживания	10 °C/мин
УЗ температуры замораживания	-45 °C
Время замораживания	10 мин
УЗ вакуума	60 мторр
Скорость нагревания	1 °C/мин
УЗ температуры нагревания	20 °C

Таблица 37: Цикл лиофилизации

Метод № 2 - отжиг	
Этап	**Установленное значение**
Температура загрузки	20 °C
Скорость замораживания	10 °C/мин
УЗ температуры замораживания	-45 °C
Время выдержки при замораживании	10 мин
Скорость нагревания	3 °C/мин
УЗ температуры отжига	-15 °C
Время отжига	10 мин
Скорость замораживания	3 °C/мин
УЗ температуры замораживания	-45 °C
Время замораживания	10 мин

Метод № 2 - отжиг	
Этап	**Установленное значение**
УЗ вакуума	50 мторр
Скорость нагревания	1 °C/мин
УЗ температуры нагревания	20 °C

[0674] Зона распада/поведение эвтектического расплава в анализе методом лиофилизационной микроскопии приведены в таблице 38 ниже.

Таблица 38: Обобщенные данные по наблюдаемым критическим температурам

Метод/подпартия №	**Прогон №**	**Начало распада (°C)**	**Общий распад (°C)**
1	1	-22,4	-12,1
1	2	-22,2	-12,6
2	1	-20,2	-11,8

[0675] Продукт подвергся частичному распаду от начала распада до полного распада. Отжиг не привел к существенному изменению динамики сушки или критической температуры. Средняя температура начала распада в методе 1 составила -22,3 °C.

[0676] На основании критических температур, наблюдаемых во время анализа FDM и ДСК определили, что температуру продукта следует поддерживать ниже -25,3°C во время начальной первичной сушки с целью сохранения структуры лепешки без распада или оплавления. Эта температура включает безопасную зону в 3 градуса от определенной критической температуры.

Пример 6: Оценка стабильности лиофилизированных составов

I. Стабильность в растворе

[0677] В этом исследовании оценивали стабильность состава 16 в растворе. Процент сопутствующих примесей определяли путем деления площади под кривой (ППК) пиков сопутствующих примесей на ППК основного пика соединения 1.

[0678] На Фиг. 13 Продемонстрирован внешний вид сопутствующих примесей в растворах соединения 16, хранимых при 4-5 °C, 25 °C/60% ОВ и 40 °C/75% ОВ. Наблюдали сильную зависимость внешнего вида сопутствующих примесей от температуры. Как показано на Фиг. 13, сопутствующие примеси образуются линейно в течение времени. Как показано на Фиг. 14, сопутствующие примеси учитывали по снижению активности анализируемого соединений 1 с точки зрения массового баланса. Оценку образца при 40 °C/75% ОВ прекратили через 3 суток из-за того, что раствор стал мутным.

II. Долгосрочная стабильность лиофилизированных составов

[0679] В этом исследовании оценивали долгосрочную стабильность при хранении лиофилизированных составов при разных соотношениях САЧ:соединение 1, с сахарозой или без и с САЧ из двух разных источников (Novozymes, рекомбинантный альбумин

человека, и Grifols, альбумин человека из сыворотки). Оценивали составы 7-12, описанные в таблицах 14-15.

[0680] Образцы из каждого состава помещали в условия испытания стабильности при 5 °C, 25 °C/60% ОВ и 40 °C/75% ОВ. Образцы анализировали в начальный момент времени (t=0), чтобы установить базовую линию. Образцы отбирали из каждого условия хранения через 1 неделю, 2 недели, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца и 8 месяцев, восстанавливали, фильтровали и анализировали в отношении концентрации соединения 1 и альбумина человека, а также сопутствующих примесей. Во всех лиофилизированных образцах при всех условиях хранения не наблюдали сопутствующих примесей. Кроме того, отсутствовала разница для анализируемых значений для всех компонентов между профильтрованными и непрофильтрованными образцами. Как видно на Фиг. 15A-15F, в случае образцов, хранимых при 40 °C/75% ОВ, состав без сахарозы (состав 7 (Фиг. 15A), состав 8 (Фиг. 15B), состав 11 (Фиг. 15E) и состав 12 (Фиг. 15F)) демонстрировали небольшое снижение активности соединения 1, тогда как составы с сахарозой (состав 9 (Фиг. 15C) и состав 10 (Фиг. 15D)) не демонстрировали изменения в анализируемой активности соединения 1. Аналогичную тенденцию наблюдали для образцов, хранимых при 5°C и при 25 °C/60% ОВ.

[0681] На Фиг. 16A, 16B и 16C проиллюстрирована долгосрочная стабильность для образцов, хранимых при 40 °C/75% ОВ, для составов 8, 11 и 12, соответственно.

[0682] При проведении анализа альбумина человека в отношении общей концентрации альбумина человека также проводили количественную оценку композиции белка в терминах мономерной, димерной, олигомерной и полимерной фракций. На Фиг. 17 приведена хроматограмма ВЭЖХ, на которой приведены времена элюирования для мономерной, димерной, олигомерной и полимерной фракций альбумина человека. Было обнаружено, что при 40 °C/75% ОВ, в случае составов без сахарозы (состав 7 (Фиг. 18A), состава 8 (Фиг. 18B), состава 11(Фиг. 18E) и состава 12 (Фиг. 18F), альбумин человека со временем агрегировал, на что указывало снижение мономерных фракций и соответствующее повышение димерной, олигомерной и полимерной фракций. Композиция АЧ в составах с сахарозой (состав 9 (Фиг. 18C) и состав 10 (Фиг. 18D), хранимых при 40 °C/75% ОВ, оставалась большей частью неизменной во время исследования, что позволяет предположить, что сахароза действует как важный криопротектор, не только сохраняя активность лекарственного препарата, но также предотвращая агрегацию альбумина человека. Такую же агрегацию, которую наблюдали в условиях 40 °C/75% ОВ, не наблюдали для образцов, хранимых при 5 °C, и наблюдали лишь в минимальном количестве для образцов, хранимых при 25 °C, что позволяет предположить, что температура и/или относительная влажность являются сильными индукторами агрегации мономеров альбумина человека в димеры, олигомеры и полимеры.

[0683] На Фиг. 19A, 19B и 19C проиллюстрирована композиция альбумина человека в терминах мономерной, димерной, олигомерной и полимерной фракций для

образцов, хранимых при 40 °C/75% ОВ, для составов 8, 11 и 12, соответственно.

Пример 7: Оценка растворимости соединений 1 в смесях муравьиной кислоты/уксусной кислоты

[0684] В этом исследовании определяли растворимость соединения 1 в смесях муравьиной кислоты/уксусной кислоты (МК/AcOH) при температурах до 60 °C. Использовали смеси МК/AcOH в диапазоне от 100% до 70%/30% МК/AcOH с декрементом 10%.

[0685] Использовали растворы МК/AcOH в соотношениях, приведенных в таблице 39. 500 мкл каждого раствора по отдельности добавляли во флаконы, содержащие >150 мг соединений 1 и помещали у каждой из температурных условий (12 образцов). Образцы отбирали в каждый момент времени(4, 24 и 48 ч) и анализировали (всего 36). Образцы центрифугировали в течение небольшого времени (500 г, 4 мин), чтобы осадить все твердые вещества, и брали для анализа 25 мкл раствора.

Таблица 39

	100% МК	**90%/10% МК/AcOH**	**80%/20% МК/AcOH**	**70%/30% МК/AcOH**
4 °C	4, 24, 48 ч	4, 24, 48 ч	4, 24, 48 ч	4, 24, 48 ч
25 °C	4, 24, 48 ч	4, 24, 48 ч	4, 24, 48 ч	4, 24, 48 ч
40 °C	4, 24, 48 ч	4, 24, 48 ч	4, 24, 48 ч	4, 24, 48 ч

[0686] На Фиг. 20A, 20B и 20C приведены графики растворимости соединения 1 в различных исследуемых смесях МК/AcOH. Как видно на Фиг. 20A-20C, растворимость соединений 1 максимальна в 100% МК. Как видно на Фиг. 20A, нагревание до 40°C в течение > 24 часов приводило к достижению соединением 1 в 100% МК его истинной растворимости > 250 мг/мл. Наблюдали, что нагревание до 60°C позволяло достигать такой же растворимости > 250 мг/мл в течение 1 часа.

Пример 8: Исследование времени восстановления

[0687] Исследовали эффект pH, концентрации, объема наполнения и содержания лекарственного препарата на время восстановления для составов A, B, C и D, описанных в таблице 40.

Таблица 40

Параметр	**A**	**B**	**C**	**D**
Концентрация соединения 1	100 мг/мл	100 мг/мл	200 мг/мл	0 мг/мл
Концентрация САЧ	50 мг/мл	50 мг/мл	100 мг/мл	100 мг/мл

Концентрация сахарозы	66 мг/мл	66 мг/мл	132 мг/мл	132 мг/мл
Муравьиная кислота/соединение 1	4,575 мг/мг	4,575 мг/мг	4,575 мг/мг	4,575 мг/мг
Уксусная кислота/соединение 1	3,453 мг/мг	3,453 мг/мг	3,453 мг/мг	3,453 мг/мг
Концентрация цитратного буфера	20 мМ	20 мМ	40 мМ	40 мМ
pH	3,8	5,0	5,0	3,8
Объем наполнения	25 мл	25 мл	12,5 мл	12,5 мл
Размер флакона	50 куб. см	50 куб. см	50 куб. см	50 куб. см
Носитель для восстановления	ВДИ	ВДИ	ВДИ	ВДИ
Объем добавляемого носителя	23,2	23,2	23,2	23,2
Концентрация восстан. соединения 1	100 мг/мл	100 мг/мл	100 мг/мл	0 мг/мл
Концентрация восстан. САЧ	5%	5%	5%	5%

[0688] Составы готовили в соответствии с блок-схемой, приведенной на Фиг. 20.

[0689] Эффект pH (4 или 5), концентрация наполнения (1X или 2X) и содержания лекарственного препарата (0 или 100 мкг/мл) на время восстановления определяли, используя следующую процедуру (как показано на Фиг. 22):

Исследовать время восстановления 5 флаконов с суток 1 с 23,2 мл ВДИ

Пометить флаконы суток 1 как состав X

Восстановить флаконы из партии суток 1 с помощью 10 мл

Смешать и довести pH для создания составов A, B и C

Приготовить состав D со всеми эксципиентами за исключением соединения 1

Наполнить 50 куб. см флаконы и лиофилизировать с помощью следующего цикла

Восстановить с помощью 23,2 мл ВДИ и взбалтывания время от времени

[0690] Составы лиофилизировали следующим образом:

Начать лиофилизацию на 11 сутки

Уравновесить до 5°C в течение 1 ч

Изменение до −45°C при 0,25°C/мин

Замораживание при −45°C в течение 4 ч

Изменение до −20°C при 0,25°C/мин

1ая сушка при −20°C в течение 60 ч при 100 мторр

Изменение до +25°C при 0,1°C/мин

2ая сушка при +25°C в течение 12 ч при 200 мторр

Изъятие из лиофилизатора на 15 сутки.

[0691] Эффект pH, объема наполнения и содержания лекарственного препарата на время восстановления приведен в таблице 41.

Таблица 41

ID состава	**n**	**pH**	**Наполнение**	**Лекарственный препарат**	**Время восстановления, минуты**		**pH**
					Среднее значение	Стандартное отклонение	
X	5	3,8	2X	Да	27,7	2,9	3,80
A	3	3,8	1X	Да	19,2	3,9	3,84
B	4	5,0	1X	Да	10,5	1,5	4,98
C	4	5,0	2X	Да	17,6	5,0	4,97
D	3	3,8	2X	Нет	35	2,0	3,70

[0692] Как видно по данным в таблице 41, состав B восстанавливался быстрее, при этом наиболее медленный флакон восстанавливался за 12 минут. В случае состава B в течение 30 минут пена просветлялась. Наличие концентрации лекарственного препарата не замедляло восстановление. Составы при pH 5 восстанавливались быстрее, чем составы при pH 3,8. Составы с 1X концентрационным наполнением восстанавливались быстрее, чем с 2X наполнением.

Пример 9: Исследование ФК на обезьянах

[0693] Состав, имеющий композицию, описанную в таблице 42, готовили для исследований ФК на обезьянах. Блок-схема для приготовления и лиофилизации состава приведена на Фиг. 23.

Таблица 42

Параметр лекарственного продукта	**Целевое значение**

Концентрация соединения 1	100 мг/мл
Муравьиная кислота/соединение 1	4,5 мг/мг
Уксусная кислота/соединение 1	3,5 мг/мг
Концентрация САЧ	50 мг/мл
Концентрация сахарозы	66 мг/мл
Концентрация цитратного буфера	20 мМ
pH раствора САЧ/сахарозы/цитрата	5,0
Объем наполнения	50 мл
Размер флакона	100 куб. см
Носитель для восстановления	ВДИ
Объем добавляемого носителя	46,4
Доза/флакон	5 мг
САЧ/флакон	2,5 г

[0694] Исследования ФК на обезьянах проводили следующим образом: 4 обезьян (2 самцов/2 самок) использовали в исследовании с перекрестным дизайном для оценки нескольких составов. Вводили одну дозу 0,3 мг/кг (3 мл/кг; 30-минутная в/в инфузия). Обезьяны не голодали перед дозированием. Образцы ФК собирали через 0, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 и 24 часа после инфузии.

[0695] В этом исследовании оценивали состав Ib, приведенный в таблице 43 (описанный в WO 2019/006299), и состав САЧ, описанный в таблице 42.

Таблица 43

	Состав Ib
Соединение 1	1,0 мг/флакон
Безводная лимонная кислота, USP	-
Безводный цитрат натрия, USP	-
Клептоза® HPB (HP-β-CD), парентеральная степень очистки	800 мг/флакон
Диметилсульфоксид (вспомогательное вещество)	-
Муравьиная кислота (вспомогательное вещество)	Частично удаляется после сушки
Вода для инъекций (вспомогательное	Удаляется после сушки

	Состав Ib
вещество)	

[0696] ФК-данные обезьян для обоих составов приведены в таблице 44 и на Фиг. 24.

Таблица 44

Состав	**Доза (мг/кг)**	**$C_{5\ мин}$ (нг/мл)**	**ППК$_t$ (нг*ч/мл)**	**$t_{1/2}$ (ч)**
Ib	0,3	230 (17)	365 (24)	2,4 (9,3)
САЧ	0,3	270 (27)	534 (27)	2,1 (4,5)

Данные представляют среднее по 4 животным (и % CV)

[0697] Данные в таблице 44 и на Фиг. 23 демонстрируют, что состав САЧ приводил к большему воздействию, чем состав Ib. Времена полужизни для обоих составов были приблизительно одинаковыми. Вариабельность между животными была сходной для обоих составов.

Пример 10: Составы с сахарозой и трегалозой и составы с альбумином человека

[0698] Составы с сахарозой или трегалозой (2% или 1%) и маннитом (составы 17-24) готовили с альбумином человека. В таблице 45 ниже приведены композиции для каждого из составов в нерасфасованном растворе.

[0699] В случае каждого из составов 17-24 масса каждого компонента во флаконе приведена в таблице 46 ниже. Составы 17-21 представляют собой составы сахарозы, а составы 22-24 представляют собой составы трегалозы.

[0700] В случае каждого из составов 17-24 массовая доля каждого компонента в лиофилизированном продукте приведена в таблице 47 ниже.

Таблица 45

Состав №	**17**	**18**	**19**	**20**	**21**	**22**	**23**	**24**
Концентрация соединения 1 (мкг/мл)	200	100	100	100	100	100	100	100
Концентрация альбумина человека (мг/мл)	100	50	50	50	50	50	50	50
Соотношение альбумин/соединение 1	500	500	500	500	500	500	500	500
Концентрация сахарозы/трегалозы (мг/мл)	132	66	66	20	10	20	10	20
Концентрация лимонной	40	18,7	18,75	18,75	18,75	18,75	20	20

кислоты (мМ)		5						
Концентрация маннита (мг/мл)				20	25	20	25	20
pH перед добавлением муравьиной кислоты	4,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Концентрация муравьиной кислоты (мкг/мл)	0,92	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45
Концентрация уксусной кислоты (мкг/мл)	0,67	0,66	0,35	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Конц. N-ацетилтриптофаната натрия (мМ)	8,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Конц. каприлата натрия (мМ)	8,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
pH полностью составленного раствора	3,89			4,63	4,65	4,65	4,64	
Тоничность полностью составленного раствора (мОсм/кг)	796			306	304	302	299	
Размер флакона (куб. см)	50	100	100	10	10	10	10	100
Объем наполнения (мл)	12,5	50	50	5	5	5	5	60
Восстановленный объем (мл)	25	50	50	5	5	5	5	60
Объем среды для восстановления (мл)	23,2	46,4	45,6	4,51	4,53	4,51	4,53	56,0
Среда для восстановления	ВДИ	ВДИ	ВДИ	ВДИ	ВДИ	ВДИ	ВДИ	ВДИ
pH восстановленного раствора	3,86	4,76	4,72					
Тоничность восстановленного раствора (мОсм/кг)	318	336	350					

Таблица 46

Состав №	**17**	**18**	**19**	**20**	**21**	**22**	**23**	**24**
Соединение 1 на флакон	2,5	5	5	0,5	0,5	0,5	0,5	6

(мг)								
Альбумин человека на флакон (мг)	1250	2500	2500	250	250	250	250	3000
Сахароза/трегалоза на флакон (мг)	1650	3300	3300	100	50	100	50	1200
Маннит на флакон	---	---	---	100	125	100	125	1200
Лимонная кислота на флакон (мг)	96,1	192,1	192,1	19,2	19,2	19,2	19,2	230,5
Хлорид натрия на флакон (мг)	53,0	105,9	105,9	10,6	10,6	10,6	10,6	127,1
N-ацетилтриптофанат натрия на флакон (мг)	26,8	53,6	53,6	5,4	5,4	5,4	5,4	64,4
Каприлат натрия на флакон (мг)	16,6	33,2	33,2	3,3	3,3	3,3	3,3	39,9
Муравьиная кислота на флакон (мг)	11,44	22,50	22,50	2,25	2,25	2,25	2,25	27,00
Уксусная кислота на флакон (мг)	8,43	33,10	17,50	1,00	1,00	1,00	1,00	12,00
Общая масса на флакон (мг)	3114,8	6245,5	6229,9	492,2	467,2	492,2	467,2	5906,9

Таблица 47

Состав №	**17**	**18**	**19**	**20**	**21**	**22**	**23**	**24**
Соединение 1 на флакон (% масс./масс.)	0,080%	0,080%	0,080%	0,10%	0,11%	0,10%	0,11%	0,10%
Альбумин человека на флакон (% масс./масс.)	40,131 %	40,029 %	40,129 %	50,79 %	53,51 %	50,79 %	53,51 %	50,79 %
Сахароза/трегалоза на флакон (% масс./масс.)	52,972 %	52,838 %	52,970 %	20,32 %	10,70 %	20,32 %	10,70 %	20,32 %
Маннит на флакон (%	---	---	---	20,32 %	26,75 %	20,32 %	26,75 %	20,32 %

масс./масс.)								
Лимонная кислота на флакон (% масс./масс.)	3,084%	3,076%	3,084%	3,90%	4,11%	3,90%	4,11%	3,90%
Хлорид натрия на флакон (% масс./масс.)	1,700%	1,696%	1,700%	2,15%	2,27%	2,15%	2,27%	2,15%
N-ацетилтриптофанат натрия на флакон (% масс./масс.)	0,861%	0,859%	0,861%	1,09%	1,15%	1,09%	1,15%	1,09%
Каприлат натрия на флакон (% масс./масс.)	0,534%	0,532%	0,534%	0,68%	0,71%	0,68%	0,71%	0,68%
Муравьиная кислота на флакон (% масс./масс.)	0,367%	0,360%	0,361%	0,46%	0,48%	0,46%	0,48%	0,46%
Уксусная кислота на флакон (% масс./масс.)	0,270%	0,530%	0,281%	0,20%	0,21%	0,20%	0,21%	0,20%
Общая масса на флакон (% масс./масс.)	0,080%	0,080%	0,080%	0,10%	53,51 %	0,10%	0,11%	0,10%

[0701] Составы 17-24 лиофилизировали, используя циклы, приведенные в таблицах 48-51 ниже:

Таблица 48: Цикл лиофилизации для состава 17

	Температура [°C]	**Длительность [минуты]**	**Давление [мторр]**
Выдержка перед охлаждением	5	60	Атмос.
Изменение при замораживании	-45	200	Атмос.
Выдержка при замораживании для			

отжига			
Изменение при отжиге			
Выдержка при отжиге			
Изменение при замораживании - 2			
Выдержка при замораживании	-45	240	Атмос.
Вакуумное уравновешивание	-45	10	100
Изменение при первичной сушке	-20	100	100
Выдержка при первичной сушке	-20		100
Изменение при вторичной сушке	25	450	200
Выдержка при вторичной сушке	25	720	200
Изменение при высокотемпературной сушке	60	400	200
Выдержка при высокотемпературной сушке	60	720	200
Изменение до 25 °C	25	Не контролируемо	350

[0702] Таблица 49: Цикл лиофилизации для состава 18

	Температура [°C]	**Длительность [минуты]**	**Давление [мторр]**
Выдержка перед охлаждением	5	60	Атмос.
Изменение при замораживании	-45	200	Атмос.
Выдержка при замораживании для отжига			
Изменение при отжиге			
Выдержка при отжиге			
Изменение при замораживании - 2			
Выдержка при замораживании	-45	240	Атмос.
Вакуумное уравновешивание	-45	10	100
Изменение при первичной сушке	-20	100	100
Выдержка при первичной сушке	-20		100
Изменение при вторичной сушке	25	450	200
Выдержка при вторичной сушке	25	720	200
Изменение при высокотемпературной сушке	60	400	200

Выдержка при высокотемпературной сушке	60	720	200
Изменение до 25 °C	25	Не контролируемо	350

[0703] Таблица 50: Цикл лиофилизации для состава 19

	Температура [°C]	**Длительность [минуты]**	**Давление [мторр]**
Выдержка перед охлаждением	5	60	Атмос.
Изменение при замораживании	-45	200	Атмос.
Выдержка при замораживании для отжига			
Изменение при отжиге			
Выдержка при отжиге			
Изменение при замораживании - 2			
Выдержка при замораживании	-45	240	Атмос.
Вакуумное уравновешивание	-45	10	100
Изменение при первичной сушке	-20	100	100
Выдержка при первичной сушке	-20		100
Изменение при вторичной сушке	25	450	200
Выдержка при вторичной сушке	25	720	200
Изменение при высокотемпературной сушке	60	400	200
Выдержка при высокотемпературной сушке	60	720	200
Изменение до 25 °C	25	Не контролируемо	350

[0704] Таблица 51: Цикл лиофилизации для составов 20-24

	Температура [°C]	**Длительность [минуты]**	**Давление [мторр]**
Выдержка перед охлаждением	5	30	Атмос.
Изменение при замораживании	-45	200	Атмос.
Выдержка при замораживании для отжига	-45	180	Атмос.
Изменение при отжиге	-15	60	Атмос.

Выдержка при отжиге	-15	180	Атмос.
Изменение при замораживании - 2	-45	60	Атмос.
Выдержка при замораживании	-45	150	Атмос.
Вакуумное уравновешивание			
Изменение при первичной сушке	-15	60	Атмос.
Выдержка при первичной сушке	-15		100
Изменение при вторичной сушке	25	400	200
Выдержка при вторичной сушке	25	720	200
Изменение при высокотемпературной сушке			
Выдержка при высокотемпературной сушке			
Изменение до 25 °C	25	Не контролируемо	350

[0705] Составы 20-23 оценивали с добавлением этапа отжига во время лиофилизации. Все 4 состава достигали < 5 мин времени восстановления.

[0706] На Фиг. 25 приведена блок-схема изготовления крупномасштабной партии состава 24.

[0707] Подразумевается, что описанные выше варианты осуществления являются исключительно иллюстративными, а для специалистов в данной области техники будут очевидны или они смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретных соединений, материалов и процедур. Считается, что все такие эквиваленты находятся в пределах объема изобретения и охвачены прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Состав, содержащий: 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид, или его стереоизомер, или смесь стереоизомеров, фармацевтически приемлемую соль, таутомер, пролекарство, изотополог, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф в количестве от около 1 до 1,3%, цитратный буфер в количестве от около 9 до 12% и маннит в количестве от около 85 до 90% в расчете на общую массу состава.

2. Состав по п. 1, содержащий: 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид, или его стереоизомер, или смесь стереоизомеров, фармацевтически приемлемую соль, таутомер, пролекарство, изотополог, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф в количестве около 1,0% в расчете на общую массу состава.

3. Состав по п. 1 или п. 2, содержащий цитратный буфер в количестве около 10,63% в расчете на общую массу состава.

4. Состав по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что цитратный буфер содержит лимонной кислоты моногидрат и цитрата натрия дигидрат.

5. Состав по любому из пп. 1-4, содержащий маннит в количестве около 88% в расчете на общую массу состава.

6. Состав по любому из пп. 1-5, содержащий: 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид, или его стереоизомер, или смесь стереоизомеров, фармацевтически приемлемую соль, таутомер, пролекарство, изотополог, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф в количестве около 1,0%, цитратный буфер в количестве около 10,63% и маннит в количестве около 88% в расчете на общую массу состава.

7. Состав по п. 1, содержащий 1 мг (2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида), 5,24 мг лимонной кислоты моногидрата, 4,4 мг цитрата натрия дигидрата и 80 мг маннита.

8. Состав, содержащий: 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид, или его стереоизомер, или смесь стереоизомеров, фармацевтически приемлемую соль, таутомер, пролекарство, изотополог, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф, цитратный буфер, альбумин человека и сахарозу.

9. Состав по п. 8, содержащий от около 0,03% до около 0,25% 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, или его стереоизомера, или смеси стереоизомеров, фармацевтически приемлемой соли, таутомера, пролекарства, изотополога, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа, от около 30,00% до 90,00% альбумина человека, от около 20,00% до 60,00% сахарозы и от около 1,00% до 8,00% лимонной кислоты.

10. Состав по п. 8 или п. 9, дополнительно содержащий от 1% до 9% хлорида натрия.

11. Состав по любому из пп. 8-10, дополнительно содержащий от 0,5% до 2,5% N-ацетилтриптофаната натрия.

12. Состав по любому из пп. 8-11, дополнительно содержащий от 0,3% до 1,2% каприлата натрия.

13. Состав по любому из пп. 8-12, содержащий от около 0,03% до 0,05% 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, или его стереоизомера, или смеси стереоизомеров, фармацевтически приемлемой соли, таутомера, пролекарства, изотополога, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа, от около 38,00% до 47,00% альбумина человека, от около 45,00% до 55,00% сахарозы и от около 3,00% до 4,00% лимонной кислоты.

14. Состав по любому из пп. 8-13, содержащий около 0,042% 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, или его стереоизомера, или смеси стереоизомеров, фармацевтически приемлемой соли, таутомера, пролекарства, изотополога, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа, около 42,29% альбумина человека, около 50,75% сахарозы, около 3,66% лимонной кислоты, около 1,79% хлорида натрия, около 0,91% N-ацетилтриптофаната натрия и около 0,56% каприлата натрия.

15. Состав, содержащий: 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид, или его стереоизомер, или смесь стереоизомеров, фармацевтически приемлемую соль, таутомер, пролекарство, изотополог, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф, цитратный буфер, альбумин человека, трегалозу и маннит.

16. Состав по п. 15, содержащий от около 0,08% до около 0,12% 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, или его стереоизомера, или смеси стереоизомеров, фармацевтически приемлемой соли, таутомера, пролекарства, изотополога, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа, от около 40,00% до 55,00% альбумина человека, от около 10,00% до 25,00% трегалозы, от около 15% до 30% маннита, от около 3,00% до 4,50% лимонной кислоты, от около 1,50% до 2,50% хлорида натрия, от около 0,80% до 1,50% N-ацетилтриптофаната натрия, от около 0,50% до 1,00% каприлата натрия, от около 0,30% до 0,50% муравьиной кислоты и от около 0,20% до 0,60% уксусной кислоты в расчете на общую массу состава.

17. Состав по п. 16, содержащий около 0,1% 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, или его стереоизомера, или смеси стереоизомеров, фармацевтически приемлемой соли, таутомера, пролекарства, изотополога, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа, около 50,79% альбумина человека, около 20,32% трегалозы, около 20,32% маннита, около 3,90% лимонной кислоты, около 2,15% хлорида натрия, около 1,09% N-ацетилтриптофаната натрия, около 0,68% каприлата натрия, около 0,46% муравьиной кислоты и около 0,20% уксусной кислоты в расчете на общую массу состава.

18. Состав по любому из пп. 1-17, содержащий (2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-

диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид).

19. Состав по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что состав представляет собой водный состав, дополнительно содержащий разбавитель.

20. Состав по п. 19, отличающийся тем, что разбавитель содержит ПЭГ400, этанол и воду для инъекций.

21. Состав по п. 20, отличающийся тем, что разбавитель содержит ПЭГ400, этанол и воду для инъекций в объемном соотношении 50:10:40.

22. Состав по любому из пп. 19-21, содержащий: 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид, или его стереоизомер, или смесь стереоизомеров, фармацевтически приемлемую соль, таутомер, пролекарство, изотополог, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф в количестве около 0,1 мг/мл.

23. Состав по любому из пп. 19-22, содержащий: 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид, или его стереоизомер, или смесь стереоизомеров, фармацевтически приемлемую соль, таутомер, пролекарство, изотополог, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф в количестве около 0,1 мг/мл, маннит в количестве 8,0 мг/мл, лимонной кислоты моногидрат в количестве около 0,52 мг/мл и цитрата натрия дигидрат в количестве около 0,44 мг/мл.

24. Состав по любому из пп. 19-23, отличающийся тем, что состав имеет pH в диапазоне от около 4 до 5.

25. Состав по любому из пп. 8-14, отличающийся тем, что состав представляет собой водный состав, дополнительно содержащий разбавитель.

26. Состав по п. 25, отличающийся тем, что разбавитель содержит воду.

27. Состав по любому из пп. 15-17, отличающийся тем, что состав представляет собой водный состав, дополнительно содержащий разбавитель.

28. Состав по п. 27, отличающийся тем, что разбавитель содержит воду.

29. Флакон, содержащий состав по любому из пп. 1-28.

30. Способ лечения рака у млекопитающего, включающий введение млекопитающему состава по любому из пп. 1-28.

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что способ включает внутривенное введение водного состава по любому из пп. 19-28.

32. Способ по п. 30 или п. 31, отличающийся тем, что рак представляет собой лейкоз.

33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что лейкоз представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз или острый миелоидный лейкоз.

34. Способ по п. 32 или п. 33, отличающийся тем, что лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз.

35. Способ по любому из пп. 32-34, отличающийся тем, что лейкоз является

рецидивирующим, рефрактерным или резистентным.

36. Способ по любому из пп. 32-35, дополнительно включающий введение терапевтически эффективного количества другого второго активного агента или применение поддерживающей терапии.

37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что другой второй активный агент представляет собой терапевтическое антитело, которое специфически связывается с раковым антигеном, гемопоэтический фактор роста, цитокин, противораковый агент, антибиотик, ингибитор cox-2, иммуномодулирующий агент, иммунодепрессант, кортикостероид, или их фармакологически активные мутант или производное.

38. Способ по п. 37, отличающийся тем, что второй активный агент выбран из агониста глюкокортикоидных рецепторов, антагониста рецепторов IL-1β, блокатора интерлейкина-1β, ингибитора JAK, ингибитора FLT3, ингибитора mTOR, ингибитора сплайсосом, ингибитора ERK, ингибитора LSD1, ингибитора SMG1, миметика BH3 и ингибитора топоизомеразы.

39. Способ лечения миелопролиферативного новообразования у млекопитающего, включающий введение состава по любому из пп. 1-28.

40. Способ по п. 39, дополнительно включающий введение ингибитора JAK.

41. Способ лечения рака, выбранного из рака молочной железы, нейроэндокринной опухоли и почечно-клеточной карциномы, у млекопитающего, включающий введение состава по любому из пп. 1-28.

42. Способ по п. 41, дополнительно включающий введение млекопитающему второго агента, выбранного из эверолимуса, темсиролимуса, 1-этил-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-она и 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-она.

43. Способ лечения лейкоза у млекопитающего, включающий введение млекопитающему состава по любому из пп. 1-28 в комбинации с ингибитором IDH2, причем лейкоз характеризуется наличием мутантной аллели IDH2.

44. Способ по п. 43, отличающийся тем, что ингибитор IDH2 представляет собой энасидениб или 6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N^2-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин.

45. Способ по п. 43 или п. 44, отличающийся тем, что лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз, характеризуемый наличием мутантной аллели IDH2.

46. Способ по любому из пп. 43-45, отличающийся тем, что лейкоз является рецидивирующим, рефрактерным или резистентным.

47. Состав по любому из пп. 1-28 для применения в качестве лекарственного средства.

48. Состав по любому из пп. 1-28 для применения в способе лечения рака у млекопитающего.

49. Состав для применения по п. 48, отличающийся тем, что способ включает

внутривенное введение водного состава по любому из пп. 19-28.

50. Состав для применения по п. 48 или п. 49, отличающийся тем, что рак представляет собой лейкоз.

51. Состав для применения по п. 50, отличающийся тем, что лейкоз представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз или острый миелоидный лейкоз.

52. Состав для применения по любому из пп. 48-51, отличающийся тем, что способ дополнительно включает введение терапевтически эффективного количества второго активного агента или применение поддерживающей терапии.

53. Состав для применения по п. 52, отличающийся тем, что второй активный агент представляет собой терапевтическое антитело, которое специфически связывается с раковым антигеном, гемопоэтический фактор роста, цитокин, противораковый агент, антибиотик, ингибитор cox-2, иммуномодулирующий агент, иммунодепрессант, кортикостероид, или их фармакологически активные мутант или производное.

54. Состав для применения по п. 53, отличающийся тем, что второй активный агент выбран из агониста глюкокортикоидных рецепторов, антагониста рецепторов IL-1β, блокатора интерлейкина-1β, ингибитора JAK, ингибитора FLT3, ингибитора mTOR, ингибитора сплайсосом, ингибитора ERK, ингибитора LSD1, ингибитора SMG1, миметика BH3 и ингибитора топоизомеразы.

55. Состав для применения по п. 54, отличающийся тем, что второй активный агент выбран из пладиенолида B, хлор-N, N-диэтил-5-((4-(2-(4-(3-метилуреидо)фенил)пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамида (соединение Ii), венетоклакса, топотекана и эверолимуса.

56. Состав для применения по п. 55, отличающийся тем, что второй активный агент представляет собой ингибитор JAK.

57. Состав для применения по п. 56, отличающийся тем, что ингибитор JAK выбран из тофацитиниба, момелотиниба, филготиниба, децернотиниба, барицитиниба, руксолитиниба, федратиниба, NS-018 и пакритиниба.

58. Состав для применения по п. 54, отличающийся тем, что второй активный агент представляет собой ингибитор FLT3.

59. Состав для применения по п. 58, отличающийся тем, что ингибитор FLT3 выбран из квизартиниба, сунитиниба, мидостаурина, пексидартиниба, лестауртиниба, тандутиниба и креноланиба.

60. Состав для применения по п. 59, отличающийся тем, что второй активный агент представляет собой эверолимус.

61. Состав для применения по любому из пп. 59-60, отличающийся тем, что лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз.

62. Состав для применения по п. 61, отличающийся тем, что острый миелоидный лейкоз является рецидивирующим, рефрактерным или резистентным.

63. Состав по любому из пп. 1-28 для применения в способе лечения

миелопролиферативного новообразования у млекопитающего.

64. Состав для применения по п. 63, отличающийся тем, что способ дополнительно включает введение млекопитающему ингибитора JAK.

65. Состав для применения по п. 64, отличающийся тем, что ингибитор JAK выбран из тофацитиниба, момелотиниба, филготиниба, децернотиниба, барицитиниба, руксолитиниба, федратиниба, NS-018 и пакритиниба.

66. Состав по любому из пп. 1-28 для применения в способе лечения рака, выбранного из рака молочной железы, нейроэндокринной опухоли и почечно-клеточной карциномы, у млекопитающего, отличающийся тем, что способ дополнительно включает введение млекопитающему второго активного агента, выбранного из эверолимуса, темсиролимуса, 1-этил-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-она и 7-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-она.

67. Состав для применения по п. 66, отличающийся тем, что второй активный агент представляет собой эверолимус.

68. Состав по любому из пп. 1-28 для применения в способе лечения лейкоза у млекопитающего, отличающийся тем, что способ дополнительно включает введение млекопитающему ингибитора IDH2, а лейкоз характеризуется наличием мутантной аллели IDH2.

69. Состав для применения по п. 68, отличающийся тем, что ингибитор IDH2 представляет собой энасидениб или 6-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N^2-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин.

70. Состав для применения по п. 69, отличающийся тем, что лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз, характеризуемый наличием мутантной аллели IDH2.

71. Состав для применения по п. 70, отличающийся тем, что лейкоз является рецидивирующим, рефрактерным или резистентным.

72. Способ получения состава по любому из пп. 1-7, включающий растворение маннита в трет-бутиловом спирте и цитратном буфере с получение буферного раствора и растворение (2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида) в буферном растворе, с получением лекарственного раствора.

73. Способ по п. 72, дополнительно включающий лиофилизацию лекарственного раствора с получением лиофилизированного состава.

74. Способ получения состава по любому из пп. 8-14, включающий (i) добавление смеси сахарозы и 20% альбумина человека в цитратный буфер в воде с получением раствора сахарозы/альбумина человека и (ii) добавление раствора соединения 1 в муравьиной кислоте в раствор сахарозы/альбумина человека, с получением лекарственного раствора.

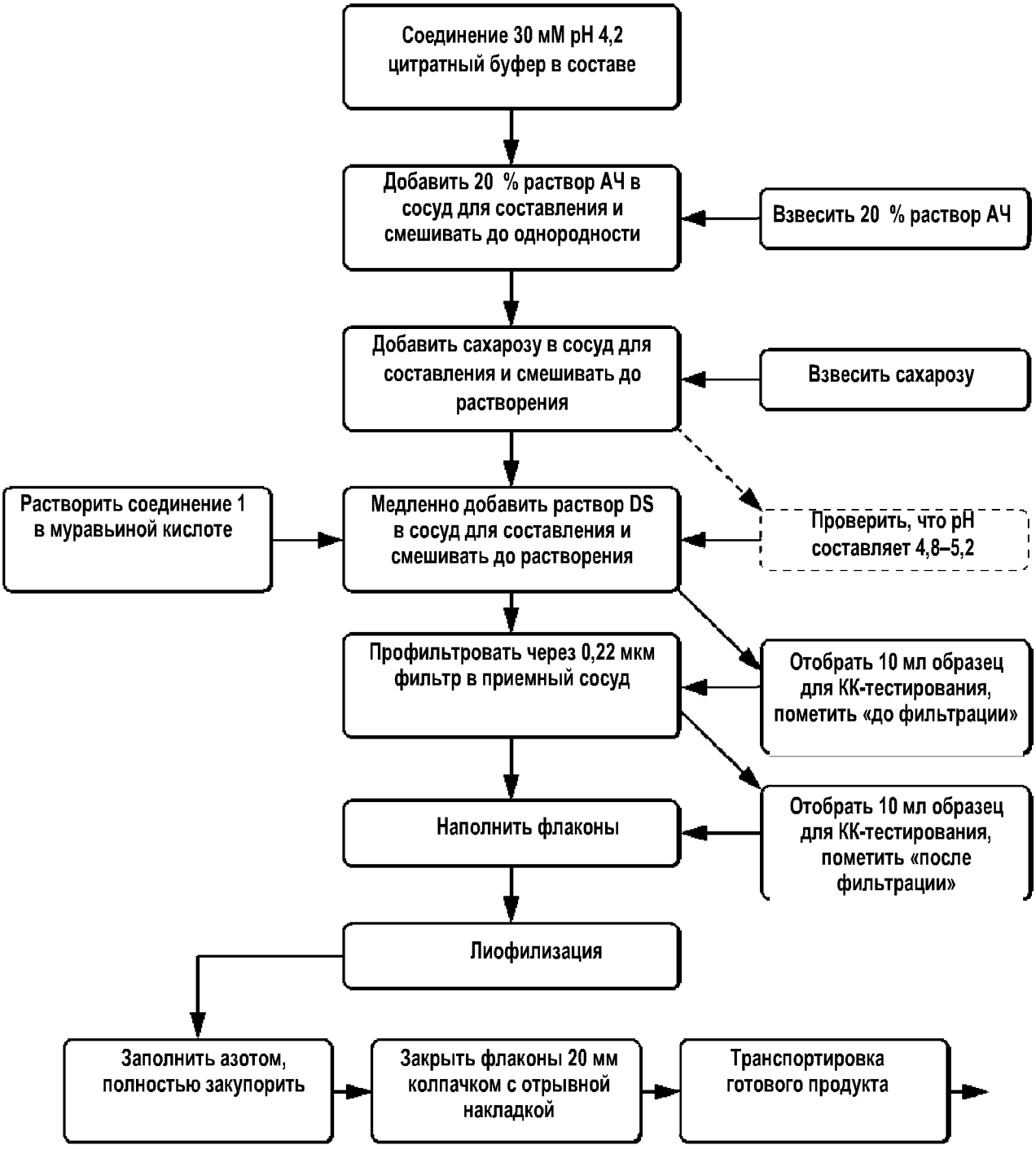
75. Способ по п. 74, дополнительно включающий фильтрацию лекарственного раствора с получением профильтрованного раствора и лиофилизацию профильтрованного

раствора, с получением лиофилизированного состава.

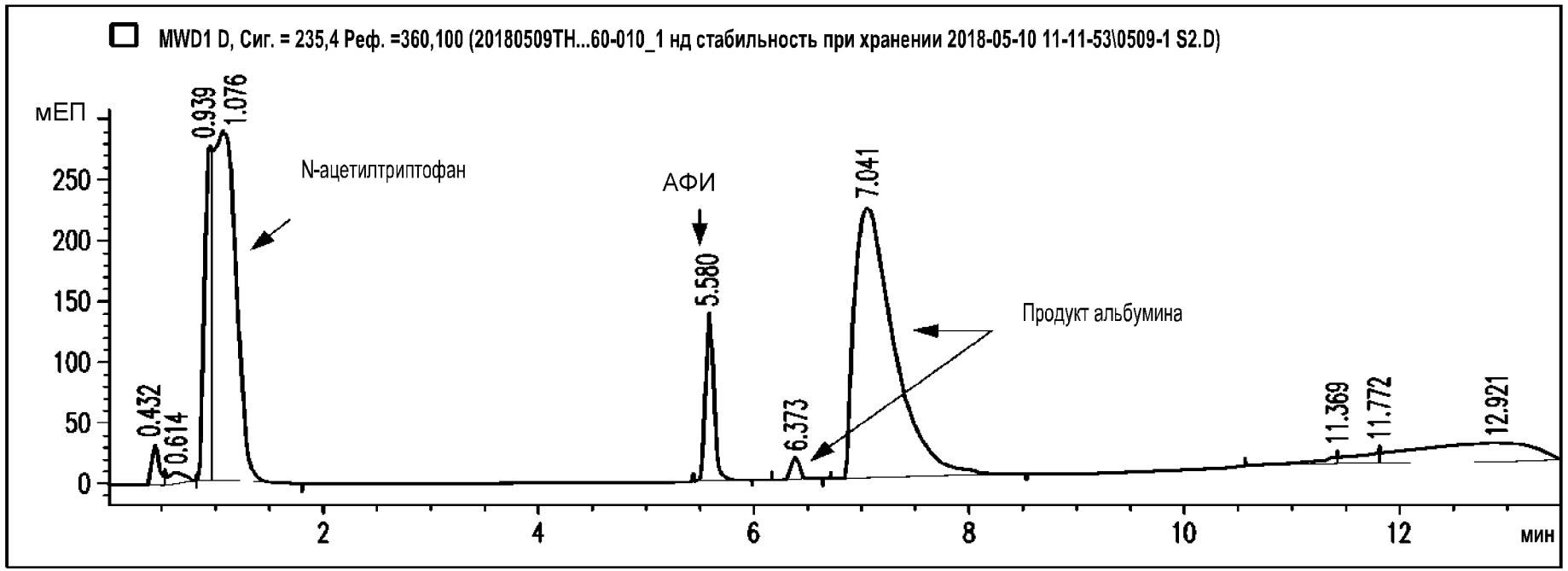
76. Способ получения состава по любому из пп. 15-17, включающий (i) добавление смеси трегалозы, маннита и 20% альбумина человека в цитратный буфер в воде, с получением раствора трегалозы/маннита/альбумина человека, и (ii) добавление раствора соединения 1 в муравьиной кислоте в раствор трегалозы/маннита/альбумина человека, с получением смеси, и (iii) добавление в смесь уксусной кислоты, с получением лекарственного раствора.

77. Способ по п. 76, дополнительно включающий фильтрацию лекарственного раствора, с получением профильтрованного раствора, и лиофилизацию профильтрованного раствора, с получением лиофилизированного состава.

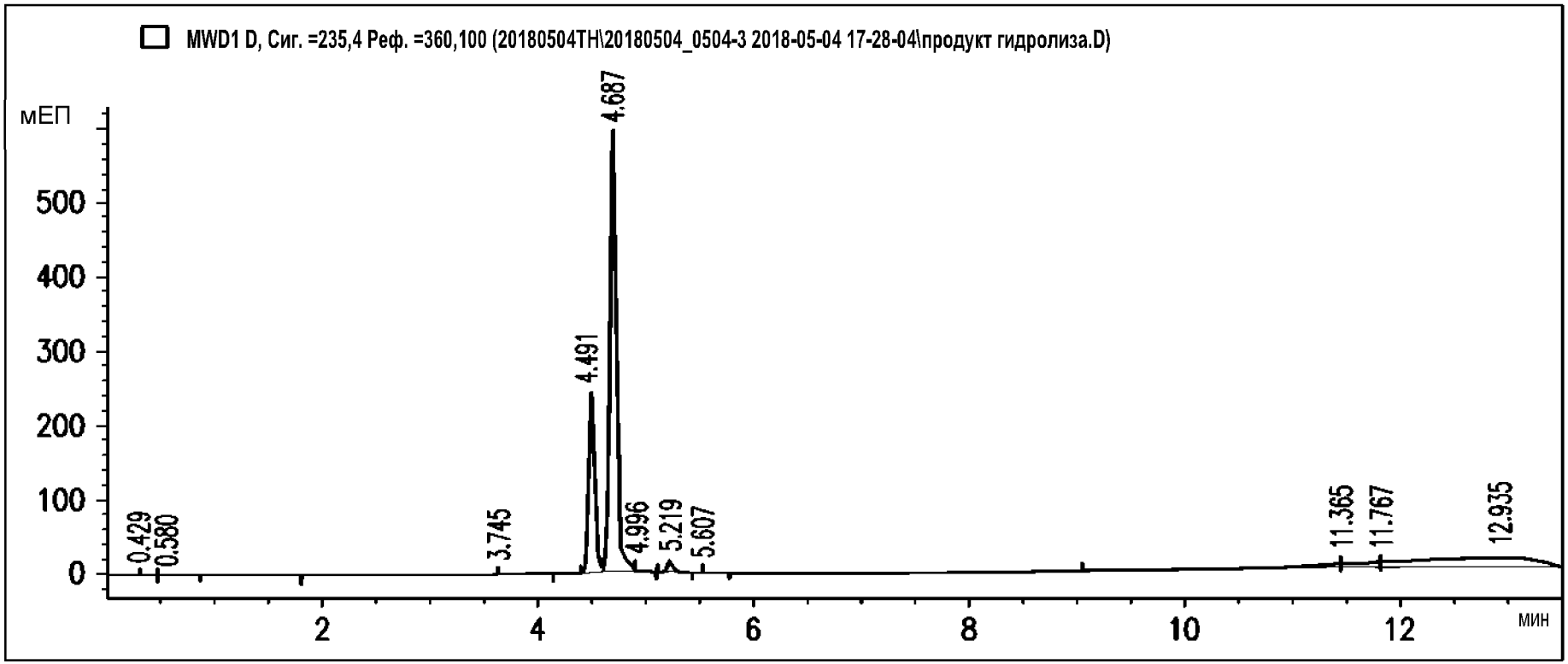
По доверенности


Соединение 30 мМ pH 4,2 цитратный буфер в составе
Добавить 20 % раствор АЧ в сосуд для составления и смешивать до однородности
Взвесить 20 % раствор АЧ
Добавить сахарозу в сосуд для составления и смешивать до растворения
Взвесить сахарозу
Растворить соединение 1 в муравьиной кислоте
Медленно добавить раствор DS в сосуд для составления и смешивать до растворения
Проверить, что pH составляет 4,8–5,2
Профильтровать через 0,22 мкм фильтр в приемный сосуд
Отобрать 10 мл образец для КК-тестирования, пометить «до фильтрации»
Наполнить флаконы
Отобрать 10 мл образец для КК-тестирования, пометить «после фильтрации»
Лиофилизация
Заполнить азотом, полностью закупорить
Закрыть флаконы 20 мм колпачком с отрывной накладкой
Транспортировка готового продукта

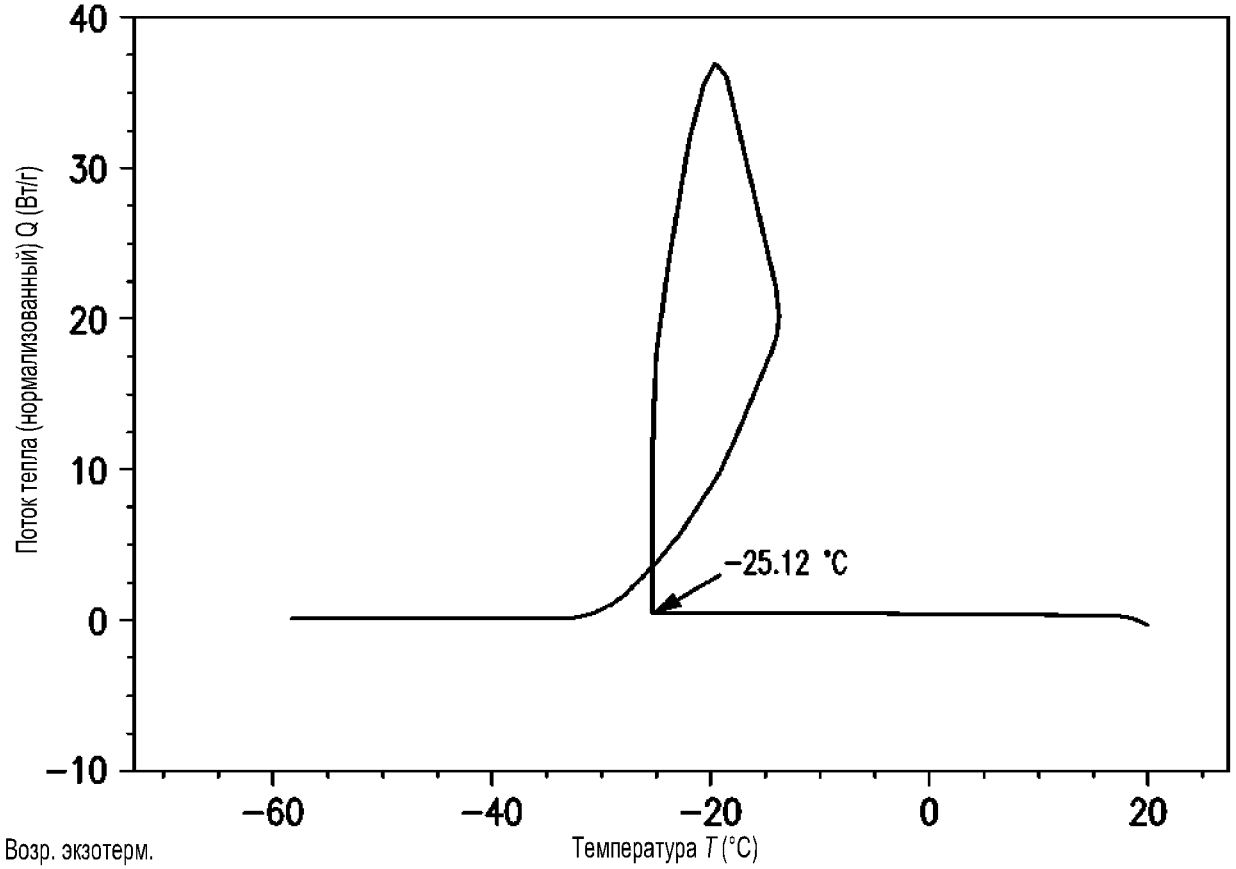
ФИГ. 1


MWD1 D, Сиг. = 235,4 Реф. =360,100 (20180509TH...60-010_1 нд стабильность при хранении 2018-05-10 11-11-53\0509-1 S2.D)
мЕП
250
200
150
100
50
0
0.432
0.614
0.939
1.076
N-ацетилтриптофан
АФИ
5.580
6.373
7.041
Продукт альбумина
11.369
11.772
12.921
2
4
6
8
10
12
мин

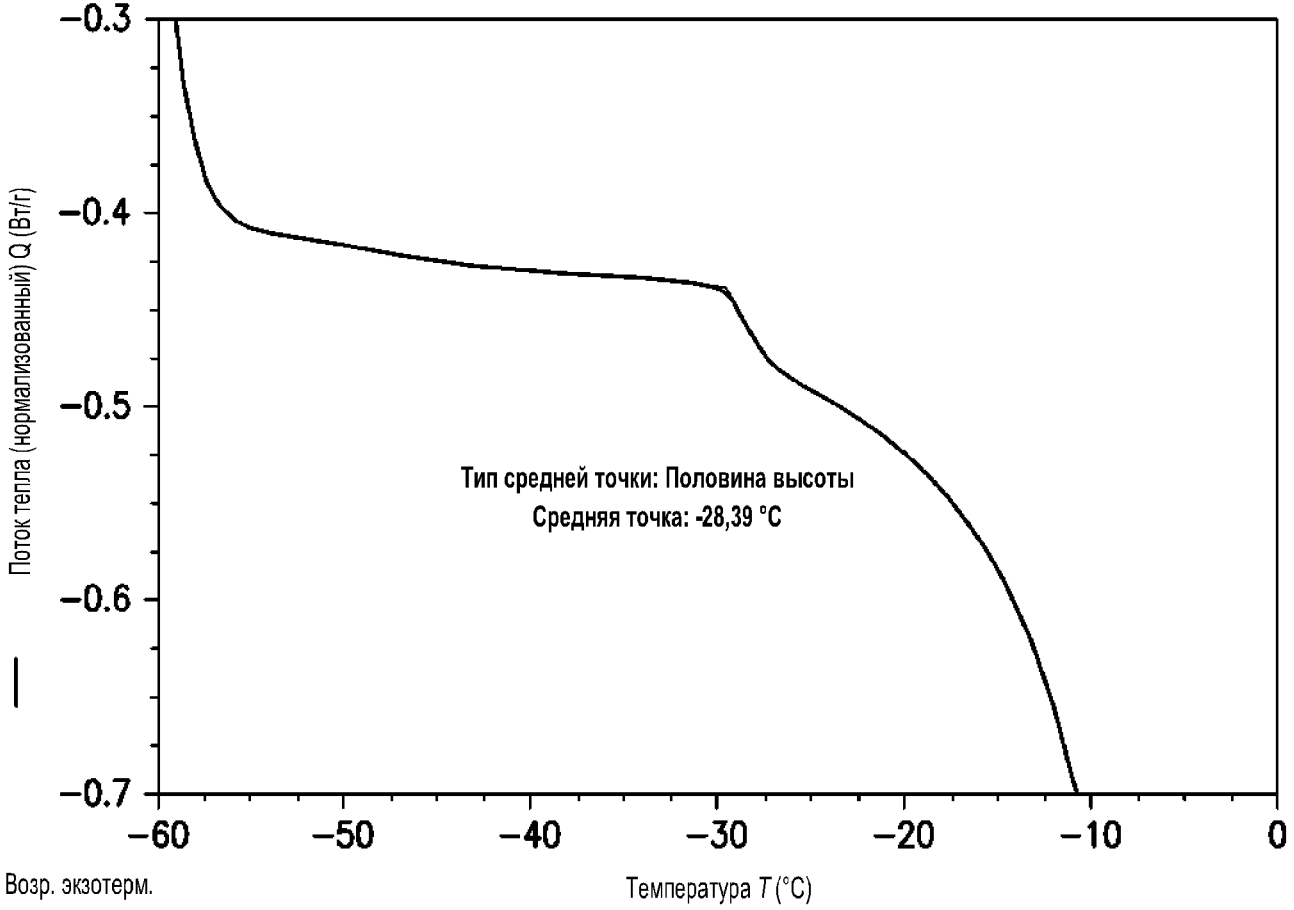
ФИГ. 2


MWD1 D, Сиг. =235,4 Реф. =360,100 (20180504TH\20180504_0504-3 2018-05-04 17-28-04\продукт гидролиза.D)
мЕП
500
400
300
200
100
0
0.429
0.580
3.745
4.491
4.687
4.996
5.219
5.607
11.365
11.767
12.935
2
4
6
8
10
12
мин

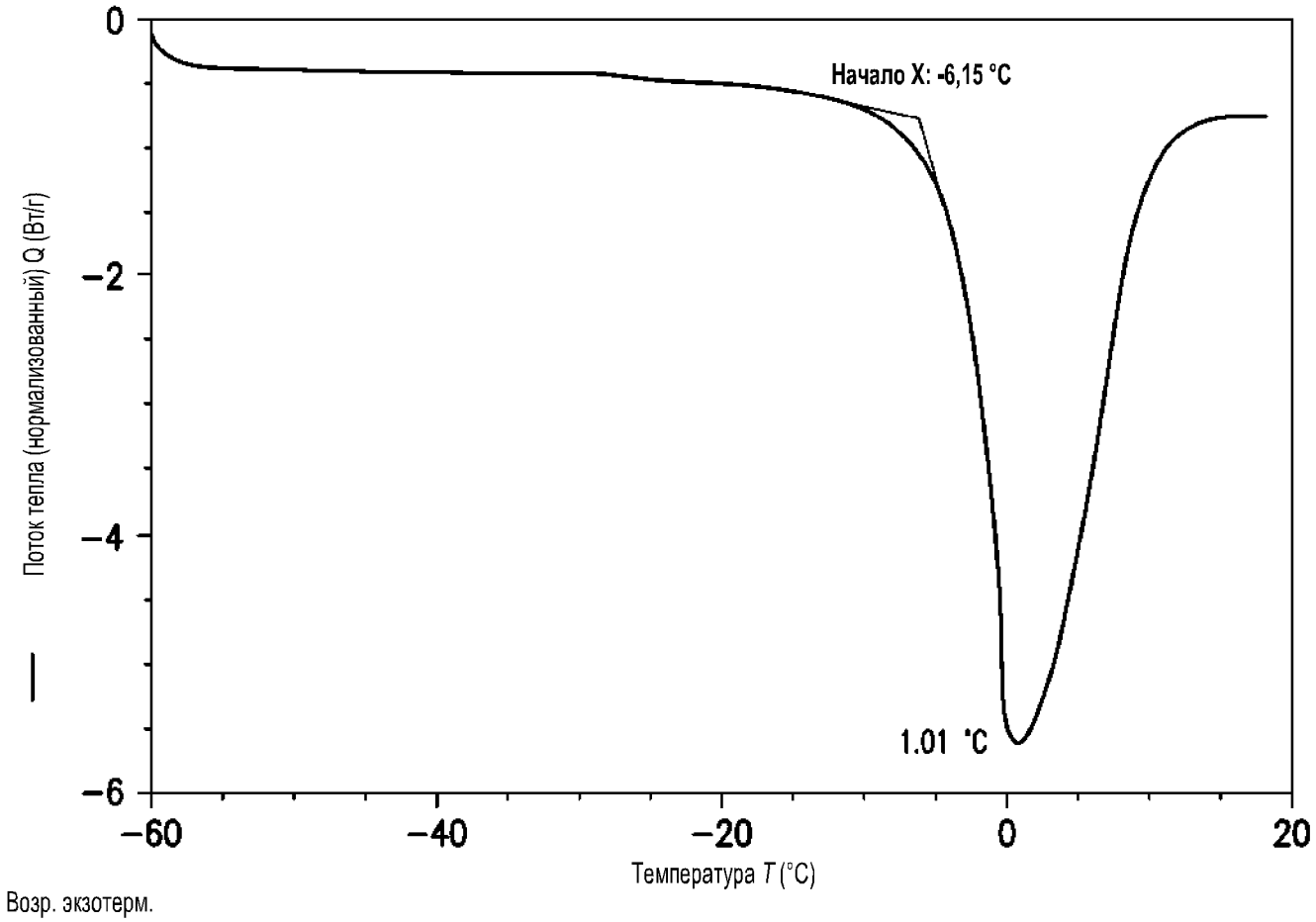
ФИГ. 3


40
30
20
10
0
−10
−60
−40
−20
0
20
Поток тепла (нормализованный) Q (Вт/г)
Возр. экзотерм.
Температура T (°C)
−25.12 °C

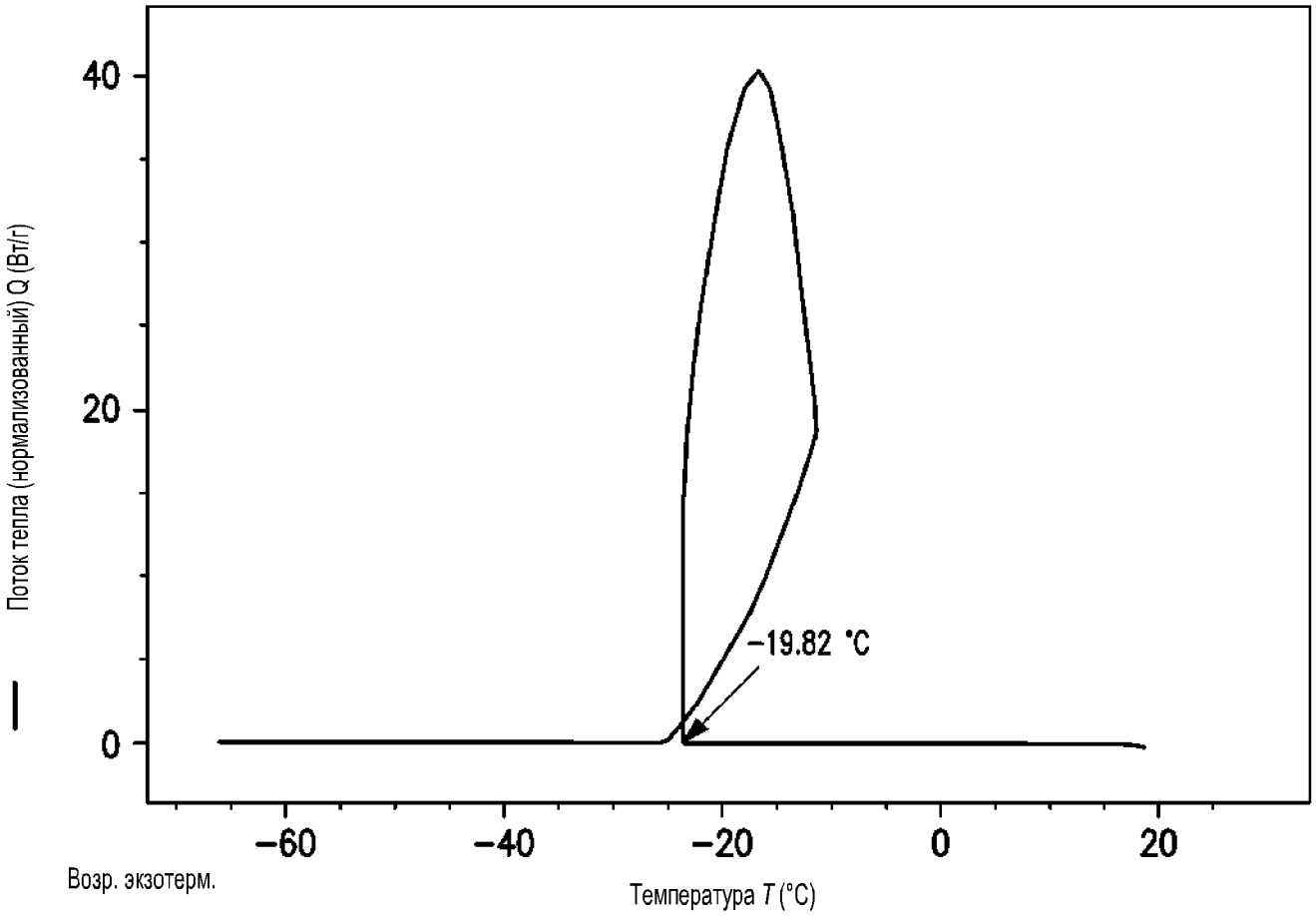
ФИГ. 4


−0.3
−0.4
−0.5
−0.6
−0.7
Поток тепла (нормализованный) Q (Вт/г)
Тип средней точки: Половина высоты
Средняя точка: -28,39 °C
−60
−50
−40
−30
−20
−10
0
Возр. экзотерм.
Температура T (°C)

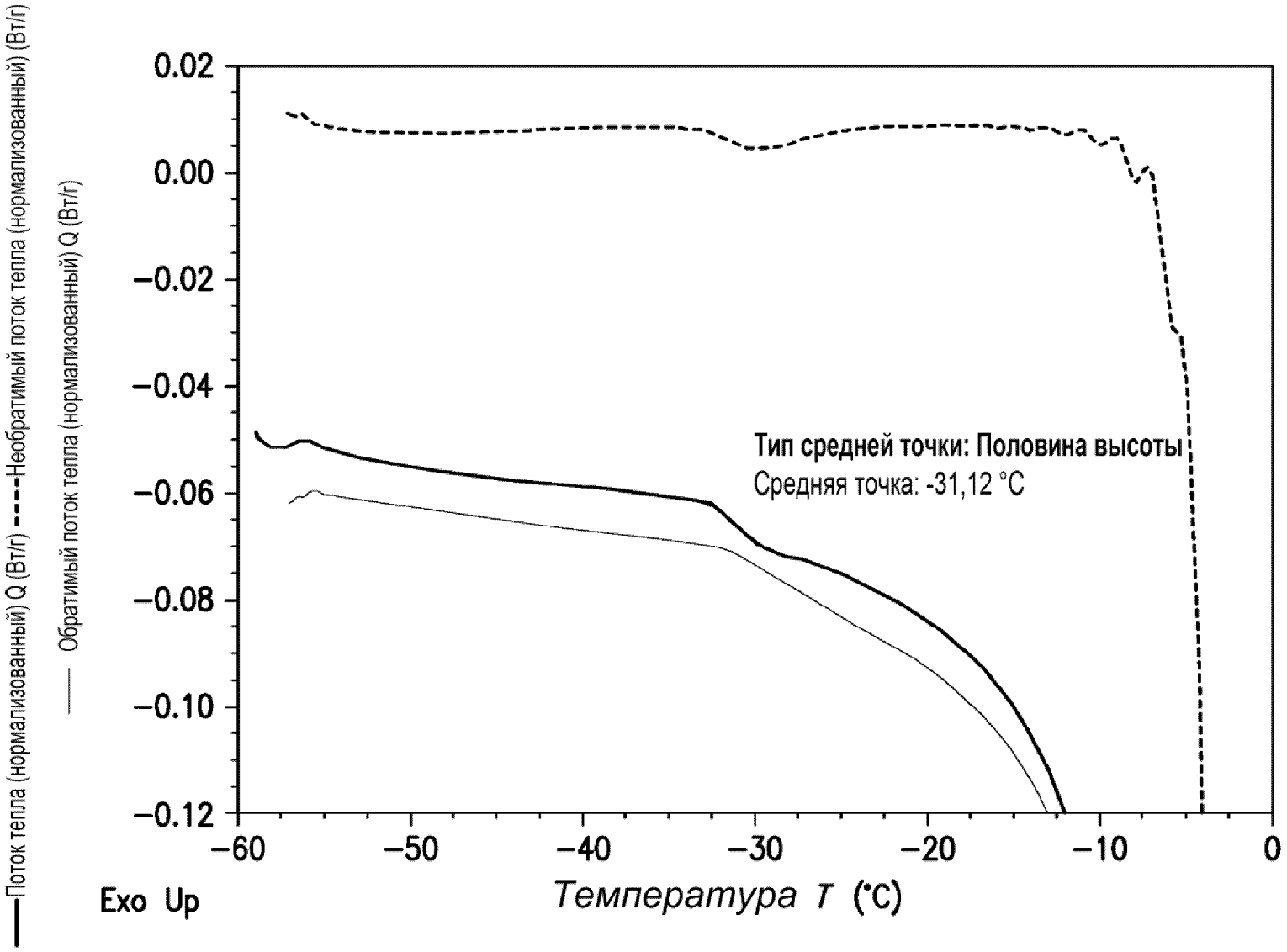
ФИГ. 5


Начало X: -6,15 °C
1.01 °C
Поток тепла (нормализованный) Q (Вт/г)
Температура T (°C)
Возр. экзотерм.
0
−2
−4
−6
−60
−40
−20
0
20

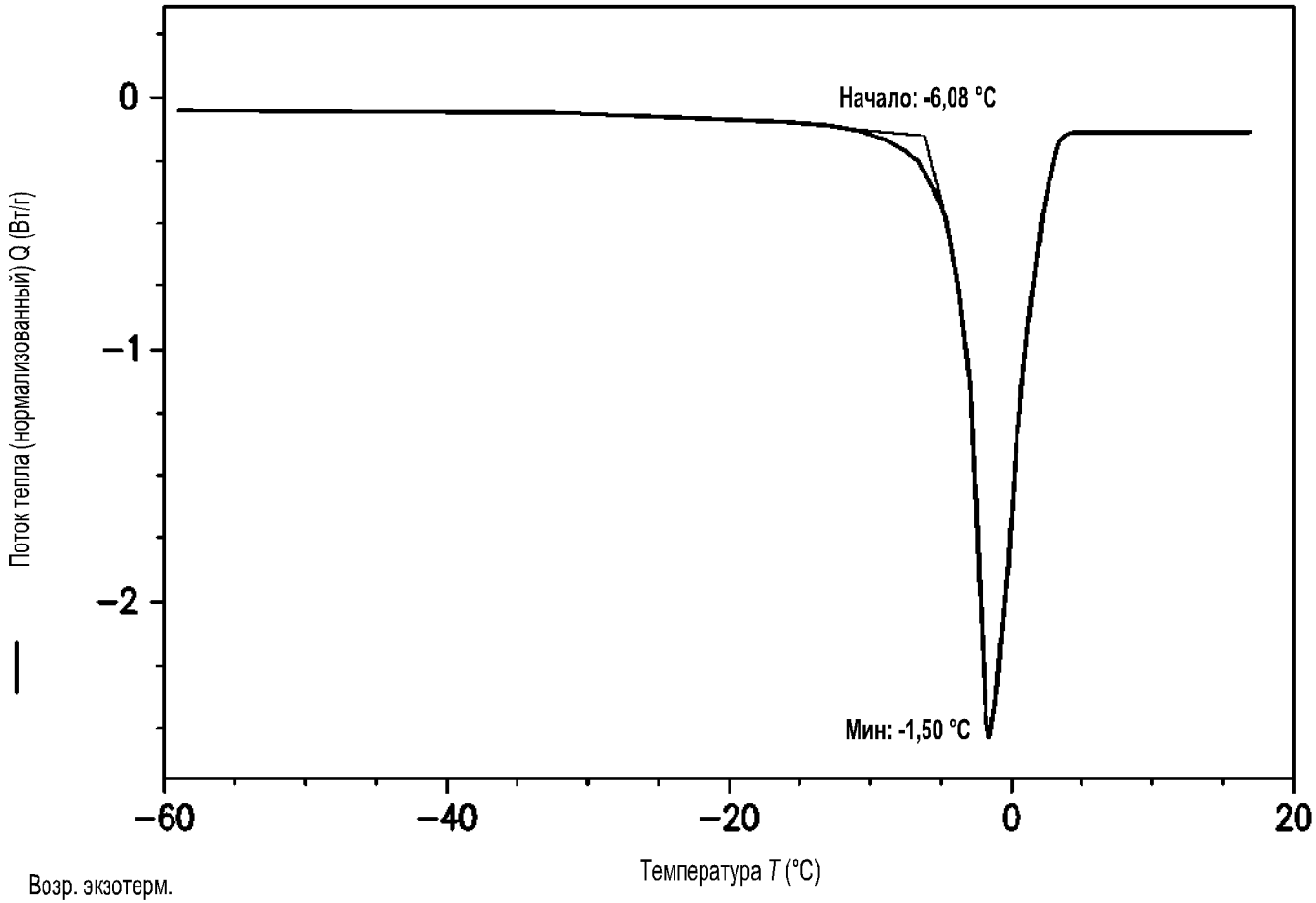
ФИГ. 6


40
20
0
−19.82 °C
−60
−40
−20
0
20
Поток тепла (нормализованный) Q (Вт/г)
Возр. экзотерм.
Температура T (°C)

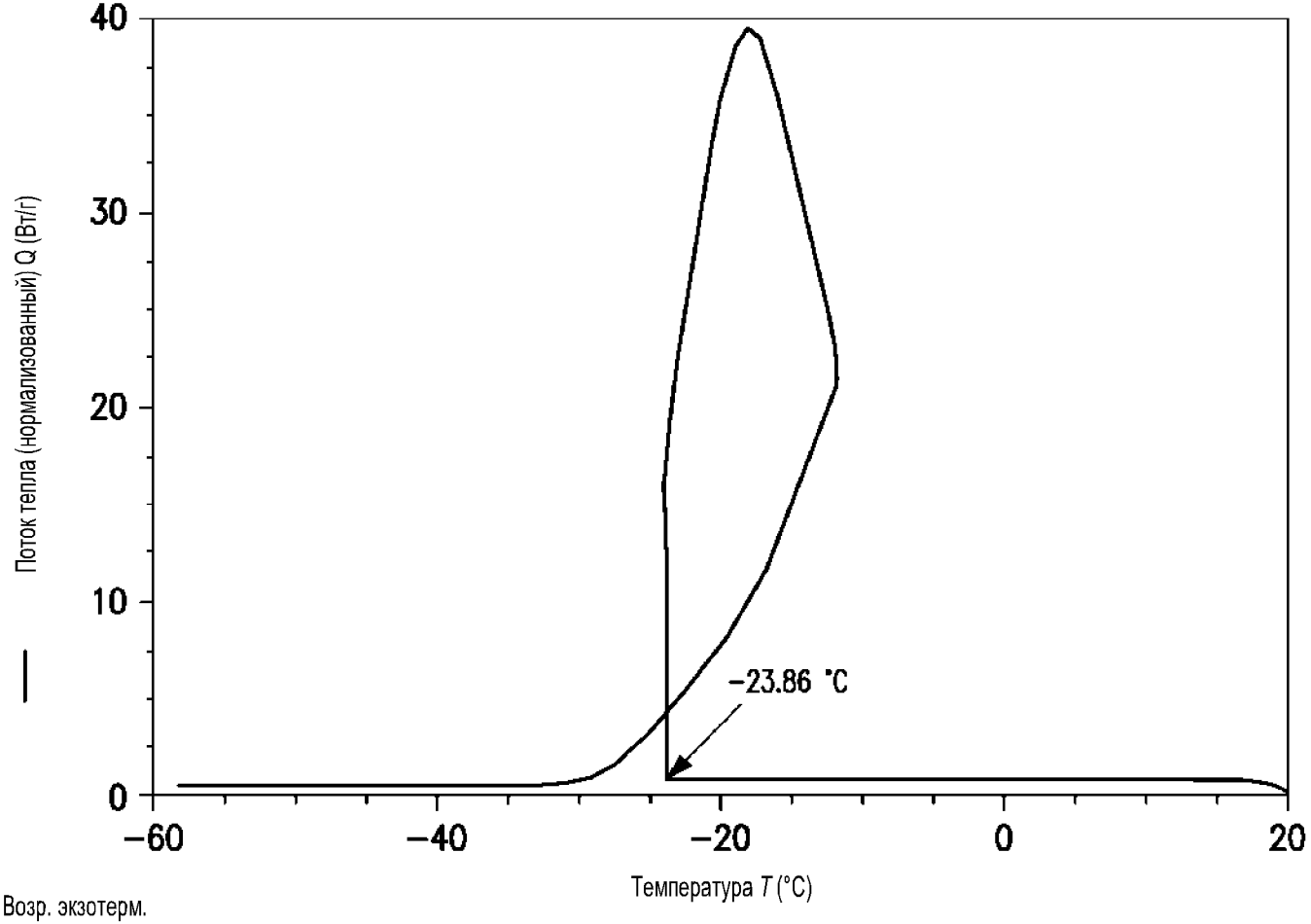
ФИГ. 7


Поток тепла (нормализованный) Q (Вт/г)
Необратимый поток тепла (нормализованный) (Вт/г)
Обратимый поток тепла (нормализованный) Q (Вт/г)
0.02
0.00
−0.02
−0.04
−0.06
−0.08
−0.10
−0.12
−60
−50
−40
−30
−20
−10
0
Тип средней точки: Половина высоты
Средняя точка: -31,12 °C
Exo Up
Температура T (°C)

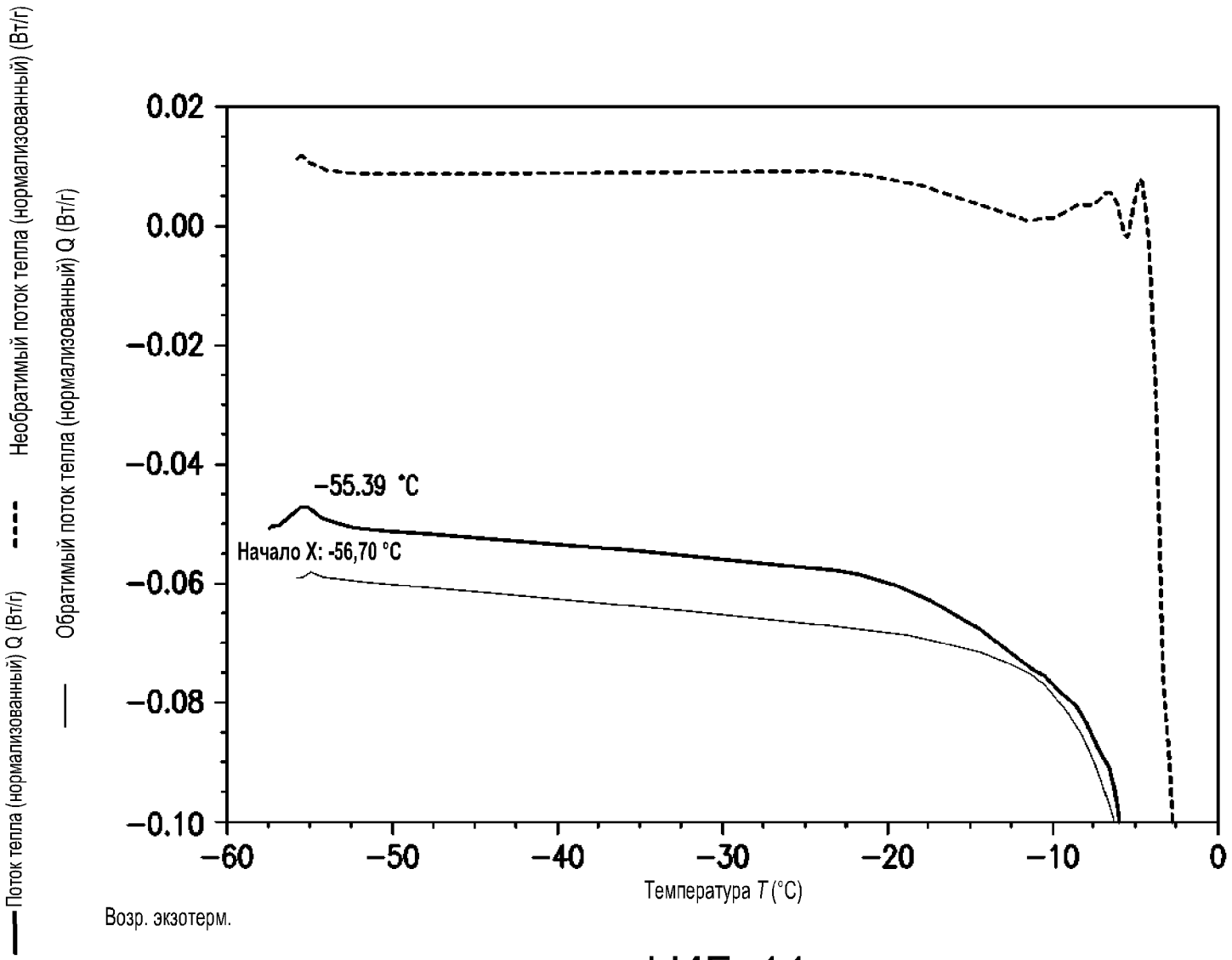
ФИГ. 8


Начало: -6,08 °C
Мин: -1,50 °C
0
−1
−2
−60
−40
−20
0
20
Поток тепла (нормализованный) Q (Вт/г)
Возр. экзотерм.
Температура T (°C)

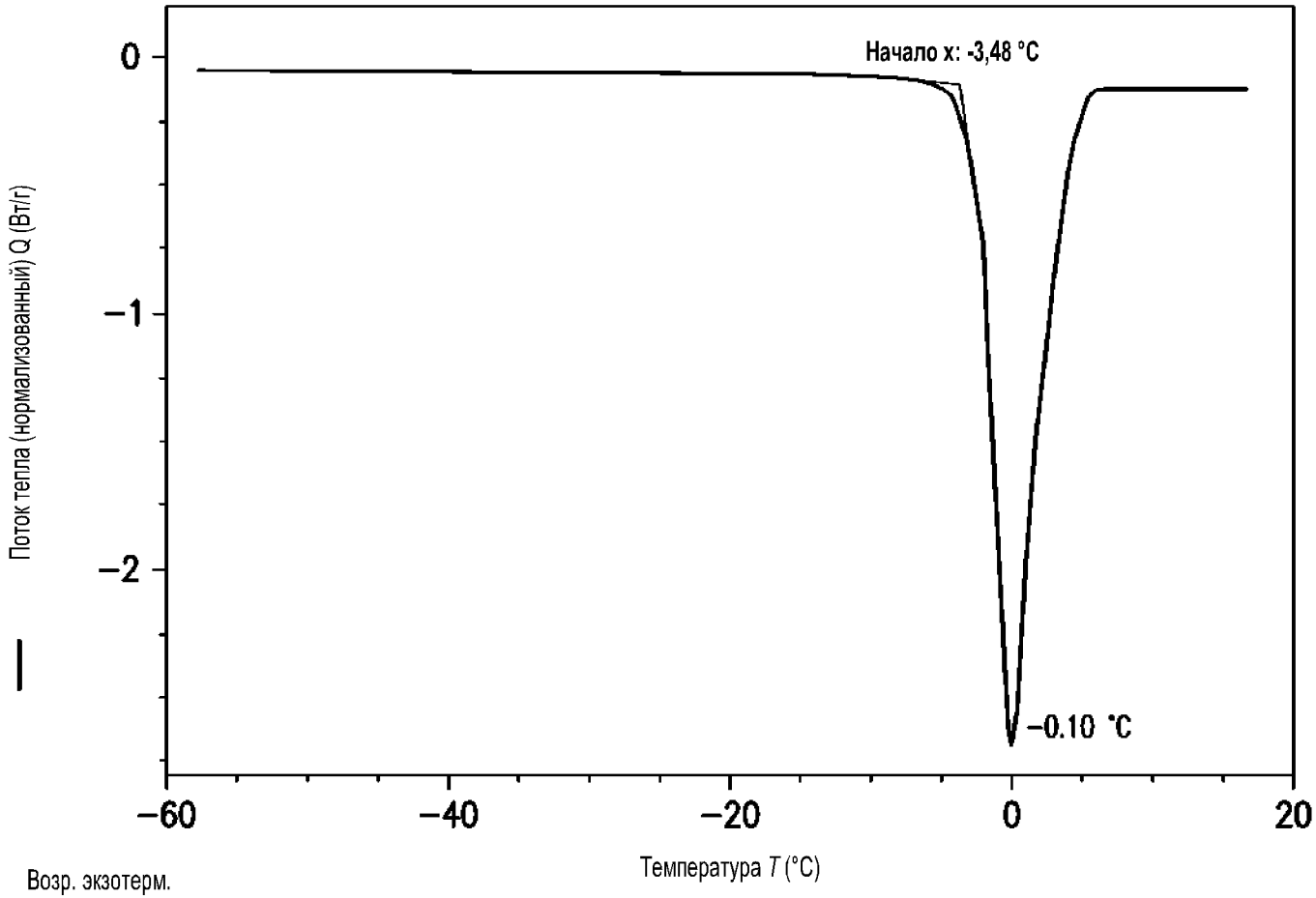
ФИГ. 9


40
30
20
10
0
−60
−40
−20
0
20
Поток тепла (нормализованный) Q (Вт/г)
Температура T (°C)
−23.86 °C
Возр. экзотерм.

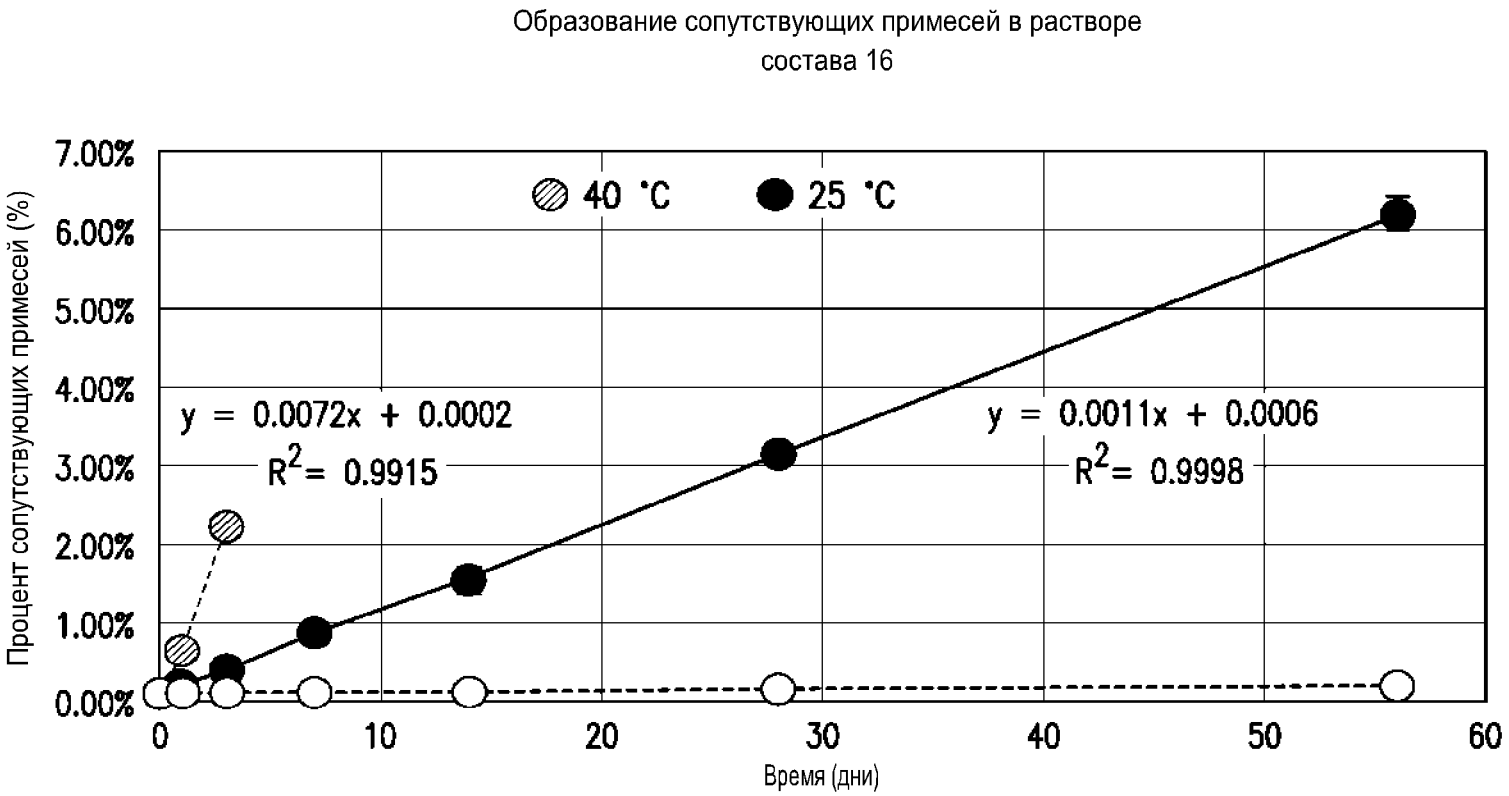
ФИГ. 10


Поток тепла (нормализованный) Q (Вт/г)
Необратимый поток тепла (нормализованный) (Вт/г)
Обратимый поток тепла (нормализованный) Q (Вт/г)
0.02
0.00
−0.02
−0.04
−0.06
−0.08
−0.10
−55.39 °C
Начало X: -56,70 °C
−60
−50
−40
−30
−20
−10
0
Температура T (°C)
Возр. экзотерм.

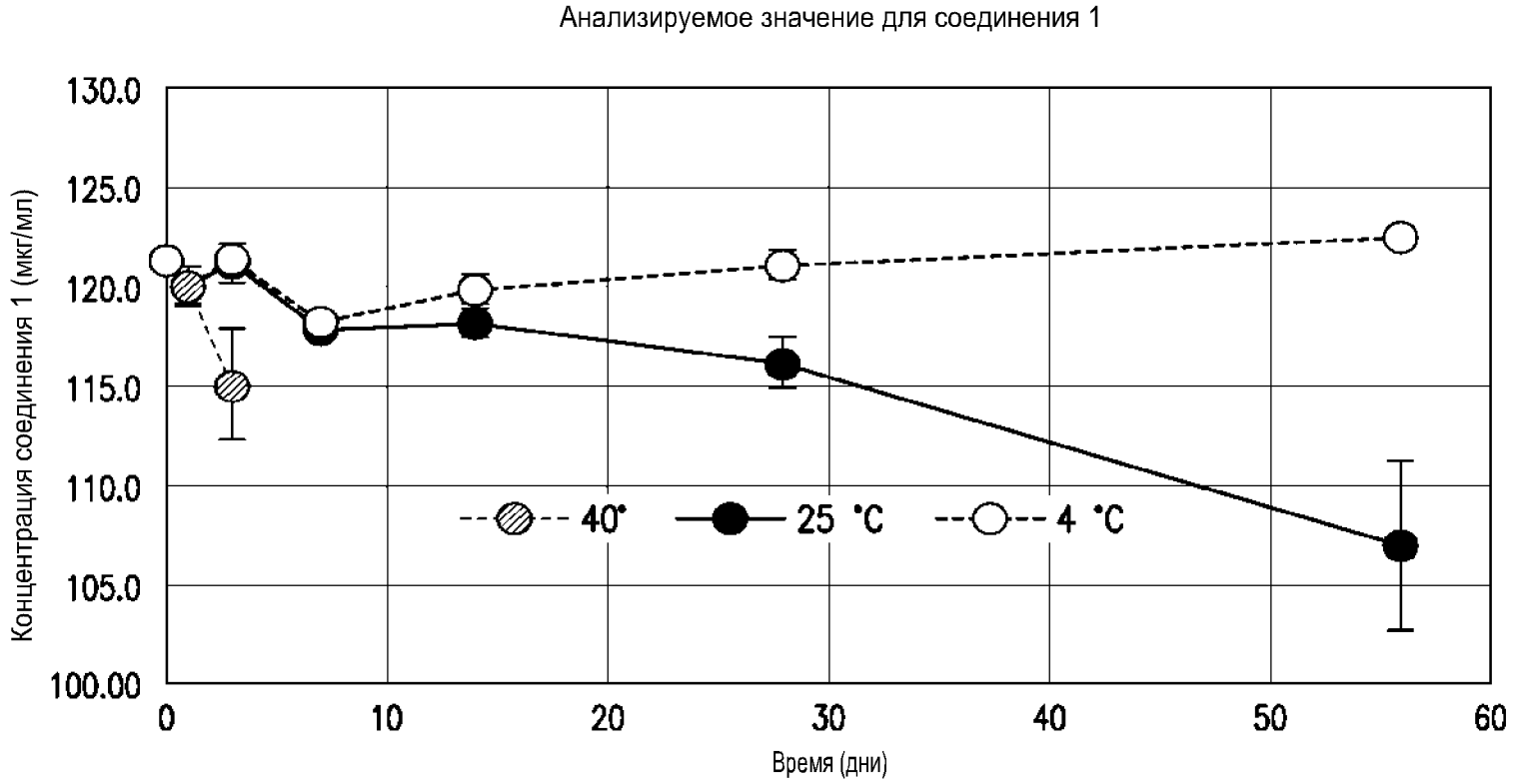
ФИГ. 11


Начало x: -3,48 °C
−0.10 °C
0
−1
−2
−60
−40
−20
0
20
Поток тепла (нормализованный) Q (Вт/г)
Температура T (°C)
Возр. экзотерм.

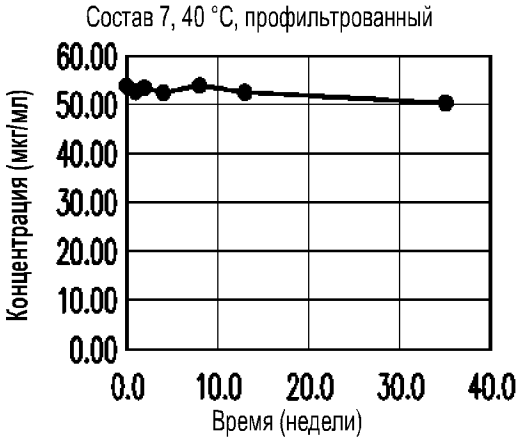
ФИГ. 12


Образование сопутствующих примесей в растворе состава 16
Процент сопутствующих примесей (%)
7.00%
6.00%
5.00%
4.00%
3.00%
2.00%
1.00%
0.00%
40 °C
25 °C
y = 0.0072x + 0.0002
R2= 0.9915
y = 0.0011x + 0.0006
R2= 0.9998
0
10
20
30
40
50
60
Время (дни)

ФИГ. 13

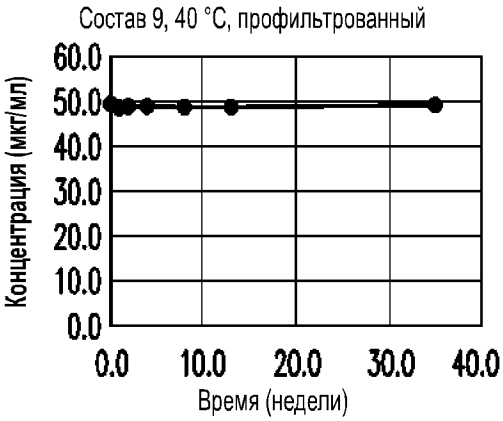

Анализируемое значение для соединения 1
Концентрация соединения 1 (мкг/мл)
130.0
125.0
120.0
115.0
110.0
105.0
100.00
0
10
20
30
40
50
60
Время (дни)
40°
25 °C
4 °C

ФИГ. 14

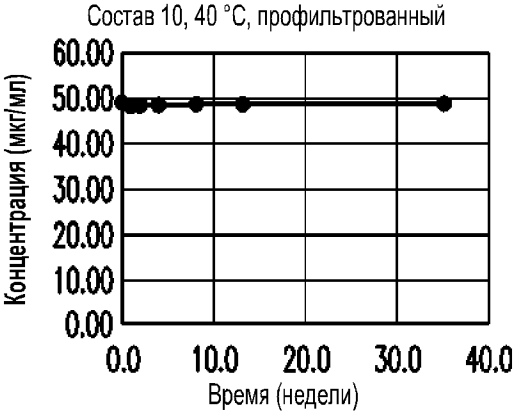


ФИГ. 15A

ФИГ. 15B



ФИГ. 15C

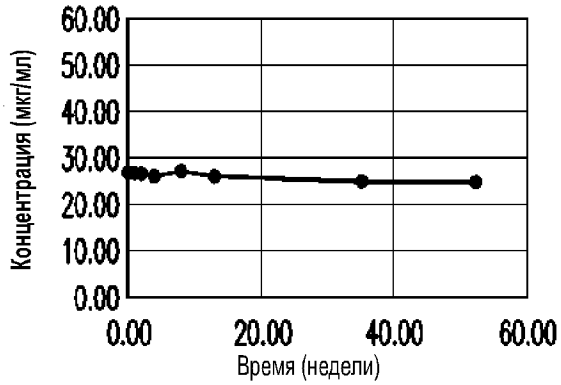


ФИГ. 15D

ФИГ. 15E

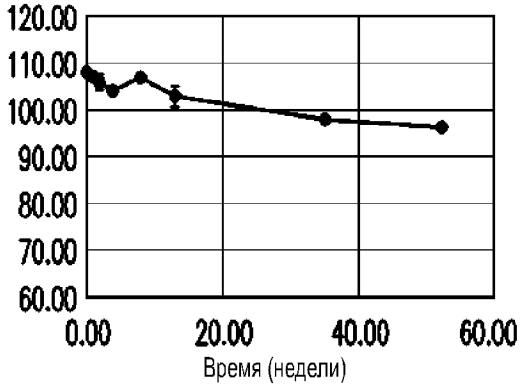
ФИГ. 15F

Состав 8, стабильность при длительном хранении, 40 °C, профильтрованный



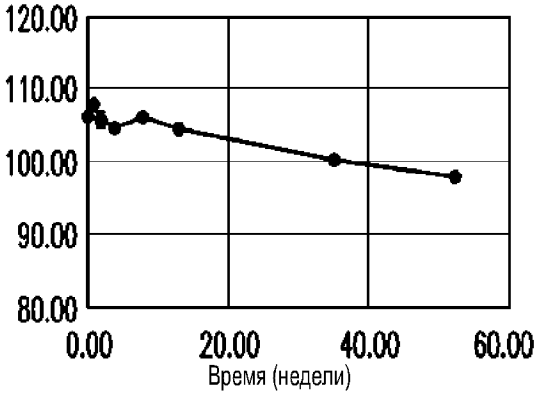
ФИГ. 16A

Состав 11, стабильность при длительном хранении, 40 °C, профильтрованный

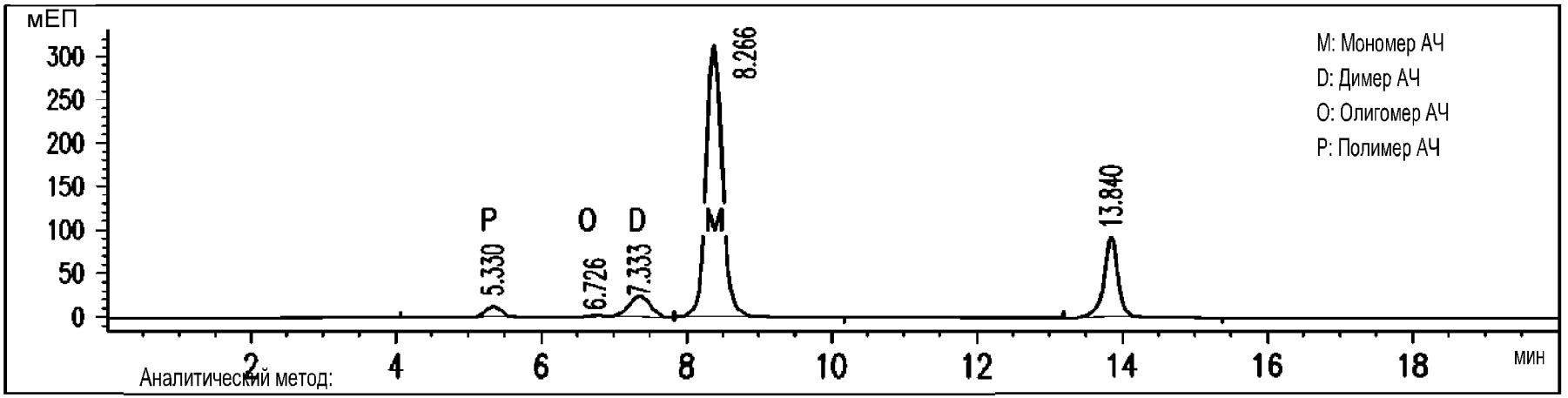


ФИГ. 16B

Состав 12, стабильность при длительном хранении, 40 °C, профильтрованный



ФИГ. 16C



Аналитический метод:

Колонка: TOSOH Bioscience, LLC TSKgel G300SW 7,8 мм ID x 30 см, 5 мкм колонка № S7363-06R

Подвижная фаза: 0,10 M K_2HPO_4

Скорость потока: 1,0 мл/мин

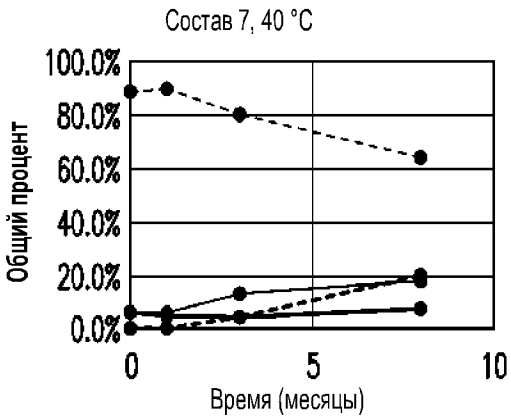
Темп. колонки: Внешний УФ

Выявление: 228 нм

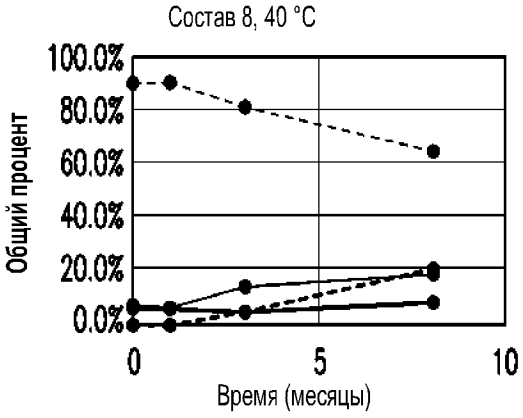
Объем введения: 10 мкл промывка иглы Вода

Время прогона 20 минут

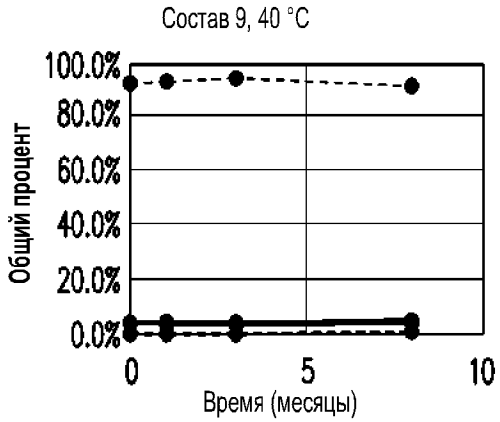
ФИГ. 17



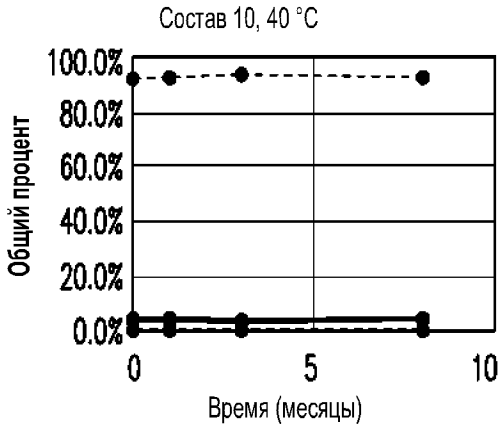
ФИГ. 18A



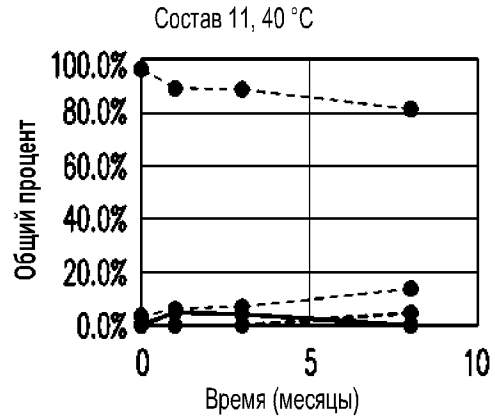
ФИГ. 18B



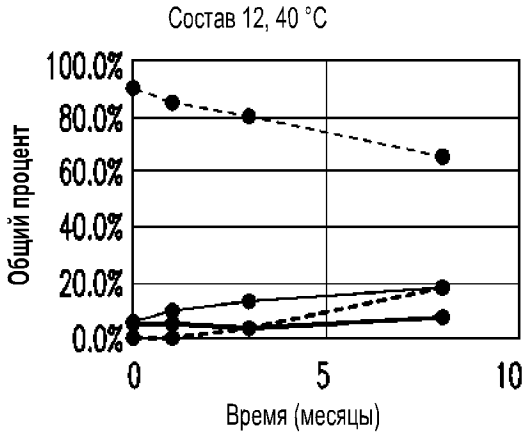
ФИГ. 18C



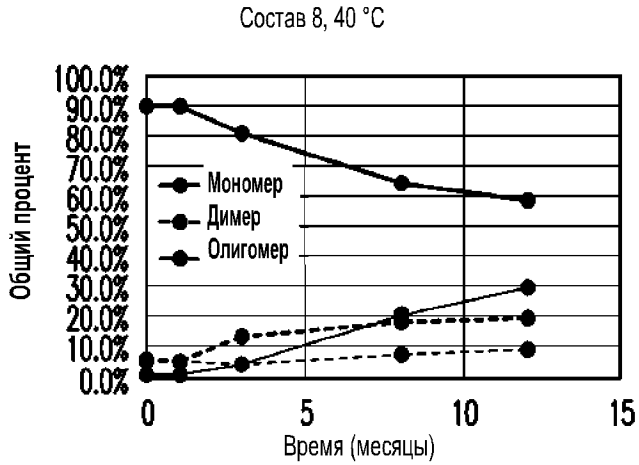
ФИГ. 18D



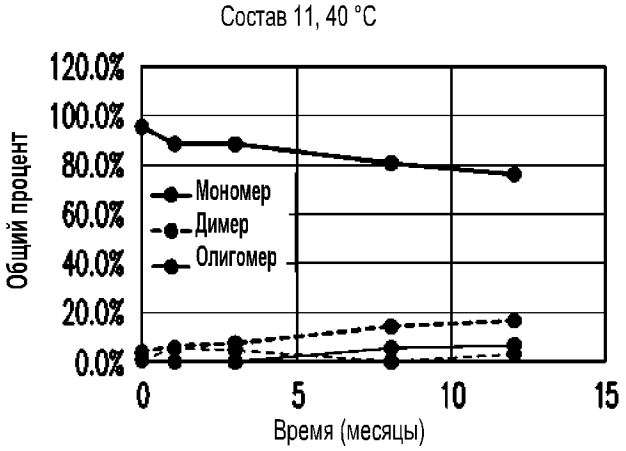
ФИГ. 18E



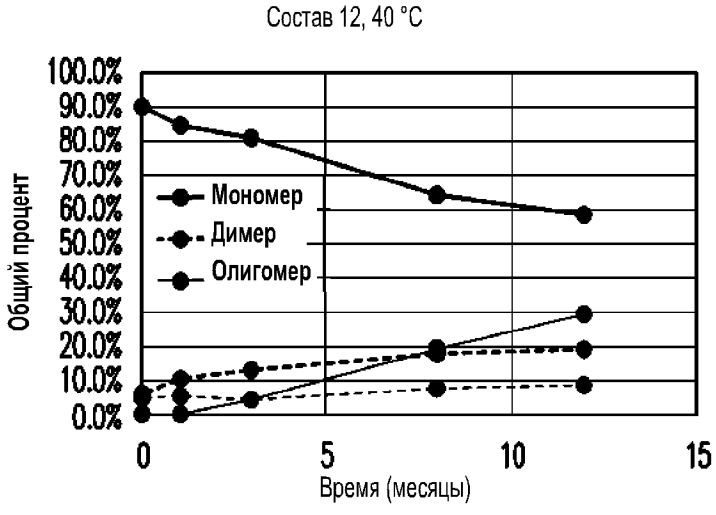
ФИГ. 18F



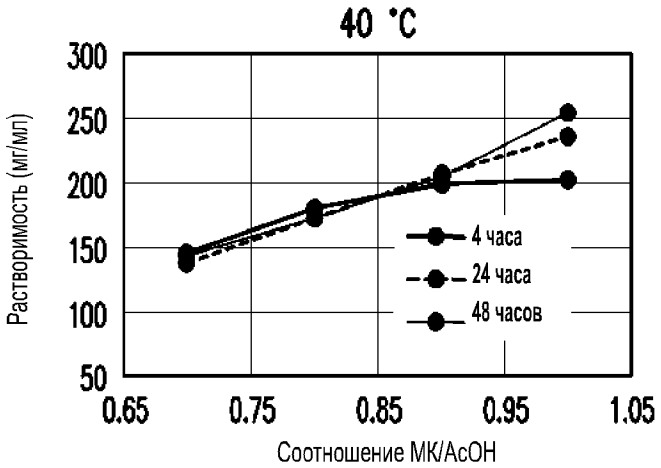
ФИГ. 19A



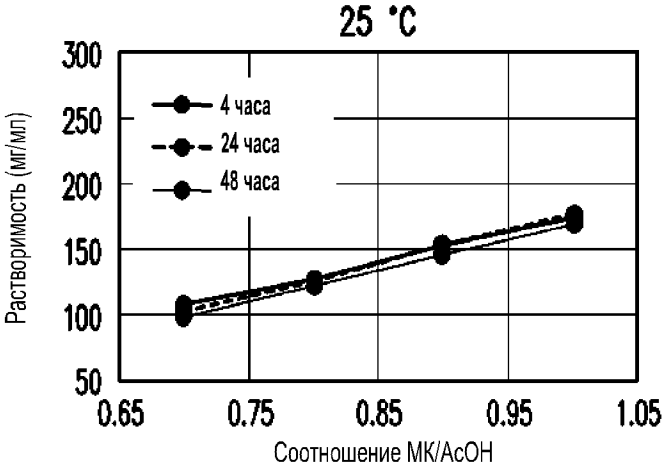
ФИГ. 19B



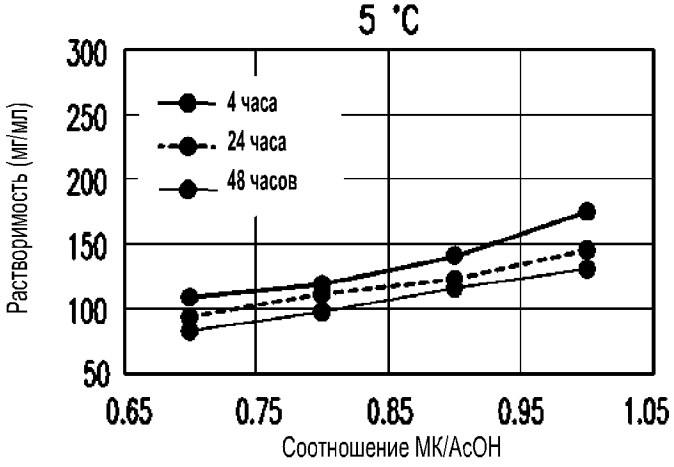
ФИГ. 19C



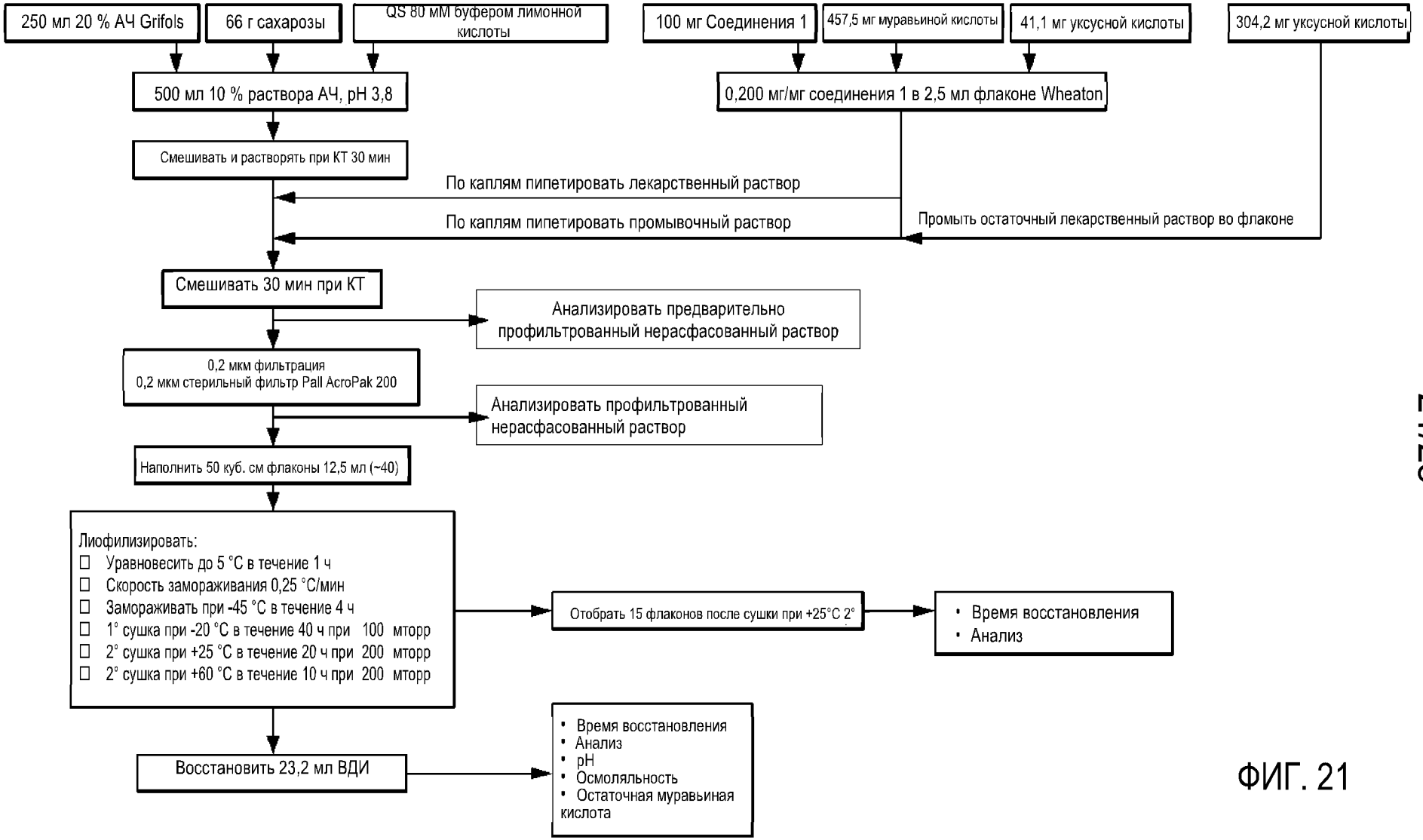
ФИГ. 20A



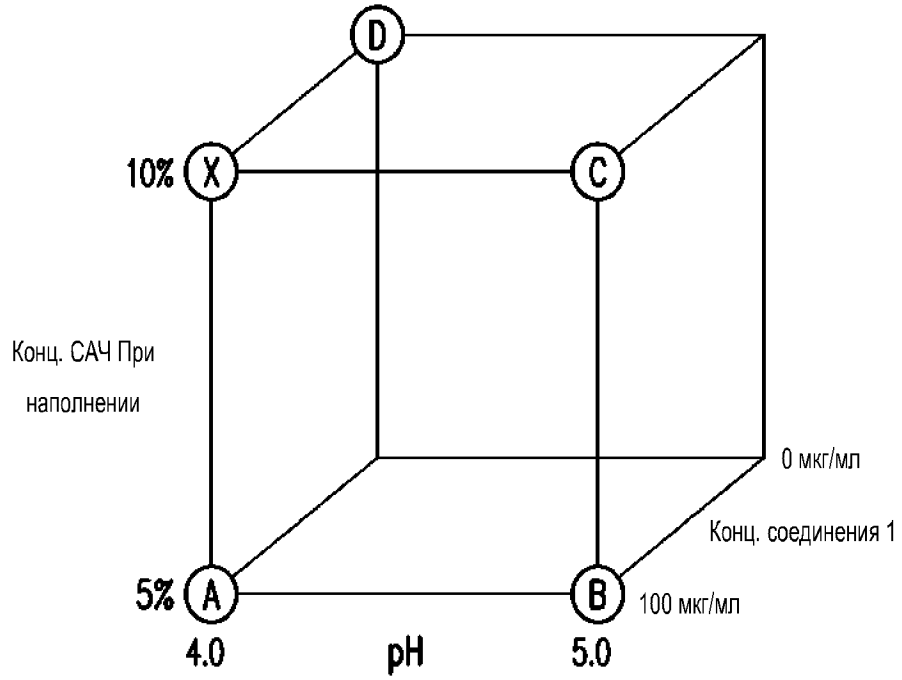
ФИГ. 20B



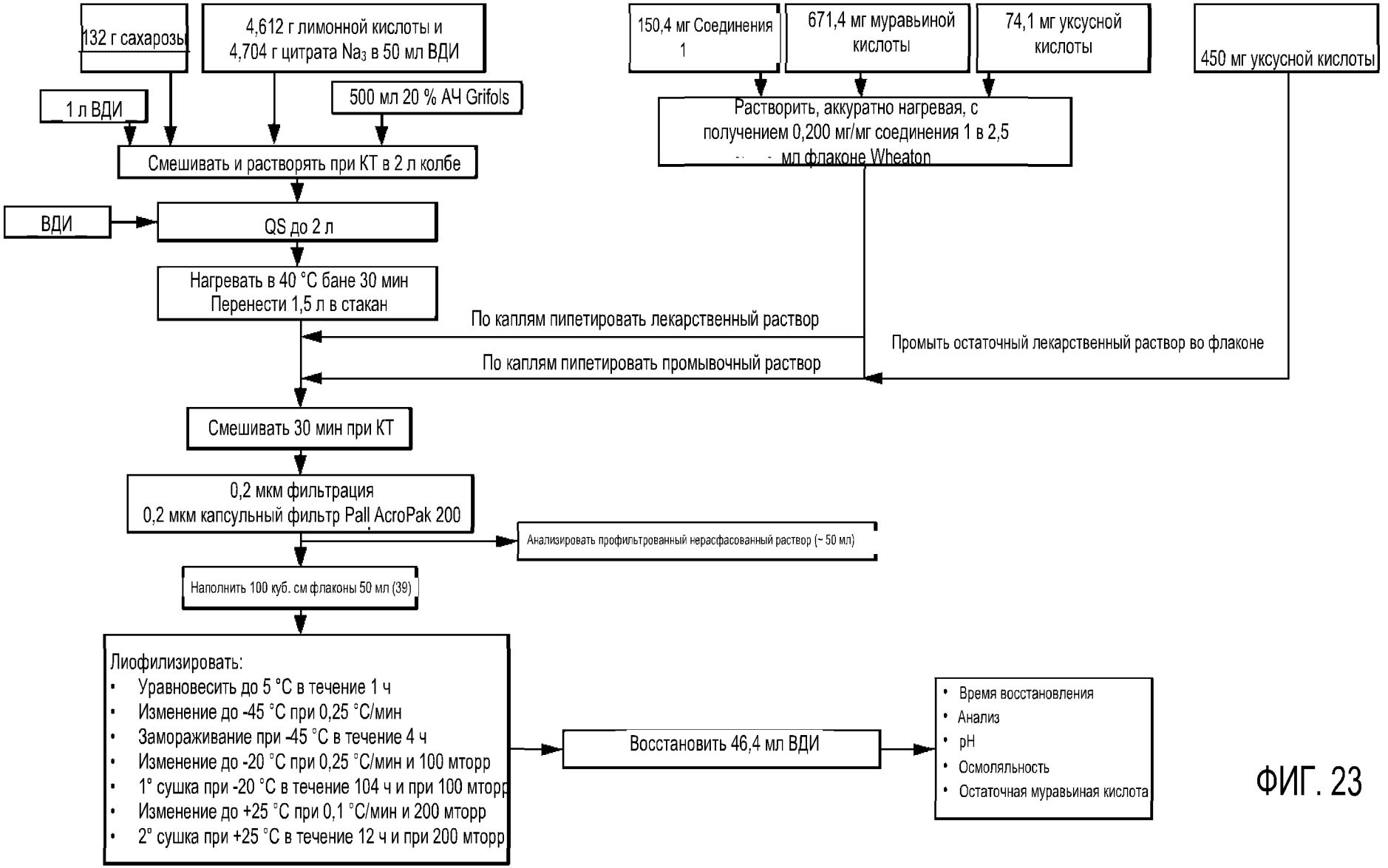
ФИГ. 20C


250 мл 20 % АЧ Grifols
66 г сахарозы
QS 80 мМ буфером лимонной кислоты
100 мг Соединения 1
457,5 мг муравьиной кислоты
41,1 мг уксусной кислоты
304,2 мг уксусной кислоты
500 мл 10 % раствора АЧ, pH 3,8
0,200 мг/мг соединения 1 в 2,5 мл флаконе Wheaton
Смешивать и растворять при КТ 30 мин
По каплям пипетировать лекарственный раствор
По каплям пипетировать промывочный раствор
Промыть остаточный лекарственный раствор во флаконе
Смешивать 30 мин при КТ
Анализировать предварительно профильтрованный нерасфасованный раствор
0,2 мкм фильтрация
0,2 мкм стерильный фильтр Pall AcroPak 200
Анализировать профильтрованный нерасфасованный раствор
Наполнить 50 куб. см флаконы 12,5 мл (~40)
Лиофилизировать:
Уравновесить до 5 °C в течение 1 ч
Скорость замораживания 0,25 °C/мин
Замораживать при -45 °C в течение 4 ч
1° сушка при -20 °C в течение 40 ч при 100 мторр
2° сушка при +25 °C в течение 20 ч при 200 мторр
2° сушка при +60 °C в течение 10 ч при 200 мторр
Отобрать 15 флаконов после сушки при +25°C 2°
Время восстановления
Анализ
Восстановить 23,2 мл ВДИ
Время восстановления
Анализ
pH
Осмоляльность
Остаточная муравьиная кислота

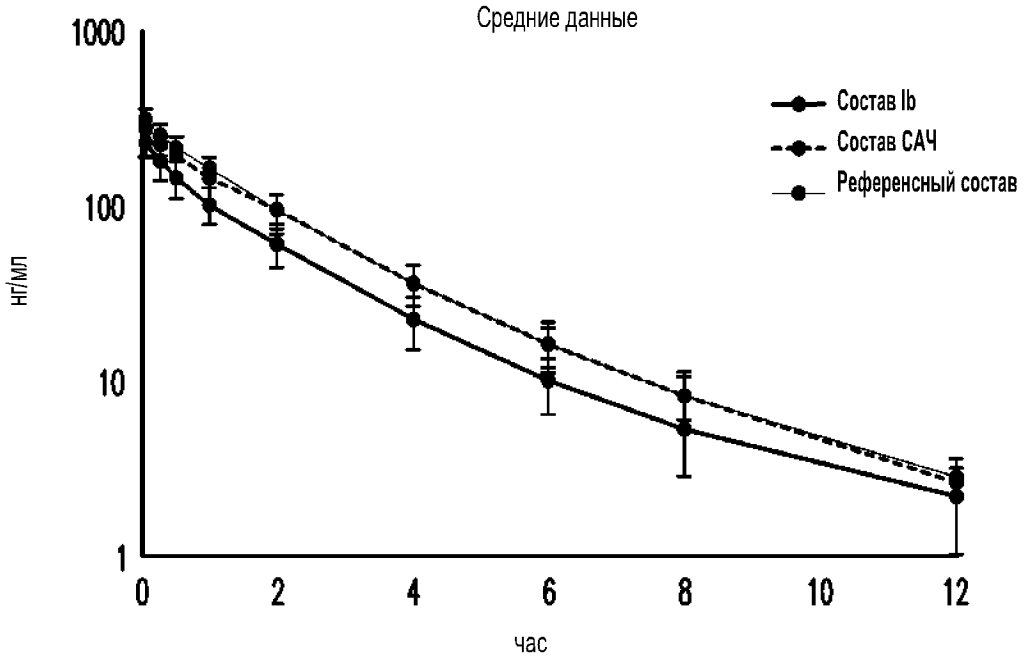
ФИГ. 21


D
10%
X
C
Конц. САЧ При
наполнении
0 мкг/мл
Конц. соединения 1
5%
A
B
100 мкг/мл
4.0
pH
5.0

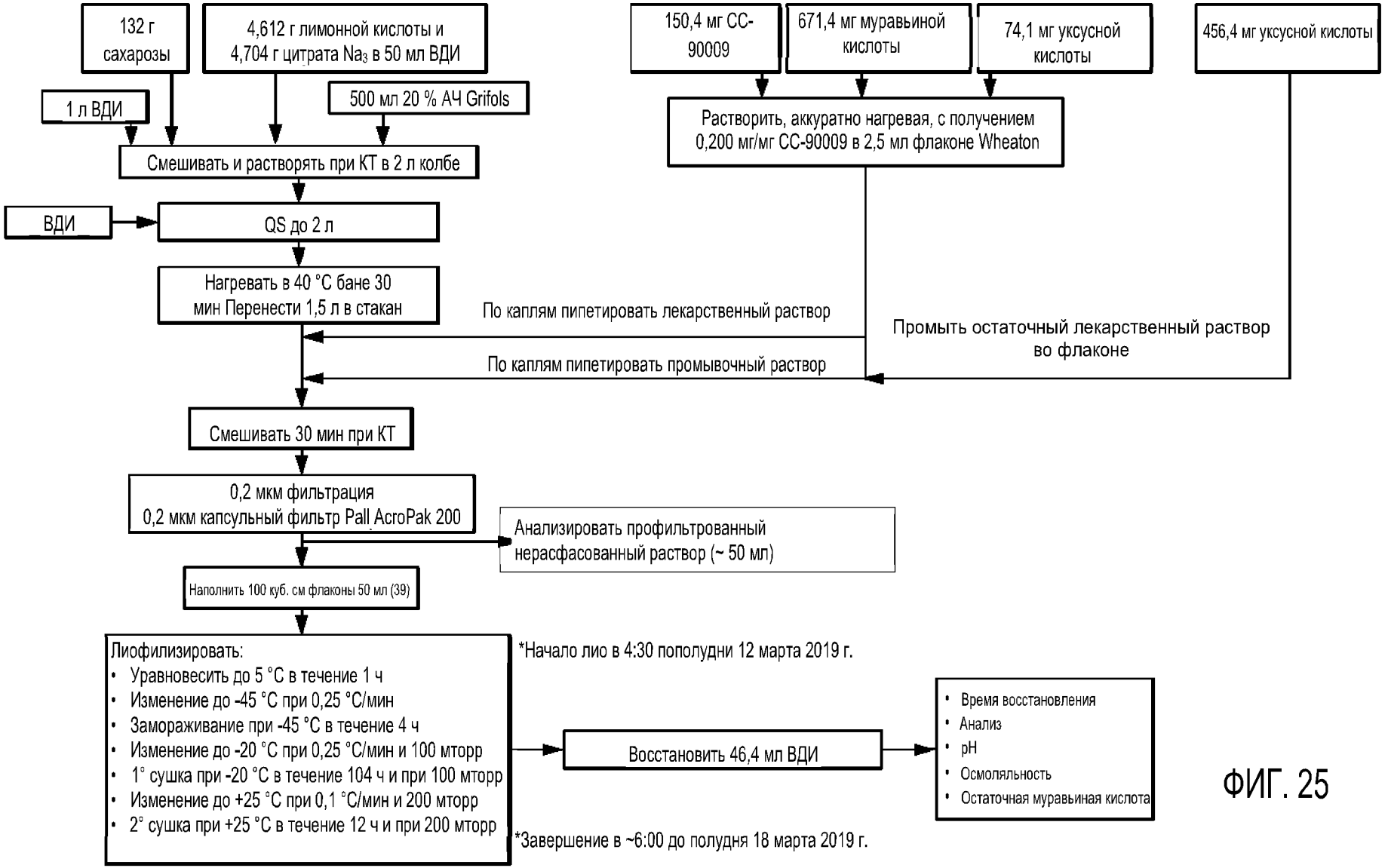
ФИГ. 22


132 г сахароза
4,612 г лимонной кислоты и 4,704 г цитрата Na_3 в 50 мл ВДИ
1 л ВДИ
500 мл 20 % АЧ Grifols
Смешивать и растворять при КТ в 2 л колбе
ВДИ
QS до 2 л
Нагревать в 40 °C бане 30 мин
Перенести 1,5 л в стакан
150,4 мг Соединения 1
671,4 мг муравьиной кислоты
74,1 мг уксусной кислоты
Растворить, аккуратно нагревая, с получением 0,200 мг/мг соединения 1 в 2,5 мл флаконе Wheaton
450 мг уксусной кислоты
По каплям пипетировать лекарственный раствор
По каплям пипетировать промывочный раствор
Промыть остаточный лекарственный раствор во флаконе
Смешивать 30 мин при КТ
0,2 мкм фильтрация
0,2 мкм капсульный фильтр Pall AcroPak 200
Анализировать профильтрованный нерасфасованный раствор (~ 50 мл)
Наполнить 100 куб. см флаконы 50 мл (39)
Лиофилизировать:
• Уравновесить до 5 °C в течение 1 ч
• Изменение до -45 °C при 0,25 °C/мин
• Замораживание при -45 °C в течение 4 ч
• Изменение до -20 °C при 0,25 °C/мин и 100 мторр
• 1° сушка при -20 °C в течение 104 ч и при 100 мторр
• Изменение до +25 °C при 0,1 °C/мин и 200 мторр
• 2° сушка при +25 °C в течение 12 ч и при 200 мторр
Восстановить 46,4 мл ВДИ
• Время восстановления
• Анализ
• pH
• Осмоляльность
• Остаточная муравьиная кислота

ФИГ. 23


Средние данные
1000
100
10
1
нг/мл
0
2
4
6
8
10
12
час
Состав Ib
Состав САЧ
Референсный состав

ФИГ. 24


132 г сахарозы
4,612 г лимонной кислоты и 4,704 г цитрата Na_3 в 50 мл ВДИ
150,4 мг CC-90009
671,4 мг муравьиной кислоты
74,1 мг уксусной кислоты
456,4 мг уксусной кислоты
1 л ВДИ
500 мл 20 % АЧ Grifols
Растворить, аккуратно нагревая, с получением 0,200 мг/мг CC-90009 в 2,5 мл флаконе Wheaton
Смешивать и растворять при КТ в 2 л колбе
ВДИ
QS до 2 л
Нагревать в 40 °C бане 30 мин Перенести 1,5 л в стакан
По каплям пипетировать лекарственный раствор
Промыть остаточный лекарственный раствор во флаконе
По каплям пипетировать промывочный раствор
Смешивать 30 мин при КТ
0,2 мкм фильтрация
0,2 мкм капсульный фильтр Pall AcroPak 200
Анализировать профильтрованный нерасфасованный раствор (~ 50 мл)
Наполнить 100 куб. см флаконы 50 мл (39)
Лиофилизировать:
• Уравновесить до 5 °C в течение 1 ч
• Изменение до -45 °C при 0,25 °C/мин
• Замораживание при -45 °C в течение 4 ч
• Изменение до -20 °C при 0,25 °C/мин и 100 мторр
• 1° сушка при -20 °C в течение 104 ч и при 100 мторр
• Изменение до +25 °C при 0,1 °C/мин и 200 мторр
• 2° сушка при +25 °C в течение 12 ч и при 200 мторр
*Начало лио в 4:30 пополудни 12 марта 2019 г.
*Завершение в ~6:00 до полудня 18 марта 2019 г.
Восстановить 46,4 мл ВДИ
• Время восстановления
• Анализ
• pH
• Осмоляльность
• Остаточная муравьиная кислота

ФИГ. 25