

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291056 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.04

(51) Int. Cl. A61K 31/337 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.10.02

(54) ЛИОФИЛИЗИРОВАННАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ (S)-ИЗОПРОПИЛ-2-((S)-2-АЦЕТАМИДО-3-(1H-ИНДОЛ-3-ИЛ)ПРОПАНАМИДО)-6-ДИАЗО-5-ОКСОГЕКСАНОАТ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 62/910,051

(32) 2019.10.03

(33) US

(86) PCT/US2020/054071

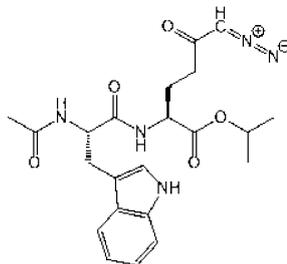
(87) WO 2021/067807 2021.04.08

(71) Заявитель:
ДРЕЙСЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Дикстра Стивен, Эллиот Гари, Эсток
Томас М., Галлант Стюарт Р., Уальд
Роберт Кристиан, Сюй Цзяньминь,
Хэйвел Генри Экен (US)

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

(57) Изобретение представляет лиофилизаты, содержащие (S)-изопропил-2-((S)-2-ацетамидо-3-(1H-индол-3-ил)пропанамидо)-6-диазо-5-оксогексаноат



и фармацевтические композиции, фармацевтические составы и их применение.

A1

202291056

202291056

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574218EA/061

ЛИОФИЛИЗИРОВАННАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ (S)-ИЗОПРОПИЛ 2-((S)-2-АЦЕТАМИДО-3-(1H-ИНДОЛ-3-ИЛ)ПРОПАНАМИДО)-6-ДИАЗО-5-ОКСОГЕКСАНОАТ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

6-Диазо-5-оксо-L-норлейцин (DON) представляет собой антагонист глутамина, который проявляет многообещающую активность в доклинических моделях для лечения различных заболеваний, таких как рак. См., например, Ahluwalia et al., *Pharmac The.* 46:243-371 (1990). Но клиническое развитие DON было затруднено из-за его дозолимитирующей токсичности у человека, особенно в кишечном эпителии. См., например, Rosenfeld and Roberts, *Cancer Research* 41:1324-1328 (1981) и Lynch et al., *Am J Clin Oncol (CCT)* 5:541-543 (1982). Введение DON в виде пролекарства может помочь уменьшить эту токсичность.

В патенте США 10,336,778 B2 описан (S)-изопропил 2-((S)-2-ацетамидо-3-(1H-индол-3-ил)пропанамидо)-6-диазо-5-оксогексаноат («Соединение 1») и другие пролекарства DON для лечения рака и других заболеваний. Существует потребность в фармацевтических композициях, содержащих соединение 1 для внутривенного введения субъекту.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте, настоящее в описании представлен лиофилизат, содержащий Соединение 1.

В другом аспекте, настоящее в описании представлен лиофилизат, содержащий Соединение 1 и стабилизирующий агент, например, поливинилпирролидон.

В другом аспекте, в описании представлен лиофилизат, содержащий Соединение 1 и буферный агент, например, L-гистидин.

В другом аспекте, настоящее в описании представлен лиофилизат, содержащий Соединение 1, стабилизирующий агент и буферный агент.

В другом аспекте, в описании представлена фармацевтическая композиция, содержащая лиофилизат, содержащий Соединение 1, который был восстановлен в растворителе, например, воде и этаноле.

В другом аспекте, в описании представлен фармацевтический состав, содержащий лиофилизат, содержащий Соединение 1, для внутривенного введения субъекту.

В другом аспекте, в описании представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей лиофилизат, содержащий Соединение 1, нуждающемуся в этом субъекту.

В другом аспекте, в описании представлен способ получения лиофилизата, содержащего Соединение 1.

В другом аспекте, в описании представлен способ изготовления фармацевтической

композиции, содержащей лиофилизат, содержащий Соединение 1.

В другом аспекте, в описании представлен способ изготовления фармацевтического состава, содержащего лиофилизат, содержащий Соединение 1.

В другом аспекте, в другом аспекте, в описании представлен набор, содержащий лиофилизат, содержащий Соединение 1, упакованный в виде единичной стандартной дозы во флаконе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

I. Лиофилизаты по описанию

В одном варианте осуществления, в описании представлен лиофилизат, содержащий Соединение 1.

В другом варианте осуществления, в описании представлен лиофилизат, содержащий Соединение 1 и стабилизирующий агент. В другом варианте осуществления, массовое отношение Соединение 1/стабилизирующий агент составляет от примерно 10 до примерно 0,1. В другом варианте осуществления, массовое отношение Соединение 1/стабилизирующий агент составляет примерно от 5 до примерно 0,5. В другом варианте осуществления, массовое отношение Соединение 1/стабилизирующий агент составляет от примерно 5 до примерно 0,25. В другом варианте осуществления, массовое отношение Соединение 1/стабилизирующий агент составляет примерно 1. В другом варианте осуществления, массовое отношение Соединение 1/стабилизирующий агент составляет примерно 0,9. В другом варианте осуществления, массовое отношение Соединение 1/стабилизирующий агент составляет примерно 0,8. В другом варианте осуществления, массовое отношение Соединение 1/стабилизирующий агент составляет примерно 0,7. В другом варианте осуществления, массовое отношение Соединение 1/стабилизирующий агент составляет примерно 0,7. В другом варианте осуществления, массовое отношение Соединение 1/стабилизирующий агент составляет примерно 0,7. В другом варианте осуществления, массовое отношение Соединение 1/стабилизирующий агент составляет примерно 0,67. В другом варианте осуществления, массовое отношение Соединение 1/стабилизирующий агент составляет примерно 0,6. В другом варианте осуществления, массовое отношение Соединение 1/стабилизирующий агент составляет примерно 0,5. В другом варианте осуществления, стабилизирующим агентом является поливинилпирролидон.

В другом варианте осуществления, в описании представлен лиофилизат, содержащий Соединение 1 и буферный агент. В другом варианте осуществления, массовое отношение Соединение 1/буферный агент составляет от примерно 20 до примерно 0,5. В другом варианте осуществления, массовое отношение Соединение 1/буферный агент составляет от примерно 20 до примерно 1. В другом варианте осуществления, массовое отношение Соединение 1/буферный агент составляет от примерно 15 до примерно 5. В другом варианте осуществления, массовое отношение Соединение 1/буферный агент составляет от примерно 15 до примерно 2. В другом варианте осуществления, массовое отношение Соединение 1/буферный агент составляет примерно 10. В другом варианте осуществления, массовое отношение Соединение

примерно 90 мг, примерно 95 мг, примерно 100 мг, примерно 105 мг или примерно 110 мг стабилизирующего агента.

В другом варианте осуществления, в описании представлен лиофилизат, содержащий от примерно 0,1 мг до примерно 15 мг буферного агента. В другом варианте осуществления, в описании представлен лиофилизат, содержащий от примерно 0,5 мг до примерно 12 мг буферного агента. В другом варианте осуществления, в описании представлен лиофилизат, содержащий от примерно 1 мг до примерно 10 мг буферного агента. В другом варианте осуществления, в описании представлен лиофилизат, содержащий от примерно 3 мг до примерно 8 мг буферного агента. В другом варианте осуществления, в описании представлен лиофилизат, содержащий от примерно 5 мг до примерно 7 мг буферного агента. В другом варианте осуществления, в описании представлен лиофилизат, содержащий от примерно 5,5 мг до примерно 6,5 мг буферного агента. В другом варианте осуществления, в описании представлен лиофилизат, содержащий примерно 0,1 мг, примерно 0,5 мг, примерно 1 мг, примерно 1,5 мг, примерно 2 мг, примерно 2,5 мг, примерно 3 мг, примерно 3,5 мг, примерно 4 мг, примерно 4,5 мг, примерно 5 мг, примерно 5,5 мг, примерно 6 мг, примерно 6,5 мг, примерно 7 мг, примерно 7,5 мг, примерно 8 мг, примерно 8,5 мг, примерно 9 мг, примерно 9,5 мг, примерно 10 мг, примерно 10,5 мг, примерно 11 мг, примерно 11,5 мг, примерно 12 мг, примерно 12,5 мг, примерно 13 мг, примерно 13,5 мг, примерно 14 мг, примерно 14,5 мг или примерно 15 мг буферного агента.

В другом варианте осуществления, в описании представлен лиофилизат, содержащий примерно 63 мг Соединения 1, примерно 63 мг поливинилпирролидона (PVP) и примерно 6,5 мг L-гистидина.

В другом варианте осуществления, в описании представлен лиофилизат, состоящий по существу из примерно 63 мг Соединения 1, примерно 63 мг поливинилпирролидона (PVP) и примерно 6,5 мг L-гистидина.

В другом варианте осуществления, в описании представлен лиофилизат, состоящий из примерно 63 мг Соединения 1, примерно 63 мг поливинилпирролидона (PVP) и примерно 6,5 мг L-гистидина.

В другом варианте осуществления, в описании представлен лиофилизат, содержащий примерно 42 мг Соединения 1, примерно 63 мг поливинилпирролидона (PVP) и примерно 6,5 мг L-гистидина.

В другом варианте осуществления, в описании представлен лиофилизат, состоящий по существу из примерно 42 мг Соединения 1, примерно 63 мг поливинилпирролидона (PVP) и примерно 6,5 мг L-гистидина.

В другом варианте осуществления, в описании представлен лиофилизат, состоящий из примерно 42 мг Соединения 1, примерно 63 мг поливинилпирролидона (PVP) и примерно 6,5 мг L-гистидина.

В другом варианте содержание влаги в лиофилизате составляет примерно 4% или менее, по данным способа Карла Фишера. В другом варианте осуществления, содержание

влаги в лиофилизате составляет примерно 3% или менее. В другом варианте осуществления, содержание влаги в лиофилизате составляет примерно 2% или менее. В другом варианте осуществления, содержание влаги в лиофилизате составляет примерно 1% или менее. В другом варианте осуществления, содержание влаги в лиофилизате составляет примерно 0,9%. В другом варианте осуществления, содержание влаги в лиофилизате составляет примерно 0,8%. В другом варианте осуществления, содержание влаги в лиофилизате составляет примерно 0,7%. В другом варианте осуществления, содержание влаги в лиофилизате составляет примерно 0,6%. В другом варианте осуществления, содержание влаги в лиофилизате составляет примерно 0,5%. В другом варианте осуществления, содержание влаги в лиофилизате составляет примерно 0,4%. В другом варианте осуществления, содержание влаги в лиофилизате составляет примерно 0,3%. В другом варианте осуществления, содержание влаги в лиофилизате составляет примерно 0,2%. В другом варианте осуществления, содержание влаги в лиофилизате составляет примерно 0,1%.

В другом варианте осуществления, химическая чистота Соединения 1 в лиофилизате составляет от примерно 96% до примерно 99,9% по данным ВЭЖХ. В другом варианте осуществления, химическая чистота Соединения 1 в лиофилизате составляет примерно 96%. В другом варианте осуществления, чистота Соединения 1 в лиофилизате составляет примерно 96,5%. В другом варианте осуществления, чистота Соединения 1 в лиофилизате составляет примерно 97%. В другом варианте осуществления, химическая чистота Соединения 1 в лиофилизате составляет примерно 97,5%. В другом варианте осуществления, чистота Соединения 1 в лиофилизате составляет примерно 98%. В другом варианте осуществления, химическая чистота Соединения 1 в лиофилизате составляет примерно 98,5%. В другом варианте осуществления, химическая чистота Соединения 1 в лиофилизате составляет примерно 99,0%. В другом варианте осуществления, химическая чистота Соединения 1 в лиофилизате составляет примерно 99,5%.

Лиофилизаты, описанные в этом разделе, вместе именуются «Лиофилизаты по описанию».

II. Фармацевтические композиции по описанию

В другом варианте осуществления, в описании представлена фармацевтическая композиция, содержащая лиофилизаты по описанию, растворенные, т.е. восстановленные в растворителе.

В одном варианте осуществления, растворитель содержит воду, например стерильную воду для инъекций, USP.

В другом варианте осуществления, растворитель содержит воду и этанол.

В другом варианте осуществления, растворитель содержит от примерно 40% до примерно 60% этанола и от примерно 40% до примерно 60% воды.

В другом варианте осуществления, растворитель содержит от примерно 55% до примерно 45% этанола и от примерно 45% до примерно 55% воды.

В другом варианте осуществления, растворитель содержит от примерно 70% до примерно 90% этанола и от примерно 10% до примерно 30% воды.

В другом варианте осуществления, растворитель содержит от примерно 75% до примерно 85% этанола и от примерно 15% до примерно 25% воды.

В другом варианте осуществления, растворитель содержит примерно 40% этанола и примерно 60% воды. В другом варианте осуществления, растворитель содержит примерно 45% этанола и примерно 55% воды. В другом варианте осуществления, растворитель содержит примерно 50% этанола и примерно 50% воды. В другом варианте осуществления, растворитель содержит примерно 55% этанола и примерно 45% воды. В другом варианте осуществления, растворитель содержит примерно 60% этанола и примерно 40% воды. В другом варианте осуществления, растворитель содержит примерно 65% этанола и примерно 35% воды. В другом варианте осуществления, растворитель содержит примерно 70% этанола и примерно 30% воды. В другом варианте осуществления, растворитель содержит примерно 75% этанола и примерно 25% воды. В другом варианте осуществления, растворитель содержит примерно 70% этанола и примерно 30% воды. В другом варианте осуществления, растворитель содержит примерно 80% этанола и примерно 20% воды. В другом варианте осуществления, растворитель содержит примерно 85% этанола и примерно 15% воды. В другом варианте осуществления, растворитель содержит примерно 90% этанола и примерно 10% воды.

В другом варианте осуществления, в описании представлена фармацевтическая композиция, содержащая лиофилизат по описанию, растворенный, т.е. восстановленный, в растворителе, где концентрация Соединения 1 составляет от примерно 5 мг/мл до примерно 25 мг/мл. В другом варианте осуществления, концентрация Соединения 1 составляет от примерно 10 мг/мл до примерно 20 мг/мл. В другом варианте осуществления, концентрация Соединения 1 составляет от примерно 5 мг/мл до примерно 15 мг/мл. В другом варианте осуществления, концентрация Соединения 1 составляет примерно 5 мг/мл. В другом варианте осуществления, концентрация Соединения 1 составляет примерно 10 мг/мл. В другом варианте осуществления, концентрация Соединения 1 составляет примерно 15 мг/мл.

В другом варианте осуществления, в описании представлена фармацевтическая композиция, содержащая примерно 63 мг Соединения 1, примерно 63 мг поливинилпирролидона (PVP), примерно 6,5 мг L-гистидина и примерно 4,2 мл растворителя, например, примерно 2,1 мл этанола и примерно 2,1 мл воды для инъекций.

В другом варианте осуществления, в описании представлена фармацевтическая композиция, содержащая примерно 42 мг Соединения 1, примерно 63 мг поливинилпирролидона (PVP), примерно 6,5 мг L-гистидина и примерно 4,2 мл растворителя, например, примерно 2,1 мл этанола и примерно 2,1 мл воды для инъекций.

Фармацевтические композиции, описанные в этом разделе, вместе именуются «Фармацевтическая композиция по описанию».

III. Фармацевтические составы по описанию

В другом варианте осуществления, в описании представлен фармацевтический состав, содержащий фармацевтическую композицию по описанию и разбавитель.

В одном варианте осуществления, разбавитель представляет собой физиологический раствор. Также могут быть использованы другие разбавители, включая 5% декстрозу, лактированный раствор Рингера или любую другую стерильную жидкость, предназначенную для введения, например, путем внутривенной инфузии, человеку.

В другом варианте осуществления, в описании представлен фармацевтический состав, содержащий фармацевтическую композицию по описанию и разбавитель, где концентрация Соединения 1 составляет от примерно 0,005 до примерно 2,4 мг/мл. В другом варианте осуществления, концентрация Соединения 1 составляет от примерно 0,012 до примерно 0,24 мг/мл. В другом варианте осуществления, концентрация Соединения 1 составляет от примерно 0,05 до примерно 1,2 мг/мл. В другом варианте осуществления, концентрация Соединения 1 составляет от примерно 0,1 до примерно 0,6 мг/мл. В другом варианте осуществления, концентрация Соединения 1 составляет примерно 0,012 мг/мл. В другом варианте осуществления, концентрация Соединения 1 составляет примерно 0,24 мг/мл. В другом варианте осуществления, концентрация Соединения 1 составляет примерно 0,3 мг/мл.

Фармацевтические композиции, описанные в этом разделе, вместе именуются «Фармацевтический состав по описанию».

IV. Терапевтические методы

В другом варианте осуществления, в описании представлен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтического состава по изобретению.

В другом варианте осуществления, в описании представлен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтического состава по описанию в комбинации с одним или несколькими необязательными терапевтическими агентами.

В другом варианте осуществления, в описании представлен фармацевтический состав по описанию для применения при лечении рака у субъекта.

В другом варианте осуществления, в описании представлен фармацевтический состав по описанию для применения при лечении рака у субъекта, где фармацевтический состав по описанию должен вводиться в комбинации с одним или несколькими необязательными терапевтическими агентами.

В другом варианте осуществления, фармацевтический состав по описанию вводят субъекту внутривенно.

В другом варианте осуществления, фармацевтический состав по описанию вводят субъекту в соответствии с периодической схемой дозирования. Например, фармацевтический состав по описанию можно вводить субъекту три дня в неделю через день, например, в понедельник-среду-пятницу.

В одном варианте осуществления, рак представляет собой солидную опухоль.

В другом варианте осуществления, рак представляет собой гематологический рак. В другом варианте осуществления, гематологический рак представляет собой острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (включая хронический В-клеточный лимфоцитарный лейкоз) или острый миелоидный лейкоз.

В другом варианте осуществления, рак представляет собой любой один или несколько видов рака из таблицы 1.

Таблица 1

рак надпочечников	ациноклеточная карцинома	акустическая неврома	акральная лентигиозная меланома
акроспиррома	острый эозинофильный лейкоз	острый эритроидный лейкоз	острый лимфобластный лейкоз
острый мегакариобластный лейкоз	острый моноцитарный лейкоз	острый промиелоцитарный лейкоз	аденокарцинома
аденокистозная карцинома	аденома	аденоматоидная одонтогенная опухоль	аденосквамозная карцинома
новообразование жировой ткани	адренокортикальная карцинома	Т-клеточный лейкоз/лимфома у взрослых	агрессивный НК-клеточный лейкоз
СПИД-ассоциированная лимфома	альвеолярная рабдомиосаркома	альвеолярная саркома мягких тканей	амелобластическая фиброма
анапластическая крупноклеточная лимфома	анапластический рак щитовидной железы	ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома	ангиомиолипома
ангиосаркома	астроцитомы	атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль	В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз
В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	В-клеточная лимфома	базально-клеточная карцинома	рак желчных путей
рак мочевого	бластома	рак кости	опухоль Бреннера

пузыря			
бурая опухоль	лимфома Беркитта	рак молочной железы	рак мозга
карцинома	карцинома in situ	карциносаркома	опухоль хряща
цементома	миелоидная саркома	хондрома	хордома
хориокарцинома	папиллома хориоидного сплетения	светлоклеточная саркома почки	краниофарингиома
кожная Т-клеточная лимфома	рак шейки матки	колоректальный рак	болезнь Дегоса
десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль	диффузная В-крупноклеточная лимфома	дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль	дисгерминома
эмбриональная карцинома	новообразование эндокринной железы	опухоль эндодермального синуса	Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией
рак пищевода	плод в плоде	фиброма	фибросаркома
фолликулярная лимфома	фолликулярный рак щитовидной железы	ганглионеврома	рак желудочно-кишечного тракта
герминогенная опухоль	гестационная хориокарцинома	гигантоклеточная фибробластома	гигантоклеточная опухоль кости
глиальная опухоль	мультиформная глиобластома	глиома	глиоматоз головного мозга
глюкагонома	гонадобластома	гранулезоклеточная опухоль	гинандробластома
рак желчного пузыря	рак желудка	волосатоклеточный лейкоз	гемангиобластома
рак головы и шеи	гемангиоперицитомы	гематологический рак	гепатобластома
Т-клеточная лимфома печени и	лимфома Ходжкина	неходжкинская лимфома	инвазивная дольковая

селезенки			карцинома
рак кишечника	рак почки	рак гортани	лентиго злокачественное
смертельная срединная карцинома	лейкоз	опухоль из клеток Лейдига	липосаркома
рак легких	лимфангиома	лимфангиосаркома	лимфоэпителиома
лимфома	острый лимфоцитарный лейкоз	острый миелогенный лейкоз	хронический лимфоцитарный лейкоз
рак печени	мелкоклеточный рак легкого	немелкоклеточный рак легкого	MALT лимфома
злокачественная фиброзная гистиоцитома	злокачественная опухоль оболочек периферических нервов	злокачественная тритон-опухоль	мантийноклеточная лимфома
В-клеточная лимфома маргинальной зоны	тучноклеточный лейкоз	средостенная герминогенная опухоль	медуллярная карцинома молочной железы
медуллярный рак щитовидной железы	медуллобластома	меланома	менингиома
рак из клеток Меркеля	мезотелиома	метастатическая уротелиальная карцинома	смешанная мюллерова опухоль
муцинозная опухоль	множественная миелома	новообразование мышечной ткани	грибовидный микоз
миксоидная липосаркома	миксома	миксосаркома	карцинома носоглотки
невринома	нейробластома	нейрофиброма	неврома
узелковая меланома	рак глаза	олигоастроцитомы	олигодендроглиома
онкоцитомы	менингиома	опухоль зрительного	рак полости рта

	оболочки зрительного нерва	нерва	
остеосаркома	рак яичников	опухоль Панкоста	папиллярный рак щитовидной железы
параганглиома	пинеалобластома	пинеоцитомы	питуицитомы
аденома гипофиза	опухоль гипофиза	плазмоцитомы	полиэмбриомы
предшественник Т-лимфобластной лимфомы	первичная лимфома центральной нервной системы	первичная выпотная лимфома	первичный рак брюшины
рак предстательной железы	рак поджелудочной железы	рак глотки	псевдомиксома брюшины
печеночно- клеточная карцинома	медуллярная карцинома почки	ретинобластома	рабдомиома
рабдомиосаркома	трансформация Рихтера	рак прямой кишки	саркома
шванноматоз	семинома	опухоль из клеток Сертоли	опухоль стромы полового тяжа яичников
перстневидно- клеточная карцинома	рак кожи	мелкокруглоклеточн ая опухоль с окрашиванием в синий цвет	мелкоклеточная карцинома
саркома мягких тканей	соматостатинома	рак трубчистов	опухоль позвоночника
лимфома маргинальной зоны селезенки	плоскоклеточная карцинома	синовиальная саркома	болезнь Сезари
рак тонкой кишки	сквамозно-клеточная карцинома	рак желудка	Т-клеточная лимфома
рак яичек	текома	рак щитовидной железы	переходно- клеточная карцинома

рак горла	рак мочевого протока	урогенитальный рак	уротелиальная карцинома
увеальная меланома	рак матки	веррукозная карцинома	глиома зрительного пути
рак вульвы	рак влагалища	макроглобулинемия Вальденстрема	опухоль Уортина
опухоль Вильмса			

В другом варианте осуществления, рак представляет собой любой один или несколько видов рака из таблицы 2.

Таблица 2

острый лимфоцитарный лейкоз (ALL)	острый эозинофильный лейкоз
острый миелоидный лейкоз (AML)	острый эритроидный лейкоз
хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL)	острый лимфобластный лейкоз
малая лимфоцитарная лимфома (SLL)	острый мегакариобластный лейкоз
множественная миелома (MM)	острый моноцитарный лейкоз
лимфома Ходжкина (HL)	острый промиелоцитарный лейкоз
неходжкинская лимфома (NHL)	острый миелогенный лейкоз
мантийноклеточная лимфома (MCL)	В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз
В-клеточная лимфома маргинальной зоны	В-клеточная лимфома
лимфома маргинальной зоны селезенки	MALT лимфома
фолликулярная лимфома (FL)	предшественник Т-лимфобластной лимфомы
Макроглобулинемия Вальденстрема (WM)	Т-клеточная лимфома
диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL)	тучноклеточный лейкоз
лимфома маргинальной зоны (MZL)	Т-клеточный лейкоз/лимфома у взрослых
волосатоклеточный лейкоз (HCL)	агрессивный NK-клеточный лейкоз
лимфома Беркитта (BL)	ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома
трансформация Рихтера	

В другом варианте осуществления, рак выбран из группы, состоящей из плоскоклеточной карциномы головы и шеи, аденокарциномы, плоскоклеточной карциномы пищевода, аденокарциномы желудка, аденокарциномы толстой кишки, печеночно-клеточной карциномы, холангиокарциномы желчевыведительной системы, аденокарциномы желчного пузыря, аденокарциномы поджелудочной железы, протоковой

карциномы *in situ* молочной железы, аденокарциномы молочной железы, аденокарциномы легких, плоскоклеточной карциномы легких, переходно-клеточной карциномы мочевого пузыря, плоскоклеточной карциномы мочевого пузыря, плоскоклеточной карциномы шейки матки, аденокарциномы шейки матки, карциномы эндометрия, плоскоклеточной карциномы полового члена и плоскоклеточной карциномы кожи.

В другом варианте осуществления, предраковая опухоль выбрана из группы, состоящей из лейкоплакии головы и шеи, пищевода Барретта, метаплазии желудка, аденомы толстой кишки, хронического гепатита, гиперплазии желчных протоков, интраэпителиального новообразования поджелудочной железы, атипичной аденоматозной гиперплазии легких, дисплазии мочевого пузыря, интраэпителиального новообразования шейки матки, интраэпителиального новообразования полового члена и актинического кератоза кожи.

В другом варианте осуществления, рак выбран из группы, состоящей из печеночно-клеточной карциномы, глиобластомы, рака легкого, рака молочной железы, рака головы и шеи, рака предстательной железы, меланомы и колоректального рака.

В другом варианте осуществления, рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, рака молочной железы, лимфомы, меланомы, рака почки и рака легких.

В другом варианте осуществления, рак стал устойчивым к обычным методам лечения рака. Термин «обычные методы лечения рака», используемый в настоящем документе, относится к любым противораковым лекарственным средствам, биологическим агентам или радиационной терапии, или комбинации противораковых лекарственных средств и/или биологических агентов и/или радиационной терапии, которые были протестированы и/или одобрены для терапевтического применения у людей Управлением США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, Европейским агентством по лекарственным средствам или аналогичным регулирующим органом.

V. Дополнительные терапевтические агенты

В некоторых терапевтических способах и применениях по описанию, фармацевтический состав по описанию вводят субъекту, страдающему раком, в качестве единственного агента. В других терапевтических способах и применениях по описанию, фармацевтический состав по описанию вводят субъекту, страдающему раком, в комбинации с одним или несколькими необязательными терапевтическими агентами. В одном варианте осуществления, фармацевтический состав по описанию вводят в комбинации с одним необязательным терапевтическим агентом. В другом варианте осуществления, фармацевтический состав по описанию вводят в комбинации с двумя необязательными терапевтическими агентами. В другом варианте осуществления, фармацевтический состав по описанию вводят в комбинации с тремя необязательными терапевтическими агентами. Необязательные терапевтические агенты, применимые для лечения онкологических пациентов, включают агенты, известные в данной области

техники, а также агенты, разработанные в будущем.

Необязательные терапевтические агенты вводят в количестве, обеспечивающем их желаемый терапевтический эффект. Диапазон эффективных доз для каждого необязательного терапевтического агента известен в данной области техники, и необязательный терапевтический агент вводят нуждающемуся в этом индивидууму в пределах таких установленных диапазонов.

Фармацевтический состав по описанию и необязательные терапевтические агенты можно вводить отдельно в виде многократных доз в любом порядке, например, где фармацевтический состав по описанию вводят перед необязательными терапевтическими агентами, или наоборот. Субъекту может быть введена одна или несколько доз фармацевтического состава по описанию и необязательных терапевтических агентов.

В одном варианте осуществления, необязательный терапевтический агент представляет собой ингибитор иммунной контрольной точки. Примеры ингибиторов иммунной контрольной точки включают ингибиторы PD-1, ингибиторы PD-L1, ингибиторы CTLA-4, ингибиторы LAG3, ингибиторы TIM3, ингибиторы cd47, ингибиторы TIGIT и ингибиторы B7-H1. Таким образом, в одном варианте осуществления, ингибитор иммунной контрольной точки ответа из группы, состоящей из ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1, ингибитора CTLA-4, ингибитора LAG3, ингибитора TIM3 и ингибитора cd47.

В другом варианте осуществления, ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор запрограммированной гибели клеток (PD-1). PD-1 представляет собой T-клеточный коингибиторный рецептор, который играет ключевую роль в способности опухолевых клеток ускользать от надзора иммунной системы хозяина. Блокада взаимодействия между PD-1 и PD-L1, лигандом PD-1, усиливает иммунную функцию и опосредует противоопухолевую активность. Примеры ингибиторов PD-1 включают антитела, которые специфически связываются с PD-1. Конкретные анти-PD-1 антитела включают, но не ограничены ими, ниволумаб, пембролизумаб, STI-A1014, пидилзумаб и цемиплимаб-rwlc. Для общего обсуждения доступности, способов производства, механизма действия и клинических исследований анти-PD-1 антител см. U.S. 2013/0309250, U.S. 6,808,710, U.S. 7,595,048, U.S. 8,008,449, U.S. 8,728,474, U.S. 8,779,105, U.S. 8,952,136, U.S. 8,900,587, U.S. 9,073,994, U.S. 9,084,776, и Naido et al., *British Journal of Cancer* 111:2214-19 (2014).

В другом варианте осуществления, ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1 (также известный как B7-H1 или CD274). Примеры ингибиторов PD-L1 включают антитела, которые специфически связываются с PD-L1. Конкретные анти-PD-L1 антитела включают, но не ограничены ими, авелумаб, атезолизумаб, дурвалумаб и BMS-936559. Общее обсуждение доступности, способов производства, механизма действия и клинических исследований см. в U.S. 8,217,149, U.S. 2014/0341917, U.S. 2013/0071403, WO 2015036499, и Naido et al., *British Journal of Cancer* 111:2214-19 (2014).

В другом варианте осуществления, ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4. CTLA-4, также известный как цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4, представляет собой белковый рецептор, подавляющий иммунную систему. CTLA-4 характеризуется как «тормоз», который связывает костимулирующие молекулы на антигенпрезентирующих клетках, что предотвращает взаимодействие с CD28 на Т-клетках, и также генерирует явно ингибирующий сигнал, который ограничивает активацию Т-клеток. Примеры ингибиторов CTLA-4 включают антитела, которые специфически связываются с CTLA-4. Конкретные анти-CTLA-4 антитела включают, но не ограничены ими, ипилимумаб и тремелиумаб. Для общего обсуждения доступности, способов получения, механизма действия и клинических исследований см. U.S. 6,984,720, U.S. 6,207,156, и Naido et al., *British Journal of Cancer* 111:2214-19 (2014).

В другом варианте осуществления, ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор LAG3. LAG3, ген 3 активации лимфоцитов, представляет собой отрицательный костимулирующий рецептор, который модулирует гомеостаз, пролиферацию и активацию Т-клеток. Кроме того, было описано что LAG3 участвует в подавляющей функции регуляторных Т-клеток (Treg). Большая часть молекул LAG3 сохраняется в клетке вблизи центра организации микротрубочек и индуцируется только после активации антигенспецифических Т-клеток. US 2014/0286935. Примеры ингибиторов LAG3 включают антитела, которые специфически связываются с LAG3. Конкретные анти-LAG3 антитела включают, но не ограничены ими, GSK2831781. Общее обсуждение доступности, способов получения, механизма действия и исследований см. в U.S. 2011/0150892, U.S. 2014/0093511, U.S. 20150259420, и Huang et al., *Immunity* 21:503-13 (2004).

В другом варианте осуществления, ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TIM3. TIM3, домен иммуноглобулина Т-клеток и домен 3 муцина, представляет собой рецептор иммунной контрольной точки, который действует на ограничение продолжительности и выраженности T_H1 и T_C1 Т-клеточных ответов. Путь TIM3 считается мишенью для противоопухолевой иммунотерапии из-за его экспрессии на дисфункциональных CD8⁺ Т-клетках и Treg, которые представляют собой две описанные популяции иммунных клеток, вызывающие иммунодепрессию в опухолевой ткани. Anderson, *Cancer Immunology Research* 2:393-98 (2014). Примеры ингибиторов TIM3 включают антитела, которые специфически связываются с TIM3. Общее обсуждение доступности, способов получения, механизма действия и исследований ингибиторов TIM3 см. в U.S. 20150225457, U.S. 20130022623, U.S. 8,522,156, Ngiow et al., *Cancer Res* 71: 6567-71 (2011), Ngiow, et al., *Cancer Res* 71:3540-51 (2011), и Anderson, *Cancer Immunology Res* 2:393-98 (2014).

В другом варианте осуществления, ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор cd47. См. Unanue, *PNAS* 110:10886-87 (2013).

В другом варианте осуществления, ингибитор иммунной контрольной точки

представляет собой ингибитор TIGIT. Harjunpää 1 and Guillerey, *Clin Exp Immunol* 200:108-119 (2019).

Предполагается, что термин «антитело» включает интактные моноклональные антитела, поликлональные антитела, мультиспецифические антитела, образованные, по меньшей мере, из двух интактных антител, и фрагменты антител, при условии, что они проявляют желаемую биологическую активность. В другом варианте осуществления, термин «антитело» предназначен для включения растворимых рецепторов, которые не обладают Fc частью антитела. В одном варианте осуществления, антитела представляют собой гуманизированные моноклональные антитела и их фрагменты, полученные с помощью рекомбинантной генной инженерии.

Другой класс ингибиторов иммунных контрольных точек включает полипептиды, которые связываются и блокируют рецепторы PD-1 на Т-клетках, не вызывая трансдукции сигнала ингибитора. Такие пептиды включают полипептиды B7-DC, полипептиды B7-H1, полипептиды B7-1 и полипептиды B7-2, и их растворимые фрагменты, как описано в патенте США 8,114,845.

Другой класс ингибиторов иммунных контрольных точек включает соединения с пептидными фрагментами, которые ингибируют подачу сигнала PD-1. Примеры таких соединений описаны в патенте США 8,907,053.

Другой класс ингибиторов иммунных контрольных точек включает ингибиторы некоторых метаболических ферментов, таких как индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO), которая экспрессируется инфильтрирующими миелоидными клетками и опухолевыми клетками, и изоцитратдегидрогеназа (IDH), которая мутирует в клетках лейкоза. Мутанты фермента IDH приводят к повышенным уровням 2-гидроксиглутарата (2-HG), что предотвращает миелоидную дифференциацию. Stein et al., *Blood* 130:722-31 (2017); Wouters, *Blood* 130:693-94 (2017). Конкретные мутантные агенты, блокирующие IDH, включают, но не ограничены ими, ивозидениб и мезилат эназидениба, Dalle and DiNardo, *Ther Adv Hematol* 9(7):163-73 (2018); Nassereddine et al., *Oncotargets Ther* 12:303-08 (2018). Фермент IDO ингибирует иммунные ответы, истощая запасы аминокислот, которые необходимы для анаболических функций в Т-клетках, или путем синтеза конкретных природных лигандов для цитозольных рецепторов, которые способны изменять функции лимфоцитов. Pardoll, *Nature Reviews. Cancer* 12:252-64 (2012); Löb, *Cancer Immunol Immunother* 58:153-57 (2009). Конкретные блокаторы IDO включают, но не ограничены ими, лево-1-метилтиптофан (L-1MT) и 1-метилтриптофан (1MT). Qian et al., *Cancer Res* 69:5498-504 (2009); and Löb et al., *Cancer Immunol Immunother* 58:153-7 (2009).

В одном варианте осуществления, ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, STI-A1110, авелумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, STI-A1014, ипилимумаб, тремелимуаб, GSK2831781, BMS-936559 или MED14736.

В другом варианте осуществления, необязательный терапевтический агент

представляет собой эпигенетическое лекарственное средство. Используемый в настоящем документе термин «эпигенетическое лекарственное средство» относится к терапевтическому агенту, который таргетирует эпигенетический регулятор. Примеры эпигенетических регуляторов включают гистон-лизин-метилтрансферазы, гистон-аргинин-метилтрансферазы, гистондеметилазы, гистондеацетилазы, гистонацетилазы и ДНК-метилтрансферазы. Ингибиторы гистондеацетилаз включают, но не ограничены ими, вориностат и лактат панобиностата.

Дополнительные примеры традиционных методов лечения и противораковых средств, которые можно использовать в сочетании с фармацевтическим составом по описанию, включают хирургию, радиационную терапию, например, гамма-излучение, радиационную терапию нейтронным пучком, радиационную терапию электронным пучком, протонную терапию, брахитерапию и системные радиоактивные изотопы, эндокринную терапию, модификатор биологического ответа, например, интерферон, интерлейкин, фактор некроза опухоли (TNF), гипертермию и криотерапию, агент для ослабления любого неблагоприятного эффекта (например, противорвотный агент) и любая другая одобренная биологическая терапия или химиотерапия, например, при схеме лечения, в которой используют лекарственные препараты для остановки роста раковых клеток либо путем уничтожения клеток, либо путем остановки их деления. Химиотерапия может вводиться перорально, инъекцией или инфузией, или на кожу, в зависимости от типа и стадии рака, который лечат.

Неограничивающие примеры антипролиферативных соединений включают ингибитор ароматазы; антиэстроген; антиандроген; агонист гонадорелина; ингибитор топоизомеразы I; ингибитор топоизомеразы II; активный агент микротрубочек; алкилирующий агент, например, темозоломид; ретиноид, каронтеноид или токоферол; ингибитор циклооксигеназы; ингибитор MMP; ингибитор mTOR; антиметаболит; соединение платины; ингибитор метионинаминопептидазы; бисфосфонат; антипролиферативное антителио; ингибитор гепараназы; ингибитор онкогенных изоформ Ras; ингибитор теломеразы; ингибитор протеасомы; соединение, используемое для лечения гематологических злокачественных новообразований; ингибитор Flt-3; ингибитор Hsp90; ингибитор белка веретена кинезина; ингибитор MEK; противоопухолевый антибиотик; нитрозомочевину; соединение, таргетирующее/снижающее активность белка или липидкиназы, соединение, таргетирующее/снижающее активность белка или липидфосфатазы, или любое дополнительное антиангиогенное соединение.

Неограничивающие типовые ингибиторы ароматазы включают стероиды, такие как атаместан, экземестан и форместан, и нестероиды, такие как аминоглутетимид, роглетимид, пиридоглутетимид, трилостан, тестолактон, кетоконазол, ворозол, фадрозол, анастрозол и летрозол.

Неограничивающие антиэстрогены включают тамоксифен, фулвестрант, ралоксифен и ралоксифена гидрохлорид. Антиандрогены включают, но не ограничены ими, бикалутамид и апалутамид. Агонисты гонадорелина включают, но не ограничены

ими, абареликс, гозерелин и гозерелина ацетат.

Неограничивающие типовые ингибиторы топоизомеразы I включают топотекан, гиматекан, иринотекан, камптотecin и его аналоги, 9-нитрокамптотecin и макромолекулярный конъюгат камптотецина PNU-166148. Ингибиторы топоизомеразы II включают, но не ограничены ими, антрациклины, такие как доксорубицин, даунорубицин, эпирубицин, идарубицин и неморубицин, антрахиноны, такие как митоксантрон и лосоксантрон; и подофиллотоксины, такие как этопозид и тенипозид.

Активные агенты микротрубочек включают соединения, стабилизирующие микротрубочки, дестабилизирующие микротрубочки, и ингибиторы полимеризации микротубулина, включая, но не ограничиваясь ими, таксаны, такие как паклитаксел и доцетаксел; дискодермолиды; кохицин и эпотилоны и их производные.

Неограничивающие примеры алкилирующих агентов включают циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан, трабектедин и нитрозомочевины, такие как кармустин и ломустин.

Неограничивающие примеры ингибиторов матриксной металлопротеиназы («ингибиторы MMP») включают пептидомиметические и не пептидомиметические ингибиторы коллагена, производные тетрациклина, батимастат, маримастат, приномастат, метастат, BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B и AAJ996.

Неограничивающие примеры ингибиторов mTOR включают соединения, которые ингибируют мишень рапамицина в клетках у млекопитающих (mTOR) и обладают антипролиферативной активностью, такие как сиролимус, эверолимус, CCI-779 и ABT578.

Неограничивающие примеры антимаболитов включают 5-фторурацил (5-FU), капецитабин, гемцитабин, деметилирующие ДНК соединения, такие как 5-азациитидин и децитабин, метотрексат и эдатрексат, и антагонисты фолиевой кислоты, такие как пеметрексед.

Неограничивающие примеры соединений платины включают карбоплатин, цисплатин, цисплатин и оксалиплатин.

Неограничивающие примеры ингибиторов метионинаминопептидазы включают бенгамид или его производное и PPI-2458.

Неограничивающие примеры бисфосфонатов включают этридоновую кислоту, клодроновую кислоту, тилудроновую кислоту, памидроновую кислоту, алендроновую кислоту, ибандроновую кислоту, ризедроновую кислоту и золедроновую кислоту.

Неограничивающие примеры ингибиторов гепараназы включают соединения, которые таргетируют, уменьшают или ингибируют разложение сульфата гепарина, такие как PI-88 и OGT2115.

Неограничивающие примеры соединений, которые таргетируют, снижают или ингибируют онкогенную активность Ras, включают ингибиторы фарнезилтрансферазы, такие как L-744832, DK8G557, типифарниб и лонафарниб.

Неограничивающие примеры ингибиторов теломеразы включают соединения, которые таргетируют, снижают или ингибируют активность теломеразы, такие как соединения, которые ингибируют рецептор теломеразы, такие как теломестатин.

Неограничивающие примеры ингибиторов протеасомы включают соединения, которые таргетируют, снижают или ингибируют активность протеасомы, включая, но не ограничиваясь ими, бортезомиб. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор протеасомы представляет собой карфилзомиб или иксазомиб.

Неограничивающие примеры ингибиторов FMS-подобной тирозинкиназы, которые представляют собой соединения, таргетирующие, снижающие или ингибирующие активность FMS-подобных рецепторов тирозинкиназы (Flt-3R), включая гилтеритиниб, интерферон, I- β -D-арабинофуранзилцитозин (aga-c), и бисульфан; и ингибиторы ALK, которые представляют собой соединения, которые таргетируют, уменьшают или ингибируют киназу анапластической лимфомы, включая алектиниб, бригаиниб и лорлатиниб.

Неограничивающие примеры ингибиторов Flt-3 включают PKC412, мидостаурин, производное стауроспорина, SU11248, MLN518 и гилтеритиниб.

Неограничивающие примеры ингибиторов HSP90 включают соединения, таргетирующие, снижающие или ингибирующие внутреннюю АТФазную активность HSP90, или разрушающие, таргетирующие, снижающие или ингибирующие клиентские белки HSP90 посредством пути убиквитинпротеасомы. Соединения, таргетирующие, снижающие или ингибирующие внутреннюю АТФазную активность, в частности, представляют собой соединения, белки или антитела, которые ингибируют АТФазную активность HSP90, такие как 17-аллиламино, 17-деметоксигельданамицин (17AAG), производное гелданамицина; другие родственные гелданамицину соединения; радицикол и ингибиторы HDAC.

Неограничивающие примеры ингибиторов протеинтирозинкиназы, и/или серин-и/или треонинкиназы, или ингибиторов липидкиназы, включают а) соединение, таргетирующее, снижающее или ингибирующее активность рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), такое как соединение которое таргетирует, снижает или ингибирует активность PDGFR, включая оларатумаб и производные N-фенил-2-пиримидинамина, такие как иматиниб, SU101, SU6668 и GFB111; б) соединение, таргетирующее, снижающее или ингибирующее активность рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR), такое как эрдафитиниб и ленватиниб; в) соединение, таргетирующее, снижающее или ингибирующее активность рецептора I инсулиноподобного фактора роста (IGF-IR), такое как бригаиниб; г) соединение таргетирующее, снижающее или ингибирующее активность рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), таких как ленватиниб; е) соединение, таргетирующее, снижающее или ингибирующее активность семейства тирозинкиназ рецептора Trk или ингибиторы эфрина В4, такие как ларотректиниб; ф) соединение, таргетирующее, снижающее или ингибирующее активность семейства тирозинкиназ рецептора Axl; г) соединение, таргетирующее, снижающее или ингибирующее активность тирозинкиназы рецептора Ret, такое как алектиниб; з) соединение, таргетирующее, снижающее или ингибирующее активность тирозинкиназ рецептора Kit/SCFR, такое как иматиниб; и)

соединение, таргетирующее, снижающее или ингибирующее активность тирозинкиназы рецептора c-Kit, такое как иматиниб; j) соединение, таргетирующее, снижающее или ингибирующее активность членов семейства c-Abl, их продуктов слияния генов (например, Vcr-Abl киназы) и мутантов, такое как производное N-фенил-2-пиримидинамина, такое как как иматиниб или нилотиниб; PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955; или дазатиниб; k) соединение, таргетирующее, снижающее или ингибирующее активность членов протеинкиназы C (PKC) и семейства серин/треонинкиназ Raf, членов семейства MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt и Ras/MAPK, и/или членов семейства циклинзависимых киназ (CDK), такое как производное стауроспорина, описанное в патенте США № 5,093,330, такое как мидостаурин; примеры дополнительных соединений включают UCN-01, сафингол, BAY 43-9006, бриостатин 1, перифозин; илмофозин; RO 318220 и RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; соединение изохинолина; ингибитор фарнезилтрансферазы; PD184352 или QAN697, или AT7519; абемациклиб; биниметиниб; кобиметиниб; энкорафениб; нератиниб; палбоциклиб; рибоциклиб; l) соединение, таргетирующее, снижающее или ингибирующее активность протеинтирозинкиназы, такое как акалабрутиниб, мезилат иматиниба или тирфостин, такой как тирфостин A23/RG-50810; AG 99; тирфостин AG 213; тирфостин AG 1748; тирфостин AG 490; тирфостин B44; тирфостин B44 (+) энантиомер; тирфостин AG 555; AG 494; тирфостин AG 556, AG957 и адамантиловый эфир адафостин 4-{[(2,5-дигидроксифенил)метил]амино}бензойной кислоты; NSC 680410, адафостин); m) соединение, таргетирующее, снижающее или ингибирующее активность семейства рецепторных тирозинкиназ эпидермального фактора роста (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 в виде гомо- или гетеродимеров) и их мутантов, такое как бригатиниб, CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; трастузумаб, цетуксимаб, гефитиниб, эрлотиниб, осимертиниб, дакомитиниб, нецитумумаб, нератиниб, OSI-774, CI-1033, ЕКВ-569, GW-2016, антитела E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 и E7.6.3, и производные 7H-пирроло-[2,3-d]пиримидина; n) соединение, таргетирующее, снижающее или ингибирующее активность фосфатидилинозит-3-киназы (PI3K), такое как алпелисиб, копанлисиб и дувелисиб; и о) соединение, таргетирующее, снижающее или ингибирующее активность рецептора c-Met.

Неограничивающие примерные соединения, которые таргетируют, снижают или ингибируют активность протеинфосфатазы или липидфосфатазы, включают ингибиторы фосфатазы 1, фосфатазы 2A или CDC25, такие как окадаевая кислота или ее производное.

Дополнительные антиангиогенные соединения включают соединения, обладающие другим механизмом активности, не связанным с ингибированием протеинкиназы или липидкиназы, например, талидомид и TNP-470.

Дополнительные, не ограничивающие, типовые химиотерапевтические соединения, одно или несколько из которых могут быть использованы в комбинации с составом по описанию, включают: авастин, даунорубицин, адриамицин, Ага-С, VP-16, тенипозид, митоксантрон, идарубицин, карбоплатин, РКС412, 6-меркаптопурин (6-MP), флударабин фосфат, октреотид, SOM230, FTY720, 6-тиогуанин, кладрибин, 6-меркаптопурин,

пентостатин, гидроксимочевину, производные 2-гидрокси-1H-изоиндол-1,3-диона, 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фталазин или его фармацевтически приемлемую соль, 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фталазин сукцинат, ангиостатин, эндостатин, амиды антраниловой кислоты, ZD4190, ZD6474, SU5416, SU6668, бевацизумаб, rhuMAb, rhuFab, макугон; ингибиторы FLT-4, ингибиторы FLT-3, VEGFR-2 IgG1 антитело, RPI 4610, порфирин натрия, анекортав, триамцинолон, гидрокортизон, 11-а-эпигидрокортизон, кортексолин, 17а-гидроксипрогестерон, кортикостерон, дезоксикортикостерон, тестостерон, эстрон, дексаметазон, флуоцинолон, растительный алкалоид, гормональное соединение и/или антагонист, модификатор биологического ответа, такой как лимфокин или интерферон, антисмысловый олигонуклеотид или производное олигонуклеотида, кшРНК и киРНК.

Ряд подходящих необязательных терапевтических агентов, например противораковых агентов, предполагается использовать в терапевтических способах, представленных в настоящем документе. Действительно, представленные в настоящем документе способы могут включать, но не ограничиваться этим, введение многочисленных необязательных терапевтических агентов, таких как: агенты, которые вызывают апоптоз; полинуклеотиды (*например*, антисмысловые, рибозимы, миРНК); полипептиды (*например*, ферменты и антитела); биологические миметики (*например*, госсипол или миметики ВНЗ); агенты, которые связываются (*например*, олигомеризуются или образуют комплексы) с белком семейства Bcl-2, таким как Bax; алкалоиды; алкилирующие агенты; противоопухолевые антибиотики; антиметаболиты; гормоны; соединения платины; моноклональные или поликлональные антитела (*например*, антитела, конъюгированные с противоопухолевыми лекарственными средствами, токсинами, дефенсинами), токсины; радионуклиды; модификаторы биологического ответа (*например*, интерфероны) (*например*, IFN- α) и интерлейкины (*например*, IL-2)); агенты адоптивной иммунотерапии; гемопозитические факторы роста; агенты, индуцирующие дифференциацию опухолевых клеток (*например*, политрансретинвая кислота); реагенты для генной терапии (*например*, реагенты для антисмысловой терапии и нуклеотиды); противоопухолевые вакцины; ингибиторы ангиогенеза; ингибиторы протеосом; модуляторы NF- κ B; анти-CDK соединения; ингибиторы HDAC и подобные. Многочисленные другие примеры необязательных терапевтических агентов, таких как химиотерапевтические соединения и противораковые терапии, подходящих для совместного введения с описанными соединениями, известны специалистам в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления, необязательные терапевтические агенты включают агенты, которые индуцируют или стимулируют апоптоз. Агенты, которые индуцируют или стимулируют апоптоз, включают, например, агенты, которые взаимодействуют с или модифицируют ДНК, например, путем интеркалирования, перекрестного сшивания, алкилирования или иного повреждения или химической модификации ДНК. Агенты, которые индуцируют апоптоз, включают, но не ограничены

ими, радиацию (*например*, рентгеновские лучи, гамма-лучи, УФ); факторы, связанные с фактором некроза опухоли (TNF) (*например*, рецепторные белки семейства TNF, лиганды семейства TNF, TRAIL, антитела к TRAIL-R1 или TRAIL-R2); ингибиторы киназы (*например*, ингибитор киназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)). Дополнительные противораковые агенты включают: ингибитор киназы рецептора фактора роста сосудов (VGFR), ингибитор киназы рецептора фактора роста фибробластов (FGFR), ингибитор киназы рецептора фактора роста тромбоцитов (PDGFR) и ингибиторы киназы Bcr-Abl (такие как GLEEVEC)); антисмысловые молекулы; антитела (*например*, ГЕРЦЕПТИН, РИТУКСАН, ЗЕВАЛИН и АВАСТИН); анти-эстрогены (*например*, ралоксифен и тамоксифен); антиандрогены (*например*, флутамид, апалутамид, бикалутамид, финастерид, аминоглютетамид, кетоконазол и кортикостероиды); ингибиторы BCL-2 (*например*, венетоклак); ингибиторы циклооксигеназы 2 (COX-2) (*например*, целекоксиб, мелоксикам, NS-398 и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID)); противовоспалительные лекарственные средства (*например*, бутазолидин, ДЕКАДРОН, ДЕЛЬТАЗОН, дексаметазон, дексаметазон интенсол, ДЕКСОН, ГЕКСАДРОЛ, гидроксихлороквин, МЕТИКОРТЭН, ОРАДЕКСОН, ОРАСОН, оксифенбутазон, ПЕДИАПРЕД, фенилбутазон, ПЛАКВЕНИЛ, преднизолон, преднизон, ПРЕЛОН и ТАНДЕАРИЛ); и противораковые химиотерапевтические лекарственные средства (*например*, иринотекан (КАМПТОСАР), СРТ-11, флударабин (ФЛУДАРА), дакарбазин (DTIC), дексаметазон, митоксантрон, МИЛОТАРГ, VP-16, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, 5-FU, доксорубицин, гемцитабин, бортезомиб, гефитиниб, бевацизумаб, ТАКСОТЕРЕ или ТАКСОЛ); клеточные сигнальные молекулы; церамиды и цитокины; стауроспорин и подобные.

В других вариантах осуществления, терапевтические способы, представленные в настоящем документе, включают введение субъекту, страдающему раком (онкологическому пациенту), терапевтически эффективных количеств состава по описанию, ингибитора иммунной контрольной точки и, по меньшей мере, одного дополнительного необязательного терапевтического агента, например, анти-гиперпролиферативного или противоопухолевого агента, выбранного из алкилирующих агентов, антиметаболитов и натуральных продуктов (*например*, трав и других соединений растительного и/или животного происхождения).

Алкилирующие агенты, пригодные для использования в настоящих способах, включают, но не ограничены ими: 1) азотистые иприты (*например*, мехлорэтамин, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан (L-сарколизин) и хлорамбуцил); 2) этиленимины и метилмеламины (*например*, гексаметилмеламин и тиотепа); 3) алкилсульфонаты (*например*, бусульфан); 4) нитрозомочевины (*например*, кармустин (BCNU); ломустин (CCNU); семустин (метил-CCNU); и стрептозоцин (стрептозотоцин)); и 5) триазены (*например*, дакарбазин (DTIC); диметилтриазеноимид-азолкарбоксамид).

В некоторых вариантах осуществления, антиметаболиты, подходящие для использования в настоящих способах, включают, но не ограничены ими: 1) аналоги

фолиевой кислоты (*например*, метотрексат (аметоптерин)); 2) аналоги пиримидина (*например*, фторурацил (5-фторурацил); 5-FU), флоксуридин (фтордезоксифлуридин; FudR) и цитарабин (цитозинарабинозид)); и 3) аналоги пурина (*например*, меркаптопурин (6-меркаптопурин; 6-MP), тиогуанин (6-тиогуанин; TG) и пентостатин (2'-дезоксикоформин)).

В других вариантах осуществления, химиотерапевтические агенты, подходящие для применения в способах по настоящему описанию, включают, но не ограничены ими: 1) алкалоиды барвинка (*например*, винбластин (VLB), винкристин); 2) эпиподофиллотоксины (*например*, этопозид и тенипозид); 3) антибиотики (*например*, дактиномицин (актиномицин D), даунорубин (дауномицин; рубидомицин), доксорубин, блеомицин, пликамицин (митрамицин) и митомицин (митомицин C)); 4) ферменты (*например*, L-аспарагиназу); 5) модификаторы биологического ответа (*например*, интерферон-альфа); 6) координирующие комплексы платины (*например*, цисплатин (цис- DDP) и карбоплатин); 7) антрацендионы (*например*, митоксантрон); 8) замещенные мочевины (*например*, гидроксимочевину); 9) производные метилгидразина (*например*, прокарбазин (N-метилгидразин; MN)); 10) адrenomонокортикальные депрессанты (*например*, митоган (о, р'-DDD) и аминоглутетимид); 11) адrenomонокортикостероиды (*например*, преднизон); 12) прогестины (*например*, гидроксипрогестерона капроат, медроксипрогестерона ацетат и мегестрола ацетат); 13) эстрогены (*например*, диэтилстильбэстрол и этинилэстрадиол); 14) антиэстрогены (*например*, тамоксифен); 15) андрогены (*например*, тестостерона пропионат и флуоксиместерон); 16) антиандрогены (*например*, флутамид); и 17) аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона (*например*, лейпролид).

Любой онколитический агент, который обычно используется в контексте противораковой терапии, находит применение в терапевтических способах по настоящему изобретению. Например, Управление США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) поддерживает формуляр онколитических агентов, одобренных для использования в Соединенных Штатах. Международные агентства-партнеры FDA поддерживают аналогичные формуляры. Специалистам в данной области техники будет понятно, что «этикетки продуктов», требуемые для всех одобренных в США химиотерапевтических агентов, содержат описание одобренных показаний, информацию о дозировке, данные о токсичности и подобные для типовых агентов.

Противораковые агенты также включают соединения, которые были идентифицированы как обладающие противораковой активностью. Примеры включают, но не ограничены ими, 3-AP, 12-O-тетрадеканойлфорбол-13-ацетат, 17AAG, 852A, ABI-007, ABR-217620, ABT-751, ADI-PEG 20, AE-941, AG-013736, AGRO100, аланозин, AMG 706, антитела G250, антинеопластоны, AP23573, апазиковон, APC8015, атипримод, ATN-161, атрасентен, азацитидин, BV-10901, BCX-1777, бевацизумаб, BG00001, бикалутамид, BMS 247550, бортезомиб, бриостатин-1, бусерелин, каласпаргаз пегол-mknl, кальцитриол,

CCI-779, CDB-2914, цефиксим, цетуксимаб, CG0070, циленгитид, клофарабин, комбрестатин, А4 фосфат, CP-675,206, CP-724,714, CpG 7909, куркумин, даратумумаб, децитабин, DENSPM, динутуксимаб, доксеркальциферол, E7070, E7389, эктеинасцидин 743, эфапроксирал, эфлорнитин, ЕКВ-569, элотузумаб, энзастаурин, эрлотиниб, экзисулинид, фенретинид, флавопиридол, флударабин, флутамид, фотемустин, FR901228, G17DT, галиксимаб, гефитиниб, генистеин, глаздегиб, глуфосфамид, GTI-2040, гистрелин, HKI-272, гомохаррингтонин, HSPPC-96, слитый белок hu14.18-интерлейкин-2, HuMax-CD4, илопрост, имиквимод, инфликсимаб, инотузумаб озогамин, интерлейкин-12, IPI-504, ирофульвен, иксабепилон, лапатиниб, леналидомид, лестауртиниб, лейпролид, LMB-9 иммунотоксин, лонафарниб, луниликсимаб, лютеций Lu 177 дотатат, мафосфамид, MB07133, MDX-010, MLN2704, могамулизумаб-кркс, моноклональное антитело 3F8, моноклональное антитело J591, мофетаксин, пасудотокс-tdfk, MS-275, MVA-MUC1-IL2, нилутамид, нирапариб, нитрокамптотетин, нолатрекседа дигидрохлорид, нолвадекс, NS-9, Об-бензилгуанин, облимерсен натрия, ONYX-015, ореговомаб, OSI-774, панитумумаб, параплатин, PD-0325901, пеметрексед, PNY906, пиоглитазон, пирфенидон, пиксантрон, полатузумаб ведотин-piiq, PS-341, PSC 833, PXD101, пиразолоакридин, R115777, RAD001, ранпирназ, аналог ребеккамицина, белок rhuАнгиостатин, rhuMab 2C4, розиглитазон, рубитекан, рукапариб, S-1, S-8184, сатраплатин, SB-, 15992, SGN-0010, SGN-40, сонидегиб, сорафениб, SR31747A, ST1571, SU011248, субероиланилид гидроксамовую кислоту, сурамин, таграксосусп-erzs, талабостат, талампанел, талазопариб, тариквидар, темсиролимус, иммунотоксин TGFa-PE38, талидомид, тималфазин, типифарниб, тирапазамин, TLK286, трабектедин, трифлуридин и типирацил гидрохлорид, триметрексата глюкуронат, TroVax, UCN-1, вальпроевую кислоту, винфлунин, VNP40101M, волоциксимаб, вориностат, VX-680, ZD1839, ZD6474, зилейтон и зосуквидара тригидрохлорид.

В одном варианте осуществления, необязательный терапевтический агент содержит одно из противораковых лекарственных средств или комбинаций противораковых лекарственных средств, перечисленных в Таблице 3.

Таблица 3

Абемациклиб	Абиратерона ацетат	Абраксан (Паклитаксел состав альбумин- стабилизированны х наночастиц,)	ABVD
ABVE	ABVE	ABVE	Акалабрутиниб
АС-Т	Актемра (Тоцилизумаб)	Адцетрис (Брентуксимаб ведотин)	ADE

Адо-трастузумаб эмтансин	Адриамицин (Доксорубицина гидрохлорид)	Афатиниб дималеат	Афинитор (Эверолимус)
Акинзео (Нетупитант и палоносетрон гидрохлорид)	Алдара (Имиквимод)	Альдеслейкин	Алеценза (Алектиниб)
Алектиниб	Алемтузумаб	Алимта (Пеметрексед динатрий)	Аликопа (Копанлисиба гидрохлорид)
Алкеран для инъекций (Мелфалана гидрохлорид)	Алкеран таблетки (Мелфалан)	Алокси (Палоносетрона гидрохлорид)	Алунбриг (Бригатиниб)
Амелуз (Аминолевулиновая кислота)	Амифостин	Аминолевулинова я кислота	Анастрозол
Апалутамид	Апрепитант	Аранесп (Дарбепозтин альфа)	Аредия (Памидроната динатрий)
Аримидекс (Анастрозол)	Аромазин (Экземестан)	Арранон (Неларабин)	Триоксид мышьяка
Арзерра (Офатумумаб)	Аспарагиназа <i>Erwinia chrysanthemii</i>	Атезолизумаб	Авастин (Бевацизумаб)
Авелумаб	Аксикабтаген цилолейцел	Акситиниб	Азацитидин
Азедра (Иобенгуан I 131)	Бавенсио (Авелумаб)	BEACOPP	Белеодак (Белиностат)
Белиностат	Бендамустина гидрохлорид	Бендека (Бендамустина гидрохлорид)	БЕР
Беспонса (Инотузумаб озогамицин)	Бевацизумаб	Бексаротин	Бикалутамид
ВiCNU (Кармустин)	Биметиниб	Блеомицин	Блинатумомаб

Блинцито (Блинатумомаб)	Бортезомиб	Босулиф (Бозутиниб)	Бозутиниб
Брафтови (энкорафениб)	Брентуксимаб ведотин	Бригатиниб	BuMe1
Бусульфан	Бусульфекс (Бусульфан)	Кабазитаксел	Кабометикс (Кабозантиниб-S- малат)
Кабозантиниб-S- малат	CAF	Калквенс (Акалабрутиниб)	Кампат (Алемтузумаб)
Камптозар (Иринотекана гидрохлорид)	Капецитабин	CAPOX	Карак (Фторурацил - местно)
Карбоплатин	КАРБОПЛАТИН- ТАКСОЛ	Карфилзомиб	Кармустин
Кармустин имплантат	Касодекс (Бикалутаид)	CEM	Цемиплимаб-rwlc
Церитиниб	Церубидин (Даунорубицина гидрохлорид)	Церварикс (HPV рекомбинантная бивалентная вакцина)	Цетуксимаб
CEV	Хлорамбуцил	ХЛОРАМБУЦИЛ- ПРЕДНИЗОН	СНОР
Цисплатин	Кладрибин	Клофарабин	Клолар (Клофарабин)
CMF	Кобиметиниб	Кометрик (Кабозантиниб-S- малат)	Копанлисиба гидрохлорид
СОРДАС	Копиктра (Дувелисиб)	СОРР	СОРР
Космеген (Дактиномицин)	Котеллик (Кобиметиниб)	Кризотиниб	СVP
Циклофосфамид	Цирамза (Рамуцирумаб)	Цитарабин	Цитарабин липосома

Цитозар-У (Цитарабин)	Дабрафениб	Дакарбазин	Дакоген (Децитабин)
Дакомитиниб	Дактиномицин	Даратумумаб	Дарбепозтин альфа
Дарзалекс (Даратумумаб)	Дазатиниб	Даунорубицина гидрохлорид	Даунорубицина гидрохлорид и Цитарабин липосома
Децитабин	Дефибротид натрия	Дефителио (Дефибротид натрия)	Дегареликс
Денилейкин дифтитокс	Деносумаб	ДероСут (Цитарабин липосома)	Дексаметазон
Дексразоксана гидрохлорид	Динутуксимаб	Доцетаксел	Доксил (Доксорубицина гидрохлорид липосома)
Доксорубицина гидрохлорид	Доксорубицина гидрохлорид липосома	Дох-SL (Доксорубицина гидрохлорид HYPERLINK " https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/doxorubicin-hydrochloride-liposome " липосома)	Дурвалумаб
Дувелисиб	Эфудекс (фторурацил - местно)	Элигард (Лейпролида ацетат)	Элитек (Расбуриказа)

Элленс (Эпирубицина гидрохлорид)	Элотузумаб	Элоксатин (Оксалиплатин)	Элтромбопаг оламин
Эменд (Апрепитант)	Эмплицити (Элотузумаб)	Эназидиниба мезилат	Энкорафениб
Энзалутамид	Эпирубицина гидрохлорид	ЕРОСН	Эпозтин альфа
Эпоген (Эпозтин альфа)	Эрбитукс (Цетуксимаб)	Эрибулина мезилат	Эриведж (Висмодегиб)
Эрлеада (Апалутамид)	Эрлотиниба гидрохлорид	Эрвиназ (Аспарагиназа Erwinia chrysanthemi)	Этиол (Амифостин)
Этопофос (Этопозид фосфат)	Этопозид	Этопозид фосфат	Эвацет (Доксорубицина гидрохлорид HYPERLINK "https://www.cancer .gov/about- cancer/treatment/dr ugs/doxorubicin- hydrochloride- liposome" липосома)
Эверолимус	Эвиста (Ралоксифена гидрохлорид)	Эвомела (Мелфалана гидрохлорид)	Экземестан
5-FU (Фторурацил для инъекций)	5-FU (Фторурацил - местно)	Фарестон (Торемифен)	Фаридак (панобиностата лактат)
Фаслодекс (Фулвестрант)	ФЕС	Фемара (Летрозол)	Филграстим

Фирмагон (Дегареликс)	Флударабина фосфат	Флуороплекс (Фторурацил - местно)	Фторурацил для инъекций
Фторурацил - местно	Флутамид	FOLFIRI	FOLFIRI - БЕВАЦИЗУМАБ
FOLFIRI- ЦЕТУКСИМАБ	FOLFIRINNOX	FOLFOX	Фолотин (Пралатрексат)
Фостаматиниба динатрий	FU-LV	Фулвестрант	Фусилев (Лейковорин кальция)
Гардасил (HPV рекомбинантная четырёхвалентная вакцина)	Гардасил 9 (HPV рекомбинантная не валентная вакцина)	Газива (Обинутузумаб)	Гефитиниб
Гемцитабина гидрохлорид	ГЕМЦИТАБИН- ЦИСПЛАТИН	ГЕМЦИТАБИН- ОКСАЛИПЛАТИ Н	Гемтузумаб озогамицин
Гемзар (Гемцитабина гидрохлорид)	Гилотриф (Афатиниба дималеат)	Гливек (Иматиниба мезилат)	Глиадел вафля (Кармустин имплантат)
Глюкарпидаза	Гозерелина ацетат	Гранисетрон	Гранисетрона гидрохлорид
Граникс (Филграстим)	Халавен (Эрибулина мезилат)	Гемангеол (Пропранолола гидрохлорид)	Герцептин (Трастузумаб)
HPV двухвалентная вакцина, рекомбинантная	HPV не валентная вакцина, рекомбинантная	HPV четырёхвалентная вакцина, рекомбинантная	Гикамтин (Топотекана гидрохлорид)
Гидреа (Гидроксимочевина)	Гидроксимочевина	Гипер-CVAD	Ибранс (Палбоциклиб)
Ибритумомаб тиуксетан	Ибрутиниб	ICE	Иклюдиг (Понатиниба гидрохлорид)

Идарубицина гидрохлорид	Иделалисиб	Идифа (Эназидениба мезилат)	Ифекс (Ифосфамид)
Ифосфамид	IL-2 (Алдеслейкин)	Иматиниба мезилат	Имбрувика (Ибрутиниб)
Имфинзи (Дурвалумаб)	Имиквимод	Имлигик (Талимоген лахерпарепвек)	Инлита (Акситиниб)
Инотузумаб озогамицин	Интерферон альфа-2b, рекомбинантный	Интерлейкин-2 (Альдеслейкин)	Интрон А (рекомбинантный интерферон альфа-2b)
Иобенгуан I 131	Ипилимумаб	Иресса (Гефитиниб)	Иринотекана гидрохлорид
Иринотекана гидрохлорид липосома	Истодакс (Ромидепсин)	Ивосидениб	Иксабепилон
Иксазомиба цитрат	Иксемпра (Иксабепилон)	Джакафи (Руксолитиниба фосфат)	JEB
Джевтана (Кабазитаксел)	Кадцила (Адо-трастузумаб эмтансин)	Кепиванс (Палифермин)	Кейтруда (Пембролизумаб)
Кискали (рибоциклиб)	Кимрия (Тисагенлеклейсел)	Кипролис (Карфилзониб)	Ланреотида ацетат
Лапатиниба дитозилат	Ларотректиниба сульфат	Лартруво (Оларатумаб)	Леналидомид
Ленватиниба мезилат	Ленвима (Ленватиниба мезилат)	Летрозол	Лейковорин кальций
Лейкеран (Хлорамбуцил)	Лейпролида ацетат	Левулан Керастик (Аминолевулиновая кислота)	Либтайо (Цемиплимаб-rwlc)

ЛироДоx (доксорубицина гидрохлорид липосома)	Ломустин	Лонсурф (трифлуридина и типирацила гидрохлорид)	Лорбрена (Лорлатиниб)
Лорлатиниб	Люмоксити (Моксетумомаб пасудотокс-tdfk)	Лупрон (Лейпролида ацетат)	Лупрон депо (лейпролида ацетат)
Лютатера (Лютеций Lu 177-дотатат)	Лютеций (Lu 177- дотатат)	Линпарза (Олапариб)	Маркибо (винкристина сульфат липосома)
Матулан (Прокарбазина гидрохлорид)	Мехлорэтамина гидрохлорид	Мегестрола ацетат	Мекинист (Траметиниб)
Мектови (Биниметиниб)	Мелфалан	Мелфалана гидрохлорид	Меркаптопурин
Месна	Меснекс (Месна)	Метотрексат	Метилналтрексона бромид
Мидостаурин	Митомицин С	Митоксантрона гидрохлорид	Могамулизумаб- кркс
Моксетумомаб пасудотокс-tdfk	Мозобил (Плериксафор)	Мустарген (Мехлорэтамина гидрохлорид)	MVAC
Милеран (Бусульфан)	Милотарг (Гемтузумаб озогамицин)	Наночастицы Паклитаксела (паклитаксел состав наночастиц, стабилизированны й альбумином)	Навельбин (Винорелбина тартрат)
Нецитумумаб	Неларабин	Нератиниба малеат	Нерлинкс (Нератиниба малеат)
Нетупитант и палоносетрона гидрохлорид	Неуласта (Пегфилграстим)	Неупоген (Филграстим)	Нексавар (Сорафениба тозилат)

Ниландрон (Нилутаамид)	Нилотиниб	Нилутаамид	Нинларо (Иксазомиба цитрат)
Нирапариба тозилат моногидрат	Ниволумаб	Нплат (Ромиплостим)	Обинутузумаб
Одомзо (Сонидегиб)	ОЕРА	Офатумумаб	OFF
Олапариб	Оларатумаб	Омацетаксин мепесукцинат	Онкаспар (Пегаспаргаза)
Ондансетрона гидрохлорид	Онивид (иринотекана гидрохлорид липосома)	Онтак (Денилейкин дифтитокс)	Опдиво (Ниволумаб)
ОРРА	Осимертиниб	Оксалиплатин	Паклитаксел
Паклитаксел, состав наночастиц стабилизированный альбумином	PAD	Палбоциклиб	Палифермин
Палоносетрона гидрохлорид	Палоносетрона гидрохлорид и нетупитант	Памидронат динатрий	Панитумумаб
Панобиностата лактат	Пазопаниба гидрохлорид	PCV	PEB
Пегаспаргаза	Пегфилграстим	Пегинтерферон альфа-2b	ПЭГ-Инtron (Пегинтерферон альфа-2b)
Пембролизумаб	Пеметрексед динатрий	Перьета (Пертузумаб)	Пертузумаб
Плериксафор	Помалидомид	Помалист (Помалидомид)	Понатиниба гидрохлорид
Портрацца (Нецитумумаб)	Потелигео (Могамулизумаб- кркс)	Пралатрексат	Преднизон
Прокарбазина гидрохлорид	Прокрит (Эпозтин альфа)	Пролейкин (Алдеслейкин)	Пролиа (Деносумаб)

Промакта (Элтромбопаг оламин)	Пропранолола гидрохлорид	Провенж (Сипулейцел-Т)	Пуринетол (Меркаптопурин)
Пуриксан (Меркаптопурин)	Радия 223 дихлорид	Ралоксифена гидрохлорид	Рамуцирумаб
Расбуриказа	R-CHOP	R-CVP	Двухвалентная вакцина против рекомбинантного вируса папилломы человека (HPV)
Не валентная вакцина против рекомбинантного вируса папилломы человека (HPV)	Четырехвалентная вакцина против рекомбинантного вируса папилломы человека (HPV)	Рекомбинантный интерферон альфа- 2b	Регорафениб
Релистор (Метилналтрексона бромид)	R-EPOCH	Ретакрит (Эпозтин альфа)	Ревлимид (Леналидомид)
Ревматрекс (Метотрексат)	Рибоциклиб	R-ICE	Ритуксан (Ритуксимаб)
Ритуксан хайцела (Ритуксимаб и гиалуронидаза человека)	Ритуксимаб	Ритуксимаб и гиалуронидаза человека	Ролапитанта гидрохлорид
Ромидеписин	Ромиплостим	Рубидомицин (Даунорубицина гидрохлорид)	Рубрака (Рукапариба камзилат)
Рукапариба камзилат	Руксолитиниба фосфат	Ридапт (Мидостаурин)	Санкузо (Гранисетрон)
Склерозол внутриплевральный аэрозоль (тальк)	Силтуксимаб	Сипулейцел-Т	Соматулин депо (Ланреотида ацетат)
Сонидегиб	Сорафениба тозилат	Спрайцел (Дазатиниб)	СТАНФОРД V

Стерильный порошок талька (тальк)	Стеритальк (тальк)	Стиварга (Регорафениб)	Сунитиниба малат
Сустол (Гранисетрон)	Сутент (Сунитиниба малат)	Силатрон (Пегинтерферон альфа-2b)	Силвант (Силтуксимаб)
Синрибо (Омацетаксина мепесукцинат)	Таблоид (Тиогуанин)	ТАС	Тафинлар (Дабрафениб)
Тагриссо (Осимертиниб)	Тальк	Талимоген лахерпарепвек	Тамоксифена цитрат
Тарабин PFS (Цитарабин)	Тарцева (Эрлотиниба гидрохлорид)	Таргретин (Бексаротен)	Тасигна (Нилотиниб)
Тавалисс (фостаматиниб динатрий)	Таксол (Паклитаксел)	Таксотере (Доцетаксел)	Тецентрик (Атезолизумаб)
Темодар (Темозоломид)	Темозоломид	Темсиролимус	Талидомид
Таломид (Талидомид)	Тиогуанин	Тиотепа	Тибсово (Ивосидениб)
Тисагенлеклейцел	Тоцилизумаб	Толак (Фторурацил-местно)	Топотекана гидрохлорид
Торемифен	Торисел (Темсиролимус)	Тотект (Дексразоксана гидрохлорид)	TRF
Трабектин	Траметиниб	Трастузумаб	Треанда (Бендамустина гидрохлорид)
Трексалл (Метотрексат)	Трифлуридин и типирацила гидрохлорид	Трисенокс (Триоксид мышьяка)	Тикерб (Лопатиниба дитозилат)
Унитуксин (Динутуксимаб)	Уридина триацетат	VAC	Валрубицин

Валстар (Валрубицин)	Вандетаниб	VAMP	Варуби (Ролапитанта гидрохлорид)
Вектибикс (Панитумумаб)	VeIP	Велкейд (Бортезомиб)	Вемурафениб
Венклекста (Венетоклакс)	Венетоклакс	Верзенио (Абемациклиб)	Видаза (Азациитидин)
Винбластина сульфат	Винкристина сульфат	Винкристина сульфат липосома	Винорелбина тарtrat
VIP	Висмодегиб	Вистогард (уридина триацетат)	Витракви (ларотректиниба сульфат)
Визимпро (Дакомитиниб)	Вораксазе (Глюкарпидаза)	Воринонат	Вотриент (пазопаниба гидрохлорид)
Виксеос (даунорубицина гидрохлорид и цитарабин липосома)	Ксалкори (Кризотиниб)	Кселода (Капецитабин)	XELIRI
XELOX	Ксгева (Деносумаб)	Ксофиго (дихлорид радия 223)	Кстанди (Энзалутамид)
Ервой (Ипилимумаб)	Йескарта (Аксикаптагена цилолейцел)	Йонделис (Трабектин)	Залтрап (Зив- Афлиберцепт)
Зарксио (Филграстим)	Зеджула (моногидрат нирапариба тозилата)	Зелбораф (Вемурафениб)	Зевалин (Ибритумомаб тиуксетан)
Зинекард (Дексразоксана гидрохлорид)	Зив-Афлиберцепт	Зофран (ондансетрона гидрохлорид)	Золадекс (гозерелина ацетат)
Золедроновая кислота	Золинза (Воринонат)	Зомета (Золедроновая кислота)	Зиделиг (Иделалисиб)

Зикадия (церитиниб)	Зитига (Абиратерона ацетат)		
---------------------	-----------------------------	--	--

Для получения более подробного описания противоопухолевых агентов и других необязательных терапевтических агентов, специалисты в данной области техники могут обратиться к любому количеству учебных пособий, включая, но не ограничиваясь ими, Physician's Desk Reference и к Goodman and Gilman's "Pharmaceutical Basis of Therapeutics" tenth edition, Eds. Hardman et al., 2002.

В другом варианте осуществления, способы лечения рака, представленные в настоящем документе, включают введение субъекту состава по описанию в сочетании с радиационной терапией и, необязательно, ингибитором иммунной контрольной точки. Способы, представленные в настоящем документе, не ограничиваются типами, количествами или доставкой и системами введения, используемыми для доставки терапевтической дозы радиации пациенту. Например, пациент может получать фотонную радиационную терапию, радиационную терапию пучком частиц, другие виды радиационной терапии и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, радиация доставляется пациенту с использованием линейного ускорителя. В других вариантах осуществления, радиация доставляется с использованием гамма-ножа.

Источник радиации может быть внешним или внутренним по отношению к пациенту. Внешняя радиационная терапия является наиболее распространенной и включает направление пучка высокоэнергетического излучения на участок опухоли через кожу с использованием, например, линейного ускорителя. Хотя луч радиации локализуется в месте опухоли, почти невозможно избежать воздействия на нормальные, здоровые ткани. Однако внешнее облучение обычно хорошо переносится пациентами. Внутренняя радиационная терапия включает имплантацию испускающего излучение источника, такого как шарики, проволоки, гранулы, капсулы, частицы и подобные, внутри тела в месте опухоли или рядом с ним, включая использование систем доставки, которые специально таргетируют раковые клетки (например, с использованием частиц, прикрепленных к лигандам, связывающим раковые клетки). Такие имплантаты можно удалить после лечения, или оставить в теле в неактивном состоянии. Типы внутренней радиационной терапии включают, но не ограничены ими, брахитерапию, интерстициальное облучение, внутрисполостное облучение, радиоиммунотерапию и подобные.

Пациент может дополнительно получать радиосенсибилизаторы (например, метронидазол, мизонидазол, внутриартериальный будр, внутривенный йоддезоксигуанидин (IudR), нитроимидазол, 5-замещенные-4-нитроимидазолы, 2H-изоиндолдионы, [[(2-бромэтил)амино]метил]нитро-1H-имидазол-1-этанол, производные нитроанилина, ДНК-аффинные цитотоксины, селективные к гипоксии, галогенированный ДНК лиганд, оксиды 1,2,4-бензотриазина, производные 2-нитроимидазола, фторсодержащие производные нитроазола, бензамид, никотинамид, акридин-интеркалятор, производное 5-тиотретразола, 3-нитро-1,2,4-триазол, производное 4,5-динитроимидазола, гидроксильные производные

тексафрины, цисплатин, митомицин, тирипазамин, нитромочевину, меркаптопурин, метотрексат, фторурацил, блеомицин, винкристин, карбоплатин, эпирубицин, доксорубицин, циклофосфамид, виндезин, этопозид, паклитаксел, тепло (гипертермию) и подобные), радиопротекторы (например, цистеамин, аминокилдигидрофосфотиоаты, амифостин (WR 2721), IL-1, IL-6 и подобные). Радиосенсибилизаторы усиливают гибель опухолевых клеток. Радиопротекторы защищают здоровые ткани от вредного воздействия радиации.

Пациенту можно назначать любой тип облучения при условии, что доза облучения переносится пациентом без неприемлемых отрицательных побочных эффектов. Подходящие виды радиационной терапии включают, например, ионизирующую (электромагнитную) радиационную терапию (например, рентгеновские лучи или гамма-лучи) или радиационную терапию пучком частиц (например, излучение с высокой линейной энергией). Ионизирующее излучение определяется как излучение, содержащее частицы или фотоны, которые обладают достаточной энергией для осуществления, ионизации, т. е. приобретения или потери электронов (как описано, например, в, US 5,770,581, полностью включенном в настоящий документ посредством ссылки). Врач может, по меньшей мере, частично контролировать действие облучения. В одном варианте осуществления, дозу облучения фракционируют для максимального воздействия на клетки-мишени и снижения токсичности.

В одном варианте осуществления, общая доза облучения, вводимая пациенту, составляет от примерно 0,01 Грей (Гр) до примерно 100 Гр. В другом варианте осуществления, от примерно 10 Гр до примерно 65 Гр (например, примерно 15 Гр, 20 Гр, 25 Гр, 30 Гр, 35 Гр, 40 Гр, 45 Гр, 50 Гр, 55 Гр или 60 Гр) вводят в течение курса лечения. Хотя в некоторых вариантах осуществления полная доза радиации может вводиться в течение одних суток, общая доза в идеале делится и вводится в течение нескольких дней. Желательно, чтобы радиационная терапия проводилась в течение, по меньшей мере, примерно 3 дней, например, по меньшей мере, 5, 7, 10, 14, 17, 21, 25, 28, 32, 35, 38, 42, 46, 52 или 56 дней (примерно 1-8 недель). Соответственно, суточная доза радиации будет составлять приблизительно 1-5 Гр (например, примерно 1 Гр, 1,5 Гр, 1,8 Гр, 2 Гр, 2,5 Гр, 2,8 Гр, 3 Гр, 3,2 Гр, 3,5 Гр, 3,8 Гр, 4 Гр, 4,2 Гр или 4,5 Гр) или 1-2 Гр (например, 1,5-2 Гр). Суточная доза радиации должна быть достаточной, чтобы вызвать разрушение клеток-мишеней. Если растянуть в течение периода, в одном варианте осуществления, облучение проводят не каждый день, тем самым позволяя животному отдохнуть и реализовать эффекты терапии. Например, облучение желательно проводить 5 дней подряд, а не 2 дня, на каждую неделю лечения, тем самым оставляя 2 дня отдыха в неделю. Однако облучение можно проводить 1 день/неделю, 2 дня/неделю, 3 дня/неделю, 4 дня/неделю, 5 дней/неделю, 6 дней/неделю или все 7 дней/неделю, в зависимости от реакции животного и возможных побочных эффектов. Радиационную терапию можно начинать в любое время терапевтического периода. В одном варианте осуществления, облучение начинают на 1 или 2 неделе и вводят в течение оставшейся продолжительности терапевтического

периода. Например, облучение проводят на 1-6 неделе или на 2-6 неделе терапевтического периода, включающего 6 недель для лечения, например, солидной опухоли. Альтернативно, облучение проводят на 1-5 или 2-5 неделе терапевтического периода, составляющего 5 недель. Эти типовые схемы введения радиационной терапии, однако, не предназначены для ограничения способов, представленных в настоящем документе.

VI. Способы получения лиофилизатов по описанию.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении представлен способ получения лиофилизата по описанию, где способ включает:

- (i) приготовление раствора до лиофилизации, содержащего Соединение 1 и воду;
- (ii) охлаждение раствора до лиофилизации до его замораживания или частичного замораживания; и
- (iii) применение вакуума к замороженному или частично замороженному раствору до лиофилизации с получением лиофилизата.

В другом варианте осуществления, раствор до лиофилизации дополнительно содержит этанол. В другом варианте осуществления, раствор до лиофилизации дополнительно содержит трет-бутанол (ТВА).

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении представлен способ получения лиофилизата по описанию, включающий:

- (i) растворение Соединения 1 в смеси трет-бутанола, этанола и воды при температуре от примерно 20°C до примерно 50°C с получением раствора до лиофилизации;
- (ii) охлаждение раствора до лиофилизации до его замораживания или частичного замораживания; и
- (iii) применение вакуума к замороженному или частично замороженному раствору до лиофилизации с получением лиофилизата.

В другом варианте осуществления, Соединение 1 растворяют в смеси трет-бутанола, этанола и воды при температуре от примерно 25°C до примерно 35°C. В другом варианте осуществления, температура составляет от примерно 25°C до примерно 30°C. В другом варианте осуществления, температура составляет примерно 25°C. В другом варианте осуществления, температура составляет примерно 30°C.

В другом варианте осуществления, раствор до лиофилизации дополнительно содержит поливинилпирролидон. В другом варианте осуществления, раствор до лиофилизации дополнительно содержит L-гистидин. В другом варианте осуществления, раствор до лиофилизации дополнительно содержит этанол, трет-бутанол, поливинилпирролидон и L-гистидин.

В другом варианте осуществления, концентрация Соединения 1 в растворе до лиофилизации составляет от примерно 1 мг/мл до примерно 15 мг/мл. В другом варианте осуществления, концентрация Соединения 1 в растворе до лиофилизации составляет примерно 10 мг/мл.

VII. Способы получения фармацевтических композиций.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение представляет способ получения фармацевтической композиции по описанию, включающий растворение, т.е. восстановление лиофилизата по описанию в растворителе.

В другом варианте осуществления, растворитель содержит воду, например, воду для инъекций.

В другом варианте осуществления, растворитель содержит воду и этанол.

В другом варианте осуществления, растворитель содержит от примерно 40% до примерно 60% этанола и от примерно 40% до примерно 60% воды.

В другом варианте осуществления, растворитель содержит от примерно 70% до примерно 90% этанола и от примерно 10% до примерно 30% воды.

В другом варианте осуществления, растворитель содержит от примерно 75% до примерно 85% этанола и от примерно 15% до примерно 25% воды.

В другом варианте осуществления, растворитель содержит примерно 40% этанола и примерно 60% воды. В другом варианте осуществления, растворитель содержит примерно 45% этанола и примерно 55% воды. В другом варианте осуществления, растворитель содержит примерно 55% этанола и примерно 45% воды. В другом варианте осуществления, растворитель содержит примерно 60% этанола и примерно 40% воды. В другом варианте осуществления, растворитель содержит примерно 65% этанола и примерно 35% воды. В другом варианте осуществления, растворитель содержит примерно 70% этанола и примерно 30% воды. В другом варианте осуществления, растворитель содержит примерно 75% этанола и примерно 25% воды. В другом варианте осуществления, растворитель содержит примерно 80% этанола и примерно 20% воды. В другом варианте осуществления, растворитель содержит примерно 85% этанола и примерно 15% воды. В другом варианте осуществления, растворитель содержит примерно 90% этанола и примерно 10% воды.

VIII. Способы получения фармацевтических составов.

В другом варианте осуществления, в описании представлен способ получения фармацевтической композиции по описанию, где способ включает смешивание фармацевтической композиции по описанию с разбавителем. В другом варианте осуществления, разбавителем является физиологический раствор.

IX. Наборы

В другом варианте осуществления, в описании представлен набор, содержащий лиофилизат по описанию, упакованный в виде единичной стандартной дозы во флакон. В другом варианте осуществления, флакон имеет пробку и крышку. В другом варианте осуществления, флакон является стеклянным.

В другом варианте осуществления, в описании представлен набор, содержащий лиофилизат по настоящему изобретению, упакованный в виде единичной стандартной дозы во флакон, для лечения рака у субъекта.

В другом варианте осуществления, набор дополнительно содержит инструкции по восстановлению лиофилизата в растворителе с получением фармацевтической

композиции по описанию.

В другом варианте осуществления, набор дополнительно содержит инструкции по смешиванию фармацевтической композиции по описанию с разбавителем для получения фармацевтического состава по описанию.

В другом варианте осуществления, набор дополнительно содержит инструкции по введению Фармацевтического состава по описанию субъекту.

В другом варианте осуществления, набор дополнительно содержит необязательный терапевтический агент.

В другом варианте осуществления, набор дополнительно содержит устройство, подходящее для введения фармацевтической композиции по описанию субъекту в соответствии с предполагаемым путем введения, например, внутривенно.

Настоящее описание также относится к следующим конкретным вариантам осуществления:

Вариант осуществления 1. Лиофилизат, содержащий (S)-изопропил 2-((S)-2-ацетамидо-3-(1H-индол-3-ил)пропанамидо)-6-диазо-5-оксогексаноат.

Вариант осуществления 2. Лиофилизат по варианту осуществления 1, дополнительно содержащий стабилизирующий агент.

Вариант осуществления 3. Лиофилизат по варианту осуществления 2, где массовое отношение (S)-изопропил 2-((S)-2-ацетамидо-3-(1H-индол-3-ил)пропанамидо)-6-диазо-5-оксогексаноат/стабилизирующий агент составляет от примерно 10 до примерно 0,1.

Вариант осуществления 4. Лиофилизат по варианту осуществления 3, где массовое отношение (S)-изопропил 2-((S)-2-ацетамидо-3-(1H-индол-3-ил)пропанамидо)-6-диазо-5-оксогексаноат/стабилизирующий агент составляет от примерно 5 до примерно 0,5.

Вариант осуществления 5. Лиофилизат по варианту осуществления 4, где массовое отношение (S)-изопропил 2-((S)-2-ацетамидо-3-(1H-индол-3-ил)пропанамидо)-6-диазо-5-оксогексаноат/стабилизирующий агент составляет примерно 1.

Вариант осуществления 6. Лиофилизат по любому из вариантов осуществления 2-5, где стабилизирующим агентом является поливинилпирролидон.

Вариант осуществления 7. Лиофилизат по любому из вариантов осуществления 1-6, дополнительно содержащий буферный агент.

Вариант осуществления 8. Лиофилизат по варианту осуществления 7, где массовое отношение (S)-изопропил 2-((S)-2-ацетамидо-3-(1H-индол-3-ил)пропанамидо)-6-диазо-5-оксогексаноат/буферный агент составляет от примерно 20 до примерно 1.

Вариант осуществления 9. Лиофилизат по варианту осуществления 8, где массовое отношение (S)-изопропил 2-((S)-2-ацетамидо-3-(1H-индол-3-ил)пропанамидо)-6-диазо-5-оксогексаноат/буферный агент составляет от примерно 15 до примерно 5.

Вариант осуществления 10. Лиофилизат по варианту осуществления 9, где массовое отношение (S)-изопропил 2-((S)-2-ацетамидо-3-(1H-индол-3-ил)пропанамидо)-6-диазо-5-оксогексаноат/буферный агент составляет примерно 10.

Вариант осуществления 11. Лиофилизат по любому из вариантов 7-10, где

буферным агентом является L-гистидин.

Вариант осуществления 12. Лиофилизат по варианту осуществления 1, содержащий примерно 63 мг (S)-изопропил 2-((S)-2-ацетамидо-3-(1H-индол-3-ил)пропанамидо)-6-диазо-5-оксогексаноата.

Вариант осуществления 13. Лиофилизат по варианте осуществления 12, дополнительно содержащий примерно 63 мг поливинилпирролидона.

Вариант осуществления 14. Лиофилизат по вариантам осуществления 12 или 13, дополнительно содержащий примерно 6,5 мг L-гистидина.

Вариант осуществления 15. Фармацевтическая композиция, содержащая лиофилизат по любому из вариантов осуществления 1-14, где лиофилизат восстанавливают в растворителе.

Вариант осуществления 16. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 15, где растворитель содержит этанол и воду.

Вариант осуществления 17. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 16, где растворитель содержит от примерно 70% до примерно 90% этанола и от примерно 10% до примерно 30% воды.

Вариант осуществления 18. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 17, где растворитель содержит от примерно 75% до примерно 85% этанола и от примерно 15% до примерно 25% воды.

Вариант осуществления 19. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 18, где растворитель состоит из примерно 80% этанола и примерно 20% воды.

Вариант осуществления 20. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления, 15-19, где концентрация (S)-изопропил 2-((S)-2-ацетамидо-3-(1H-индол-3-ил)пропанамидо)-6-диазо-5-оксогексаноата составляет примерно 15 мг/мл.

Вариант осуществления 21. Фармацевтический состав, содержащий фармацевтическую композицию по любому из вариантов осуществления 15-20 и разбавитель.

Вариант осуществления 22. Фармацевтический состав по варианту осуществления, 20, где разбавитель представляет собой физиологический раствор.

Вариант осуществления 23. Фармацевтический состав по варианту осуществления, 22, где концентрация (S)-изопропил 2-((S)-2-ацетамидо-3-(1H-индол-3-ил)пропанамидо)-6-диазо-5-оксогексаноата составляет примерно 0,3 мг/мл.

Вариант осуществления 24. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтического состава по любому из вариантов осуществления 20-23.

Вариант осуществления 25. Способ по варианту осуществления 24, где фармацевтический состав вводят субъекту внутривенно.

Вариант осуществления 26. Способ по вариантам осуществления 24 или 25, дополнительно включающий введение субъекту необязательного терапевтического

агента.

Вариант осуществления 27. Способ получения лиофилизата по варианту осуществления 1, где способ включает:

- (i) получение раствора до лиофилизации, содержащего (S)-изопропил 2-((S)-2-ацетамидо-3-(1H-индол-3-ил)пропанамидо)-6-диазо-5-оксогексаноат и воду;
- (ii) охлаждение раствора до лиофилизации до тех пор, пока он не замерзнет; и
- (iii) применение вакуума к замороженному раствору до лиофилизации с получением лиофилизата.

Вариант осуществления 28. Способ по варианту осуществления 27, где раствор для лиофилизации дополнительно содержит этанол.

Вариант осуществления 29. Способ по вариантам осуществления 27 или 28, где раствор для лиофилизации дополнительно содержит трет-бутанол.

Вариант осуществления 30. Способ по любому из вариантов осуществления 27-29, где раствор до лиофилизации дополнительно содержит поливинилпирролидон.

Вариант осуществления 31. Способ по любому из вариантов осуществления, 27-30, где раствор для лиофилизации дополнительно содержит L-гистидин.

Вариант осуществления 32. Способ получения фармацевтической композиции по варианту 15, где способ включает растворение лиофилизата в растворителе.

Вариант осуществления 33. Способ по варианту 32, где растворитель включает воду и этанол.

Вариант осуществления 34. Способ получения фармацевтического состава по варианту осуществления 21, где способ включает смешивание фармацевтической композиции с разбавителем.

Вариант осуществления 35. Способ по варианту осуществления 34, где разбавитель представляет собой физиологический раствор.

Вариант осуществления 36. Набор, содержащий лиофилизат по любому из вариантов осуществления 1-13, упакованный в виде единичной стандартной дозы во флаконе.

Вариант осуществления 37. Набор по варианту осуществления 36 для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом.

Вариант осуществления 38. Набор по варианту осуществления 37, дополнительно содержащий инструкции по восстановлению лиофилизата в растворителе с получением фармацевтической композиции.

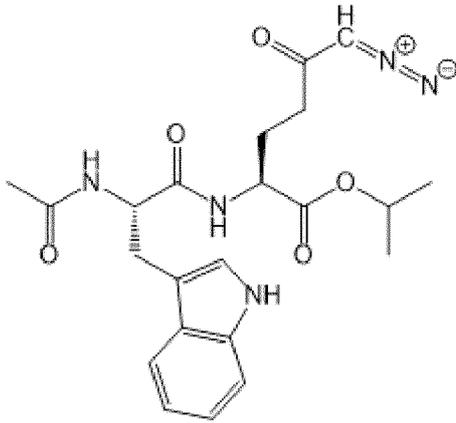
Вариант осуществления 39. Набор по варианту осуществления 38, дополнительно содержащий инструкции по смешиванию фармацевтической композиции с разбавителем для получения фармацевтического состава.

Вариант осуществления 40. Набор по варианту осуществления 38, дополнительно содержащий инструкции по введению фармацевтического состава субъекту.

X. Определения

Термины «(S)-изопропил 2-((S)-2-ацетамидо-3-(1H-индол-3-ил)пропанамидо)-6-

диазо-5-оксогексаноат» и «Соединение 1» относятся к пролекарству 6-диазо-5-оксо-L-норлейцина (DON), имеющего следующую структуру:



Соединение 1 описано в US 10,336,778 B2.

Используемый в настоящем документе термин «лиофилизат» относится к порошку, полученному лиофилизацией.

Используемые в настоящем документе термины «лиофилизация», «лиофилизировать» и «лиофилизированный» относятся к процессу сушки вымораживанием, с помощью которого Соединение 1 замораживают и, пока оно еще находится в замороженном состоянии, воду и другие растворители, если они присутствуют, удаляют сублимацией в вакууме. Соединение 1 может быть лиофилизировано в присутствии других агентов, например стабилизирующих агентов, буферных агентов, для повышения свойства полученного таким образом лиофилизата.

Термины «восстановить», «восстановленный» или «восстановление», используемые в настоящем документе, относятся к растворению лиофилизата в фармацевтически приемлемом растворителе с получением раствора. В одном варианте осуществления, этот раствор разбавляют перед внутривенным введением субъекту.

Термин «растворитель», используемый в настоящем документе, относится к жидкости, например, воде, или смеси жидкостей, например, воды и этанола, подходящей для введения субъекту в составе фармацевтической композиции или состава. В другом варианте осуществления, растворитель содержит комбинацию воды и одного, двух, трех или четырех дополнительных фармацевтически приемлемых смешиваемых с водой растворителей, например, диоксоланов, диметилацетамида, бутиленгликоля, полиэтиленгликоля, глицерина, этанола и подобных, или их комбинации. В другом варианте осуществления, растворитель представляет собой комбинацию воды и одного дополнительного фармацевтически приемлемого смешиваемого с водой растворителя. В другом варианте осуществления, растворитель представляет собой комбинацию воды и этанола. В другом варианте осуществления, растворитель представляет собой комбинацию воды и одного, двух, три или четырех дополнительных фармацевтически приемлемых не смешиваемых с водой растворителей, например, арахисового масла, этилолеата и подобных. В другом варианте осуществления, растворитель содержит от примерно 40% до примерно 60% воды и от примерно 40% до примерно 60%

смешиваемого с водой растворителя, например, этанола. В другом варианте осуществления, растворитель содержит от примерно 10% до примерно 30% воды и от примерно 70% до примерно 90% смешиваемого с водой растворителя, например этанола. В другом варианте осуществления, растворитель содержит от примерно 15% до примерно 25% воды и от примерно 75% до примерно 85% смешиваемого с водой растворителя. В другом варианте осуществления, растворитель состоит в основном из примерно 20% воды и примерно 80% смешиваемого с водой растворителя. В другом варианте осуществления, растворитель состоит по существу примерно на 50% из воды и примерно на 50% из смешиваемого с водой растворителя. В другом варианте осуществления, растворитель состоит примерно из 50% воды и примерно на 50% из смешиваемого с водой растворителя.

Термин «стабилизирующий агент» относится к фармацевтически приемлемому эксципиенту, который защищает Соединение 1 от разложения до, во время или после лиофилизации, например, во время хранения лиофилизата перед введением субъекту. Стабилизирующие агенты могут одновременно действовать как объемобразующие агенты. Типовые не ограничивающие стабилизирующие агенты включают сахарозу, трегалозу, маннит, поливинилпирролидон (PVP), сополимер поливинилпирролидона и винилацетата (PVP-VA), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), пиромеллозу-ацетат-сукцинат (HPMCAS), декстрозу и глицин, и их смеси.

Термин «буферный агент» относится к фармацевтически приемлемому эксципиенту, который помогает поддерживать pH во время лиофилизации и после восстановления полученного лиофилизата. Типовые не ограничивающие буферные агенты включают глицин, L-гистин, фосфат, уксусную кислоту, молочную кислоту, лимонную кислоту и Tris.

Термин «разбавитель», используемый в настоящем документе, относится к жидкости, используемой для разбавления фармацевтической композиции перед введением субъекту. В одном варианте осуществления, разбавителем является физиологический раствор, 5% декстроза, лактированный раствор Рингера или любая другая стерильная жидкость, разработанная чтобы быть совместимой с введением людям путем внутривенной инфузии. В другом варианте осуществления, разбавитель представляет собой физиологический раствор, например, 0,9% раствор хлорида натрия для инъекций, USP.

Используемый в настоящем документе термин «массовое отношение» относится к массе Соединения 1, деленной на массу другого агента, например, стабилизирующего агента или буферного агента, в лиофилизате. Например, массовое отношение Соединение 1/стабилизирующий агент в лиофилизате, содержащем 63 мг Соединения 1 и 63 мг поливинилпирролидона (PVP), составляет 1. Массовое соотношение соединение 1/буферный агент в лиофилизате, содержащем 63 мг Соединения 1, 63 мг поливинилпирролидона (PVP) и 6,5 мг L-гистидина, составляет 9,7.

Термины «периодическое введение дозы», «периодическая схема дозирования» и

аналогичные термины, используемые в настоящем описании, относятся к не непрерывному введению фармацевтического состава по описанию субъекту. Схемы периодического введения дозы, применимые в настоящем изобретении, охватывают любую не непрерывную схему введения, которая обеспечивает субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективное количество фармацевтического состава по описанию. В периодических схемах дозирования могут использоваться эквивалентные, более низкие или более высокие дозы фармацевтического состава по описанию, чем в схемах непрерывного дозирования. Преимущества периодического введения дозы включают, но не ограничены этим, повышенную безопасность, пониженную токсичность, например, меньшую потерю веса, повышенное воздействие, повышенную эффективность и/или повышенную комплаентность у субъекта. Эти преимущества могут быть реализованы, когда фармацевтический состав по описанию вводят в качестве единственного агента, или при введении в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами, например, ингибитором иммунной контрольной точки.

В одном варианте осуществления, фармацевтический состав по описанию вводят субъекту в соответствии с периодической схемой дозирования для лечения рака. В другом варианте осуществления, периодическая схема дозирования увеличивает терапевтический индекс фармацевтического состава по описанию. Терапевтический индекс представляет собой сравнение количества фармацевтического состава по описанию, которое вызывает терапевтический эффект, например, уменьшение массы опухоли, увеличение времени до прогрессирования опухоли и/или увеличение времени выживания субъекта, с количеством, вызывающим токсичность, например, потерю массы тела.

В одном варианте осуществления, фармацевтический состав по описанию вводят субъекту через день.

В другом варианте осуществления, фармацевтический состав по описанию вводят субъекту один раз в неделю.

В другом варианте осуществления, фармацевтический состав по описанию вводят субъекту два раза в неделю в последовательные дни, например, в понедельник и вторник.

В другом варианте осуществления, фармацевтический состав по описанию вводят субъекту два раза в неделю в не последовательные дни, например, в понедельник и среду.

В другом варианте осуществления, фармацевтический состав по описанию вводят субъекту три раза в неделю в последовательные дни, например, в понедельник, вторник и среду.

В другом варианте осуществления, фармацевтический состав по описанию вводят субъекту три раза в неделю в не последовательные дни, например, в понедельник, среду и пятницу.

«Параллельное введение», «введение в комбинации», «одновременное введение» и подобные фразы означают, что два или несколько агентов вводят одновременно субъекту, которого лечат. Под «параллельным» подразумевается, что каждый агент вводится либо одновременно, либо последовательно в любом порядке в разные моменты времени.

Однако, если они не вводятся одновременно, это означает, что они вводятся индивидууму в последовательности и достаточно близко во времени, чтобы обеспечить желаемый терапевтический эффект, и могут действовать согласованно. Например, фармацевтический состав по описанию можно вводить субъекту в одно и то же время или последовательно в любом порядке в разные моменты времени в качестве необязательного терапевтического агента. Фармацевтический состав по описанию и необязательный терапевтический агент можно вводить отдельно, в любой подходящей форме и любым подходящим путем, например, путем ВВ инъекции, соответственно. Когда фармацевтический состав по описанию и необязательный терапевтический агент не вводят одновременно, подразумевается, что их можно вводить в любом порядке субъекту, нуждающемуся в этом. Например, фармацевтический состав по описанию можно вводить 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 или более до), одновременно с 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 или более после) необязательного терапевтического агента.

Термины «а» и «ап» относятся к одному или более чем одному.

Термин «примерно», используемый в настоящем документе, включает указанное число $\pm 10\%$. Таким образом, «примерно 10» означает от 9 до 11.

ПРИМЕР 1

Получение лиофилизата, содержащего Соединение 1 в стандартной дозированной форме.

1. Растворение с получением раствора до лиофилизации:

Раствор до лиофилизации № 1: сначала отвешивают 189 г Соединения 1 (чистота $\geq 97\%$). Во-вторых, в воде растворяют 189 г поливинилпирролидона (PVP) (BASF Kollidon 12PF) и 19,5 г L-гистидина, и раствор титруют до pH 6,7 с 20,9 мл 1 N HCl. В-третьих, водный раствор PVP и L-гистидина смешивают с 3444 г трет-бутанола и 994,1 г этанола. В-четвертых, предварительно взвешенное соединение 1 растворяют с получением раствора для лиофилизации. Растворение Соединения 1 происходит при комнатной температуре и может занять несколько часов.

Раствор до лиофилизации № 2: Сначала отвешивают 126 г Соединения 1 (чистота $\geq 97\%$). Во-вторых, в воде растворяют 189 г поливинилпирролидона (PVP) (BASF Kollidon 12PF) и 19,5 г L-гистидина, и раствор титруют до pH 6,7 с 20,9 мл 1 N HCl. В-третьих, водный раствор PVP и L-гистидина смешивают с 3440 г трет-бутанола и 994 г этанола. В-четвертых, предварительно взвешенное соединение 1 растворяют с получением раствора до лиофилизации, и объем раствора доводят до 12,6 л. Растворение Соединения 1 происходит при 30°C и может занять несколько часов.

2. Стерильная фильтрация: Раствор до лиофилизации стерильно фильтруют, например, с использованием капсульного фильтра Millipore Durapore 0,22 микрона.

3. Заполнение: Стерильный раствор переносят в изолятор с перчаточным боксом

для наполнения флаконов и частичной вставки пробок.

4. Перенос: Заполненные флаконы переносят в лиофилизатор, сохраняя при этом асептическую среду частично закрытого флакона. Пробки флаконов автоматически закрывают, и закрытые пробками флаконы переносят в изолятор для укупорки.

5. Замораживание/сушка:

Программа №1: Начальная температура полки равна комнатной температуре. Температура полки снижается до -40°C со скоростью $2,5^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ (примерно 25 мин). Когда температура полки достигает -40°C , температуру выдерживают в течение 100 мин. Когда температура продукта достигает -35°C , температуру выдерживают в течение 30 мин. Процесс замораживания занимает примерно 4,5 ч. Замороженный раствор до лиофилизации сушат под вакуумом. Замораживание/сушку осуществляют по следующей программе.

Стадия	Время программы (ч)	Температура полки ($^{\circ}\text{C}$)	Вакуум (мТорр)
Замораживание	0-4,5 ч	КТ $\rightarrow -40^{\circ}\text{C}$	Внешнее давление
-40°C Удержание	4,5-49 ч	-40°C	45
Линейное изменение до 0°C	49-54 ч	Линейное изменение до 0°C	45
0°C Удержание	54-66 ч	0°C	45
Линейное изменение до 25°C	66-67 ч	Линейное изменение до 25°C	45
25°C Удержание	67-95 ч	25°C	45

Программа № 2: Начальная температура полки равна комнатной температуре. Температура полки снижается до -40°C и давление падает до 45 мТорр. Это состояние сохраняют в течение 44,5 ч. Затем температуру полки линейно изменяют до 0°C в течение 5 ч и выдерживают при этой температуре в течение 12 ч. Затем температуру полки линейно изменяют до 35°C в течение 1 ч и выдерживают при этой температуре в течение 28 ч. Температуру полки постепенно снижают обратно до комнатной температуры в течение 1 ч перед уравниванием азота, и затем вставляют пробки. Замораживание/сушку осуществляют по следующей программе.

Стадия	Время программы (ч)	Время стадии (ч)	Температура полки ($^{\circ}\text{C}$)	Вакуум (мТорр)
Замораживание	0-6,5	6,5	-40°C	Внешнее давление
-40°C Удержание	6,5-51 ч	44,5	-40°C	45
Линейное изменение до 0°C	51-56 ч	5	Линейное изменение до	45

			0°C	
0°C Удержание	56-68 ч	12	0°C	45
Линейное изменение до 35°C	68-69 ч	1	Линейное изменение до 35°C	45
35°C Удержание	69-97 ч	28	35°C	45
Линейное изменение до КТ и заполнение азотом	97-98 ч	1	Линейное изменение до КТ и заполнение азотом	Окружающее давление после заполнения азотом

Химическая чистота Соединения 1 в полученном таким образом лиофилизате больше или равна 97%.

ПРИМЕР 2

Испытания восстановления

Восстановление лиофилизатов, содержащих 15 мг/мл Соединения 1 и различные наполнители (L1-L9) с различными растворителями, суммировано в таблицах 4 и 5.

Таблица 4

Растворитель	L1 15 мг/мл PVP	L2 15 мг/мл PVP; 15 мг/мл сахарозы	L3 15 мг/мл PVP; 5 мг/мл сахарозы	L4 15 мг/мл сахарозы	L5 30 мг/мл сахарозы	L6 Без наполн и телей
Этанол	Мгновенная очистка в 2 мл					Более 1 мин в 2 мл
50% этанол/50% ПЭГ 400	30 переворотов для прозрачности в 2 мл		30 переворотов для прозрачности в 4 мл			Более 1 мин в 4 мл
45% этанол/45% ПЭГ 400/10%	30 переворотов для	30 переворотов для	30 переворотов для	60 переворотов для	Более 1 мин в 4 мл	Более 1 мин в 4 мл

вода для инъекций	прозрачности в 2 мл	прозрачности в 2 мл	прозрачности в 2 мл	прозрачности в 2 мл		
50% этанол/50% пропиленгликоль	30 переворотов для прозрачности в 2 мл		30 переворотов для прозрачности в 2 мл			Более 1 мин в 4 мл
45% этанол/45% пропиленгликоль/ 10% вода для инъекций	Более 1 мин в 4 мл	Более 1 мин в 4 мл	Более 1 мин в 4 мл	60 переворотов не прозрачный в 2 мл, прозрачный в 4 мл	Более 1 мин в 4 мл	Более 1 мин в 4 мл
10% этанол/67,5% пропиленгликоль/ 22,5% вода для инъекций	Более 1 мин в 4 мл	Более 1 мин в 4 мл	Более 1 мин в 4 мл	Более 1 мин в 4 мл		Более 1 мин в 4 мл
90% этанол/10% вода для инъекций				Прозрачный в 4 мл, но не в 2 мл	Не прозрачный в 4 мл	
80% этанол/20% вода для инъекций				60 переворотов для прозрачности в 2 мл	30 переворотов для прозрачности в 2 мл	
95% этанол/5% вода для инъекций				Прозрачный в 4 мл 60 переворот	Не прозрачный в 4 мл	

				ов, но не в 2 мл		
--	--	--	--	---------------------	--	--

Таблица 5

Растворитель	L1 15 мг/мл PVP	L7 7,5 мг/мл PVP	L5 30 мг/мл сахарозы	L4 15 мг/мл сахарозы	L8 7,5 мг/мл PVP; 5 мг/мл сахарозы	L9 7,5 мг/мл PVP; 5 мг/мл маннита
10% этанол/67,5% пропилен гликоль	60 переворот ов в 2 мл	120 переворот ов непрозрач ный в 4 мл (большое количество дебриса)	90 переворот ов в 2 мл	120 инверсии прозрачны й в 2 мл	120 переворо тов непрозра чный в 2 мл (наблюда ется дебрис)	120 переворо тов непрозра чный в 4 мл (большие куски)
15% этанол/67,5% пропиленгли коль с водой для инъекций в качестве остатка	120 переворот ов в 2 мл	120 переворот ов непрозрач ный в 4 мл (дебрис)	60 переворот ов в 2 мл	90 переворот ов в 2 мл	120 переворо тов непрозра чный в 2 мл (дебрис)	120 переворо тов непрозра чный в 4 мл (большие куски)
10% этанол/37,5% пропиленгли коль/30% ПЭГ 400 с водой для инъекций в качестве остатка	120 переворот ов непрозрач ный в 2 мл	120 переворот ов непрозрач ный в 4 мл (куски)	120 переворот ов почти прозрачн ый в 2 мл (очень незначите льный дебрис)	120 переворот ов в 2 мл	Н/Д	120 переворо тов непрозра чный в 4 мл (большие куски)

15% этанол/37,5% пропиленгли коль/30% ПЭГ 400 с водой для инъекций в качестве остатка	90 переворо тов в 2 мл	120 переворо тов непрозра чный в 2 мл (дебрис)	120 переворо тов прозрач ный в 2 мл (очень незначите льный дебрис)	120 переворо тов непрозра чный в 2 мл (дебрис)	90 переворо тов почти прозрач ный в 2 мл (очень незначит ельный дебрис)	120 переворо тов непрозра чный в 4 мл (большие куски)
50% этанол/50% ПЭГ 400	20 переворо тов прозрач ный в 2 мл	30 переворо тов в 2 мл	90 переворо тов прозрач ный в 2 мл (становитс я мутным через 1 час)	90 переворо тов прозрачны й в 2 мл (осаждени е наблюдает ся в течение ночи)	30 переворо тов в 2 мл	120 переворо тов непрозра чный в 4 мл (мутност ь и дебрис)
80% этанол/20% вода для инъекций	20 переворо тов прозрач ный в 2 мл	20 переворо тов прозрач ный в 2 мл	30 переворо тов в 2 мл	60 переворо тов в 2 мл	20 переворо тов прозрач ный в 2 мл	120 переворо тов в 2 мл
50% этанол/50% пропиленгли коль	20 переворо тов прозрач ный в 2 мл	60 переворо тов в 2 мл	30 переворо тов в 4 мл	120 переворо тов в 2 мл	60 переворо тов в 2 мл	120 переворо тов непрозра чный в 4 мл (мутност ь и дебрис)

ПРИМЕР 3

Компаундирование, лиофилизация, восстановление и разбавление

Количества Соединения 1, PVP, гистидина, этанола, трет-бутанола и других ингредиентов для приготовления лиофилизата Соединения 1 представлены в Таблице 6.

Таблица 6

Ингредиент	Концентрация (г/л)	Количество
Соединение 1 (г)	10,0	0,0420
PVP (г)	15,0	0,0630
Гистидин (г)	1,55	0,0065
Этанол (г)	78,9	0,331
Этанол (L) (d=0,789)		0,000420
трет-Бутанол (г)	273,0	1,147
трет-Бутанол (L) (d=0,780)		0,00147
QS до (с водой для инъекций) (г)		3,95
QS до (с водой для инъекций) (L)		0,0042
1 М HCl (титруют до pH 6,6-6,8) (мл)		0,0070

Процедура приготовления фармацевтического состава по описанию для введения субъекту следующая:

1. Растворение компонентов лекарственного продукта для получения раствора до лиофилизации:

Сначала, PVP и гистидин растворяют в 90% требуемой воды для инъекций (WFI) при комнатной температуре, и этот раствор титруют до целевого pH от 6,6 до 6,8 1 М раствором HCl.

Во-вторых, водный раствор, содержащий PVP и гистидин, смешивают с теплым трет-бутанолом и этанолом.

В-третьих, Соединение 1 растворяют в растворе при 30°C. После растворения раствор охлаждают до комнатной температуры (20-22°C).

В-четвертых, раствор QS доводили до целевой массы водой для инъекций при комнатной температуре, чтобы получить «раствор Соединения 1», имеющий концентрацию Соединения 1 примерно 10 мг/мл.

2. Стерильная фильтрация:

Раствор Соединения 1 подвергают стерильной фильтрации с использованием резервных капсульных фильтров Millipore Durapore 0,22 микрона для заполнения во флакон. Площади фильтров следующие:

Фильтр	Millipak 20	Millipak 100	Millipak 200
Площадь фильтра (см ²)	100	500	1000
Объем (л)	2,5	12,5	25
Объем/площадь (л/см ²)	0,0250	0,0250	0,0250

3. Лиофилизация:

Цикл лиофилизации состоит из 4 стадий: удаление этанола при -40°C , первичная сушка при 0°C , вторичная сушка при 35°C и возвращение флаконов к комнатной температуре, как описано в ПРИМЕРЕ 1, программа 2. Лиоцикл составляет приблизительно 98 часов полностью.

По завершении сушки, вакуум нейтрализуют стерильным отфильтрованным азотом с получением лиофилизата, содержащего Соединение 1.

4. Восстановление для получения фармацевтической композиции.

Процедура восстановления во флаконе следующая:

Во-первых, к лиофилизату, содержащему Соединение 1, добавляют 2,1 мл этанола, и флакон перемешивают в течение, по меньшей мере, 30 секунд для растворения лекарственного продукта.

Во-вторых, добавляют 2,1 мл воды для инъекций и перемешивают флакон в течение, по меньшей мере, 30 секунд с получением фармацевтической композиции, содержащей соединение 1. В этом примере, конечная концентрация Соединения 1 составляет 10 мг/мл.

5. Разбавление для получения фармацевтического состава.

Процедура разбавления следующая.

Во-первых, дозу (мг) Соединения 1 для субъекта рассчитывают на основе площади поверхности тела субъекта с использованием уравнения Мостеллера и назначенного уровня дозы. Конечная концентрация фармацевтического состава составляет 0,012-0,24 мг/мл Соединения 1 в конечном объеме 500 мл. Для субъектов, которым назначены дозы $\leq 3,3 \text{ мг/м}^2$ и с $\text{BSA} \leq 1,82 \text{ м}^2$, используют конечный объем для введения 250 мл, чтобы обеспечить поддержание концентрации Соединения 1 в диапазоне 0,012-0,24 мг/мл.

Во-вторых, определяют объем (мл) фармацевтической композиции, необходимый для приготовления дозы для субъекта.

В-третьих, необходимый объем 0,9% хлорида натрия или другого подходящего разбавителя определяют путем вычитания необходимого объема фармацевтической композиции из 500 мл (или 250 мл для доз $\leq 3,3 \text{ мг/м}^2$ и с $\text{BSA} \leq 1,82 \text{ м}^2$).

В-четвертых, объем разбавленного раствора, определенный выше, вводят в стерильный полиолефиновый (не-DEHP и не-PVC) или другой подходящий инфузионный контейнер (емкостью 500 мл).

В-пятых, объем фармацевтической композиции, определенный выше, вводят в инфузионный контейнер, чтобы получить фармацевтический состав для внутривенного введения субъекту.

ПРИМЕР 4

Свойства фармацевтического состава

Исследование № 1

Чистоту и концентрацию Соединения 1, измеренную ВЭЖХ, определяют в течение 24-часового периода испытаний, в то время как лекарственный продукт находится в

разбавленном состоянии в физиологическом растворе в клинических контейнерах из поливинилхлорида (PVC) в диапазоне концентраций в 500 мл пакетах. Параметры исследования следующие:

Доза Соединения 1: 6 мг и 150 мг в 500 мл.

Диапазон концентраций: 0,012-0,3 мг/мл Соединения 1.

Размер контейнера: 500 мл

Разбавитель: 0,9% физиологический раствор, USP

Временные точки стабильности: 0, 4, 8, 24 часа

Условия хранения: комнатная температура (15-25°C)

Состав контейнера: поливинилхлорид

Условия освещения: окружающий свет или янтарное покрытие пакетов для ВВ вливаний для ограничения воздействия УФ

Восстановление: 80% (об./об.) этанола для восстановления лиофилизата с последующим разбавлением в физиологическом растворе. После разбавления все разбавленные образцы остаются прозрачными в течение 24 часов.

Результаты анализа показали отсутствие существенной потери при восстановлении в течение 8 часов при естественном освещении и до 24 часов с янтарным покрытием, защищающим контейнер от света.

Тестирование примесей показало большее количество примесей при естественном освещении с увеличением количества примесей, наблюдаемым в ходе эксперимента (0-24 часа). Данные ВЭЖХ показали, что материалы экстрагируются из PVC контейнера, что наиболее заметно при более низких концентрациях. Увеличение примесей наблюдается по сравнению с тестированием физиологического раствора и этанольных контрольных носителей.

В целом химические и физические испытания показывают, что Соединение 1 стабильно при комнатной температуре в течение до 8 часов при обычном освещении и до 24 часов при использовании футляра с янтарным покрытием, защищенного от света, в диапазоне концентраций 0,012-0,3 мг/мл при разбавлении физиологическим раствором в PVC контейнерах.

Исследование № 2

Чистоту и концентрацию Соединения 1, по данным ВЭЖХ, определяют в течение 5-часового периода испытаний, в то время как лекарственный продукт выдерживают в поливинилхлоридных (PVC) и не-PVC, не-DEHP (полиолефиновых) клинических контейнерах в диапазоне концентраций в 500 мл контейнерах. Смешанные контейнеры поставляют вместе с инфузионным набором Alaris путем удерживания пакета для инфузий с разведенным тестируемым веществом в течение 4 часов перед 1-часовой инфузией для оценки стабильности при использовании в течение 5 часов, чтобы имитировать клиническую практику. Параметры исследования следующие:

Доза Соединения 1: 6 мг и 150 мг в 500 мл.

Диапазон концентраций: 0,012-0,3 мг/мл Соединения 1.

Размер контейнера: 500 мл

Разбавитель: 0,9% физиологический раствор, USP

Временные точки стабильности: 0 часов, 4 часа (до инфузии), 5 часов (после 1-часовой инфузии).

Условия хранения: комнатная температура (15-25°C)

Состав контейнера: поливинилхлорид и не-PVC, не-DEHP (полиолефин)

Условия освещения: окружающий свет или янтарное покрытие пакетов для ВВ вливаний для ограничения воздействия УФ.

Восстановление: 80% (об./об.) этанол для восстановления лиофилизата с последующим разбавлением в физиологическом растворе. После разбавления все разбавленные образцы остаются прозрачными в течение 5 часов.

Результаты анализов демонстрируют отсутствие существенной потери при восстановлении в течение 4-часовой выдержки и 1-часовой инфузии с и без чехла с янтарным покрытием, защищающего контейнер от света, независимо от состава контейнера.

Тестирование примеси показало большее количество примесей при окружающем освещении, при этом увеличение количества примесей наблюдалось в ходе эксперимента (4 часа и 1 час после инфузии по сравнению с исходным уровнем).

Согласно исследованию № 1, считается, что материалы, извлеченные из контейнеров из PVC (экстрагируемые вещества), могут быть очевидны, что продемонстрировано увеличением концентрации определенных примесей с течением времени, что наблюдалось только для исследований с 0,012 мг/мл Соединения 1 (более низкая концентрация). Такое не наблюдается в полиолефиновых контейнерах.

В целом химические и физические испытания показывают, что соединение 1 является стабильным при комнатной температуре до 4 часов с последующей инфузией в течение 1 часа с использованием покрытого янтарем чехла, защищенного от света, в полиолефиновых контейнерах с трубками с низкой сорбцией в диапазоне концентраций 0,012-0,3 мг/мл при разведении в физиологическом растворе.

Исследование № 3

Чистоту и концентрацию Соединения 1, по данным ВЭЖХ, определяют в течение 5-часового периода испытаний, в то время как лекарственный продукт хранят в не-DEHP (полиолефин) клинических контейнерах в диапазоне концентраций в 500 мл контейнерах. Смешанные контейнеры поставляют вместе с инфузионным набором Alaris путем удерживания пакета для инфузий с разведенным тестируемым веществом в течение 4 часов перед 1-часовой инфузией для оценки стабильности при использовании в течение 5 часов, чтобы имитировать клиническую практику. Параметры исследования следующие:

Доза Соединения 1: 6 мг и 120 мг в 500 мл.

Диапазон концентраций: 0,012-0,24 мг/мл Соединения 1.

Размер контейнера: 500 мл

Разбавитель: 0,9% физиологический раствор, USP

Временные точки стабильности: 0 часов, 4 часа (до инфузии), 5 часов (после 1-часовой инфузии).

Условия хранения: комнатная температура (15-25°C)

Состав контейнера: не-DEHP (полиолефин)

Условия освещения: янтарное покрытие пакетов для ВВ вливаний для ограничения воздействия УФ.

Восстановление: 50% (об./об.) этанол для восстановления лиофилизата с последующим разбавлением в физиологическом растворе. После разбавления все разбавленные образцы остаются прозрачными в течение 5 часов.

Результаты анализов демонстрируют отсутствие существенной потери при восстановлении в течение 4-часовой выдержки и 1-часовой инфузии как с PVC, так и с наборами инфузионных трубок с низкой сорбцией.

Тестирование примесей показало отсутствие примесей в любой момент времени во всех экспериментах.

В целом химические и физические испытания показывают, что соединение 1 стабильно при комнатной температуре до 4 часов с последующей инфузией в течение 1 часа с использованием покрытого янтарем чехла, защищенного от света, в полиолефиновых контейнерах с трубками из PVC или с низкой сорбцией при диапазоне концентраций 0,012-0,24 мг/мл при разведении в физиологическом растворе.

ПРИМЕР 5

Оптимизация процесса

Проводят эксперименты по изучению приготовления и хранения растворов до лиофилизации, содержащих Соединение 1.

Флаконы с приготовленными стерильными отфильтрованными растворами до лиофилизации выдерживают при 17°C, 20°C, 22°C и 25°C. Во флаконах, выдерживаемых при 17°C при концентрации 15 мг/мл (эксперимент № 4), осадок едва заметен через 1 ч и отчетливо виден через 2 ч. Ни один из других растворов до лиофилизации не показал выпадение осадка при более высокой температуре или более низкой концентрации через 24 ч. Суммарные результаты эксперимента представлены в таблице 7.

Таблица 7

Номер и условия эксперимента	Процедура	Результат
1. Приготовление эксципиентов при 17°C без какого-либо Соединения 1 (т.е. раствор плацебо).	<ul style="list-style-type: none"> • Растворяют PVP и гистидин при 17°C и титруют до pH 6,7. • Добавляют этанол при 17°C и трет-бутанол при 30°C. • Охлаждают смесь до 17°C и следят за выпадением осадка. 	<ul style="list-style-type: none"> • Никакого выпадения осадка или затруднений при приготовлении не наблюдается • 40°C предлагается как оптимальная температура для нагревания трет-бутанола

<p>2. Приготовление эксципиентов и Соединения 1 (15 мг/мл) при 25°C с использованием одного сосуда.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Растворяют PVP и гистидин при 25°C и титруют до pH 6,7. • Добавляют этанол при 25°C и трет-бутанол при 40°C. • Доводят смесь до 25°C и растворяют соединение 1 в концентрации 15 мг/мл. 	<ul style="list-style-type: none"> • Время растворения: >6,5 ч (по оценкам 9,5 ч)
<p>3. Приготовление эксципиентов и Соединения 1 (15 мг/мл) в двух сосудах (отдельных водных и органических)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Растворяют PVP и гистидин при 25°C и титруют до pH 6,7. • Пытаются растворить соединение 1 в этаноле и трет-бутаноле при 25°C. Проводят стадии до 30°C и 35°C, если соединение 1 не растворяется при более низкой температуре. • Смешивают водную и органическую части и дожидаются полного растворения. Температуру смеси поддерживают такой, какой была температура органической фазы в момент добавления. 	<ul style="list-style-type: none"> • Никаких преимуществ органического растворения; значительная часть Соединения 1 остается твердой даже при 35°C. • Время растворения сократилось до 1,25 ч, но это было отмечается в первую очередь из-за температуры во время объединения водного и органического растворов, а не из-за использования растворения органического вещества первым. • Время растворения: 1,25 ч.
<p>4. Приготовление эксципиентов и Соединения 1 (15 мг/мл) при 30°C с использованием одного сосуда.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Растворяют PVP и гистидин при 25°C и титруют до pH 6,7. • Добавляют этанол при 25°C и трет-бутанол при 40°C. • Доводят смесь до 30°C и растворяют соединение 1 в концентрации 15 мг/мл. • Стерильный фильтр и выдержка при 17°C, 20°C, 22°C и 25°C. 	<ul style="list-style-type: none"> • Время растворения: 5 часов • Осаждение после фильтрации не наблюдается для продукта, выдержанного при 20°C, 22°C или 25°C. Осаждение наблюдается во флаконе, выдерживаемом при 17°C через 1 час.

<p>5. Приготовление эксципиентов и Соединения 1 (12,5 мг/мл) при 30°C с использованием одного сосуда.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Растворяют PVP и гистидин при 25°C и титруют до pH 6,7. • Добавляют этанол при 25°C и трет-бутанол при 40°C. • Доводят смесь до 30°C и растворяют соединение 1 в концентрации 12,5 мг/мл. • Стерильный фильтр и выдержка при 17°C, 20°C, 22°C и 25°C. 	<ul style="list-style-type: none"> • Время растворения: 3,66 часа • После фильтрации во флаконах, хранящихся при 17°C, 20°C, 22°C или 25°C в течение 24 часов, осаждение не наблюдается.
<p>6. Приготовление эксципиентов и Соединения 1 (10 мг/мл) при 30°C с использованием одного сосуда.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Растворяют PVP и гистидин при 25°C и титруют до pH 6,7. • Добавляют этанол при 25°C и трет-бутанол при 40°C. • Доводят смесь до 30°C и растворяют соединение 1 в концентрации 10 мг/мл. • Стерильный фильтр и выдержка при 17°C, 20°C, 22°C и 25°C. 	<ul style="list-style-type: none"> • Время растворения: 1,75 ч. • После фильтрации во флаконах, хранящихся при 17°C, 20°C, 22°C или 25°C в течение 24 часов, осаждение не наблюдается.

На основании этих данных для Соединения 1 была выбирают концентрацию 10 мг/мл. Критические параметры процесса представлены в таблице 8.

Таблица 8

Стадия процесса*	Параметры и уставки процесса (для 10 мг/мл)	Комментарии
<p>1. Получают эксципиенты и добавляют трет-бутанол и этанол.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Температура трет-бутанола: 40°C • Температура раствора при приготовлении: комнатная температура (>17°C) или выше. 	<ul style="list-style-type: none"> • Приготовление эксципиентов проводят при 17°C. • Важно сжижать трет-бутанол. Для сжижения рекомендуется температура 40°C. После добавления трет-бутанола в сосуд, 17°C достаточно для поддержания рабочего раствора.

2. Добавляют соединение 1 и растворяют	<ul style="list-style-type: none"> • Температура раствора и время смешивания: 30°C (1,75 ч) или 25°C (если 30°C является технической проблемой для технологического оборудования). 	<ul style="list-style-type: none"> • Полное смешивание должно быть подтверждено визуально. • Смешивание с высоким сдвигом не требуется, но частицы лекарственного вещества должны быть перемешаны в достаточной степени, чтобы поддерживать однородность суспензии до тех пор, пока не произойдет растворение.
3. Стерильный фильтр	<ul style="list-style-type: none"> • Температура фильтрации: $\geq 17^\circ\text{C}$ 	<ul style="list-style-type: none"> • При 17°C осаждение происходит в течение 1 ч при концентрации 15 мг/мл. 12,5 мг/мл и 10 мг/мл не дают выпадение осадка при этой температуре в течение 24 ч.
4. Выдержка перед наполнением	<ul style="list-style-type: none"> • Температура фильтрации: $\geq 17^\circ\text{C}$ 	
5. Помещают флаконы в лиофилизатор	<ul style="list-style-type: none"> • Температура загрузки лиофилизации: 20°C 	<ul style="list-style-type: none"> • Температура 20°C гарантирует отсутствие выпадения в осадок.

Следует понимать, что вышеописанные варианты осуществления и примеры не предназначены для ограничения в каком-либо отношении объема описания, и что формула изобретения, представленная в настоящем документе, предназначена для охвата всех вариантов осуществления, и примеров, независимо от того, представлены они в настоящем документе явно или нет.

Все патенты и публикации, цитируемые в настоящем документе, полностью включены посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лиофилизат, содержащий (S)-изопропил 2-((S)-2-ацетамидо-3-(1H-индол-3-ил)пропанамидо)-6-диазо-5-оксогексаноат.
2. Лиофилизат по п.1, дополнительно содержащий стабилизирующий агент.
3. Лиофилизат по п.2, отличающийся тем, что массовое отношение (S)-изопропил 2-((S)-2-ацетамидо-3-(1H-индол-3-ил)пропанамидо)-6-диазо-5-оксогексаноат/стабилизирующий агент составляет от примерно 10 до примерно 0,1.
4. Лиофилизат по п.3, отличающийся тем, что массовое отношение (S)-изопропил 2-((S)-2-ацетамидо-3-(1H-индол-3-ил)пропанамидо)-6-диазо-5-оксогексаноат/стабилизирующий агент составляет от примерно 5 до примерно 0,25.
5. Лиофилизат по п.4, отличающийся тем, что массовое отношение (S)-изопропил 2-((S)-2-ацетамидо-3-(1H-индол-3-ил)пропанамидо)-6-диазо-5-оксогексаноат/стабилизирующий агент составляет примерно 0,67.
6. Лиофилизат по любому из пп.2-5, отличающийся тем, что стабилизирующий агент представляет собой поливинилпирролидон.
7. Лиофилизат по любому из пп.1-6, дополнительно содержащий буферный агент.
8. Лиофилизат по п.7, отличающийся тем, что массовое отношение (S)-изопропил 2-((S)-2-ацетамидо-3-(1H-индол-3-ил)пропанамидо)-6-диазо-5-оксогексаноат/буферный агент составляет от примерно 20 до примерно 0,5.
9. Лиофилизат по п.8, отличающийся тем, что массовое отношение (S)-изопропил 2-((S)-2-ацетамидо-3-(1H-индол-3-ил)пропанамидо)-6-диазо-5-оксогексаноат/буферный агент составляет от примерно 15 до примерно 2.
10. Лиофилизат по п.9, отличающийся тем, что массовое отношение (S)-изопропил 2-((S)-2-ацетамидо-3-(1H-индол-3-ил)пропанамидо)-6-диазо-5-оксогексаноат/буферный агент составляет примерно 6,5.
11. Лиофилизат по любому из пп.7-10, где буферным агентом является L-гистидин.
12. Лиофилизат по п.1, содержащий примерно 42 мг (S)-изопропил-2-((S)-2-ацетамидо-3-(1H-индол-3-ил)пропанамидо)-6-диазо-5-оксогексаноата.
13. Лиофилизат по п.12, дополнительно содержащий примерно 63 мг поливинилпирролидона.
14. Лиофилизат по пп.12 или 13, дополнительно содержащий примерно 6,5 мг L-гистидина.
15. Фармацевтическая композиция, содержащая лиофилизат по любому из пп.1-14, где лиофилизат восстанавливают в растворителе.
16. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что растворитель включает этанол и воду.
17. Фармацевтическая композиция по п.16, отличающаяся тем, что растворитель содержит от примерно 40% до примерно 60% этанола и от примерно 60% до примерно 40% воды.
18. Фармацевтическая композиция по п.17, отличающаяся тем, что растворитель

содержит от примерно 45% до примерно 55% этанола и от примерно 55% до примерно 45% воды.

19. Фармацевтическая композиция по п.18, отличающаяся тем, что растворитель состоит из примерно 50% этанола и примерно 50% воды.

20. Фармацевтическая композиция по любому из пп.15-19, отличающаяся тем, что концентрация (S)-изопропил 2-((S)-2-ацетамидо-3-(1H-индол-3-ил)пропанамидо)-6-диазо-5-оксогексаноата составляет примерно 10 мг/мл.

21. Фармацевтический состав, содержащий фармацевтическую композицию по любому из пп.15-20 и разбавитель.

22. Фармацевтический состав по п.20, отличающийся тем, что разбавитель представляет собой физиологический раствор.

23. Фармацевтический состав по п.22, отличающийся тем, что концентрация (S)-изопропил 2-((S)-2-ацетамидо-3-(1H-индол-3-ил)пропанамидо)-6-диазо-5-оксогексаноата составляет от примерно 0,012 до примерно 0,24 мг/мл.

24. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтического состава по любому из пп. 20-23.

25. Способ по п.24, отличающийся тем, что фармацевтический состав вводят субъекту внутривенно.

26. Способ по пп.24 или 25, дополнительно включающий введение субъекту необязательного терапевтического агента.

27. Способ получения лиофилизата по любому из пп.1-14, где способ включает:

(i) приготовление раствора до лиофилизации, содержащего (S)-изопропил 2-((S)-2-ацетамидо-3-(1H-индол-3-ил)пропанамидо)-6-диазо-5-оксогексаноат и воду;

(ii) охлаждение раствора до лиофилизации до его замораживания или частичного замораживания; и

(iii) применение вакуума к замороженному или частично замороженному раствору до лиофилизации с получением лиофилизата.

28. Способ по п.27, отличающийся тем, что раствор для лиофилизации дополнительно содержит этанол.

29. Способ по пп.27 или 28, отличающийся тем, что раствор для лиофилизации дополнительно содержит трет-бутанол.

30. Способ получения лиофилизата по любому из пп. 1-14, где способ включает:

(i) растворение Соединения 1 в смеси трет-бутанола, этанола и воды при температуре от примерно 25°C до примерно 35°C с получением раствора до лиофилизации;

(ii) охлаждение раствора до лиофилизации до его замораживания или частичного замораживания; и

(iii) применение вакуума к замороженному или частично замороженному раствору до лиофилизации с получением лиофилизата.

31. Способ по любому из пп.27-30, отличающийся тем, что раствор для лиофилизации дополнительно содержит поливинилпирролидон.

32. Способ по любому из пп.27-31, отличающийся тем, что раствор для лиофилизации дополнительно содержит L-гистидин.

33. Способ по любому из пп.27-32, отличающийся тем, что концентрация (S)-изопропил 2-((S)-2-ацетамидо-3-(1H-индол-3-ил)пропанамидо)-6-диазо-5-оксогексаноата в растворе до лиофилизации составляет примерно 10 мг/мл.

34. Способ получения фармацевтической композиции по п.15, где способ содержит растворение лиофилизата в растворителе.

35. Способ по п.34, отличающийся тем, что растворитель включает воду и этанол.

36. Способ получения фармацевтической композиции по п.21, где способ включает смешивание фармацевтической композиции с разбавителем.

37. Способ по п.36, отличающийся тем, что разбавитель представляет собой физиологический раствор.

38. Набор, содержащий лиофилизат по любому из пп.1-14, упакованный в виде единичной стандартной дозы во флаконе.

39. Набор по п.38 для лечения рака у нуждающегося в этом субъекта.

40. Набор по пп.38 или 39, дополнительно содержащий инструкции по восстановлению лиофилизата в растворителе с получением фармацевтической композиции.

41. Набор по любому из пп.38-40, дополнительно содержащий инструкции по смешиванию фармацевтической композиции с разбавителем с получением фармацевтического состава.

42. Набор по любому из пп.38-41, дополнительно содержащий инструкции по введению фармацевтического состава субъекту.