

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291414** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.10.05

(51) Int. Cl. *A61K 31/4995* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.05.29

**(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКИХ СОСТАВАМИ
ЛУРБИНЕКТЕДИНА**

(31) **19383025.4; 20382409.9;**
РСТ/ЕР2020/063734

(32) **2019.11.21; 2020.05.14; 2020.05.15**

(33) **EP**

(86) **РСТ/ЕР2020/065093**

(87) **WO 2021/098992 2021.05.27**

(71) Заявитель:
ФАРМА МАР, С.А. (ES)

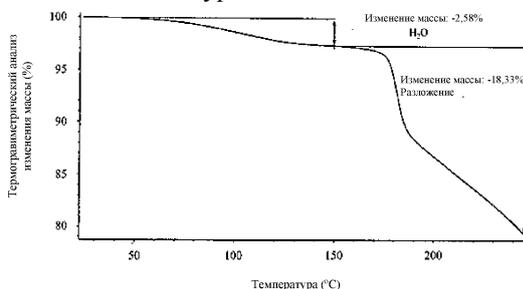
(72) Изобретатель:

**Кальво Пилар, Каатт Кармен,
Фернандес Хосе Мария, Тобио
Мария, Фудио Сальвадор, Сото
Артуро, Ларделли Пилар, Фернандес
Кристиан, Сарсуэло Альба Мария
Дель Мар, Поланко Ноайн Мария
де ла Консепсион, Мансанаро Лопес
Сониа, Веласко Онорио (ES)**

(74) Представитель:

**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

(57) Предложены способы лечения пациентов с МРЛ путем введения терапевтических количеств лурбинектедина посредством внутривенной инфузии. Также предложены способы лечения рака путем введения лурбинектедина в комбинации с другими противоопухолевыми лекарственными средствами, в частности ингибиторами топоизомеразы. Изобретение также относится к введению лурбинектедина в комбинации с противорвотными средствами для эффективного купирования симптомов, связанных с тошнотой и рвотой, уменьшения доз лурбинектедина для достижения более безопасного введения и увеличения количества циклов лечения. Также предложены стабильные лиофилизированные составы лурбинектедина.



202291414
A1

202291414

A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКИХ СОСТАВАМИ ЛУРБИНЕКТЕДИНА

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Предложены способы лечения МРЛ пациентов путем введения терапевтических количеств лурбинектедина посредством внутривенной инфузии. Также предложены способы лечения рака путем введения лурбинектедина в комбинации с другими противоопухолевыми лекарственными средствами, в частности, ингибиторами топоизомераз. Изобретение также относится к введению лурбинектедина в комбинации с противорвотными веществами для эффективного контроля симптомов, связанных с тошнотой и рвотой, пониженными дозировками лурбинектедина для достижения более безопасного введения и увеличения количества циклов лечения. Также предложены стабильные лиофилизированные составы лурбинектедина.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Рак легкого является ведущей причиной смертности как у мужчин, так и у женщин в Соединенных Штатах. В 1998 году было диагностировано 171500 новых случаев, и примерно 160100 летальных исходов стало следствием данного заболевания. От рака легкого умирает больше женщин, чем от рака молочной железы, яичников и матки вместе взятых, и от рака легкого умирает в 4 раза больше мужчин, чем от рака предстательной железы.

Рак легкого представляет собой заболевание, при котором в тканях легкого образуются злокачественные (раковые) клетки. Два основных типа рака легкого это мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) и немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). МРЛ составляет всего лишь 13-15% всех случаев рака легкого при постановке диагноза; однако, МРЛ является более агрессивной формой рака легкого. При МРЛ раковые клетки имеют тенденцию быстро расти и легче перемещаться в другие части тела, или метастазировать. Его возникновение связано с курением, почти две трети пациентов имеют распространенное заболевание, и, хотя частота ответа на химиотерапию высока, положительный эффект недолговечен. Медиана выживаемости пациентов с нелеченым МРЛ составляет от двух до четырех месяцев (Clark, 1998; Glisson, 2003; Davies, 2004). Наиболее распространенные схемы включают цисплатин или карбоплатин и этопозид.

К сожалению, несмотря на то, уровень ответа на химиотерапию первой линии составляет 40–90%, долгосрочная выживаемость нехарактерна, поскольку у пациентов развивается резистентность к химиотерапии и рецидив (Sundstrom, 2005; Jackman, 2005). Общая ожидаемая средняя выживаемость после рецидива заболевания без лечения составляет от двух до четырех месяцев (Huisman, 1999).

Лечение и выживаемость существенно не изменились за последние два десятилетия. Даже заболевание на ранней стадии редко удается излечить при помощи радикальной местной терапии (хирургическое вмешательство или лучевая терапия) и системная химиотерапия (платина плюс этопозид) остаются краеугольным камнем терапии первой линии при МРЛ.

Топотекан является единственным одобренным препаратом второй линии для лечения пациентов с перерывом между химиотерапией более 60 суток. Монотерапия топотеканом улучшает выживаемость и качество жизни, а также уменьшает симптомы, связанные с раком, в условиях второй линии. В качестве альтернативы можно проводить комбинированную терапию на основе доксорубицина с аналогичным исходом, но с несколько более низким уровнем контролирования симптомов. Стандартной терапии для рефрактерных пациентов не существует. Амрубицин, новый антрациклин, показал многообещающую активность у рефрактерных и рецидивирующих пациентов. Испытания фазы III продолжаются. Другие активные агенты включают паклитаксел, доцетаксел, гемцитабин, бендамустин и винорелбин.

В течение последних нескольких лет в нескольких клинических исследованиях оценивался эффект добавления иммунотерапии к традиционной химиотерапии у пациентов с обширным МРЛ. В настоящее время исследуются ингибиторы контрольных точек, в частности, ингибиторы CTLA-4 и PD-1/PD-L1. Ниволумаб и пембролизумаб были первыми иммунотерапевтическими агентами, одобренными FDA для пациентов с метастатическим МРЛ с прогрессированием заболевания во время или после химиотерапии на основе препаратов платины и, по меньшей мере еще одной предшествующей линии химиотерапии.

Лурбинектедин (PM01183) представляет собой синтетический аналог тетрагидропирроло[4,3,2-де]хинолин-8(1H)-она с противоопухолевой активностью. Лурбинектедин является селективным ингибитором онкогенной транскрипции, индуцирует двухцепочечные разрывы ДНК, вызывающие апоптоз, и модулирует микроокружение опухоли. Например, ингибируя активную транскрипцию в

ассоциированных с опухолью макрофагах, лурбинектедин подавляет IL-6, IL-8, CCL2 и VEGF.

Лурбинектедин продемонстрировал высокую активность *in vitro* в отношении солидных и несалидных опухолевых клеточных линий, а также значительную активность *in vivo* в отношении нескольких ксенотрансплантированных линий опухолевых клеток человека у мышей, таких как рак груди, почек и яичников. Предварительные клинические результаты показали активность лурбинектедина как терапевтического средства второй линии, применяемого в качестве монотерапии при МРЛ. Существует потребность в лечении МРЛ и других солидных опухолей.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Результаты клинических исследований 2 фазы демонстрируют, что при монотерапии лурбинектедином в качестве препарата второй линии у пациентов с МРЛ общий уровень ответа составляет, по меньшей мере 30% (35,2%). Результаты исследования фазы 1b-2 у пациентов с солидными опухолями продемонстрировали активность комбинации лурбинектедина и иринотекана, в частности, при МРЛ, карциноме эндометрия, саркоме мягких тканей и глиобластоме. Соответственно, в настоящем изобретении предложены способы лечения МРЛ, включая метастатический МРЛ, у пациентов, нуждающихся в этом, особенно у тех пациентов, у которых МРЛ прогрессировал после предшествующей терапии, такой как платиносодержащая терапия или иммунотерапия, включая среди прочих пациентов, которые не ответили или не ответили должным образом на предыдущее лечение, тех, у кого, возможно, был ответ на предшествующее лечение, но затем наблюдалось прогрессирование заболевания, и тех, у кого после такого ответа могло иметь место прогрессирование более чем один раз. Также предложены способы лечения солидных опухолей, в частности, МРЛ, карциномы эндометрия, саркомы мягких тканей и глиобластомы, у нуждающихся в этом пациентов с введением лурбинектедина в комбинации с ингибитором топоизомеразы, в частности, иринотеканом или SN-38. Кроме того, предложены стабильные лиофилизированные составы.

Предложенные способы включают введение пациенту, в том числе, взрослому пациенту, страдающему МРЛ, включая метастатический МРЛ, в частности, пациенту с МРЛ, у которого наблюдалось прогрессирование после предшествующей химиотерапии на основе платины, эффективного количества лурбинектедина путем внутривенной инфузии. В некоторых воплощениях предусмотрены способы введения

пациенту, страдающему МРЛ, включая метастатический МРЛ, у которого наблюдалось прогрессирование после предшествующей иммунотерапии, в частности, атезолизумабом, в том числе в комбинации с карбоплатином и этопозидом, или ниволумабом, эффективного количества лурбинектедина путем внутривенной инфузии. Лурбинектедин предпочтительно вводят в дозе $3,2 \text{ мг/м}^2$ каждые 21 сутки (или 3 недели), как правило, в течение нескольких месяцев, и в большинстве случаев до прогрессирования заболевания и смерти или до появления у пациента неприемлемой токсичности, в зависимости от реакции пациента на введение.

В некоторых воплощениях эффективные для лечения количества лурбинектедина можно вводить пациенту каждые 21 сутки или 3 недели в виде внутривенной инфузии в течение 1 часа с использованием уровней дозирования $3,2 \text{ мг/м}^2$ для достижения средней общей C_{max} в плазме примерно от $85,6 \text{ мкг/л}$ до $133,75 \text{ мкг/л}$, предпочтительно 107 мкг/л , и средних значений AUC_{∞} примерно от $440,8 \text{ мкг*ч/л}$ до $688,75 \text{ мкг*ч/л}$, предпочтительно 551 мкг*ч/л . Результатом лечения является частота общего ответа более 30%, медианное значение выживаемости без прогрессирования 3,5 месяца (диапазон от 2,6 до 4,3 месяцев), включая медианное значение 2,6 месяца в популяции резистентных пациентов (CFTI менее 90 суток для предшествующего химиотерапевтического лечения) и в среднем 4,6 месяца в популяциях чувствительных пациентов (CFTI больше или равно 90 суткам для предшествующего химиотерапевтического лечения). Описанные в данном документе способы позволяют достигнуть медианное значение общей выживаемости 9,3 месяца (5,0 месяцев в популяции резистентных пациентов и 11,9 месяцев в популяции чувствительных пациентов).

В одном воплощении предложен способ купирования нежелательных гематологических явлений, связанных с применением лурбинектедина в схеме лечения, путем снижения дозы и/или введения Г-КСФ (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор). Предложенный способ относится к введению пациенту с МРЛ состава лурбинектедина путем внутривенной инфузии в дозе $3,2 \text{ мг/м}^2$; оценке после введения лурбинектедина наличия у пациента нежелательной реакции, связанной с введением лурбинектедина, представляющего собой негематологическую токсичность 3 степени или выше (тяжелую), тромбоцитопению 4 степени (количество тромбоцитов менее $25000 \text{ клеток/мм}^3$), тромбоцитопению 3 степени (количество тромбоцитов менее $50000 \text{ клеток/мм}^3$) с кровотечением, требующим переливания

крови, нейтропенией 4 степени (количество нейтрофилов менее 500 клеток/мм³) или нейтропенией любой степени (количество нейтрофилов ниже нижней границы нормы (НГН)), связанной с инфекцией/сепсисом, или любой другой нежелательной реакции. При следующей запланированной дозе, предпочтительно через 3 недели после предыдущей дозы, и как только количество нейтрофилов у пациента превысит 1500 клеток/мм³; количество тромбоцитов превысит примерно 100000/мм³; и уровни гемоглобина превысят примерно 9 г/дл, (i) если нежелательная реакция представляет собой изолированную нейтропению 4 степени, то введение пациенту дозы Г-КСФ и дозы лурбинектедина, такой же, как и предыдущая доза, например, 3,2 мг/м², или (ii) если нежелательная реакция представляет собой гематологическую аномалию, которая не является исключительно изолированной нейтропенией 4 степени, то введение дозы, которая снижена по сравнению с предыдущей дозой, например, составляет 80-85% от предыдущей дозы, например, 2,6 мг/м², если предшествующая доза составляет 3,2 мг/м². Возможно, если нежелательной реакцией является изолированная нейтропения 4 степени, то доза может быть снижена при следующей запланированной дозе, в частности, до 80-85% от предыдущей дозы, например, 2,6 мг/м², если предыдущая доза составляет 3,2 мг/м².

В случае, если после приема сниженной дозы лурбинектедина у пациента возникает нежелательное явление, которое представляет собой негематологическую токсичность не ниже 3 степени (тяжелую), тромбоцитопению 4 степени (количество тромбоцитов менее 25000 клеток/мм³), тромбоцитопению 3 степени (количество тромбоцитов менее 50000 клеток/мм³) с кровотечением, требующим переливания), или нейтропению любой степени (количество нейтрофилов ниже НГН), которая связана с инфекцией/сепсисом, или любые другие нежелательные реакции (но, в некоторых воплощениях, не изолированную нейтропению 4 степени), затем при следующей запланированной дозе, предпочтительно через 3 недели после предыдущей дозы, и когда количество нейтрофилов у пациента превысит 1500 клеток/мм³; количество тромбоцитов превышает примерно 100000/мм³; и уровни гемоглобина превысят примерно 9 г/дл, при этом пациенту вводят вторую сниженную дозу, которая составляет от 60 до 65% от первой несниженной дозы, в частности, 2,0 мг/м² (60-65% от дозы 3,2 мг/м²). Возможно, если нежелательной реакцией после введения сниженной дозы лурбинектедина является изолированная нейтропения 4 степени, то доза может

быть снижена при следующей запланированной дозе, в частности, до 60-65% от первой несниженной дозы, например, 2,6 мг/м², если первоначальная доза составляет 3,2 мг/м².

В другом воплощении предложен способ купирования гематологической токсичности, миелосупрессивных эффектов и/или гепатотоксичности, которые могут быть связаны с введением лурбинектедина при лечении МРЛ, включая метастатический МРЛ, у пациента, включая взрослого пациента, путем снижения дозы и/или отсрочки введения дозы. Предложены способы лечения МРЛ, в том числе метастатического МРЛ, путем введения нуждающемуся в этом пациенту с абсолютным количеством нейтрофилов по меньшей мере 1500 клеток/мм³ и количеством тромбоцитов по меньшей мере 100000/мм³ дозы лурбинектедина 3,2 мг/м², предпочтительно путем инфузии в течение 60 минут. В другом воплощении через 21 сутки после введения предыдущей дозы абсолютное количество нейтрофилов у пациента составляет по меньшей мере 1500 клеток/мм³ и количество тромбоцитов по меньшей мере 100000/мм³, и ему вводят дозу лурбинектедина 3,2 мг/м², предпочтительно путем инфузии в течение 60 минут. В воплощениях перед введением лурбинектедина пациент находится под наблюдением и не имеет гепатотоксичности. Последующее лечение осуществляют с интервалами в 21 сутки (3 недели) пациенту с абсолютным количеством нейтрофилов по меньшей мере 1500 клеток/мм³ и количеством тромбоцитов по меньшей мере 100000/мм³, и, предпочтительно, не имеющим нежелательных реакций 2 степени или выше.

В некоторых вариантах осуществления предусмотрены способы лечения МРЛ, включая метастатический МРЛ, путем введения нуждающемуся в этом пациенту лурбинектедина в дозе 3,2 мг/м², путем инфузии в течение 60 минут с последующим мониторингом пациента на предмет нежелательных реакций со стороны кровеносной системы или печени или иных нежелательных реакций 2 степени или выше. Если у пациента, которому ввели дозу лурбинектедина 3,2 мг/м², наблюдается нейтропения 4 степени (количество нейтрофилов менее 500 клеток/мм³) или любая фебрильная нейтропения, то последующую дозу лурбинектедина не вводят до истечения 21 суток после предыдущей дозы или пока у пациента нейтропения не достигнет степени менее 1 (по меньшей мере 1500 клеток/мм³), что может быть дольше, чем через 21 сутки после предыдущей дозы, а затем либо введение лурбинектедина в сниженной дозе 2,6 мг/м² каждые три недели или введение лурбинектедина в дозе 3,2 мг/м² каждые три недели с профилактикой Г-КСФ. В случае, если у пациента, которому ввели дозу

лурбинектедина $3,2 \text{ мг/м}^2$, наблюдается тромбоцитопения 3 степени ($25000\text{-}50000$ тромбоцитов/ мм^3), сопровождающаяся кровотечением, или тромбоцитопения 4 степени (менее 25000 тромбоцитов/ мм^3), то последующую дозу лурбинектедина не вводят до истечения 21 суток после предыдущей дозы или пока у пациента количество тромбоцитов не превысит или не достигнет $100000/\text{мм}^3$, и последующая доза представляет собой сниженную дозу $2,6 \text{ мг/м}^2$ каждые три недели (21 сутки). В случае, если у пациента, которому ввели дозу лурбинектедина $3,2 \text{ мг/м}^2$, наблюдается гепатотоксичность или иная нежелательная реакция 2-й, 3 или 4 степени, то последующую дозу лурбинектедина не вводят до истечения 21 суток после предыдущей дозы или пока у пациента гепатотоксичность не достигнет 1 степени или ниже (или иная нежелательная реакция не достигнет степени 1 или ниже), и последующая доза представляет собой дозу $3,2 \text{ мг/м}^2$ каждые три недели (21 сутки), если у пациента наблюдалась гепатотоксичность 2 степени (или иная нежелательная реакция), и последующая доза представляет собой сниженную дозу $2,6 \text{ мг/м}^2$ каждые три недели (21 сутки), если у пациента наблюдалась гепатотоксичность или иная нежелательная реакция 3 или 4 степени. Если после снижения дозы у пациента наблюдается нейтропения 4 степени или фебрильная нейтропения любой степени, тромбоцитопения 3 степени с кровотечением или тромбоцитопения 4 степени, или гепатотоксичность или иная нежелательная реакция 3 или 4 степени, то последующую дозу не вводят до истечения 21 суток или до тех пор, пока пациент не восстановится, как указано выше, а затем вводят еще более уменьшенную дозу лурбинектедина 2 мг/м^2 каждые три недели или, в случае нейтропении 4 степени, вводят ту же дозу лурбинектедина, что и предыдущую дозу с профилактикой Г-КСФ. Если пациент перестает переносить лурбинектедин в дозе 2 мг/м^2 (то есть после введения лурбинектедина обнаруживается нейтропения 4 степени или фебрильная нейтропения любой степени, тромбоцитопения 3 степени с кровотечением или тромбоцитопения 4 степени или гепатотоксичность или иная нежелательная реакция 3 или 4 степени) или если отсрочка введения для восстановления пациента и соответствия критериям для введения лурбинектедина превышает 2 недели после запланированной дозы (через 21 сутки после предыдущей дозы), то лечение прекращают.

Предложены способы лечения МРЛ или солидной опухоли у пациента, нуждающегося в этом, путем введения дозы от 2 до $3,2 \text{ мг/м}^2$ лурбинектедина и исключения совместного введения сильного или умеренного ингибитора СУРЗА или

сильного или умеренного индуктора СУРЗА. В некоторых воплощениях предложены способы лечения МРЛ или солидной опухоли у пациента, нуждающегося в этом, где пациенту также вводят умеренный ингибитор СУРЗА, а затем указанному пациенту вводят уменьшенную дозу лурбинектедина, например, дозу $2,6 \text{ мг/м}^2$ или дозу 2 мг/м^2 каждые 3 недели (21 сутки).

Также предложены воплощения, которых осуществляют профилактическое введение противорвотного средства для профилактики связанной с лурбинектедином тошноты и/или рвоты (острой и замедленной фазы), включающие профилактическое введение противорвотного средства в сутки и до введения пациенту лурбинектедина в дозе от 2 до $3,2 \text{ мг/м}^2$, в частности, где противорвотные средства включают кортикостероид и антагонист серотонина. Лечение может быть направлено на МРЛ, включая метастатический МРЛ, или любую другую солидную опухоль у пациента, нуждающегося в таком лечении. В некоторых воплощениях кортикостероидом является дексаметазон, предпочтительно в дозе 8 мг, вводимой внутривенно, или кортикостероид в дозе, которая эквивалентна 8 мг дексаметазона, вводимого внутривенно, и где антагонистом серотонина является ондансетрон, предпочтительно в дозе 8 мг, вводимый внутривенно, или антагонист серотонина в дозе, которая эквивалентна 8 мг ондансетрона, вводимого внутривенно. В некоторых воплощениях противорвотное средство вводят после инфузии в сутки или в течение 2, 3 или 4 суток после введения лурбинектедина, предпочтительно включая введение кортикостероида, антагониста серотонина и метоклопрамида. В определенных воплощениях кортикостероидом является дексаметазон, вводимый перорально в дозе 4 мг, или кортикостероид в дозе, которая эквивалентна 4 мг дексаметазона, вводимого перорально; или антагонист серотонина, эквивалентный 8 мг ондансетрона, вводимого перорально; и метоклопрамид, вводимый в дозе 10 мг либо внутривенно, либо перорально, или в дозе, которая эквивалентна 10 мг метоклопрамида, где метоклопрамид вводят каждые 8 часов.

Одним аспектом изобретения является способ лечения нуждающихся в этом пациентов с солидными опухолями путем введения лурбинектедина в комбинации с ингибитором топоизомеразы, в частности, иринотеканом. В конкретных воплощениях пациента с солидной опухолью лечат по схеме лечения, в которой лурбинектедин вводят в дозе от 1 до $2,5 \text{ мг/м}^2$ в 1 сутки, а дозу 75 мг/м^2 иринотекана вводят в 1 и 8 сутки цикла лечения, а иринотекан вводят с Г-КСФ. Цикл лечения обычно составляет

21 сутки, так что во втором цикле лечения вводят дозу лурбинектедина от 1 до 2,5 мг/м² с дозой 75 мг/м² иринотекана на 22 сутки, а дозу иринотекана 75 мг/м² иринотекана вводят через 7 суток на 29 сутки после первоначального лечения. Последующие процедуры проводят, как правило, каждые три недели комбинацией 1-2,5 мг/м² лурбинектедина и 75 мг/м² иринотекана, вводимого в 1 сутки цикла, и 75 мг/м² иринотекана, вводимого в 8 сутки, с Г-КСФ. В некоторых воплощениях, если у пациента наблюдается гематологическая токсичность после комбинированной дозы в 1 сутки, дозу иринотекана не вводят в 8 сутки. В некоторых воплощениях солидная опухоль выбрана из рака эндометрия, МРЛ, саркомы мягких тканей (включая саркому Юинга и синовиальную саркому), глиобластомы, аденокарциномы поджелудочной железы, мезотелиомы, колоректальной карциномы или рака яичников. В предпочтительных воплощениях солидная опухоль представляет собой рак эндометрия, МРЛ, саркому мягких тканей (включая саркому Юинга или синовиальную саркому) или глиобластому.

В одном аспекте предложен стабильный лиофилизированный состав лурбинектедина, содержащий лурбинектедин, буфер, полученный из органической кислоты (например, органической карбоновой кислоты, такой как лактатный буфер) и дисахарид, указанный состав имеет рН от 3,8 до 4,5 при восстановлении в 8 мл воды. Упоминание восстановления 4 мг лурбинектедина в 8 мл с концентрацией 0,5 мг/мл может основываться на расчетной концентрации 0,47 мг/мл в 8,55 мл.

В некоторых воплощениях лиофилизированная композиция содержит или состоит из 4 мг лурбинектедина; 22,1 мг молочной кислоты; 5,1 мг гидроксида натрия и 800 мг сахарозы (или содержит или состоит из трех ингредиентов в указанном соотношении). Композицию предпочтительно расфасовывают в 30-мл флаконы, и ее можно восстановить в 8 мл воды с получением раствора, содержащего 0,5 мг/мл лурбинектедина.

В некоторых воплощениях лиофилизированный состав может храниться в течение 24 месяцев или 36 месяцев или более при температуре 5°C ± 3°C, в течение которых лурбинектедин сохраняет свою терапевтическую эффективность и демонстрирует минимальное химическое разложение. Например, через 24 месяца или 36 месяцев хранения количество Примеси D (продукт разложения лурбинектедина, образующийся в результате деацетилирования лурбинектедина), присутствующей в композиции, составляет не более 0,8% масс./масс. от общей массы лурбинектедина. В

некоторых воплощениях хранившийся состав не содержит более 2,0%, 1,5% или 1,3% (площадь или масс./масс.) общих продуктов разложения.

Также предложены способы хранения лиофилизированного состава лурбинектедина и способы лечения МРЛ и солидных опухолей путем введения раствора лурбинектедина для инфузий, приготовленного из хранившегося стабильного лиофилизированного состава лурбинектедина.

Настоящее изобретение определяет способы лечения с использованием лурбинектедина отдельно или в комбинации с другими агентами. В тех случаях, когда упоминается способ лечения, настоящее изобретение также охватывает лурбинектедин и/или указанные дополнительные агенты при производстве лекарственного средства для лечения рака, а также лурбинектедин и/или указанные дополнительные агенты для применения при лечении рака, как описано в данном документе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1: Порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) Формы А лурбинектедина (партия R05).

Фиг. 2a: Порошковые рентгеновские дифрактограммы (XRPD) двух партий Формы В лурбинектедина (партии 1924128-LT (наложение) и 1924129-LT)

Фиг. 2b: Порошковые рентгеновские дифрактограммы (XRPD) Формы В лурбинектедина, полученного путем смешивания 15 мг партии 1711182-2 (форма В частично кристаллическая) и 15 мг партии P02 (аморфная) с 1 мл воды. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали).

Фиг. 3: Термогравиметрический анализ Формы В лурбинектедина (партия 1711182-2) в сочетании с ИК-спектроскопией (TG-FTIR).

Фиг. 4: Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC) Формы В лурбинектедина (партия 1711182-2).

Фиг. 5: Динамическая сорбция паров (DVS) Формы В лурбинектедина (партия P05).

Фиг. 6: Наложенные картины XRPD Формы В лурбинектедина и исходной смеси 1:1 Форм А и В лурбинектедина через 6 ч фазы уравнивания в воде и через 24 ч фазы уравнивания в воде, сверху вниз. (Смеси готовили путем смешивания Формы А лурбинектедина (партия P02) и Формы В лурбинектедина (партия 1711182-2)).

Фиг. 7a: ИК спектр Формы А лурбинектедина (партия Р04).

Фиг. 7b: ИК спектр Формы В лурбинектедина (партия 1711182-2).

Фиг. 8: Схема клетки Фарадея.

Фиг. 9a: Электростатический заряд (нКл) различных количеств Формы А лурбинектедина (партия Р04) и Формы В лурбинектедина (партия 1924129-LT).

Фиг. 9b: Электростатический заряд (нКл) различных количеств Формы А лурбинектедина (партия R05) и Формы В лурбинектедина (партия 1924128-LT).

Фиг. 10a: Плотность заряда Формы А лурбинектедина (партия Р04) и Формы В лурбинектедина (партия 1924129-LT).

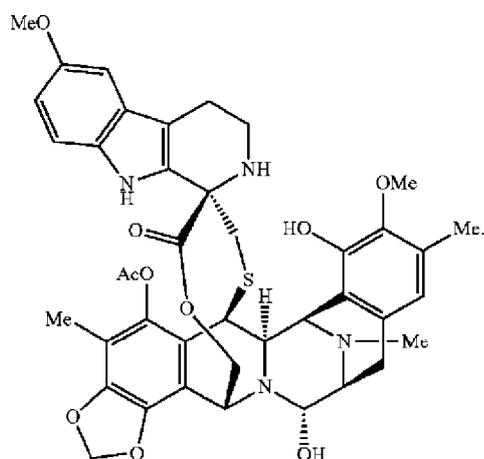
Фиг. 10b: Плотность заряда Формы А лурбинектедина (партия R05) и Формы В лурбинектедина (партия 1924128-LT).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе предложены способы эффективного лечения мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), основанные на введении лурбинектедина в качестве монотерапии. Также предусмотрены способы лечения солидных опухолей введением комбинации лурбинектедина и иринотекана. Такие способы могут быть осуществлены путем введения лурбинектедина, приготовленного из стабильных лиофилизированных составов, описанных в данном документе.

Лурбинектедин

Лурбинектедин представляет собой синтетический алкалоид и аналог эктеинасцидина, имеющий следующую химическую структуру:



Он описан, например, в патенте US7763615, полностью включенном в настоящее описание путем ссылки. Лурбинектедин может быть получен в соответствии со способами, известными в области техники, например, способом, раскрытым в

публикации международной заявки РСТ WO2003/014127, которая включена в настоящий документ путем ссылки.

Любое соединение лурбинектедина, упоминаемое в данном документе, предназначено для представления гидратов, сольватов, аморфных и кристаллических или частично кристаллических форм и их смесей, когда такие формы существуют в среде. Кроме того, упомянутые здесь соединения лурбинектедина могут существовать в изотопно-меченых формах. Все геометрические гидраты, сольваты и меченные изотопами формы соединений, упомянутых в данном документе, и их смеси рассматриваются в рамках составов и методологий настоящего изобретения.

В настоящей заявке термин «рак» включает опухоли, неоплазии и любые другие злокачественные заболевания, причиной которых являются злокачественные ткани или клетки.

Термин «лечить», используемый в данном документе, если не указано иное, означает реверсировать, облегчать или подавлять прогрессирование заболевания или состояния, к которому относится такой термин, или одного или нескольких симптомов такого расстройства или состояния. Термин «лечение», используемый в данном документе, если не указано иное, относится к акту лечения, поскольку «лечить» определено непосредственно выше. В частности, способы «лечения» в настоящем документе могут быть использованы для облегчения одного или более симптомов солидных опухолей, замедления прогрессирования солидных опухолей, уменьшения размера опухоли у пациента с солидной опухолью, подавление роста солидной опухоли, увеличение общей выживаемости, увеличение выживаемости без прогрессирования, предотвращение или замедление метастазирования солидной опухоли, уменьшение (например, эрадикация) ранее существовавшего метастазирования солидной опухоли, снижение частоты или бремени ранее существовавшего метастазирования солидной опухоли или предотвращение рецидива солидных опухолей.

Термин «иммунотерапия», используемый в данном документе, означает терапию, которая модулирует иммунный ответ, включая стимуляцию иммунного ответа или блокирование ингибирования иммунного ответа на раковые клетки, например, антитела, белки или другие агенты, которые связываются с ингибитором контрольной точки, таким как CTLA-4, PD-1, PD-L1, и другие с аналогичной активностью, которая способствует иммунному ответу на раковые клетки, без

ограничения. Примеры иммунотерапии включают атезолизумаб, ниволумаб, пембролизумаб, ипилимумаб, цемиплимаб, дурвалумаб, авелумаб и т.п., без ограничения.

Степени нежелательных явлений, таких как нейтропения, тромбоцитопения, гепатотоксичность и другие побочные реакции, соответствуют критериям, изложенным в Общих терминологических критериях нежелательных явлений Национального института рака (NCI CTCAE), версия 4.0 (28 мая 2009 г.). Как правило, степени следующие: степень 1: легкая; бессимптомная или с легкими симптомами; только клиническое или диагностическое наблюдение; вмешательство не показано; 2 степень: умеренная; показано минимальное, местное или неинвазивное вмешательство; ограничение соответствующей возрасту инструментальной деятельности в повседневной жизни, такой как приготовление пищи и так далее; степень 3: тяжелая или значимая с медицинской точки зрения, но не угрожающая жизни; показана госпитализация или продление госпитализации; ограничение дееспособности; ограничение действий по самообслуживанию в повседневной жизни, таких как одевание, посещение туалета и т. д., но не прикованность к постели; 4 степень: опасные для жизни последствия; показано срочное вмешательство; Степень 5: Смерть, связанная с нежелательным явлением.

Лечение МРЛ

Воплощения настоящего изобретения включают способы лечения мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), включая метастатический МРЛ, у пациента, страдающего от него, путем введения пациенту терапевтически эффективного количества лурбинектедина в соответствии со схемой дозирования одного или нескольких циклов лечения с использованием фармацевтических составов лурбинектедина, описанных в данном документе. Терапия лурбинектедином в некоторых воплощениях представляет собой терапию второй линии, так что пациенты ранее получали лечение, и заболевание прогрессировало в ответ на лечение, такое как платиносодержащая терапия или химиотерапия на основе платины и/или иммуноонкологическая терапия. Такие схемы лечения предпочтительно предусматривают введение пациенту с МРЛ дозы 2,0-3,2 мг/м² лурбинектедина, в предпочтительных вариантах осуществления по меньшей мере начальной дозы 3,2 мг/м² путем внутривенной инфузии, предпочтительно в течение 1 часа, каждые три недели (или 21 сутки), при условии что доза может быть снижена и/или отсрочена в

зависимости от возникновения нежелательных явлений, особенно гематологических отклонений и гепатотоксичности, как описано в настоящем документе. В некоторых воплощениях пациенту с МРЛ вводят $3,2 \text{ мг/м}^2$ путем внутривенной инфузии в течение 60 минут, повторяя каждые 3 недели до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности (например, когда пациент не восстанавливается до соответствия критериям для введения дозы более 5 недель после предшествующей дозы или перестает переносить вторую сниженную дозу $2,0 \text{ мг/м}^2$). В аспектах изобретения лечение обеспечивает общий уровень ответа более 30%, включая более 35% или 35,2%; медианное значение выживаемости без прогрессирования составляет 3,5 месяца, включая от 2,6 до 4,6 месяцев, или от 2,6 месяцев (в резистентной популяции пациентов (интервал без химиотерапии (CTFI) менее 90 суток)) до 4,6 месяцев (в чувствительной популяции пациентов (CTFI больше или равно 90 суткам)); и медианное значение общей выживаемости составляет 9,3 месяца (популяция резистентных пациентов (CTFI менее 90 суток) 5,0 месяцев и популяция чувствительных пациентов (CTFI больше или равна 90 суткам) 11,9 месяцев).

В различных воплощениях изобретения предложены способы лечения МРЛ, включая метастатический МРЛ, у нуждающихся в этом пациентов, особенно у тех пациентов, у которых МРЛ прогрессировал после предшествующей терапии, такой как платиносодержащая терапия, иммунотерапия, или то и другое, включая среди прочих пациентов, которые не ответили или не ответили должным образом на предыдущее лечение, тех, у кого, возможно, был ответ на предшествующее лечение, но затем наблюдалось прогрессирование заболевания, и тех, у кого после такого ответа могло иметь место прогрессирование более чем один раз.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены способы лечения метастатического МРЛ. В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены способы лечения взрослых пациентов с метастатическим SCLC с прогрессированием заболевания после химиотерапии на основе препаратов платины.

Пациенты с МРЛ

Пациенты с МРЛ, включая метастатический МРЛ, которые не отвечают или у которых наблюдается прогрессирование после платиносодержащей химиотерапии и/или иммунотерапии первой линии, считаются «рефрактерными». Пациенты, которые изначально отвечают на начальную химиотерапию или химиотерапию «первой линии», содержащую препараты платины, а затем у них возникает рецидив/прогрессирование в

течение 90 суток (3 месяца), считаются «резистентными». Пациенты, которые отвечают на начальное лечение, но затем у них возникает рецидив или прогрессирование опухоли в течение примерно 91–180 суток (3–6 месяцев) после прекращения терапии препаратами платины первой линии, считаются чувствительными и считаются в данном документе имеющими от прогрессирующей на 91-180 сутки МРЛ. Пациенты, которые отвечают после первоначального рецидива или у которых опухоли прогрессируют через 180 суток, являются «чувствительными».

Терапия лурбинектедином может быть терапией второй линии, когда пациент с МРЛ ранее лечился одним или несколькими другими химиотерапевтическими агентами, такими как карбоплатин или цисплатин (химиотерапия на основе платины) и этопозид. В частности, лечение подходит для пациентов с МРЛ, у которых наблюдается рецидив или рефрактерность к предыдущей химиотерапии. В некоторых воплощениях пациент с МРЛ перестал отвечать или перестал отвечать надлежащим образом на предшествующую платиносодержащую терапию, или не имел ответа на предшествующую платиносодержащую терапию. Более конкретно, терапию лурбинектедином можно использовать, когда пациент с МРЛ является рефрактерным, резистентным или рецидивирующим/прогрессирующим, в том числе в некоторых воплощениях, в пределах от 0 до 90 суток или в пределах от 91 до 180 суток после прекращения платиносодержащей химиотерапии первой линии, и, возможно, лучевой терапии. Пациентов с МРЛ, прогрессирующим в период от 0 до 90 суток или в период от 91 до 180 суток после прекращения терапии первой линии, а также пациентов, у которых МРЛ рефрактерен к лечению и прогрессирует, в том числе в течение 90 суток, 180 суток или в любое время или у кого МРЛ отвечает на начальное лечение, а затем прогрессирует в течение 90 суток, 180 суток или в любое время после прекращения начального лечения, предпочтительно можно лечить лурбинектедином, чтобы увеличить один или несколько периодов их выживаемости без прогрессирования, общую выживаемость или продолжительность ответа. В некоторых воплощениях пациент с МРЛ имел интервал без химиотерапии, составляющий по меньшей мере 90 суток, по меньшей мере 120 суток, по меньшей мере 150 суток или по меньшей мере 180 суток после предварительного введения предшествующей платиносодержащей терапии. В определенных воплощениях пациент не получал терапию на основе платины по меньшей мере в течение 30 суток или по меньшей мере в течение 60 суток или по меньшей мере в течение 90 суток до введения лурбинектедина. В некоторых

воплощениях настоящего изобретения предложены способы лечения пациентов с МРЛ, прогрессирующим после предшествующей платиносодержащей терапии. В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены способы лечения взрослых пациентов с метастатическим SCLC с прогрессирующим заболеванием после платиносодержащей химиотерапии.

Терапию лурбинектедином также можно назначать после химиотерапии первой линии на основе платины, такой как карбоплатин или цисплатин и этопозид, в комбинации с ингибиторами контрольных точек, такими как атезолизумаб, пембролизумаб, ипилимумб, дурвалумаб или их комбинация, или после химиотерапии второй линии ниволумабом или другой иммунотерапии, такой как атезолизумаб, пембролизумаб, ипилимумаб или дурвалумаб. В частности, лечение подходит для пациентов с МРЛ, у которых наблюдается рецидив или рефрактерность к предыдущей иммунотерапии. В частности, в некоторых воплощениях лечение лурбинектедином подходит для пациентов с МРЛ, у которых наблюдается рецидив или рефрактерность к предшествующей комбинированной терапии первой линии карбоплатином/этопозидом/атезолизумабом или иммунотерапии второй линии ниволумабом. В некоторых воплощениях пациент с МРЛ перестал отвечать или перестал отвечать надлежащим образом на предшествующую иммунотерапию или не имел ответа на предшествующую иммунотерапию. Более конкретно, терапию лурбинектедином можно использовать, когда пациент с МРЛ является рефрактерным, резистентным или рецидивирующим/прогрессирующим в течение от 91 до 180 суток после прекращения химиотерапии первой линии, содержащей платину, в сочетании с иммунотерапией или ниволумабом второй линии, и в некоторых воплощениях пациент получил лучевую терапию. Пациентов с МРЛ, прогрессирующим после прекращения иммунотерапии первой линии (в том числе в комбинации с платиносодержащей терапией) или иммунотерапией второй линии в любое время после терапии (в том числе в некоторых воплощениях в течение 90 суток или в течение 180 суток лечения), а также пациентов, у которых МРЛ является рефрактерным к лечению (имеет период без химиотерапии менее 90 суток) и прогрессирует в течение 180 суток, или у которых МРЛ отвечает на начальное лечение, а затем прогрессирует в течение 180 суток после прекращения начального лечения, предпочтительно можно лечить лурбинектедином, чтобы увеличить один или несколько периодов их выживаемости без прогрессирования, общую выживаемость или продолжительность ответа. В некоторых

воплощениях у пациента с МРЛ по сравнению с предшествующим лечением интервал без химиотерапии, включая иммунотерапию, составлял менее 90 суток, а в других воплощениях у пациента с МРЛ период без химиотерапии составлял по меньшей мере 90 суток при по меньшей мере 120 суток, по меньшей мере 150 суток или по меньшей мере 180 суток, но в некоторых воплощениях не более 120 суток, 150 суток или 180 суток. В определенных воплощениях пациент не получал иммунотерапию первой линии (в комбинации с платиносодержащей терапией) или иммунотерапию второй линии по меньшей мере в течение 30 суток или по меньшей мере в течение 60 суток или по меньшей мере в течение 90 суток до введения лурбинектедина.

Ожидается, что когда лечение, описанное в настоящем документе, назначают пациенту с МРЛ, включая пациента с метастатическим МРЛ, нуждающемуся в таком лечении, указанное лечение будет оказывать эффект, измеряемый выраженностью противоопухолевого эффекта, (общим) уровнем ответа, временем до прогрессирования заболевания или выживаемостью. В одном воплощении общий уровень ответа составляет по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50% или по меньшей мере 60%. В некоторых воплощениях общий уровень ответа составляет по меньшей мере 11%, или по меньшей мере 20%, или по меньшей мере 25%, или по меньшей мере 30%, или по меньшей мере 35% для пациентов с интервалом без химиотерапии менее 90 суток или где общий уровень ответа составляет по меньшей мере 30%, или по меньшей мере 40%, или по меньшей мере 45%, или по меньшей мере 50%, или по меньшей мере 55% для пациентов с интервалом без химиотерапии по меньшей мере 90 суток. В некоторых воплощениях продолжительность ответа составляет по меньшей мере 5,3 месяца (от 4,1 месяца до 6,4 месяца) или по меньшей мере 4,7 месяца (от 2,6 месяца до 5,6 месяца) для резистентных пациентов (интервал без химиотерапии менее 90 суток) или где продолжительность ответа составляет по меньшей мере 6,2 месяца (от 3,5 месяца до 7,3 месяца) для чувствительных пациентов с интервалом без химиотерапии по меньшей мере 90 суток.

В некоторых воплощениях пациент с МРЛ, получавший лечение лурбинектедином, как описано в настоящем документе, имеет выживаемость без прогрессирования по меньшей мере 3,5 месяца (от 2,6 месяца до 4,3 месяца), а для резистентных пациентов выживаемость без прогрессирования составляет 2,6 месяца (от 1,3 месяца до 3,9 месяца), а для чувствительных пациентов выживаемость без

прогрессирования 4,6 мес (от 2,8 месяца до 6,5 месяца). В других воплощениях пациент с МРЛ, получавший лечение лурбинектедином, как описано в настоящем документе, имеет общую выживаемость 9,3 месяца (от 6,3 месяца до 11,8 месяца), а для резистентных пациентов общая выживаемость составляет 5,0 месяца (от 4,1 месяца до 6,3 месяца), а для чувствительных пациентов общая выживаемость составляет 11,9 мес (от 9,7 месяца до 16,2 месяца).

В качестве альтернативы, лечение может быть терапией второй линии для МРЛ с распространенным или ограниченным заболеванием, не поддающимся начальной химиотерапии или прогрессирующим в течение менее 90 суток (3 месяцев) после завершения терапии первой линии, содержащей платину. Пациентов с МРЛ, прогрессирующим после прекращения терапии первой линии (в том числе в течение 30 - 90 суток, но возможно в любое время), а также пациенты, у которых МРЛ рефрактерен к лечению и прогрессирует в течение 90 суток или у которых МРЛ отвечает на начальное лечение, а затем прогрессирует в течение 90 суток после прекращения начального лечения, предпочтительно можно лечить лурбинектедином, чтобы увеличить один или более периодов их выживаемости без прогрессирования, общую выживаемость или продолжительность ответа. В некоторых воплощениях у пациента с МРЛ был интервал без химиотерапии при предшествующем лечении менее 90 суток, например, менее 30 суток, менее 60 суток или менее 90 суток.

В различных воплощениях пациента с МРЛ сначала лечат химиотерапией на основе платины и иммунотерапией, при этом химиотерапию на основе платины и иммунотерапию проводят либо одновременно, либо последовательно, с последующим введением пациенту эффективного количества лурбинектедина или циклов лечения лурбинектедином, как описано в настоящем документе, включая введение $3,2 \text{ мг/м}^2$ каждые три недели (или с отсрочкой или снижением у пациентов, у которых наблюдается гематологическая токсичность). Например, в некоторых воплощениях пациент с МРЛ ранее получил иммунотерапию, включающую введение антител, нацеленных на PD-L1, CTLA-4 или PD-1, где антитела выбраны из атезолизумаба, ниволумаба, пембролизумаба, ипилимумаба, дурвалумаба или их комбинации. В некоторых воплощениях пациенту ранее вводили атезолизумаб в комбинации с платиносодержащей терапией и этопозидом. В некоторых воплощениях пациенту вводили ниволумаб. Таким образом, предложены способы лечения пациента с МРЛ, у которого было прогрессирование на атезолизумабе (в том числе в комбинации с

карбоплатином и этопозидом) или на ниволумабе, лурбинектедином в дозе 3,2 мг/м² каждые три недели (или с отсрочкой или снижением у пациентов, у которых наблюдается гематологическая токсичность).

В некоторых воплощениях пациент, которому вводят лурбинектедин, является взрослым.

Циклы лечения

Введение фармацевтических композиций, содержащих лурбинектедин, предпочтительно осуществляют посредством внутривенной инфузии. Можно использовать время инфузии до 72 часов, но предпочтительно оно составляет от 1 до 24 часов и обычно составляет около 1 часа. Наиболее желательно короткое время инфузии, позволяющее проводить лечение без ночевки в больнице. В предпочтительном воплощении лурбинектедин вводят посредством инфузии в течение 1 часа (60 минут).

Предпочтительно введение лурбинектедина проводят циклами. В предпочтительной схеме введения пациенту проводят внутривенную инфузию лурбинектедина в первые сутки каждого цикла, и пациенту дают возможность восстановиться до конца цикла. Предпочтительная продолжительность каждого цикла составляет 3 недели или 21 сутки. Однако цикл лечения может быть увеличен или уменьшен, например, на 1-6 суток, одну неделю или две недели или дольше, чем 3 недели, например, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 или более суток в зависимости от ответа пациента на лечение. В некоторых воплощениях, если цикл лечения откладывается более чем на 2 недели из-за того, что пациент не восстановился после нежелательного явления и не соответствует гематологическим критериям для лечения лурбинектедином, то лечение лурбинектедином может быть прекращено. Введение лурбинектедина путем внутривенной инфузии в течение примерно 1 часа каждые 3 недели является наиболее предпочтительной схемой введения, хотя в качестве вариаций могут быть разработаны и другие протоколы. При необходимости можно назначить несколько циклов. В течение курса лечения МРЛ можно вводить от 1 до 24 доз лурбинектедина, обычно от 4 до 8 доз, с интервалами примерно в 21 сутки (три недели). Можно использовать интервалы до шести недель, например, от 3 до 4 недель, если, например, необходимо изменить схему лечения для уменьшения или контроля побочных эффектов (как подробно обсуждается ниже). В течение курса лечения рака можно проводить от 1 до 24 курсов лечения лурбинектедином, обычно

проводят от 4 до 8 курсов лечения с интервалами примерно в 21 сутки (три недели). В некоторых воплощениях в цикле лечения вводят одну дозу лурбинектедина, и пациент проходит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 24 цикла лечения. В воплощениях лурбинектедин вводят в течение 3-недельных циклов лечения или с отсрочкой, чтобы позволить пациенту восстановиться после нежелательного явления, до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Биодоступность лекарственного средства определяется как доля лекарственного средства или другого вещества, которое попадает в кровоток при введении в организм и поэтому способно оказывать активное действие. Показатели биодоступности, хорошо известные в области техники, включают площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC) и максимальную концентрацию (C_{max}). C_{max} — максимальная концентрация в плазме крови, достигаемая после введения препарата.

В настоящем документе предусмотрены способы введения лурбинектедина согласно одному или нескольким фармакокинетическим параметрам, при этом введение указанной дозы является эффективным для лечения резистентного, рефрактерного или прогрессирующего МРЛ. В приведенных в качестве примера воплощениях один или несколько фармакокинетических параметров представляют собой пиковую концентрацию (C_{max}) или площадь под кривой (AUC). В одном воплощении 3,2 мг/м² лурбинектедина вводят нуждающемуся в этом пациенту с МРЛ в виде 1-часовой инфузии для достижения средней общей C_{max} в плазме в пределах от 80% до 125% от примерно 107 мкг/л и средней AUC_∞ от 80% до 125% примерно 551 мкг*ч/л. В некоторых воплощениях лурбинектедин вводят пациенту с МРЛ в течение 1 суток цикла и 20 суток перерыва (1/20 цикла). В одном воплощении цикл введения составляет 1/20 цикла, а целевое среднее значение AUC_∞ составляет примерно 551 мкг*ч/л. В одном воплощении цикл введения составляет 1/20 цикла, а целевое среднее значение AUC_∞ составляет примерно 551 мкг*ч/л±5%, примерно 551 мкг*ч/л±5%, примерно 551 мкг*ч/л±10%, примерно 551 мкг*ч/л±20% или примерно 551 мкг*ч/л±25%. В предпочтительном воплощении цикл введения составляет 1/20 цикла, а целевое среднее значение AUC_∞ составляет от 80% до примерно 125% примерно 551 мкг*ч/л. В одном воплощении цикл введения составляет 1/20 цикла, а целевое среднее значение C_{max} составляет примерно 107 мкг*ч/л. В одном воплощении цикл

введения составляет 1/20 цикла, а целевое среднее значение C_{max} составляет примерно $107 \text{ мкг} \cdot \text{ч/л} \pm 5\%$, примерно $107 \text{ мкг} \cdot \text{ч/л} \pm 10\%$, примерно $107 \text{ мкг} \cdot \text{ч/л} \pm 20\%$ или примерно $551 \text{ мкг} \cdot \text{ч/л} \pm 25\%$. В предпочтительных воплощениях цикл введения составляет 1/20 цикла, а целевое среднее значение C_{max} составляет от 80% до примерно 125% примерно 107 мкг/л .

Перед введением лурбинектедина пациенту с МРЛ необходимо исключить почечную, печеночную и гематологическую недостаточность. В одном воплощении пациент, страдающий МРЛ, у которого определено абсолютное количество нейтрофилов по меньшей мере 1500 клеток/мм^3 , количество тромбоцитов по меньшей мере $100000/\text{мм}^3$ и, необязательно, уровни гемоглобина по меньшей мере 9 г/дл (при переливании при необходимости) вводят первую дозу лурбинектедина около $3,2 \text{ мг/м}^2$. В другом варианте осуществления пациенту, страдающему МРЛ, у которого определили расчетный печеночный клиренс более 30 мл/мин , АСТ или АЛТ менее $3 \times \text{ВГН}$ или билирубин менее $1,5 \times \text{ВГН}$ и расчетный клиренс креатинина более 30 мл/мин , вводят первую дозу примерно $3,2 \text{ мг/м}^2$ лурбинектедина. Вторую дозу $3,2 \text{ мг/м}^2$ лурбинектедина вводится пациенту примерно через 21 сутки после первой дозы, и дальнейшее введение дозы на этом уровне продолжается, если гематологические, почечные и печеночные параметры остаются стабильными. В конкретном воплощении пациенту вводят дозу лурбинектедина, в частности начальную дозу или запланированную дозу, через 3 недели после предыдущей дозы, в дозе $3,2 \text{ мг/м}^2$, или уменьшенную дозу, если у пациента абсолютное количество нейтрофилов составляет по меньшей мере 1500 клеток/мм^3 и количество тромбоцитов по меньшей мере $100000/\text{мм}^3$. Для достижения предпочтительной дозировки предпочтительно вводят около $3,2 \text{ мг/м}^2$ лурбинектедина на дозу, например, посредством внутривенной инфузии. Дозировка лурбинектедина может включать примерно $3,2 \text{ мг/м}^2$ лурбинектедина на дозу, например, на внутривенную инфузию, или ее уменьшенную дозу, как обсуждается ниже.

Противорвотное лечение

Наилучшая поддерживающая терапия при МРЛ, включая метастатический МРЛ, у взрослых пациентов и лечение солидных опухолей включает ряд паллиативных методов лечения. Например, в одном воплощении изобретения наилучшая поддерживающая терапия включает одно или более, а предпочтительно все из: введения анальгетиков для купирования боли, лечения запоров, лечения одышки и

лечения анемии, например, путем переливания крови, чтобы поддерживать уровень гемоглобина (то есть выше 9 г/дл).

В других воплощениях терапевтические средства вводят для специфической профилактики и лечения или купирования тошноты и/или рвоты, связанных с введением лурбинектедина, как указано ниже.

Химиотерапевтические препараты отличаются своей эметогенностью. При отсутствии противорвотной профилактики агенты, связанные с >90% риском рвоты, классифицируются как высокоэметогенная химиотерапия, а агенты, связанные с риском рвоты 30-90%, классифицируются как умеренно эметогенная химиотерапия.

Аспекты включают способы профилактики и лечения индуцированной лурбинектедином (острой и замедленной фазы) тошноты и/или рвоты, где пациенту вводят эффективное противорвотное количество антагониста серотонина или кортикостероида или их комбинации перед введением лурбинектедина, в частности, непосредственно перед введением лурбинектедина, чтобы уменьшить побочные эффекты тошноты и рвоты, которые могут сопровождать введение лурбинектедина. Предпочтительным воплощением является лечение МРЛ, включая метастатический МРЛ у пациента, нуждающегося в этом, или иное снижение побочных эффектов введения лурбинектедина пациенту, включающее: (1) введение одного или нескольких противорвотных средств, эффективных для уменьшения тошноты, связанной с введением лурбинектедина пациенту в сутки и до введения лурбинектедина пациенту; и (2) введение лурбинектедина в дозе от 2 до 3,2 мг/м² пациенту путем внутривенной инфузии. В некоторых воплощениях лурбинектедин вводят в качестве единственного химиотерапевтического агента и/или не вводят в комбинации с доксорубицином. В других воплощениях пациенту можно проводить противорвотную терапию в тот же сутки и до введения 2 мг/м² лурбинектедина в комбинации с 75 мг/м² иринотекана и, в некоторых воплощениях, на 8 сутки цикла лечения с дозой 75 мг/м² иринотекана.

В некоторых воплощениях противорвотные средства вводят внутривенно или перорально. Если одно или более противорвотных средств вводят внутривенно, одно или более средств вводят за 30–90 минут до введения лурбинектедина или примерно за 30 минут, примерно за 45 минут, примерно за 60 минут, примерно за 75 минут или примерно за 90 минут до введения лурбинектедина, предпочтительно за 30 или 60 минут. Если одно или более противорвотных средств вводят перорально, одно или более средств вводят за 30–60 минут до введения лурбинектедина, примерно за 3–9

часов до введения лурбинектедина или примерно за 4 часа, примерно за 5 часов, примерно за 6 часов, примерно за 7 часов, примерно за 8 часов или примерно за 9 часов до введения лурбинектедина. В некоторых воплощениях противорвотные средства состоят из кортикостероида и антагониста серотонина, где кортикостероид выбран из группы, состоящей из дексаметазона, гидрокортизона или метилпреднизолона, а антагонист серотонина выбран из группы, состоящей из ондансетрона, гранисетрона и палонсетрона. Доза кортикостероида составляет или эквивалентна примерно от 4 до 20 мг дексаметазона, вводимого внутривенно, предпочтительно 8 мг, вводимого внутривенно. Доза антагониста серотонина составляет или эквивалентна примерно от 8 мг до 16 мг ондансетрона, вводимого внутривенно, предпочтительно 8 мг, вводимого внутривенно. При пероральном применении доза может быть увеличена до дозы, эквивалентной до 24 мг ондансетрона. В предпочтительных воплощениях профилактические противорвотные средства включают дексаметазон, вводимый внутривенно в дозе 8 мг, ондансетрон, вводимый внутривенно в дозе 8 мг, или их комбинацию.

В некоторых воплощениях способ дополнительно включает введение пациенту одного или более противорвотных средств в течение 2, 3 или 4 суток после введения лурбинектедина, например, введение в те же сутки после введения лурбинектедина, например, в течение 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 часов после введения лурбинектедина и/или на 1, 2, 3 или 4 сутки после введения лурбинектедина. Одно или более противорвотных средств, вводимых после введения лурбинектедина, выбирают из группы, состоящей из кортикостероида, где кортикостероид выбран из дексаметазона, гидрокортизона и метилпреднизолона, антагониста серотонина, где антагонист серотонина выбирают из ондансетрона, гранисетрона, палонсетрона и метоклопрамида. В предпочтительных воплощениях противорвотное лечение после инфузии представляет собой 4 мг дексаметазона (перорально), 8 мг ондансетрона (перорально) или 10 мг метоклопрамида (перорально или в виде инфузии) или их комбинацию. Метоклопрамид можно вводить с интервалом в 8 часов. В некоторых воплощениях противорвотные средства вводят внутривенно после инфузии. В некоторых воплощениях первую дозу противорвотных средств после инфузии вводят вечером или через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 часов после введения лурбинектедина и продолжают в течение 1, 2, 3 часов или через 4 суток после инфузии. В некоторых воплощениях кортикостероид, например, дексаметазон дают в дозе, эквивалентной 4 мг

дексаметазона, вечером после или через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 часов после химиотерапии, а затем два раза в сутки в течение 1, 2, 3 или 4 суток. В некоторых воплощениях метоклопрамид вводят в дозе от 10 до 20 мг перорально каждые 8 часов после химиотерапии в течение 1, 2, 3 или 4 суток. В других воплощениях антагонист серотонина, например, ондансетрон назначают перорально в дозе, эквивалентной 8 мг или 16 мг ондансетрона, каждые 12 или 24 часа соответственно в течение 1, 2 или 3 суток после введения лурбинектедина.

В некоторых воплощениях противорвотную профилактику и, возможно, противорвотное лечение после инфузии вводят пациенту с МРЛ, получающему около $2,0 \text{ мг/м}^2$, около $2,6 \text{ мг/м}^2$ или около $3,2 \text{ мг/м}^2$ лурбинектедина путем внутривенной инфузии. Профилактику противорвотных средств и возможно противорвотное лечение после инфузии проводят больным с солидными опухолями, которым вводят от $1,0 \text{ мг/м}^2$ до $2,0 \text{ мг/м}^2$ лурбинектедина в комбинации с иринотеканом.

Дозировка и снижение дозы

Дополнительные воплощения изобретения включают модификацию дозы в случае обнаружения нежелательного явления (НЯ) ≥ 2 степени у пациента с МРЛ, в частности у взрослого пациента с метастатическим МРЛ, при введении первой дозы лурбинектедина $3,2 \text{ мг/м}^2$ (например, более чем на 2 недели) с задержкой введения дозы после 21-дневного цикла лечения лурбинектедином, вводимого в 1 сутки.

В некоторых воплощениях используется меньшее количество лурбинектедина по сравнению с количеством, обычно используемым для индивидуальной терапии. В некоторых воплощениях такой же или больший терапевтический эффект достигается при использовании меньшего количества лурбинектедина (например, более низкой дозы или схемы введения с меньшей частотой), чем количество, обычно используемое для индивидуальной терапии. Например, применение меньшего количества лурбинектедина может привести к уменьшению количества, тяжести, частоты или продолжительности одного или нескольких побочных эффектов, связанных с инфузией лурбинектедина. Например, в предпочтительных воплощениях первая модификация дозы представляет собой снижение дозы лурбинектедина примерно с $3,2 \text{ мг/м}^2$ до примерно $2,6 \text{ мг/м}^2$ (или от 80 до 85% начальной дозы), а вторая модификация дозы представляет собой снижение дозы лурбинектедина примерно с $2,6 \text{ мг/м}^2$ до примерно $2,0 \text{ мг/м}^2$ (или от 60 до 65% начальной дозы). Если после второго снижения дозы у пациента возникает нежелательное явление, требующее дальнейшего снижения дозы,

то лечение можно прекратить. Нежелательные явления, которые требуют частой или длительной (> 2 недель) задержки введения дозы, включают, помимо прочего, любую гематологическую токсичность 3 или 4 степени или любую негематологическую токсичность или такую нежелательную реакцию, как гепатотоксичность. В случае негематологической токсичности 2 степени, 3 степени или 4 степени следующий цикл откладывают до тех пор, пока негематологические параметры не улучшатся до степени 1 или 0. Введение двух доз лурбинектедина всегда проводят с промежутком по меньшей мере 21 сутки.

Цикл лечения не начинают до тех пор, пока гематологические параметры, такие как количество нейтрофилов, количество тромбоцитов и, возможно, уровень гемоглобина, не улучшатся, так что абсолютное количество нейтрофилов становится больше или равно 1500 клеток/мм^3 , а количество тромбоцитов больше $100000/\text{мм}^3$, и, возможно, в некоторых воплощениях уровни гемоглобина становятся больше или равны 9 г/дл (при необходимости с переливанием крови). Например, при первом возникновении негематологической токсичности выше 3 степени (тяжелая), тромбоцитопении 4 степени (количество тромбоцитов менее $25000 \text{ клеток/мм}^3$), тромбоцитопении 3 степени (количество тромбоцитов менее $50000 \text{ клеток/мм}^3$) с кровотечением, которое требует переливание крови, нейтропении 4 степени (количество нейтрофилов менее 500 клеток/мм^3) или нейтропении любой степени (количество нейтрофилов < НГН), связанной с инфекцией/сепсисом или любой нежелательной реакцией, требующей частых или длительных (более 2 недель) отсрочек введения дозы, дозу лурбинектедина снижают с $3,2 \text{ мг/м}^2$ до $2,6 \text{ мг/м}^2$ (или на 80–85% от начальной дозы), а следующий цикл откладывается до тех пор, пока количество нейтрофилов у пациента не превысит 1500 клеток/мм^3 ; количество тромбоцитов не превысит примерно $100000/\text{мм}^3$; и уровни гемоглобина не превысят примерно 9 г/дл . В некоторых воплощениях, если выявленное нежелательное явление представляет собой нейтропению 4 степени, способ включает введение пациенту дозы Г-КСФ («вторичная профилактика Г-КСФ») в качестве профилактики для купирования изолированной нейтропении 4 степени, а затем дозы лурбинектедина, равной предыдущей дозе, а не снижение дозы лурбинектедина. Если после первого снижения дозы у пациента возникает одно из нежелательных явлений, требующее снижения дозы (тяжелая негематологическая токсичность выше 3 степени, тромбоцитопения 4 степени (количество тромбоцитов менее $25000 \text{ клеток/мм}^3$), тромбоцитопения 3 степени

(количество тромбоцитов менее 50000 клеток/мм³) с кровотечением, требующим трансфузии, нейтропения 4 степени (количество нейтрофилов менее 500 клеток/мм³) или нейтропения любой степени (количество нейтрофилов < НГН), связанная с инфекцией/сепсисом, или любая нежелательная реакция, которая требует частой или длительной (более 2 недель) отсрочки дозы), то последующую дозу через 3 недели снижают до 2,0 мг/м² (60-65% от начальной дозы), после восстановления у пациента нейтрофилов до 1500 клеток/мм³ или выше, количества тромбоцитов до 100000/мм³ или выше и уровня гемоглобина до 9 г/дл или выше (при необходимости с переливанием). При возникновении после второго снижения дозы у пациента нежелательной реакции, требующей снижения дозы, лечение прекращают. Если введение дозы откладывается более чем на 2 недели из-за того, что пациент еще не восстановился, так чтобы абсолютное количество нейтрофилов стало больше или равно 1500 клеток/мм³, а количество тромбоцитов больше или равно 100000 клеток/мм³, то лечение может быть прекращено.

Если выявленная нежелательная реакция не является исключительно изолированной нейтропенией 4 степени, способ включает введение пациенту уменьшенной дозы лурбинектедина. Введение двух доз лурбинектедина должно осуществляться с интервалом по меньшей мере 21 сутки независимо от дозы лурбинектедина.

Предпочтительным воплощением является лечение мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), включая метастатический МРЛ, у нуждающегося в этом пациента, включающее: (1) введение пациенту первой дозы 3,2 мг/м² лурбинектедина путем внутривенной инфузии; (2) выявление нежелательной реакции у пациента, при этом нежелательная реакция выбрана из группы, состоящей из: негематологической токсичности ≥ 3 степени (тяжелой), тромбоцитопении 4 степени (количество тромбоцитов менее 25000 клеток/мм³), тромбоцитопении 3 степени (количество тромбоцитов менее 50000 клеток/мм³), сопровождающейся кровотечением, требующим трансфузии, нейтропении 4 степени (количество нейтрофилов менее 500 клеток/мм³) или нейтропении любой степени (количество нейтрофилов < НГН), связанной с инфекцией/сепсисом, или любой другой нежелательной реакции; и (3) после выявления нежелательной реакции и после того, как количество нейтрофилов у пациента превысит 1500 клеток/мм³; количество тромбоцитов превысит примерно 100000/мм³; и уровни гемоглобина превысят примерно 9 г/дл: (i) если выявленная нежелательная реакция

состоит из изолированной нейтропении 4 степени (количество нейтрофилов менее 500 клеток/мм³), введение пациенту дозы Г-КСФ и дозы лурбинектедина, равной предыдущей дозе; или (ii) если выявленная нежелательная реакция не является исключительно изолированной нейтропенией 4 степени, введение пациенту уменьшенной дозы лурбинектедина, при этом введение двух доз лурбинектедина разнесено на 21 сутки, или 20-23 сутки, или по меньшей мере 18 суток, 19, 20, 21, 22 или 23 суток.

В некоторых воплощениях первая уменьшенная доза составляет от 80 до 85% от первой дозы после первого возникновения нежелательной реакции, которая не является исключительно изолированной нейтропенией 4 степени или где первая уменьшенная доза составляет 2,6 мг/м² после первого возникновения нежелательной реакции, которая не является исключительно изолированной нейтропенией 4 степени. В некоторых воплощениях вторая уменьшенная доза составляет 60 - 65% от первой дозы после второго возникновения нежелательной реакции, которая не является исключительно изолированной нейтропенией 4 степени или где вторая уменьшенная доза составляет 2,0 мг/м² после второго возникновения нежелательной реакции, которая не является исключительно изолированной нейтропенией 4 степени, где пациенту вводят вторую уменьшенную дозу. Введение лурбинектедина прекращают после выявления нежелательной реакции после введения второй уменьшенной дозы.

Перед введением начальной или последующей дозы лурбинектедина пациент, в том числе взрослый пациент, страдающий МРЛ, в частности, метастатическим МРЛ, имеет абсолютное количество нейтрофилов по меньшей мере 1500 клеток/мм³ и количество тромбоцитов по меньшей мере 100000/мм³. Также предложен способ лечения МРЛ, включая метастатический МРЛ, у пациента, имеющего абсолютное количество нейтрофилов по меньшей мере 1500 клеток/мм³ и количество тромбоцитов по меньшей мере 100000/мм³ путем введения лурбинектедина в дозе 3,2 мг/м² каждые 3 недели, с возможной отсрочкой дозы или снижением дозы, если у пациента возникнет нежелательное явление.

Предложены способы контролирования гематологической токсичности, миелосупрессивных эффектов и/или гепатотоксичности, которые могут быть связаны с введением лурбинектедина при лечении МРЛ, включая метастатический МРЛ, путем снижения дозы и/или отсрочки введения дозы. Нежелательные явления, которые могут спровоцировать отсрочку или снижение дозы, включают фебрильную нейтропению 4

степени или любой другой степени (нейтропения 4 степени представляет собой количество нейтрофилов менее 500 клеток/мм³), тромбоцитопению 3 степени с кровотечением или тромбоцитопению 4 степени (тромбоцитопения 3 степени представляет собой 25000-50000 тромбоцитов/мм³, а тромбоцитопения 4 степени - менее 25000 тромбоцитов/мм³), гепатотоксичность 2 степени или выше или другую нежелательную реакцию. В случае всех этих нежелательных реакций последующую дозу можно отложить до тех пор, пока пациент не восстановится, так чтобы нейтропения у пациента не достигла 1 степени или менее (более 1500 клеток/мм³), количество тромбоцитов 100000/мм³, или гепатотоксичность, или другая нежелательная реакция, не достигла 1 степени или ниже. Пациентам с нейтропенией 4 степени или фебрильной нейтропенией любой степени, 3 степени с кровотечением или тромбоцитопенией 4 степени или гепатотоксичностью 3 степени или выше или другими нежелательными реакциями после восстановления в последующих циклах лечения вводят уменьшенную дозу. Если предыдущая доза составляла 3,2 мг/м², то уменьшенная доза составляет 2,6 мг/м², а если предыдущая доза составляла 2,6 мг/м², то уменьшенная доза составляет 2,0 мг/м² каждые три недели. Если у пациента возникает нежелательное явление, требующее снижения дозы после дозы 2,0 мг/м², то лечение может быть прекращено. Для пациентов с нейтропенией 4 степени, если пациенту проводят профилактику Г-КСФ, последующую дозу после восстановления пациента можно не уменьшать, то есть можно оставить такой же, как и предыдущая доза каждые три недели. Для пациентов с гепатотоксичностью 2 степени или другой нежелательной реакцией, последующая доза после восстановления пациента с достижением токсичности степени 1 или ниже, соответствует предыдущей дозе каждые три недели.

Соответственно, предложены способы лечения МРЛ, в том числе метастатического МРЛ, путем введения нуждающемуся в этом пациенту с абсолютным количеством нейтрофилов по меньшей мере 1500 клеток/мм³ и количеством тромбоцитов по меньшей мере 100000/мм³ дозы лурбинектедина 3,2 мг/м², предпочтительно путем инфузии в течение 60 минут. В другом воплощении через 21 сутки после введения предыдущей дозы абсолютное количество нейтрофилов у пациента составляет по меньшей мере 1500 клеток/мм³ и количество тромбоцитов по меньшей мере 100000/мм³, и ему вводят дозу лурбинектедина 3,2 мг/м², предпочтительно путем инфузии в течение 60 минут. В воплощениях перед введением

лурбинектедина пациент находится под наблюдением и не имеет гепатотоксичности. Последующее лечение осуществляют с интервалами в 21 сутки (3 недели) пациенту с абсолютным количеством нейтрофилов по меньшей мере 1500 клеток/мм³ и количеством тромбоцитов по меньшей мере 100000/мм³.

В некоторых воплощениях предложены способы лечения МРЛ, включая метастатический МРЛ, путем введения нуждающемуся в этом пациенту лурбинектедина в дозе 3,2 мг/м², в том числе путем инфузии в течение 60 минут с последующим мониторингом пациента на предмет нежелательных реакций со стороны кровеносной системы или печени. Если у пациента, которому ввели дозу лурбинектедина 3,2 мг/м², наблюдается нейтропения 4 степени (количество нейтрофилов менее 500 клеток/мм³) или любая фебрильная нейтропения, то последующую дозу лурбинектедина не вводят до истечения 21 суток после предыдущей дозы или пока у пациента нейтропения не достигнет степени менее 1 (по меньшей мере 1500 клеток/мм³), что может быть дольше, чем через 21 сутки после предыдущей дозы, а затем либо введение лурбинектедина в сниженной дозе 2,6 мг/м² каждые три недели или введение лурбинектедина в дозе 3,2 мг/м² каждые три недели с профилактикой Г-КСФ. В случае, если у пациента, которому ввели дозу лурбинектедина 3,2 мг/м², наблюдается тромбоцитопения 3 степени (25000-50000 тромбоцитов/мм³), сопровождающаяся кровотечением, или тромбоцитопения 4 степени (менее 25000 тромбоцитов/мм³), то последующую дозу лурбинектедина не вводят до истечения 21 суток после предыдущей дозы или пока у пациента количество тромбоцитов не превысит или не достигнет 100000/мм³, и последующая доза представляет собой сниженную дозу 2,6 мг/м² каждые три недели (21 сутки). В случае, если у пациента, получившего дозу 3,2 мг/м² лурбинектедина, проявляются гепатотоксичность или другие нежелательные реакции 2-й, 3 или 4 степени, то последующую дозу лурбинектедина не вводят до истечения 21 суток после предыдущей дозы или до тех пор, когда у пациента гепатотоксичность (или другая нежелательная реакция) не достигнет 1 степени или ниже, а последующая доза составляет 3,2 мг/м² каждые три недели, если у пациента наблюдалась гепатотоксичность 2 степени (или другая нежелательная реакция 2 степени), и последующая доза представляет собой уменьшенную дозу 2,6 мг/м² каждые три недели (21 сутки), если у пациента проявлялась гепатотоксичность или другая нежелательная реакция 3 или 4 степени. Если после снижения дозы у пациента наблюдается

нейтропения 4 степени или фебрильная нейтропения любой степени, тромбоцитопения 3 степени с кровотечением или тромбоцитопения 4 степени, или гепатотоксичность или иное нежелательная реакция 3 или 4 степени, то последующую дозу не вводят до истечения 21 суток или до тех пор, пока пациент не восстановится, как указано выше, а затем вводят еще больше уменьшенную дозу лурбинектедина 2 мг/м^2 каждые три недели или, в случае нейтропении 4 степени, вводят ту же дозу лурбинектедина, что и предыдущую дозу с профилактикой Г-КСФ. Если пациент перестает переносить лурбинектедин в дозе 2 мг/м^2 (то есть после введения лурбинектедина обнаруживается нейтропения 4 степени или фебрильная нейтропения любой степени, тромбоцитопения 3 степени с кровотечением или тромбоцитопения 4 степени или гепатотоксичность или иная нежелательная реакция 3 или 4 степени) или если отсрочка введения превышает 2 недели после запланированной дозы (через 21 сутки после предыдущей дозы), то лечение прекращают.

Одновременное применение с сильным или умеренным ингибитором СYP3A увеличивает системную экспозицию лурбинектедина, и, таким образом, пациентам, принимающим ингибитор СYP3A, либо отменяют ингибитор СYP3A, либо рекомендуют прекратить прием ингибитора СYP3A, либо, в качестве альтернативы, снижают дозу лурбинектедина, например, с дозы $3,2 \text{ мг/м}^2$ или дозы $2,6 \text{ мг/м}^2$ или $2,0 \text{ мг/м}^2$. Примеры ингибиторов СYP3A включают кларитромицин, эритромицин, дилтиазем, итраконазол, кетоконазол, ритонавир, верапамил, желтокорень канадский и грейпфрут. Соответственно, предусмотрены способы лечения пациентов с МРЛ, в частности, метастатическим МРЛ или солидными опухолями путем введения дозы лурбинектедина, включая $3,2 \text{ мг/м}^2$ лурбинектедина каждые 3 недели, когда пациент не принимает ингибитор СYP3A (и, возможно, которому отменили ингибитор СYP3A до введения дозы лурбинектедина во избежание лекарственного взаимодействия) или дозы менее $3,2 \text{ мг/м}^2$, включая $2,6 \text{ мг/м}^2$ или $2,0 \text{ мг/м}^2$), если пациент также принимает ингибитор СYP3A.

Одновременное применение с сильным индуктором СYP3A уменьшает системную экспозицию лурбинектедина, что может снижать эффективность. Примеры индукторов СYP3A включают фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, зверобой продырявленный и глюкокортикоиды. Соответственно, предусмотрены способы лечения пациентов с МРЛ, в частности метастатическим МРЛ или солидными опухолями, путем введения дозы лурбинектедина, включая $3,2 \text{ мг/м}^2$ лурбинектедина

каждые 3 недели, когда пациент не принимает сильный или умеренный индуктор СУРЗА.

Комбинированная терапия солидных опухолей

В других воплощениях изобретение относится к комбинации лурбинектедина с ингибитором топоизомеразы I и/или II в лечении рака, и более конкретно, к лечению солидных опухолей, в частности, рака эндометрия, МРЛ, саркомы мягких тканей (включая саркому Юинга и синовиальную саркому), глиобластомы (включая супратенториальные или интратенториальные опухоли), аденокарциномы поджелудочной железы, мезотелиомы, колоректальной карциномы и рака яичников. В предпочтительных воплощениях солидная опухоль представляет собой рак эндометрия, МРЛ, саркому мягких тканей (включая саркому Юинга или синовиальную саркому) или глиобластому. В некоторых воплощениях способ лечения пациентов с солидными опухолями включает введение лурбинектедина в дозе от 1 до 2,5 мг/м² в комбинации с другими противоопухолевыми агентами, такими как ингибитор топоизомеразы, выбранный из SN-38 или иринотекана, где ингибитор топоизомеразы вводят в дозе от 1 до 2,5 мг/м², в частности, 2,0 мг/м², где ингибитор топоизомеразы вводят в дозе, эквивалентной 50 - 75 мг иринотекана/м². Химиотерапевтическая группа ингибиторов топоизомеразы I и/или II включает топотекан, SN-38, иринотекан, камптотецин, рубитекан, этопозид, амсакрин и тенипозид, без ограничения. Наиболее предпочтительной является комбинация лурбинектедина с иринотеканом при лечении рака, в частности солидных опухолей, и более конкретно при лечении рака эндометрия, МРЛ, саркомы мягких тканей (в том числе, саркомы Юинга и синовиальной саркомы), глиобластомы, аденокарциномы поджелудочной железы, мезотелиомы, колоректальной карциномы и рака яичников.

В некоторых воплощениях лурбинектедин вводят в дозе 1, 1,5, 2 или 2,4 мг/м², а ингибитор топоизомеразы вводят в дозе, эквивалентной 50-75 мг иринотекана. В предпочтительных воплощениях лурбинектедин вводят в дозе 2 мг/м², а иринотекан вводят в дозе 75 мг/м². Г-КСФ вводят пациенту в комбинации.

В некоторых воплощениях лурбинектедин и ингибитор топоизомеразы вводят в первые сутки цикла лечения. В некоторых воплощениях способ дополнительно включает введение пациенту Г-КСФ для купирования миелосупрессивных эффектов терапии. В другом воплощении пациенту дополнительно вводят ингибитор

топоизомеразы на 7, 8, 9 или 10 сутки цикла лечения. В некоторых воплощениях цикл лечения представляет собой 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25-суточный цикл.

В конкретных воплощениях предложены способы лечения солидных опухолей у нуждающегося в этом пациента путем введения в 1 сутки цикла лечения дозы лурбинектедина, в частности, дозы $2,0 \text{ мг/м}^2$, и дозы иринотекана в дозе 75 мг/м^2 , а затем на 8 сутки цикла лечения иринотекана в дозе 75 мг/м^2 с введением Г-КСФ для купирования миелосупрессивных эффектов терапии. Цикл лечения может быть 3-недельным (21-суточным) циклом, так что последующий цикл лечения начинается на 22 сутки. В некоторых воплощениях пациентам, у которых наблюдается гематологическая токсичность (включая нежелательное явление 3-4 степени) после введения комбинированной дозы в 1 сутки цикла лечения нельзя вводить дозу иринотекана на 8 сутки (или в любое другое время в этом цикле лечения) или можно вводить уменьшенную дозу иринотекана на 8 сутки цикла лечения или в любое другое время в течение цикла лечения. Лечение может включать несколько циклов лечения до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. В частности, пациенту может быть назначено 1, 2, 3, 4, 5 или более, включая 8, 10, 12, 15, 20 или 30 или более циклов комбинированного лечения.

В конкретных воплощениях способ комбинированного лечения приводит к уменьшению размера опухоли, медиане выживаемости без прогрессирования по меньшей мере 4,3 месяца (в частности, при МРЛ), по меньшей мере 7,1 месяца (в частности, при раке эндометрия), по меньшей мере 2,6 месяца (в частности, при саркоме мягких тканей) или по меньшей мере 1,4 мес (в частности, при глиобластоме).

В одном воплощении способ дополнительно включает введение одного или более противорвотных средств в первые сутки цикла лечения (как описано выше для лечения МРЛ лурбинектедином) и постинфузионное лечение противорвотным средством, как описано в настоящем документе для лечения МРЛ.

Фармацевтические композиции и способы получения

Фармацевтические композиции лурбинектедина, которые можно использовать, включают растворы, лиофилизированные композиции и т.д. с подходящими эксципиентами для внутривенного введения.

В одном аспекте лурбинектедин поставляется и хранится в виде стабильного и стерильного лиофилизированного продукта, содержащего лурбинектедин, буфер, полученный из органической кислоты (например, буфер на основе органической

карбоновой кислоты), дисахарид и достаточное количество основания для обеспечения надлежащего рН для инъекции, когда композицию восстанавливают в соответствующем растворителе.

В некоторых воплощениях буфер на основе органической карбоновой кислоты получают из органической кислоты, выбранной из группы, состоящей из молочной кислоты, масляной кислоты, пропионовой кислоты, уксусной кислоты, янтарной кислоты, лимонной кислоты, аскорбиновой кислоты, винной кислоты, яблочной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты, глюконовой кислоты и α -кетоглутаровой кислоты. В некоторых воплощениях буфер на основе органической карбоновой кислоты получают из органической кислоты, выбранной из молочной кислоты или янтарной кислоты. В некоторых воплощениях буфер на основе органической карбоновой кислоты получают из молочной кислоты. В некоторых воплощениях буфер не является фосфатным буфером.

В некоторых воплощениях дисахарид выбран из группы, состоящей из сахарозы, трегалозы или лактозы или их комбинации. В некоторых воплощениях дисахарид представляет собой сахарозу.

В некоторых воплощениях основание выбрано из группы, состоящей из карбонатов, гидроксидов, гидрокарбонатов и солей аммония. Наиболее предпочтительными основаниями являются карбонат натрия, карбонат калия, карбонат кальция, NH_4OH , гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия и гидрокарбонат кальция. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой гидроксид натрия.

В некоторых воплощениях рН восстановленной лиофилизированной композиции составляет примерно 4. В некоторых воплощениях рН восстановленной лиофилизированной композиции составляет от примерно 3 до примерно 5. В некоторых воплощениях рН восстановленной лиофилизированной композиции составляет от примерно 3,5 до примерно 4,5. В некоторых воплощениях рН восстановленной лиофилизированной композиции составляет от 3,8 до 4,1.

В некоторых воплощениях стабильный лиофилизированный продукт содержит лурбинектедин; молочную кислоту; гидроксид натрия и сахарозу, и рН восстановленной лиофилизированной композиции составляет от 3,8 до 4,1. В некоторых воплощениях стабильный лиофилизированный продукт содержит 4 мг

лурбинектедина; 22,1 мг молочной кислоты; 5,1 мг гидроксида натрия (или в том числе примерно 0,25 ммоль лактата) и 800 мг сахарозы. В некоторых воплощениях стабильный лиофилизированный продукт по существу состоит из 4 мг лурбинектедина; 22,1 мг молочной кислоты; 5,1 мг гидроксида натрия (или в том числе примерно 0,25 ммоль лактата) и 800 мг сахарозы.

Содержащие лурбинектедин составы по данному изобретению можно получать путем лиофилизации композиции по данному изобретению в форме забуференного нерасфасованного раствора, включающего лурбинектедин, буфер, полученный из органической кислоты, такой как лактатный буфер или сукцинатный буфер, и дисахарид. Дисахарид предпочтительно представляет собой сахарозу. Обычно нерасфасованный раствор забуферивают, например, до рН примерно от 3 до 5, предпочтительно примерно от 3,5 до 4,5, более предпочтительно рН от 3,8 до 4,1. Предпочтительным буферным агентом является буфер с лактатом натрия. В предпочтительных воплощениях лактатный буфер содержит молочную кислоту и основание, предпочтительно неорганическое, фармацевтически приемлемое основание, такое как гидроксид натрия.

Таким образом, в воплощениях настоящего изобретения предлагается забуференная лиофилизированная композиция, включающая лурбинектедин, буфер, полученный из органической кислоты, такой как лактатный буфер или сукцинатный буфер, и дисахарид; при этом буфер составлен таким образом, что при восстановлении рН восстановленной лиофилизированной композиции составляет от примерно 3 до примерно 5, от примерно 3,5 до примерно 4,5 или от 3,8 до 4,1.

В данном изобретении найдены способы, обеспечивающие полное растворение лурбинектедина в нужных буферах, сводя к минимуму образование примесей. В воплощениях использование буфера с органической кислотой обеспечивает прямое растворение лурбинектедина в буфере с органической кислотой (предпочтительно при рН от примерно 1 до 5, от примерно 2 до 4,5, от примерно 3 до 4,5 или примерно 4) с последующим добавлением наполнителя, такого как дисахарид, предпочтительно сахарозы. Такая стратегия составления делает возможным прямое растворение в нерасфасованный состав и позволяет избежать стадии предварительного растворения. В воплощениях предложено прямое растворение лурбинектедина, включающего растворение лурбинектедина в буфере с органической кислотой (предпочтительно при рН от примерно 1 до 5, от примерно 2 до 4,5, от примерно 3 до 4,5 или примерно 4) с

последующим добавлением наполнителя, такого как дисахарид, предпочтительно сахарозы, с получением нерасфасованного раствора. Нерасфасованный раствор можно стерилизовать фильтрованием. Затем нерасфасованный раствор может быть разлит во флаконы в соответствии с желаемой дозой. Нерасфасованный раствор во флаконах затем может быть лиофилизирован с получением лиофилизированного забуференного состава лурбинектедина. Затем лиофилизированный состав может быть восстановлен с образованием восстановленного раствора. Восстановленный раствор может быть разведен с получением раствора для инъекций. Предпочтительно при прямом растворении лурбинектедин является аморфным или по существу аморфным.

Как поясняется в данном документе, лурбинектедин имеет ограниченную растворимость в воде. Было обнаружено, что растворимость лурбинектедина улучшается в нерасфасованном растворе путем предварительного приготовления концентрированного предварительного раствора лурбинектедина в буфере, полученном из органической кислоты, например, молочной кислоты, янтарной кислоты, лимонной кислоты или уксусной кислоты, который затем разбавляют водой для инъекций. Затем дисахарид растворяют в водном растворе, содержащем основной ингредиент, например, в водном растворе гидроксида натрия, и после доведения рН до заданного значения предварительный раствор лурбинектедина и буферный раствор, содержащий дисахарид, смешивают с получением нерасфасованного раствора лурбинектедина в органическом буфере, рН=4, содержащем дисахарид (например, сахарозу). Следуя этому процессу, можно увеличить концентрацию лурбинектедина в нерасфасованном растворе, что позволит уменьшить объем заполнения флакона. В указанных воплощениях настоящего изобретения объем заполнения обычно уменьшается примерно на 80% по сравнению с обычным объемом заполнения. В качестве иллюстрации, но не в качестве ограничения, воплощения настоящего изобретения обеспечивают объем заполнения 1 мг лурбинектедина в 2 мл раствора в 10-мл флаконе; или 4 мг лурбинектедина в 8 мл раствора в 30-мл флаконе. В других воплощениях настоящего изобретения объем заполнения может быть дополнительно уменьшен за счет увеличения концентрации лурбинектедина.

Предложены способы, полезные для улучшения растворимости лурбинектедина в нерасфасованном растворе, которые включают растворение лурбинектедина в молочной кислоте, например, 0,31 М молочной кислоты (25 мг/мл), и последующее разбавление раствора водой для инъекций с получением концентрированного раствора

лурбинектедина в 0,1 М молочной кислоте, смешивание раствора, содержащего предварительно растворенный лурбинектедин, с буферным солевым раствором, содержащим буфер лактата натрия и дисахарид, и, возможно, доведение рН. В некоторых приведенных в качестве иллюстрации, но не исчерпывающих воплощениях данного изобретения рН доводят лактатным буфером.

Приведенным в качестве иллюстрации воплощением нерасфасованного раствора для лиофилизации по данному изобретению является раствор лурбинектедина, забуференный до рН 4 гидроксидом натрия и молочной кислотой с сахарозой в качестве наполнителя.

Приведенный в качестве иллюстрации воплощением методологии в соответствии с данным изобретением предусматривает следующее: лурбинектедин растворяют в 0,31 М молочной кислоте, рН ~3, а затем разбавляют водой для инъекций с получением концентрированного раствора лурбинектедина с 8,3 мг/мл лурбинектедина в 0,1 М молочной кислоте, рН ~3. Буферный раствор лактата натрия готовят путем смешивания 0,31 М раствора молочной кислоты с 0,01 М раствора гидроксида натрия с получением 0,05 М буферного солевого раствора лактата. Затем к буферному солевому раствору лактата натрия добавляют сахарозу. 0,05 М буферный солевой раствор лактата, содержащий сахарозу, разбавляют водой для инъекций с получением 0,04 М буфера лактата натрия, рН ~4,2, содержащего 17% сахарозы. Затем смешивают оба раствора, 8,3 мг/мл лурбинектедина в 0,1 М молочной кислоте, рН ~3, и 0,04 М буфера лактата натрия, рН ~4,2, содержащего 17% сахарозы. Перед продолжением растворение проверяют визуально на всех стадиях, и растворение считается завершенным, когда оно является таковым при визуальной оценке. Проверяют рН раствора и доводят до значения в диапазоне примерно от 1 до 5, более предпочтительно в диапазоне от примерно 2 до примерно 4,5, еще более предпочтительно в диапазоне от примерно 3 до примерно 4,5 и наиболее предпочтительно до рН примерно 4,0 путем медленного добавления подходящей кислоты или основания. Предпочтительным воплощением такой кислоты является молочная кислота, и в этом случае предпочтительная концентрация составляет около 0,1 М. Возможно добавляют подходящее основание для доведения рН. Предпочтительным воплощением такого основания является гидроксид натрия, предпочтительно в растворе, и в этом случае предпочтительная концентрация составляет около 0,1 М. В конце доводят объем добавлением подходящей

биосовместимой жидкости, предпочтительно воды для инъекций. Полученный нерасфасованный раствор предпочтительно содержит 0,5 мг лурбинектедина в 0,03 М буфере лактата натрия, рН=4, с 10% (масс./об.) сахарозы. Затем нерасфасованный раствор разливают во флаконы в соответствии с желаемой дозой.

В воплощениях лурбинектедин, подлежащий растворению, является, по меньшей мере частично кристаллическим. Подлежащий растворению лурбинектедин может находиться в твердой(ых) форме(ах), описанной(ых) в данном документе. Обнаружили, что кристаллический лурбинектедин (включая частично кристаллический лурбинектедин) менее растворим по сравнению с аморфным лурбинектедином. Например, в то время как прямое растворение аморфного лурбинектедина до 0,5 мг/мл в 0,03 М буфере с лактатом натрия, рН 4, завершалось примерно за 30 минут, частично кристаллический лурбинектедин достигал только 60-70% целевой концентрации за 2 часа, что означало, что он имеет гораздо более медленную кинетику растворения.

Было обнаружено, что снижение рН ускоряет кинетику растворения частично кристаллического лурбинектедина. Таким образом, в воплощениях готовят концентрированный раствор лурбинектедина в органической кислоте перед добавлением других эксципиентов. В предпочтительных воплощениях органическая кислота имеет рН менее 4, предпочтительно менее 3,5, более предпочтительно менее 3 или примерно 3. Исследовали максимальную растворимость лурбинектедина исследовали в органической кислоте молочной кислоте разной молярности. Растворимость была высокой и увеличивалась линейно в диапазоне от 7,2 мг/мл для 0,05 М молочной кислоты до 90,4 мг/мл для 0,5 М молочной кислоты. В предпочтительном воплощении лурбинектедин растворяют в органической кислоте с молярностью примерно от 0,1 М до 0,5 М, предпочтительно от 0,2 М до 0,4 М, более предпочтительно примерно 0,3 М органической кислоте. Примером молярности является 0,31 М органическая кислота.

Лурбинектедин может быть предварительно растворен в органической кислоте высокой концентрации. В предпочтительном воплощении стадия предварительного растворения составляет по меньшей мере 30 минут, по меньшей мере 60 минут или по меньшей мере 90 минут, от 30 до 90 минут, от 60 до 90 минут, от 60 до 70 минут или примерно 60 минут. После растворения раствор для предварительного растворения может быть разбавлен до получения требуемой концентрации, например, 8,3 мг/мл. Разбавление может включать x1, x2, x3 или более разбавлений WFI для получения

целевой концентрации. В воплощениях проводят разбавления для достижения желаемой концентрации при соответствующей молярности. Например, 3-кратные разведения для добавления двукратного исходного объема органической кислоты могут достигать 8,3 мг/мл в 0,1 М органической кислоте (например, молочной кислоте).

При приготовлении объем для стадии растворения может быть ограниченным, и поэтому растворение лурбинектедина предпочтительно достигается с ограниченным количеством органической кислоты. Таким образом, использование органической кислоты высокой молярности может обеспечить высокую концентрацию лурбинектедина в ограниченном объеме органической кислоты.

В воплощениях для получения лурбинектедина используется стратегия многостадийного смешивания. 1 стадия представляет собой стадию предварительного растворения, описанную выше, например: предварительное растворение частично кристаллического лурбинектедина в 0,31 М молочной кислоте с концентрацией 25 мг/мл и трехкратное разбавление водой для инъекций для получения концентрированного раствора с концентрацией 8,3 мг/мл в 0,1 М молочной кислоте. Во избежание осаждения лурбинектедина, остальные эксципиенты должны иметь кислые значения pH при добавлении к приготавливаемому составу. Было обнаружено, что раствор лурбинектедина высокой концентрации можно смешивать с буферным раствором при pH 5,6 или ниже, например, от 4 до 5,6 или от 4,2 до 5,6 без осаждения лурбинектедина. Таким образом, на стадии 2 может быть приготовлен органический буферный раствор с подходящим pH, содержащий наполнитель (например, дисахарид). Например, это может включать приготовление 0,04 М буфера лактата натрия с pH около 4,2, содержащего сахарозу. На стадии 3 растворы, полученные на стадии 1 и стадии 2, объединяют, чтобы получить итоговый нерасфасованный раствор. Итоговый нерасфасованный раствор можно доводить WFI для достижения итоговой целевой массы. Например, на стадии 3 концентрированный раствор 8,3 мг/мл лурбинектедина в 0,1 М молочной кислоте с pH <3 разбавляют 0,04 М буфером лактата натрия с pH <4,2, содержащим сахарозу. Итоговая нерасфасованная композиция раствора после доведения WFI до итоговой массы может представлять собой, например, 0,5 мг/мл лурбинектедина в 0,03 М буфере лактата натрия, pH=4 + 10% (мас./об.) сахарозы. Таким образом, в настоящем изобретении определена стратегия приготовления составов частично кристаллического лурбинектедина.

В одном воплощении лиофилизированная композиция содержит или состоит из 4 мг лурбинектедина; 800 мг сахарозы, 22,1 мг молочной кислоты и 5,1 мг гидроксида натрия. В некоторых воплощениях массовое соотношение в лиофилизированной композиции составляет от 0,4% до 0,6% (масс./масс.) активного соединения, от 96% до 98% (масс./масс.) сахарозы, от 2% до 3% (масс./масс.) молочной кислоты и от 0,5% до 0,7% (масс./масс.) гидроксида натрия. В предпочтительных воплощениях массовое соотношение в лиофилизированной композиции составляет 0,5% (масс./масс.) активного соединения, 96,2% (масс./масс.) сахарозы, 2,7% (масс./масс.) молочной кислоты и 0,6% (масс./масс.) гидроксида натрия. Лиофилизированный состав содержит примерно 0,25 ммоль иона лактата на 4 мг лурбинектедина. При восстановлении до 8 мл во флаконе полученный раствор представляет собой 0,5 мг/мл лурбинектедина, 0,03 М буфера лактата натрия, 10% мас./об. сахарозы при рН около 4,0 (диапазон рН от 3,5 до 4,5, предпочтительно от 3,8 до 4,5).

Лиофилизированный материал обычно находится во флаконе, содержащем определенное количество лурбинектедина. Предпочтительно лиофилизированная композиция лурбинектедина представлена в 30 мл флаконе. Указанное количество лурбинектедина в лиофилизированной композиции может составлять от 0,2 до 5 мг, или примерно 1 мг, примерно 2 мг, примерно 3 мг или примерно 4 мг. Указанное количество лурбинектедина в лиофилизированной композиции предпочтительно может составлять 4 мг. В лиофилизированных воплощениях композиция содержит от 0,4% до 0,6% по массе лурбинектедина, предпочтительно 0,5%.

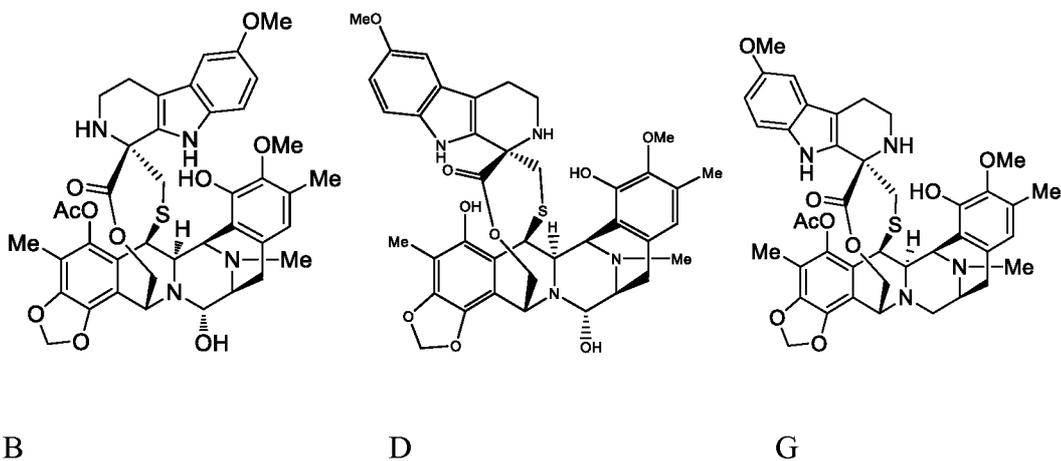
Необходимо обеспечить стерильность лурбинектедина и его асептическое наполнение во флаконы. Это критически важно для парентеральных препаратов. Согласно воплощениям настоящего изобретения во избежание разложения лурбинектедина окончательная стерилизация нагреванием или гамма-облучением не применяется. Вместо этого, в соответствии с воплощениями настоящего изобретения, перед асептическим наполнением флаконов проводят стерилизацию фильтрованием нерасфасованного раствора лурбинектедина. В воплощениях фильтром могут быть такие фильтры, как PVDF или PES. В воплощениях фильтром может быть фильтр с диаметром пор 0,2 мкм.

Хранение фармацевтических составов лурбинектедина

В воплощениях данного изобретения также предложен способ хранения лиофилизированной композиции лурбинектедина. Необходимо обеспечить

стабильность лурбинектедина в течение по меньшей мере 24 месяцев. Лиофилизированные составы лурбинектедина стабильны при хранении, так что после длительного хранения при $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ лурбинектедин сохраняет свою терапевтическую эффективность и демонстрирует минимальное химическое разложение (например, разложение сведено к минимуму и находится в допустимых пределах; например, профиль примесей и продуктов разложения лурбинектедина, количество каждой примеси и продукта разложения, содержание лурбинектедина, по данным анализа ВЭЖХ, по существу одинаковы до и после длительного хранения).

В одном аспекте лиофилизированные композиции лурбинектедина по настоящему изобретению минимизируют количество продукта разложения лурбинектедина, образующегося в результате деацетилирования лурбинектедина («примесь D») (имеющей относительное время удерживания от 0,87 до 0,88 по данным коммерческого анализа ВЭЖХ), при хранении композиции в течение длительного времени (например, по меньшей мере 24 месяцев). В некоторых воплощениях количество присутствующей примеси D составляет менее 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7% или 0,8% масс./масс. от общей массы лурбинектедина в составе после продолжительного хранения при $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$. Примеси В, D и G имеют следующую структуру:



В предпочтительном воплощении способ хранения лиофилизированной композиции лурбинектедина включает хранение лиофилизированной композиции, содержащей 4 мг лурбинектедина, лактатный буфер и дисахарид, при температуре $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ по меньшей мере 24 месяца, где лиофилизированная композиция составлена таким образом, что восстановление в 8 мл воды дает раствор, имеющий pH от 3,5 до 4,5 и концентрацию лурбинектедина 0,5 мг/мл, и где после хранения по меньшей мере в

течение 24 месяцев количество примеси D, присутствующей в композиции, не превышает 0,8% масс./масс. от общей массы лурбинектедина. В некоторых воплощениях лиофилизированную композицию лурбинектедина хранят при температуре $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ в течение или в течение, по меньшей мере 24 месяцев, 30 месяцев, 36 месяцев, 42 месяцев, 48 месяцев или 60 месяцев, при этом через 24 месяца, 30 месяцев, 36 месяцев, 42 месяца, 48 месяцев или 60 месяцев хранения количество продукта разложения лурбинектедина примеси D, присутствующей в композиции, составляет не более 0,8% масс./масс. от общей массы лурбинектедина. В некоторых воплощениях количество примеси D, присутствующей в композиции, после хранения при примерно $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ в течение 60 месяцев составляет не более 0,8% масс./масс. или менее 0,7% масс./масс., менее 0,6% масс./масс., менее 0,5% масс./масс. или менее 0,4% масс./масс. от общей массы лурбинектедина. В одном воплощении количество продукта разложения лурбинектедина примеси D, присутствующей в композиции, не превышает 0,8% масс./масс. от общей массы лурбинектедина, по меньшей мере через 36 месяцев хранения. В некоторых воплощениях общий % примесей и продуктов разложения (как % площади) после хранения при примерно $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ в течение 24 месяцев, 30 месяцев или 36 месяцев не превышает 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9% или 1,0% (% площади). В некоторых воплощениях начальное количество примеси D, присутствующей в композиции (т.е. в сутки лиофилизации), не превышает 0,4% масс./масс. от общей массы лурбинектедина. В некоторых воплощениях начальное количество примеси D, присутствующей в композиции, составляет, по меньшей мере 0,05% масс./масс. или, по меньшей мере 0,1% масс./масс. от общей массы лурбинектедина. В некоторых воплощениях начальное количество примеси D, присутствующей в композиции, составляет не более 0,8% масс./масс., не более 0,5% масс./масс. или не более 0,1% масс./масс. от общей массы лурбинектедина. В некоторых воплощениях после хранения при примерно $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ в течение 24 месяцев, 30 месяцев, 36 месяцев, 48 месяцев или 60 месяцев стабильный, лиофилизированный состав лурбинектедина демонстрирует незначительное разложение анализируемого содержания лурбинектедина, например, снижение количества лурбинектедина по сравнению с количеством лурбинектедина в пределах 1,0%, 0,5% или 0,2% от общего количества лурбинектедина по сравнению с нерасфасованным раствором, из которого изготовлен состав.

Соответственно, предложены стабильные лиофилизированные составы лурбинектедина, содержащие буфер, полученный из органической кислоты (например, буфер на основе органической карбоновой кислоты, такой как сукцинатный, цитратный, ацетатный или лактатный буфер) при молярном отношении буфера к лурбинектедину примерно 48, включая молярное соотношение 52 к 46, 54 к 44, 50 к 48, 52 к 58 или молярное соотношение 51 к 48, и сахарозу в качестве наполнителя, которые при восстановлении в 8 мл воды имеют рН около 4,0, включая рН 3,5-4,5 или рН 3,8-4,1, которые включают Примесь D не более 0,8 % масс./масс., или менее 0,7 % масс./масс., менее 0,6 % масс./масс., менее 0,5 % масс./масс. или менее 0,4% масс./масс. от общей массы лурбинектедина и, предпочтительно, примесь D не увеличивается более чем до 0,8% масс./масс. от общей массы лурбинектедина после хранения при $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ в течение 12 месяцев, 24 месяцев, 30 месяцев, 36 месяцев, 48 месяцев или 60 месяцев; или хранения при 25°C /относительной влажности 60% в течение 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев или 18 месяцев; или 40°C /относительной влажности 60% в течение 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев или 12 месяцев. В этих воплощениях лурбинектедин составляет от 95 до 105% или от 97 до 103% от 4 мг лурбинектедина или от количества лурбинектедина при анализе в сутки 1.

Также предложены способы уменьшения разложения лурбинектедина в лиофилизированном составе путем включения буфера, полученного из органической кислоты, предпочтительно лактатного или сукцинатного буфера, в лиофилизированный состав с лурбинектедином таким образом, чтобы содержание примеси D в составе не превышало 0,5% масс./масс., 0,6% масс./масс., 0,7% масс./масс. или 0,8% масс./масс. от общей массы лурбинектедина после хранения при $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ в течение 12 месяцев, 24 месяцев, 30 месяцев, 36 месяцев, 48 месяцев или 60 месяцев; или хранения при 25°C /относительной влажности 60% в течение 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев или 18 месяцев; или 40°C /относительной влажности 60% в течение 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев или 12 месяцев, особенно когда количество лурбинектедина составляет от 95 до 105% или от 97 до 103% от 4 мг лурбинектедина или от количества лурбинектедина по результатам анализа в сутки 1.

Другие примеси или продукты разложения, количество которых может быть сведено к минимуму при хранении стабильного лиофилизированного состава лурбинектедина, могут представлять собой продукты разложения со следующим

относительным временем удерживания по результатам промышленного метода ВЭЖХ: rrt 0,68, rrt 0,80, rrt 1,11 (примесь G) и rrt 1,12

В дополнительных воплощениях общее остаточное содержание воды в лиофилизированном составе лурбинектедина составляет не более 3% (масс./масс.), предпочтительно не более 1,5% (масс./масс.), предпочтительно не более 1% (масс./масс.), предпочтительно составляет от 0,5 до 0,7% (масс./масс.).

В воплощениях данного изобретения также предложен фармацевтический продукт, содержащий флакон с лиофилизированной композицией лурбинектедина. В предпочтительном воплощении фармацевтический продукт содержит флакон с лиофилизированной композицией, состоящей из 4 мг лурбинектедина; 22,1 мг молочной кислоты; 5,1 мг гидроксида натрия (или в том числе примерно 0,25 ммоль лактата); и 800 мг сахарозы, и этикетку, закрепленную на флаконе, содержащую срок годности, который составляет, по меньшей мере 48 месяцев от даты изготовления. В некоторых воплощениях этикетка, закрепленная на флаконе, содержит срок годности, который составляет, по меньшей мере 24 месяца, по меньшей мере 30 месяцев, по меньшей мере 36 месяцев, по меньшей мере 42 месяца или, по меньшей мере 48 месяцев от даты изготовления. В некоторых воплощениях флакон имеет размер от 30 мл до 50 мл, такой как 30 мл, 35 мл, 40 мл, 45 мл или 50 мл. В предпочтительном воплощении флакон представляет собой 30 мл флакон. Размер флакона 30 мл оптимизирован с целью преодоления ограничений, присущих флаконам большего размера, приводящих к уменьшению производительности по причине ограниченной вместимости лиофилизатора, а также соответствия размера экстрагируемым объемам. Флакон объемом 30 мл позволяет преодолеть оба этих ограничения.

Твердые формы лурбинектедина и их применение

В воплощениях данного изобретения предварительно лиофилизированный лурбинектедин содержит, по меньшей мере некоторое количество кристаллического вещества. Предварительно лиофилизированный лурбинектедин может быть частично кристаллическим. Использование частично кристаллического предварительно лиофилизированного лурбинектедина дает преимущества, включая лучший контроль примесей и/или продуктов разложения.

В данном изобретении обнаружена новая твердая форма лурбинектедина, с которой легче обращаться в типичных условиях фармацевтической обработки, по сравнению с известной аморфной формой, именуемой далее Формой А. Аморфную

Форму А можно получить способом, описанным в WO 03/014127. Форма А становится электростатически заряженной во время манипуляций с ней, что вызывает проблемы с производством. Следовательно, существует потребность в получении формы лурбинектедина, с которой легче работать в типичных условиях фармацевтической обработки.

В воплощениях настоящего изобретения предложена новая твердая форма лурбинектедина, далее обозначаемая Форма В лурбинектедина. Форма В демонстрирует благоприятные физические свойства по сравнению с известной Формой А. Например, Форма В демонстрирует улучшенные трибоэлектрические свойства по сравнению с существующими известными формами лурбинектедина. Приобретение трибоэлектрического заряда — это процесс, при котором определенные материалы становятся электрически заряженными после контакта с другим материалом в результате трения. При многих фармацевтических операциях неконтролируемое статическое электричество может вызвать серьезные производственные проблемы. Эти проблемы могут включать загрязнение продукта, потерю продукта, очистку и безопасность, и проблемы могут усугубляться для цитотоксического лекарственного средства наномолярного диапазона, такого как лурбинектедин. Даже в самых строгих стерильных условиях статический заряд притягивает частицы от людей, процессов и оборудования, поэтому важно принять соответствующие меры, чтобы свести это к минимуму.

Форма В демонстрирует более низкую среднюю плотность заряда по сравнению с известной формой лурбинектедина. Форма В также демонстрирует более узкую дисперсию плотности заряда по сравнению с известной формой лурбинектедина. Форма В лурбинектедина имеет меньше остаточных растворителей по сравнению с известной формой лурбинектедина. Форма В также имеет упрощенный профиль примесей по сравнению с известной формой лурбинектедина. Эти характеристики делают его особенно подходящим для приготовления лекарственного средства. Предварительно лиофилизированный лурбинектедин может содержать Форму В. Количество Формы В может варьироваться, и его можно рассматривать как кристаллическую смесь (частично кристаллическую). В других воплощениях кристаллическая смесь может содержать другой кристаллический лурбинектедин (например, кристаллический лурбинектедин не Формы В).

В дополнительных воплощениях настоящее изобретение относится к способу получения Формы В лурбинектедина, включающему: а) приготовление водного раствора кислоты, содержащего лурбинектедин или его протонированную форму; и б) подщелачивание полученного водного раствора кислоты основанием или щелочным буфером для осаждения Формы В лурбинектедина. Форма В лурбинектедина может быть впоследствии преобразована в другую физическую форму, предпочтительно в аморфную форму. Форма В может быть использована в производственном процессе для приготовления лиофилизированного нерасфасованного продукта.

В дополнительных воплощениях настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим Форму В лурбинектедина и фармацевтически приемлемый носитель. Такие композиции могут быть композициями перед лиофилизацией.

В следующих воплощениях данное изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим лурбинектедин, изготовленным с применением Формы В лурбинектедина и фармацевтически приемлемого носителя. Фармацевтическая композиция может больше не содержать какой-либо Формы В лурбинектедина, однако в процессе производства композиции использовалась, по меньшей мере часть Формы В на одной или нескольких стадиях. В дополнительных воплощениях данное изобретение относится к Форме В лурбинектедина для применения в изготовлении фармацевтической композиции, содержащей лурбинектедин. В следующих воплощениях данное изобретение относится к применению Формы В лурбинектедина для изготовления фармацевтической композиции, содержащей лурбинектедин. В следующих воплощениях данное изобретение относится к Форме В лурбинектедина для применения в качестве лекарственного средства. Кроме того, Форма В может больше не присутствовать в конечной композиции, но может быть использована в процессе производства.

В дополнительных воплощениях настоящее изобретение относится к композициям, содержащим Форму В лурбинектедина и фармацевтически приемлемый носитель, для применения в качестве лекарственного средства. В дополнительных воплощениях данное изобретение относится к Форме В лурбинектедина для применения в качестве лекарственного средства для лечения рака. В дополнительных воплощениях настоящее изобретение относится к композициям, содержащим Форму В

лурбинектедина и фармацевтически приемлемый носитель, для применения в качестве лекарственного средства для лечения рака.

В дополнительных воплощениях данное изобретение относится к способу изготовления фармацевтических композиций, содержащих лурбинектедин, в которых Форма В лурбинектедина предпочтительно используется в качестве исходного материала.

В дополнительных воплощениях настоящее изобретение также относится к применению Формы В лурбинектедина или применению фармацевтической композиции, содержащей Форму В лурбинектедина и фармацевтически приемлемый носитель, для лечения рака. В дополнительных воплощениях настоящее изобретение также относится к применению Формы В лурбинектедина или применению фармацевтической композиции, содержащей Форму В лурбинектедина и фармацевтически приемлемый носитель, в изготовлении лекарственного средства для лечения рака. Другими воплощениями изобретения являются способы лечения и Форма В лурбинектедина для применения в этих способах. Таким образом, в настоящем изобретении дополнительно предложен способ лечения любого млекопитающего, особенно человека, пораженного раком, который включает введение пораженному индивидууму терапевтически эффективного количества Формы В лурбинектедина или фармацевтической композиции, содержащей Форму В лурбинектедина и фармацевтически приемлемый носитель; или фармацевтическую композицию, полученную способом с применением Формы В лурбинектедина.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ лечения любого млекопитающего, особенно человека, пораженного раком, который включает введение пораженному индивидууму терапевтически эффективного количества лурбинектедина, изготовленного из Формы В лурбинектедина. В настоящем изобретении дополнительно предложен способ лечения любого млекопитающего, особенно человека, пораженного раком, который включает введение пораженному индивидууму терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей лурбинектедин, изготовленный из Формы В лурбинектедина, и фармацевтически приемлемый носитель.

В дополнительном воплощении данное изобретение относится к лурбинектедину, имеющему остаточное содержание растворителей, не превышающее 1%, 0,5%, 0,1% или по существу не детектируемое. В дополнительном воплощении

данное изобретение относится к лурбинектедину, имеющему содержание воды, превышающее 1,6% масс./масс. или 1,7 - 5% масс./масс. В дополнительном воплощении данное изобретение относится к лурбинектедину, имеющему содержание воды, не превышающее 5%, 4% или 3% масс./масс.

В контексте твердых форм лурбинектедина, алканы по настоящему изобретению могут быть разветвленными или неразветвленными и иметь от примерно 5 до примерно 10 атомов углерода. Еще один предпочтительный класс алканов имеет от 5 до 9 атомов углерода. Еще более предпочтительными являются алканы с 5, 6 или 7 атомами углерода. Особенно предпочтительными алканами по данному изобретению являются н-пентан, н-гексан, н-гептан, циклогексан и метилциклогексан. Используемый здесь термин алкан, если не указано иное, относится как к циклическим, так и к нециклическим алканам.

В контексте твердых форм лурбинектедина, фармацевтически приемлемыми растворителями являются растворители, относящиеся к классам 2 и 3 руководства «Примеси: Руководство по остаточным растворителям Q3C(R6)» Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для применения у человека.

В воплощении данное изобретение относится к Форме В лурбинектедина.

Форма В лурбинектедина может характеризоваться картиной порошковой рентгеновской дифракции, содержащей четыре или более характерных пиков при углах 2 тета, выбранных из группы, состоящей из $6,2 \pm 0,2^\circ$, $7,6 \pm 0,2^\circ$, $9,0 \pm 0,2^\circ$, $10,9 \pm 0,2^\circ$, $14,9 \pm 0,2^\circ$ и $15,3 \pm 0,2^\circ$. Форма В альтернативно может быть охарактеризована картиной порошковой рентгеновской дифракции, включающей пять или более указанных характеристических пиков. В альтернативном варианте Форма В может быть охарактеризована картиной порошковой рентгеновской дифракции, включающей все шесть или более указанных характеристических пиков.

В частности, Форма В лурбинектедина может быть охарактеризована картиной порошковой рентгеновской дифракции, включающей пики и интенсивности, приведенные в следующей Таблице:

Угол [2-тета]	Относительная интенсивность [%]
6,2 ± 0,2 °	79 ± 6
7,6 ± 0,2 °	100 ± 3
9,0 ± 0,2 °	63 ± 3
10,9 ± 0,2 °	100 ± 3
14,9 ± 0,2 °	76 ± 3
15,3 ± 0,2 °	75 ± 3

В предпочтительном воплощении дополнительные пики могут находиться при углах 2 тета 12,4 ± 0,2°, 19,2 ± 0,2° и 26,5 ± 0,2°. В частности, Форма В лурбинектедина может быть охарактеризована картиной порошковой рентгеновской дифракции, включающей характеристические пики и интенсивности, приведенные в следующей Таблице:

Уго л [2- тета]	Относительная интенсивность, [%]	Уго л [2- тета]	Относительная интенсивность, [%]
6,2 ± 0,2 °	79 ± 6	14,9 ± 0,2 °	76 ± 3
7,6 ± 0,2 °	100 ± 3	15,3 ± 0,2 °	75 ± 3
9,0 ± 0,2 °	63 ± 3	19,2 ± 0,2 °	34 ± 3
10,9 ± 0,2 °	100 ± 3	26,5 ± 0,2 °	33 ± 3
12,4 ± 0,2 °	40 ± 3		

В более предпочтительном воплощении дополнительные пики могут находиться при углах 2 тета 18,4 ± 0,2°, 20,7 ± 0,2° и 24,9 ± 0,2°. В частности, Форма В

лурбинектедина может быть охарактеризована картиной порошковой рентгеновской дифракции, включающей характеристические пики и интенсивности, приведенные в следующей Таблице:

Угол [2-тета]	Относительная интенсивность, [%]	Угол [2-тета]	Относительная интенсивность, [%]
6,2 ± 0,2 °	79 ± 6	15,3 ± 0,2 °	75 ± 3
7,6 ± 0,2 °	100 ± 3	18,4 ± 0,2 °	29 ± 3
9,0 ± 0,2 °	63 ± 3	19,2 ± 0,2 °	34 ± 3
10,9 ± 0,2 °	100 ± 3	20,7 ± 0,2 °	32 ± 3
12,4 ± 0,2 °	40 ± 3	24,9 ± 0,2 °	26 ± 3
14,9 ± 0,2 °	76 ± 3	26,5 ± 0,2 °	33 ± 3

В наиболее предпочтительном воплощении данное изобретение относится к Форме В лурбинектедина, демонстрирующей по существу такую же картину порошковой рентгеновской дифракции, как и любая из картин порошковой рентгеновской дифракции, показанных на Фиг. 2а или 2б.

Кроме того, Форма В лурбинектедина может характеризоваться ИК спектром, содержащим пики при длинах волн 2928, 1755, 1626, 1485, 1456, 1370, 1197, 1150, 1088, 1003, 959, 916 и 587. Приведенный в качестве иллюстрации ИК спектр показан на Фиг. 7б.

Кроме того, по данным термогравиметрического анализа в сочетании с ИК-спектроскопией (TG-FTIR) Форма В лурбинектедина может характеризоваться разложением при температуре выше 150°C. В качестве альтернативы или дополнения, по данным TG-FTIR Форма В лурбинектедина может характеризоваться изменением массы при температуре до 150°C вследствие потери воды. Потери из-за воды могут составлять менее чем примерно 5%, менее чем примерно 4% или менее чем примерно

3%. В качестве альтернативы или дополнения, Форма В лурбинектедина может характеризоваться результатами TG-FTIR, указывающими на потерю воды предпочтительно около 2-3% воды по массе, более предпочтительно 2,6% воды по массе. Приведенные в качестве иллюстрации результаты TG-FTIR показаны на Фиг. 3.

Кроме того, по данным DSC, Форма В лурбинектедина может характеризоваться разложением, начинающимся при температуре свыше 130°C. Приведенная в качестве иллюстрации термограмма показана на Фиг. 4.

В воплощении Форма В лурбинектедина имеет среднюю плотность заряда не более 30 нКл/г, не более чем примерно 20 нКл/г, не более чем примерно 10 нКл/г, не более чем примерно 6 нКл/г, не более чем примерно 5 нКл/г, примерно 5 ± 2 нКл/г, примерно 4 ± 2 нКл/г, примерно 4-5 нКл/г, примерно 5 нКл/г или примерно 4 нКл/г. В воплощении Форма В лурбинектедина характеризуется дисперсией плотности заряда менее чем 4,8 нКл/г или от примерно 0,7 нКл/г до менее чем 4,8 нКл/г или $2,4 \pm 2$ нКл/г. В воплощении Форма В лурбинектедина имеет содержание воды, превышающее 1,6% масс./масс. или 1,7 - 5% масс./масс. В воплощении Форма В лурбинектедина имеет остаточное содержание растворителей, не превышающее 1%, 0,5%, 0,1% или по существу не детектируемое.

Данное изобретение охватывает лурбинектедин, содержащий, по меньшей мере детектируемое количество Формы В, до 1% масс./масс. Формы В, до 5% масс./масс. Формы В, до 10% масс./масс. Формы В, до 20% масс./масс. Формы В, до 30% масс./масс. Формы В, до 40% масс./масс. Формы В, до 50% масс./масс. Формы В, до 60% масс./масс. Формы В, до 70% масс./масс. Формы В, до 80% масс./масс. Формы В, до 90% масс./масс. Формы В, до 95% масс./масс. Формы В, до 98% масс./масс. Формы В или по существу чистую Форму В. В воплощении частично кристаллический лурбинектедин, описанный в данном документе, может содержать, по меньшей мере детектируемое количество Формы В, до 1% масс./масс. Формы В, до 5% масс./масс. Формы В, до 10% масс./масс. Формы В, до 20% масс./масс. Формы В, до 30% масс./масс. Формы В, до 40% масс./масс. Формы В, до 50% масс./масс. Формы В, до 60% масс./масс. Формы В, до 70% масс./масс. Формы В, до 80% масс./масс. Формы В, до 90% масс./масс. Формы В, до 95% масс./масс. Формы В, до 98% масс./масс. Формы В или по существу чистую Форму В. Масс./масс. означает количество лурбинектедина, находящееся в состоянии Формы В. Таким образом, чисто в качестве примера, 50%

масс./масс. означает, что АФИ лурбинектедин содержит 50% по массе Формы В и 50% по массе другой формы, например, аморфной Формы А.

В воплощении данное изобретение относится к способу получения Формы В лурбинектедина, включающему:

а) получение водного раствора кислоты, содержащего лурбинектедин или его протонированную форму; и

б) подщелачивание полученного водного раствора кислоты основанием или буфером для осаждения Формы В лурбинектедина.

На стадии а) получают раствор лурбинектедина в подкисленной воде. Примеры способов приготовления такого раствора включают: растворение любой твердой формы лурбинектедина в подкисленной воде; или экстракцию лурбинектедина из раствора, содержащего лурбинектедин в несмешивающейся с водой органической фазе с подкисленной водой. В предпочтительном воплощении кислый водный раствор лурбинектедина получают путем растворения лурбинектедина в подкисленной воде.

Можно использовать любую форму лурбинектедина, например, аморфный лурбинектедин для получения кристаллического лурбинектедина. Концентрация лурбинектедина в кислой воде может варьировать от примерно 10 г/л до примерно 50 г/л. Наиболее предпочтительными являются концентрации от примерно 15 до примерно 40 г/л, более предпочтительны концентрации от примерно 20 до примерно 30 г/л. Наиболее предпочтительной концентрацией лурбинектедина в кислой воде является примерно 26 г/л.

Предпочтительным значением рН кислой воды может быть диапазон от примерно 1 до примерно 4, более предпочтительно от примерно 1 до примерно 3, еще более предпочтительно от примерно 1 до примерно 2 и наиболее предпочтительно примерно 1. Кислотное состояние может быть обеспечено кислотой или буфером. Подходящие фармацевтически приемлемые кислоты включают соляную кислоту, фосфорную кислоту, серную кислоту, карбоновые кислоты, такие как алифатические и ароматические карбоновые кислоты. Более предпочтительные кислоты включают соляную кислоту, фосфорную кислоту, серную кислоту, трифторуксусную кислоту, нитробензойную кислоту и лимонную кислоту. Подходящие кислотные буферные агенты обеспечивают рН от примерно 1 до примерно 4. Примеры подходящих кислотных буферных агентов включают фосфатный буфер, цитратный буфер, лактатный буфер, аскорбатный буфер, виннокаменный/цитратный буфер, буферный

раствор бикарбоната/соляной кислоты, ацетатный буфер, сукцинатный буфер и буферный раствор глицина/соляной кислоты, но не ограничиваются ими. Более предпочтительно кислотное состояние обеспечивается кислотой, и наиболее предпочтительно кислота представляет собой соляную кислоту. Предпочтительным значением рН раствора лурбинектедина в кислой воде может быть диапазон от примерно 1 до примерно 4, от примерно 1 до примерно 3 или от примерно 2 до примерно 3.

На стадии б) полученный водный раствор кислоты обрабатывают избытком основания или буфера для его подщелачивания и осаждения Формы В лурбинектедина. Подщелачивание может осуществляться основанием или буфером. Предпочтительным значением рН полученного щелочного раствора может быть диапазон от примерно 8 до примерно 11, наиболее предпочтительно от примерно 9 до примерно 11. Подходящие фармацевтически приемлемые основания включают карбонаты, гидроксиды, гидрокарбонаты и соли аммония. Наиболее предпочтительными основаниями являются карбонат натрия, карбонат калия, NH_4OH , гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидрокарбонат натрия и гидрокарбонат калия. Подходящие основные буферы обеспечивают рН от примерно 8 до примерно 11. Примеры подходящих основных буферов включают аммонийные и фосфатные буферы, такие как буфер KH_2PO_4 , Na_2HPO_4 /лимонная кислота и $\text{NH}_4\text{Cl} - \text{NH}_4\text{OH}$. В предпочтительном воплощении подщелачивание осуществляют буфером, а в наиболее предпочтительном воплощении подщелачивание осуществляют буфером $\text{NH}_4\text{Cl} - \text{NH}_4\text{OH}$.

Полученную Форму В можно выделить с помощью таких операций выделения, как фильтрация или центрифугирование, предпочтительно фильтрацией. Кроме того, после разделения отделенное твердое вещество может быть подвергнуто сушке любым известным способом. Осадок может быть высушен предпочтительно в вакууме при температуре предпочтительно в диапазоне от примерно 15 до 35°C , более предпочтительно примерно от 20 до 30°C и наиболее предпочтительно примерно при 25°C в течение времени, предпочтительно варьирующем в диапазоне от примерно 10 до 24 часов, более предпочтительно примерно от 16 до 20 часов и наиболее предпочтительно примерно 18 часов.

В предпочтительном воплощении водный раствор кислоты, полученный после стадии а), промывают один или несколько раз фармацевтически приемлемым, не смешивающимся с водой, полярным растворителем и один или несколько раз

фармацевтически приемлемым, не смешивающимся с водой, неполярным растворителем перед обработкой его избытком основания или буфера на стадии б).

Примеры фармацевтически приемлемых, не смешивающихся с водой полярных растворителей, пригодных для такой промывки, включают хлороформ, 1-бутанол, 2-бутанол, бутилацетат, этилацетат, метилацетат, 1-пентанол, пропилацетат и дихлорметан. Более предпочтительными фармацевтически приемлемыми, не смешивающимися с водой полярными растворителями для этой промывки являются хлороформ, этилацетат и дихлорметан, причем наиболее предпочтительным является дихлорметан.

Предпочтительные фармацевтически приемлемые, не смешивающиеся с водой, неполярные растворители, подходящие для этой промывки, включают алканы C5-C7, такие как н-гептан, н-гексан, н-пентан, циклогексан и метилциклогексан; наиболее предпочтительным является н-пентан.

В воплощении данное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей Форму В лурбинектедина и фармацевтически приемлемый носитель, или изготовленной из лурбинектедина, содержащего Форму В. Лурбинектедин, использованный в композициях или использованный при изготовлении композиций может содержать лурбинектедин, содержащий, по меньшей мере детектируемое количество Формы В, до 1% масс./масс. Формы В, до 5% масс./масс. Формы В, до 10% масс./масс. Формы В, до 20% масс./масс. Формы В, до 30% масс./масс. Формы В, до 40% масс./масс. Формы В, до 50% масс./масс. Формы В, до 60% масс./масс. Формы В, до 70% масс./масс. Формы В, до 80% масс./масс. Формы В, до 90% масс./масс. Формы В, до 95% масс./масс. Формы В, до 98% масс./масс. Формы В или по существу чистую Форму В.

Частично кристаллический лурбинектедин, изложенный в данном документе, содержит, по меньшей мере детектируемое количество Формы В, до 1% масс./масс. Формы В, до 5% масс./масс. Формы В, до 10% масс./масс. Формы В, до 20% масс./масс. Формы В, до 30% масс./масс. Формы В, до 40% масс./масс. Формы В, до 50% масс./масс. Формы В, до 60% масс./масс. Формы В, до 70% масс./масс. Формы В, до 80% масс./масс. Формы В, до 90% масс./масс. Формы В, до 95% масс./масс. Формы В, до 98% масс./масс. Формы В или по существу чистую Форму В. В альтернативных воплощениях другие кристаллические формы лурбинектедина, отличные от Формы В,

могут представлять собой частично кристаллический лурбинектедин в тех же массовых количествах.

Частично кристаллический лурбинектедин, изложенный в данном документе, может применяться для получения фармацевтических композиций по данному изобретению. Соответственно, в воплощениях частично кристаллический лурбинектедин применяется для изготовления нерасфасованного раствора лурбинектедина, который затем лиофилизируют с получением лиофилизированного состава лурбинектедина. Частично кристаллический лурбинектедин может содержать Форму В, как изложено в данном документе.

Хотя частично кристаллический лурбинектедин может отсутствовать в конечной лекарственной форме (из-за стадий растворения и последующей лиофилизации), он, тем не менее, может влиять на свойства итоговой лекарственной формы. Например, использование частично кристаллического лурбинектедина может уменьшить и/или упростить общее количество примесей, включая продукты разложения. Характерные профили примесей могут свидетельствовать об использовании частично кристаллического лурбинектедина в процессе производства. В соответствии с воплощением, общее количество продуктов разложения в итоговом лиофилизированном продукте может составлять не более чем (NMT) 1,9%, 1,8%, 1,7%, 1,6%, 1,5%, 1,4% или 1,3%. В предпочтительном воплощении общее количество продуктов разложения составляет не более 1,3%. В соответствии с дополнительным воплощением конечный лиофилизированный продукт содержит не более 0,8% примеси D. В соответствии с дополнительным воплощением конечный лиофилизированный продукт содержит не более 0,3% любой неустановленной примеси.

Использование частично кристаллического лурбинектедина также позволяет эффективно контролировать остаточные растворители. В воплощении лурбинектедин содержит не более 0,2% остаточных растворителей, предпочтительно не более 0,1% остаточных растворителей, предпочтительно остаточные растворители по существу не обнаруживаются.

В воплощении частично кристаллический лурбинектедин, используемый в производстве раскрытых здесь композиций, может иметь количественное содержание (%) в диапазоне 94,0-102,0% и уровень примесей ниже 1,0%. Указанные примеси и их пределы могут быть следующими: примесь В ($\leq 0,20\%$), примесь D ($\leq 0,50\%$) и/или

примесь G ($\leq 0,50\%$). Любая другая отдельная неустановленная примесь может иметь предел $\leq 0,20\%$.

Применение фармацевтических составов лурбинектедина

В настоящем изобретении определен ряд способов лечения с применением лурбинектедина отдельно или в комбинации с другими агентами. В тех случаях, когда упоминается способ лечения, настоящее изобретение также охватывает лурбинектедин и/или указанные дополнительные агенты при изготовлении лекарственного средства для лечения рака, а также лурбинектедин и/или указанные дополнительные агенты для применения при лечении рака. В указанных ниже способах могут применяться композиции по изобретению, изложенные в данном документе.

В некоторых воплощениях способ лечения МРЛ у пациента, нуждающемуся в этом, включает: (1) введение пациенту лурбинектедина в дозе $3,2 \text{ мг/м}^2$ (или сниженной дозы $2,6 \text{ мг/м}^2$ или $2,0 \text{ мг/м}^2$) посредством внутривенной инфузии раствора лурбинектедина для инфузий, где раствор лурбинектедина для инфузий, вводимый пациенту, получают из лиофилизированной композиции, содержащей 4 мг лурбинектедина, лактатного буфера и дисахарида, восстановленной с получением восстановленного раствора с рН от 3,8 до 4,5. В предпочтительных воплощениях дисахарид представляет собой сахарозу. В предпочтительном воплощении, лиофилизированная композиция содержит 4 мг лурбинектедина, лактатный буфер (предпочтительно приготовленный из раствора, содержащего 22,1 мг молочной кислоты и 5,1 мг гидроксида натрия, включая примерно 0,25 ммоль лактата) и дисахарид (предпочтительно сахарозу, в частности, 800 мг сахарозы), где восстановление лиофилизированной композиции в примерно 8 мл водного раствора позволяет получить раствор лурбинектедина с $0,5 \text{ мг/мл}$ лурбинектедина, имеющий рН от примерно 3,8 до примерно 4,5. В некоторых воплощениях раствор лурбинектедина для инфузий получают путем разведения восстановленного раствора изотоническим раствором, где изотонический раствор представляет собой 0,9% раствор хлорида натрия или 5% раствор декстрозы. В некоторых воплощениях восстановленный раствор разводят, по меньшей мере 100 мл или, по меньшей мере 250 мл изотонического раствора для получения раствора лурбинектедина для инфузий. В некоторых воплощениях после восстановления или разведения раствор можно хранить после восстановления до 24 часов, включая время инфузии, либо при комнатной температуре (т.е. около 23°C)/на свету, либо в условиях охлаждения ($5^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$). В конкретных

воплощениях % масс./масс. примеси D по отношению к лурбинектедину не увеличивается более чем на 0,1%, 0,2% или 0,3% масс./масс. при хранении восстановленного или разбавленного раствора в течение 24, 48 или 72 часов либо при комнатной температуре (т.е. около 23°C)/на свету, либо в условиях охлаждения (5°C ±3°C).

В некоторых воплощениях предложен способ введения фармацевтической композиции нуждающемуся в этом пациенту, например, пациенту, страдающему МРЛ, рефрактерному к лечению первой линии, включающий (1) восстановление лиофилизированной фармацевтической композиции во флаконе после того, как композиция хранилась в течение от 30 до 36 или 48 месяцев, при этом лиофилизированную фармацевтическую композицию получали путем лиофилизации маточного раствора, содержащего лурбинектедин, молочную кислоту, гидроксид натрия и сахарозу в соотношении 4 мг лурбинектедина: 22,1 мг молочной кислоты: 5,1 мг гидроксида натрия: 800 мг сахарозы: 8 мл воды; и (2) введение восстановленного раствора пациенту, при этом восстановленный раствор может быть разведен изотоническим раствором, таким как 0,9% раствор хлорида натрия или 5% раствор декстрозы объемом от 100 мл до 250 мл для введения пациенту в виде раствора для инфузий.

В еще одном аспекте предложено применение лурбинектедина в изготовлении лекарственного средства для лечения мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), где указанное лечение включает:

введение профилактической дозы кортикостероида и антагониста серотонина, эффективного для снижения тошноты, связанной с введением лурбинектедина пациенту в сутки введения и перед введением пациенту лурбинектедина; и

введение лурбинектедина в дозе от 2 до 3,2 мг/м² пациенту посредством внутривенной инфузии.

В еще одном аспекте предложено применение кортикостероида в изготовлении лекарственного средства для лечения мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), где указанное лечение включает:

введение профилактической дозы указанного кортикостероида и антагониста серотонина, эффективного для снижения тошноты, связанной с введением лурбинектедина пациенту в сутки введения и перед введением пациенту лурбинектедина; и

введение лурбинектедина в дозе от 2 до 3,2 мг/м² пациенту посредством внутривенной инфузии.

В еще одном аспекте предложено применение антагониста серотонина в изготовлении лекарственного средства для лечения мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), где указанное лечение включает:

введение профилактической дозы кортикостероида и указанного антагониста серотонина, эффективного для снижения тошноты, связанной с введением лурбинектедина пациенту в сутки введения и перед введением пациенту лурбинектедина; и

введение лурбинектедина в дозе от 2 до 3,2 мг/м² пациенту посредством внутривенной инфузии.

В еще одном аспекте предложено применение лурбинектедина в изготовлении лекарственного средства для лечения мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), где указанный способ включает:

введение пациенту первой дозы лурбинектедина 3,2 мг/м² посредством внутривенной инфузии; и

выявление у пациента нежелательной реакции, где нежелательная реакция выбрана из группы, состоящей из: не гематологической токсичности ≥ 3 степени (тяжелой), тромбоцитопении 4 степени (количество тромбоцитов менее 25000 клеток/мм³), тромбоцитопении 3 степени (количество тромбоцитов менее 50000 клеток/мм³), сопровождающейся кровотечением, требующим трансфузии, нейтропении 4 степени (количество нейтрофилов менее 500 клеток/мм³) или нейтропении любой степени (количество нейтрофилов < НГН), которая связана с инфекцией/сепсисом, или любой другой нежелательной реакции;

после выявления нежелательной реакции и после увеличения количества нейтрофилов более 1500 клеток/мм³; количества тромбоцитов выше, чем примерно 100000 мм³ и уровней гемоглобина выше, чем примерно 9 г/дл:

если выявленная нежелательная реакция представляет собой нейтропению 4 степени (количество нейтрофилов менее 500 клеток/мм³), введение пациенту дозы Г-КСФ и дозы лурбинектедина, равной первой дозе; или

если выявленная нежелательная реакция не представляет собой лишь нейтропению 4 степени, введение пациенту уменьшенной дозы лурбинектедина по сравнению с первой дозой,

где введение двух доз лурбинектедина разнесено по времени, по меньшей мере на 21 сутки.

В еще одном аспекте предложено применение Г-КСФ в изготовлении лекарственного средства для лечения мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), где указанный способ включает:

введение пациенту первой дозы лурбинектедина $3,2 \text{ мг/м}^2$ посредством внутривенной инфузии; и

выявление у пациента нежелательной реакции, где нежелательная реакция выбрана из группы, состоящей из: не гематологической токсичности ≥ 3 степени (тяжелой), тромбоцитопении 4 степени (количество тромбоцитов менее $25000 \text{ клеток/мм}^3$), тромбоцитопении 3 степени (количество тромбоцитов менее $50000 \text{ клеток/мм}^3$), сопровождающейся кровотечением, требующим трансфузии, нейтропении 4 степени (количество нейтрофилов менее 500 клеток/мм^3) или нейтропении любой степени (количество нейтрофилов $< \text{НГН}$), которая связана с инфекцией/сепсисом, или любой другой нежелательной реакции;

после выявления нежелательной реакции и после увеличения количества нейтрофилов более 1500 клеток/мм^3 ; количества тромбоцитов выше, чем примерно 100000 мм^3 и уровней гемоглобина выше, чем примерно 9 г/дл :

если выявленное нежелательное явление представляет собой нейтропению 4 степени (количество нейтрофилов менее 500 клеток/мм^3), введение пациенту дозы Г-КСФ и дозы лурбинектедина, равной первой дозе; или

если выявленная нежелательная реакция не представляет собой лишь нейтропению 4 степени, введение пациенту уменьшенной дозы лурбинектедина по сравнению с первой дозой,

где введение двух доз лурбинектедина разнесено по времени, по меньшей мере на 21 сутки.

В еще одном аспекте предложено применение лурбинектедина в изготовлении лекарственного средства для лечения мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), где указанный способ включает:

введение пациенту лурбинектедина в дозе $3,2 \text{ мг/м}^2$ посредством внутривенной инфузии раствора лурбинектедина для инфузий, где раствор лурбинектедина для инфузий, вводимый пациенту, получают из лиофилизированной композиции, содержащей 4 мг лурбинектедина, буфера на основе органической карбоновой кислоты

и дисахарида, восстановленной с получением восстановленного раствора с рН от 3,5 до 4,5.

В еще одном аспекте предложено применение лурбинектедина в изготовлении лекарственного средства для лечения рака эндометрия, МРЛ, саркомы мягких тканей, глиобластомы, аденокарциномы поджелудочной железы, мезотелиомы, колоректальной карциномы или рака яичников, где указанное лечение включает:

введение пациенту лурбинектедина и ингибитора топоизомеразы, выбранного из SN-38 и иринотекана в первые сутки цикла лечения;

где лурбинектедин вводят в дозе от 1 до 2,5 мг/м² и

где ингибитор топоизомеразы вводят в дозе, эквивалентной 50 - 75 мг иринотекана/м².

В еще одном аспекте предложено применение ингибитора топоизомеразы, выбранного из SN-38 и иринотекана в изготовлении лекарственного средства для лечения рака эндометрия, МРЛ, саркомы мягких тканей, глиобластомы, аденокарциномы поджелудочной железы, мезотелиомы, колоректальной карциномы или рака яичников, где указанное лечение включает:

введение пациенту лурбинектедина и указанного ингибитора топоизомеразы, выбранного из SN-38 и иринотекана в первые сутки цикла лечения;

где лурбинектедин вводят в дозе от 1 до 2,5 мг/м² и

где ингибитор топоизомеразы вводят в дозе, эквивалентной 50 - 75 мг иринотекана/м².

В еще одном аспекте предложено применение лурбинектедина в изготовлении лекарственного средства для лечения рака, где лечение включает:

восстановление лиофилизированной фармацевтической композиции во флаконе после хранения композиции от 30 до 60 месяцев,

где лиофилизированная фармацевтическая композиция получена посредством лиофилизации маточного раствора, содержащего 4 мг лурбинектедина, буфера на основе органической карбоновой кислоты и сахарозы,

где композиция содержит лурбинектедин и дисахарид в соотношении 1 моль лурбинектедина: 455-465 моль сахарозы,

где лиофилизированная композиция составлена таким образом, что восстановление в 8 мл воды будет давать раствор, имеющий рН от 3,5 до 4,5; и

введение восстановленного раствора пациенту.

В еще одном аспекте предложено применение лурбинектедина в производстве лекарственного средства для лечения мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), где указанное лечение включает:

введение лурбинектедина в дозе от 2 до 3,2 мг/м² пациенту посредством внутривенной инфузии;

где перед началом цикла лечения пациенту вводят иммунотерапевтическое антитело для лечения МРЛ и

где продолжительность ответа составляет, по меньшей мере 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев или 6 месяцев или где общий уровень ответа составляет по меньшей мере 40%.

В еще одном аспекте предложено применение лурбинектедина в производстве лекарственного средства для лечения мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), где указанное лечение включает:

введение пациенту лурбинектедина в дозе от 2 до 3,2 мг/м² посредством внутривенной инфузии каждые 3 недели, где лурбинектедин представлен в виде лиофилизированного состава, содержащего лурбинектедин, буфер, полученный из молочной кислоты, и сахарозу, где соотношение лурбинектедин:молочная кислота:сахароза составляет от 1 моль:46 моль:455 моль и до 1 моль:50 моль:465 моль, где состав стабилен при 5 градусах С ± 3 градуса С в течение, по меньшей мере 24 месяцев или, по меньшей мере 36 месяцев или, по меньшей мере 48 месяцев или, по меньшей мере 60 месяцев, так что продукт разложения лурбинектедина в результате деацетилирования не превышает 0,8% масс./масс. от общей массы лурбинектедина.

В еще одном аспекте предложено применение лурбинектедина в производстве лекарственного средства для лечения мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), где указанное лечение включает:

растворение расфасованной лиофилизированной композиции, содержащей 4 мг лурбинектедина, буфер на основе органической кислоты и дисахарид, в примерно 8 мл воды с получением раствора лурбинектедина, имеющего рН от примерно 3,5 до примерно 4,1,

и

2) введение каждые 3 недели примерно от 2 до 3,2 мг/м² лурбинектедина посредством внутривенной инфузии пациенту, у которого произошло прогрессирование МРЛ после терапии на основе платины, и

где лиофилизированная композиция содержит менее чем примерно 0,3% примеси D (масс./масс. в пересчете на лурбинектедин), когда композиция расфасована, и где при хранении при примерно 5 градусах C в течение 24, 36 или 48 месяцев композиция содержит не более чем примерно 0,8% примеси D (масс./масс. в пересчете на лурбинектедин).

В еще одном аспекте предложен лурбинектедин для применения в лечении мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), где указанное лечение включает:

введение профилактической дозы кортикостероида и антагониста серотонина, эффективного для снижения тошноты, связанной с введением лурбинектедина пациенту в сутки введения и перед введением пациенту лурбинектедина; и

введение лурбинектедина в дозе от 2 до 3,2 мг/м² пациенту посредством внутривенной инфузии.

В еще одном аспекте предложен кортикостероид для применения в лечении мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), где указанное лечение включает:

введение профилактической дозы указанного кортикостероида и антагониста серотонина, эффективного для снижения тошноты, связанной с введением лурбинектедина пациенту в сутки введения и перед введением пациенту лурбинектедина; и

введение лурбинектедина в дозе от 2 до 3,2 мг/м² пациенту посредством внутривенной инфузии.

В еще одном аспекте предложен антагонист серотонина для применения в лечении мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), где указанное лечение включает:

введение профилактической дозы кортикостероида и указанного антагониста серотонина, эффективного для снижения тошноты, связанной с введением лурбинектедина пациенту в сутки введения и перед введением пациенту лурбинектедина; и

введение лурбинектедина в дозе от 2 до 3,2 мг/м² пациенту посредством внутривенной инфузии.

В еще одном аспекте предложен лурбинектедин для применения в лечении мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), где указанный способ включает:

введение пациенту первой дозы лурбинектедина 3,2 мг/м² посредством внутривенной инфузии; и

выявление у пациента нежелательной реакции, где нежелательная реакция выбрана из группы, состоящей из: негематологической токсичности ≥ 3 степени (тяжелой), тромбоцитопении 4 степени (количество тромбоцитов менее 25000 клеток/мм³), тромбоцитопении 3 степени (количество тромбоцитов менее 50000 клеток/мм³), сопровождающейся кровотечением, требующим трансфузии, нейтропении 4 степени (количество нейтрофилов менее 500 клеток/мм³) или нейтропении любой степени (количество нейтрофилов < НГН), которая связана с инфекцией/сепсисом, или любой другой нежелательной реакции;

после выявления нежелательной реакции и после увеличения количества нейтрофилов более 1500 клеток/мм³; количества тромбоцитов выше, чем примерно 100000 мм³ и уровней гемоглобина выше, чем примерно 9 г/дл:

если выявленная нежелательная реакция представляет собой нейтропению 4 степени (количество нейтрофилов менее 500 клеток/мм³), введение пациенту дозы Г-КСФ и дозы лурбинектедина, равной первой дозе; или

если выявленная нежелательная реакция не представляет собой лишь нейтропению 4 степени, введение пациенту уменьшенной дозы лурбинектедина по сравнению с первой дозой,

где введение двух доз лурбинектедина разнесено по времени, по меньшей мере на 21 сутки.

В еще одном аспекте предложен Г-КСФ для применения в лечении мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), где указанный способ включает:

введение пациенту первой дозы лурбинектедина 3,2 мг/м² посредством внутривенной инфузии; и

выявление у пациента нежелательной реакции, где нежелательная реакция выбрана из группы, состоящей из: негематологической токсичности ≥ 3 степени (тяжелой), тромбоцитопении 4 степени (количество тромбоцитов менее 25000 клеток/мм³), тромбоцитопении 3 степени (количество тромбоцитов менее 50000 клеток/мм³), сопровождающейся кровотечением, требующим трансфузии, нейтропении 4 степени (количество нейтрофилов менее 500 клеток/мм³) или нейтропении любой степени (количество нейтрофилов < НГН), которая связана с инфекцией/сепсисом, или любой другой нежелательной реакции;

после выявления нежелательной реакции и после увеличения количества нейтрофилов более 1500 клеток/мм³; количества тромбоцитов выше, чем примерно 100000 мм³ и уровней гемоглобина выше, чем примерно 9 г/дл:

если выявленная нежелательная реакция представляет собой нейтропению 4 степени (количество нейтрофилов менее 500 клеток/мм³), введение пациенту дозы Г-КСФ и дозы лурбинектедина, равной первой дозе; или

если выявленная нежелательная реакция не представляет собой лишь нейтропению 4 степени, введение пациенту уменьшенной дозы лурбинектедина по сравнению с первой дозой,

где введение двух доз лурбинектедина разнесено по времени, по меньшей мере на 21 сутки.

В еще одном аспекте предложен лурбинектедин для применения в лечении мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), где указанный способ включает:

введение пациенту лурбинектедина в дозе 3,2 мг/м² посредством внутривенной инфузии раствора лурбинектедина для инфузий, где раствор лурбинектедина для инфузий, вводимый пациенту, получают из лиофилизированной композиции, содержащей 4 мг лурбинектедина, буфера на основе органической карбоновой кислоты и дисахарида, восстановленной с получением восстановленного раствора с рН от 3,5 до 4,5.

В еще одном аспекте предложен лурбинектедин для применения в лечении рака эндометрия, МРЛ, саркомы мягких тканей, глиобластомы, аденокарциномы поджелудочной железы, мезотелиомы, колоректальной карциномы или рака яичников, где указанное лечение включает:

введение пациенту лурбинектедина и ингибитора топоизомеразы, выбранного из SN-38 и иринотекана в первые сутки цикла лечения;

где лурбинектедин вводят в дозе от 1 до 2,5 мг/м² и

где ингибитор топоизомеразы вводят в дозе, эквивалентной 50 - 75 мг иринотекана/м².

В еще одном аспекте предложен ингибитор топоизомеразы, выбранный из SN-38 и иринотекана для применения в лечении рака эндометрия, МРЛ, саркомы мягких тканей, глиобластомы, аденокарциномы поджелудочной железы, мезотелиомы, колоректальной карциномы или рака яичников, где указанное лечение включает:

введение пациенту лурбинектедина и указанного ингибитора топоизомеразы, выбранного из SN-38 и иринотекана в первые сутки цикла лечения;

где лурбинектедин вводят в дозе от 1 до 2,5 мг/м² и

где ингибитор топоизомеразы вводят в дозе, эквивалентной 50 - 75 мг иринотекана/м².

В еще одном аспекте предложен лурбинектедин для применения в лечении рака, где указанное лечение включает:

восстановление лиофилизированной фармацевтической композиции во флаконе после хранения композиции от 30 до 60 месяцев,

где лиофилизированная фармацевтическая композиция получена посредством лиофилизации маточного раствора, содержащего 4 мг лурбинектедина, буфера на основе органической карбоновой кислоты и сахарозы,

где композиция содержит лурбинектедин и дисахарид в соотношении 1 моль лурбинектедина: 455-465 моль сахарозы,

где лиофилизированная композиция составлена таким образом, что восстановление в 8 мл воды будет давать раствор, имеющий pH от 3,5 до 4,5; и

введение восстановленного раствора пациенту.

В еще одном аспекте предложен лурбинектедин для применения в лечении мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), где указанное лечение включает:

введение лурбинектедина в дозе от 2 до 3,2 мг/м² пациенту посредством внутривенной инфузии;

где перед началом цикла лечения пациенту вводят иммунотерапевтическое антитело для лечения МРЛ и

где продолжительность ответа составляет, по меньшей мере 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев или 6 месяцев или где общий уровень ответа составляет, по меньшей мере 40%.

В еще одном аспекте предложен лурбинектедин для применения в лечении мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), где указанное лечение включает:

введение пациенту лурбинектедина в дозе от 2 до 3,2 мг/м² посредством внутривенной инфузии каждые 3 недели, где лурбинектедин представлен в виде лиофилизированного состава, содержащего лурбинектедин, молочную кислоту и сахарозу, где соотношение лурбинектедин:молочная кислота:сахароза составляет от 1 моль:46 моль:455 моль и до 1 моль:50 моль:465 моль, где состав стабилен при 5

градусах $C \pm 3$ градуса C в течение, по меньшей мере 24 месяцев или, по меньшей мере 36 месяцев или, по меньшей мере 48 месяцев или, по меньшей мере 60 месяцев, так что продукт разложения лурбинектедина в результате деацетилирования не превышает 0,8% масс./масс. от общей массы лурбинектедина.

В еще одном аспекте предложен лурбинектедин для применения в лечении мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), где указанное лечение включает:

растворение расфасованной лиофилизированной композиции, содержащей 4 мг лурбинектедина, буфер на основе органической кислоты и дисахарид, в примерно 8 мл воды с получением раствора лурбинектедина, имеющего рН от примерно 3,5 до примерно 4,1,

и

2) введение каждые 3 недели примерно от 2 до 3,2 мг/м² лурбинектедина посредством внутривенной инфузии пациенту, у которого произошло прогрессирование МРЛ после терапии на основе платины, и

где лиофилизированная композиция содержит менее чем примерно 0,3% примеси D (масс./масс. в пересчете на лурбинектедин), когда композиция расфасована, и где при хранении при примерно 5 градусах C в течение 24, 36 или 48 месяцев композиция содержит не более чем примерно 0,8% примеси D (масс./масс. в пересчете на лурбинектедин).

В еще одном аспекте предложено применение лурбинектедина в изготовлении лекарственного средства для лечения солидных опухолей, включая МРЛ, карциному эндометрия, саркому мягких тканей или глиобластому, где указанное лечение включает:

введение профилактической дозы кортикостероида и антагониста серотонина, эффективного для снижения тошноты, связанной с введением лурбинектедина пациенту в сутки введения и перед введением пациенту лурбинектедина; и

введение лурбинектедина в дозе 2 мг/м² и иринотекана 75 мг/м² пациенту посредством внутривенной инфузии.

В еще одном аспекте предложено применение кортикостероида в изготовлении лекарственного средства для лечения солидных опухолей, где указанное лечение включает:

введение профилактической дозы указанного кортикостероида и антагониста серотонина, эффективного для снижения тошноты, связанной с введением

лурбинектедина пациенту в сутки введения и перед введением пациенту лурбинектедина; и

введение лурбинектедина в дозе 2 мг/м² и иринотекана в дозе 75 мг/м² пациенту посредством внутривенной инфузии.

В еще одном аспекте предложено применение антагониста серотонина в изготовлении лекарственного средства для лечения солидных опухолей, включая МРЛ, карциному эндометрия, саркому мягких тканей или глиобластому, где указанное лечение включает:

введение профилактической дозы кортикостероида и указанного антагониста серотонина, эффективного для снижения тошноты, связанной с введением лурбинектедина пациенту в сутки введения и перед введением пациенту лурбинектедина; и

введение лурбинектедина в дозе 2 мг/м² и иринотекана в дозе 75 мг/м² пациенту посредством внутривенной инфузии.

В еще одном аспекте предложено применение лурбинектедина в изготовлении лекарственного средства для лечения солидных опухолей, включая МРЛ, карциному эндометрия, саркому мягких тканей или глиобластому, где указанное лечение включает:

введение лурбинектедина в дозе 2 мг/м² и иринотекана в дозе 75 мг/м² пациенту посредством внутривенной инфузии;

через 7 суток введение иринотекана в дозе 75 мг/м² иринотекана пациенту посредством внутривенной инфузии; и

введение пациенту Г-КСФ для купирования миелосупрессивных эффектов введения.

В еще одном аспекте предложено применение лурбинектедина в изготовлении лекарственного средства для лечения солидных опухолей, включая МРЛ, карциному эндометрия, саркому мягких тканей или глиобластому, где указанный способ включает:

введение лурбинектедина в дозе 2 мг/м² и иринотекана в дозе 75 мг/м² иринотекана пациенту посредством внутривенной инфузии; и

выявление наличия у пациента гематологической токсичности 3 или 4 степени после указанного введения;

если у пациента отсутствует гематологическая токсичность 3 или 4 степени, введение пациенту через 7 суток иринотекана в дозе 75 мг/м² посредством внутривенной инфузии.

В еще одном аспекте предложено применение лурбинектедина в изготовлении лекарственного средства для лечения солидных опухолей, где указанный способ включает:

введение пациенту лурбинектедина в дозе 2,0 мг/м² посредством внутривенной инфузии раствора лурбинектедина для инфузий и иринотекана в дозе 75 мг/м², где раствор лурбинектедина для инфузий, вводимый пациенту, получают из лиофилизированной композиции, содержащей 4 мг лурбинектедина, буфер на основе органической карбоновой кислоты и дисахарид, восстановленной с получением восстановленного раствора с рН от 3,5 до 4,5.

ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Пример 1. Получение лурбинектедина в различных буферах

Нерасфасованный раствор лурбинектедина, содержащий 0,5 мг/мл (расчетная восстановленная концентрация составляет 0,47 мг/мл, исходя из конечного объема 8,55 мл), готовили в ацетатном, цитратном, лактатном и сукцинатном буферном растворе с концентрациями буфера от 0,02 до 0,05 М, забуференном до рН 3, 4 и 5 гидроксидом натрия. Пример состава лурбинектедина с лактатом, забуференным до рН=4, представлен в Таблице 1 ниже.

Таблица 1. Композиция восстановленного раствора 4 мг лурбинектедина

Компонент	Концентрация на флакон (мг/мл)	Функция
Лурбинектедин	0,5	Действующее вещество
Сахароза	100	Наполнитель
Молочная кислота	2,76	Буферизирующее вещество
Гидроксид натрия	0,64	Буферизирующее вещество

Пример 2. Растворимость лурбинектедина в различных буферах

Готовили нерасфасованные растворы фосфатного, ацетатного, цитратного, лактатного и сукцинатного буферов для определения максимальной растворимости лурбинектедина. В таблице 2 показана максимальная растворимость лурбинектедина в 0,02-0,05 М или 0,06-0,1 М буферах при рН=4. Результаты показывают, что лурбинектедин плохо растворялся в фосфатном буфере. Результаты также

свидетельствуют о том, что молярность буфера не оказывает существенного влияния на растворимость.

Таблица 2. Максимальная растворимость лурбинектедина в различных буферах с рН=4. Влияние молярности буфера

Буфер рН=4	Максимальная растворимость лурбинектедина (мг/мл)	
	0,02 – 0,05 М	0,06 – 0,1 М
Монофосфат калия	0,21	0,32
Ацетат натрия	0,94	0,86
Цитрат натрия	0,93	0,93
Лактат натрия	0,90	0,92
Сукцинат натрия	0,97	0,95

Пример 3. Стабильность составов лурбинектедина с различными органическими карбоновыми буферами при различных значениях рН

Исследовали стабильность и растворимость для определения рН, при котором лурбинектедин проявляет хорошую стабильность. В Таблице 3 показана растворимость и профиль примесей и продуктов разложения лурбинектедина в альтернативных 0,02М-0,05М буферах при рН 3, рН 4 и рН 5. Растворимость была одинаковой для рН 3 и рН 4 и резко снижалась при рН 5. Это снижение растворимости сопровождалось увеличением количества продуктов разложения по мере увеличения рН буфера.

Таблица 3 Растворимость и профиль продуктов разложения лурбинектедина в различных органических буферах в диапазоне рН от 3 до 5.

	Ацетат натрия			Цитрат натрия			Лактат натрия			Сукцинат натрия			
	рН 3	рН 4	рН5	рН 3	рН 4	рН5	рН 3	рН 4	рН5	рН 3	рН 4	рН5	
Растворимость (мг/мл)	0,95	0,94	0,03	0,94	0,93	0,50	0,94	0,90	0,03	0,96	0,97	0,04	
Продукты разложения ¹ (%)													
отдельные ²													
(rrt)	0,26-0,27	-	-	0,52	-	-	-	-	-	0,22	-	-	-
	0,47	-	-	0,12	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	0,69	-	-	0,71	-	-	-	-	0,56	-	-	0,74	
	0,69-0,71	-	-	0,24	-	-	-	-	0,18	-	-	0,14	
	0,71-0,75	0,10	-	0,18	0,12	-	0,10	0,12	0,12	0,16	0,11	0,10	0,18
	0,99	-	-	0,19	-	-	-	-	-	0,11	-	-	0,12
	1,03-1,10	0,35	0,40	0,60	0,14	0,12	0,13	0,15	0,15	0,58	0,35	0,39	0,40
	1,15-1,16	-	-	-	-	0,11	0,16	-	0,10	-	-	-	-
	1,22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,18
	1,26-1,31	0,13	0,11	0,39	-	-	-	-	-	0,18	-	-	0,26
	1,29-1,34	-	-	0,84	-	-	-	-	-	0,79	-	-	0,84
	1,79-1,91	-	-	0,84	-	-	-	-	-	0,70	-	-	1,1

Суммарно ³	0,8	0,8	4,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	3,5	0,7	0,8	4,1
-----------------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

пт: относительное время удерживания

¹Экспериментальный метод ВЭЖХ: IANA-072 Ed02

²Основные продукты разложения. Площадь \geq 0,10%

³Суммарный % продуктов разложения, рассчитанный как 100% - % площади основного пика лурбинектедина

Стабильность лурбинектедина в различных буферах дополнительно оценивали через 14 суток при температуре 25°C и относительной влажности 60%. Хотя лурбинектедин относительно стабилен при pH 3 и 4, наблюдали значительное ухудшение результатов анализа и чистоты при pH = 5 (Таблица 4).

Таблица 4 Влияние pH на растворимость и стабильность лурбинектедина (25°C / относительная влажность 60%, 14 суток) в различных 0,02 М - 0,05 М органических карбоновых буферах в диапазоне pH от 3 до 5.

Буфер	pH	Концентрация ¹ (мг/мл)		Снижение концентрации(%)	Чистота ¹ (%)		Разложение (%)
		t=0	t=14 сут		t=0	t=14 сут	
Ацетат натрия	3	0,95	0,88	6,8	99,2	98,0	1,2
	4	0,94	0,89	5,7	99,2	98,0	1,2
	5	0,03	0,03	8,2	95,4	93,7	1,7
Цитрат натрия	3	0,94	0,92	1,2	99,4	97,9	1,6
	4	0,93	0,88	6,0	99,4	96,2	3,2
	5	0,50	0,11	78,5	99,3	95,0	4,3
Лактат натрия	3	0,94	0,93	0,9	99,3	98,6	0,7
	4	0,90	0,87	3,0	99,3	97,8	1,5
	5	0,03	0,03	6,9	96,5	93,9	2,6
Сукцинат натрия	3	0,96	0,93	3,2	99,3	97,7	1,5
	4	0,97	0,89	7,6	99,2	96,8	2,4
	5	0,04	0,03	8,1	95,9	94,2	1,8

¹Экспериментальный метод ВЭЖХ: IANA-072 Ed02

Эти результаты показали, что органический карбоновый буфер с pH не выше 4,5 является наиболее подходящим для увеличения концентрации лурбинектедина в растворе и для поддержания адекватной стабильности. Наиболее подходящими сочли буферы с лактатом натрия и цитратом натрия.

Пример 4. Стабильность лиофилизированного содержимого флаконов, приготовленного в буферных растворах лактата натрия и цитрата натрия с pH 4,0, в экстремальных условиях (50°C)

Чтобы определить, какой из двух буферов является оптимальным для лурбинектедина, готовили партии флаконов с лиофилизированным содержимым в лабораторных масштабах, содержащих 1 мг лурбинектедина/флакон в 0,03 М лактате натрия, pH = 4 и 0,05 М цитрате натрия, pH = 4 с концентрацией лурбинектедина 0,5

мг/мл. Значение рН 4 было выбрано из-за его большей физиологической совместимости по сравнению с рН 3. в качестве наполнителя включали сахарозу в количестве 10% (мас./об.). Оценивали стабильность действующего вещества в лиофилизированном продукте в экстремальных условиях при температуре (50°C). Для сравнения в данные исследования также включали флаконы с лиофилизированным содержимым в 0,05 М буферном растворе монофосфата калия с рН = 4. Данные о стабильности лиофилизированных флаконов через 1 месяц при 50°C показаны в Таблице 5. Из-за большого количества продуктов разложения, появляющихся в этих условиях, показаны только продукты с площадью $\geq 0,20\%$.

При $t=0$ характеристики трех составов были сопоставимы. После хранения при 50°C в течение 1 месяца качественные характеристики, такие как внешний вид лиофилизированного твердого вещества, цвет и рН восстановленного раствора и содержание воды, не изменились.

Определение лурбинектедина показало его значительное снижение (от 11% до 17%) по отношению к начальному содержанию для трех композиций, % продуктов разложения продемонстрировал наибольшие различия. Флаконы с содержимым, приготовленным в буферном растворе лактата натрия или буферном растворе монофосфата калия, продемонстрировали очень схожее поведение, однако натрий-цитратный буфер способствовал большему разложению в результате хранения в течение 1 месяца при 50°C. Во всех случаях основным продуктом разложения была примесь, элюирующаяся при rt 0,49-0,50 (экспериментальный метод ВЭЖХ), которой было значительно больше в лиофилизированном содержимом флакона, приготовленного в натрий-цитратном буфере. Другими продуктами разложения, относительное содержание которых также было очень значительным, были примесь D (rt 0,73-0,74) и примеси с rt 0,25, rt 0,28 и rt 1,09-1,10.

На основании результатов растворимости и стабильности был сделан вывод, что наиболее подходящей средой растворения для оптимизированного состава лурбинектедина является 0,03 М буферный раствор лактата натрия, рН 4.

Таблица 5 Стабильность лурбинектедина, приготовленного в 0,05 М буферном растворе монофосфата калия с рН = 4, в 0,05 М натрий-цитратном буфере с рН = 4 или 0,03 М натрий-лактатном буфере с рН = 4, содержащих 10% (мас./об.) сахарозу в качестве наполнителя, в экстремальных условиях (1 месяц, 50°C) после лиофилизации во флаконах.

Показатели качества	Монофосфат калия 0,05 М рН=4 Партия 1317-127		Цитрат натрия 0,05 М рН=4 Партия 1317-136		Лактат натрия 0,03 М рН=4 Партия 1317-139	
	t=0	1 мес 50°C	t=0	1 мес 50°C	t=0	1 мес 50°C
	Внешний вид	Белый лиофилизат	Сморщенный лиофилизат неправильной формы. Липкий вид и зеленовато-желтый цвет	Белый лиофилизат	Сморщенный лиофилизат неправильной формы. Липкий вид и зеленовато-желтый цвет	Белый лиофилизат
Подлинность	Соответствует стандарту	Соответствует стандарту	Соответствует стандарту	Соответствует стандарту	Соответствует стандарту	Соответствует стандарту
Время восстановления	≤1 мин	≤3 мин	≤1 мин	≤1 мин	≤1 мин	≤1 мин
Внешний вид восстановленного раствора	Прозрачный раствор без видимых частиц	Прозрачный раствор без видимых частиц	Прозрачный раствор без видимых частиц	Прозрачный раствор без видимых частиц	Прозрачный раствор без видимых частиц	Прозрачный раствор без видимых частиц
Цвет восстановленного раствора	Бесцветный раствор	Желтоватый раствор	Бесцветный раствор	Желтоватый раствор	Бесцветный раствор	Бледно-желтый раствор
рН восстановленного раствора	4,0	4,1	4,0	4,2	3,9	4,1
Содержание воды (% масс./масс.)	1,7	1,7	1,7	2,2	1,1	1,6
Примеси и продукты разложения¹ (%)						
Суммарно²	0,7	9,0	0,7	15,0	0,7	8,5
Отдельные³ (ггт)						
0,20-0,21	-	0,39	-	0,60	-	0,25
0,23	-	-	-	0,35	-	-
0,24	-	-	-	0,39	-	0,26
0,25	-	0,60	-	2,0	-	1,2
0,25-0,26	-	0,34	-	1,1	-	0,71
0,28	-	0,84	-	1,2	-	0,54
0,29-0,30	-	-	-	0,35	-	0,21
0,37-0,38	-	0,20	-	0,29	-	-
0,49-0,50	-	1,9	-	5,5	-	2,2
0,63	-	0,20	-	-	-	-
0,73-0,74(прим.D)	-	1,4	-	0,94	-	0,60
1,09-1,10	-	0,34	-	0,37	-	1,2
1,28-1,29	-	0,42	-	-	-	-
Опр-с (% номин.)	96,8	85,8	97,5	81,0	102,0	89,4
Опр-с (% исходн.)	НП	88,6	НП	83,1	НП	87,6

¹Экспериментальный метод ВЭЖХ: IANA-090 Ed05

² Суммарное % содержание примесей и продуктов разложения, рассчитанное как 100% - % площади основного пика лурбинектедина.

³ Указанные примеси и продукты разложения. Площадь ≥0,20%

НП: не применимо

Пример 5. Влияние рН нерасфасованного раствора на стабильность лиофилизированного продукта

Исследовали стабильность 4 мг лиофилизированного продукта, приготовленного из различных нерасфасованных растворов лурбинектедина в 0,03 М натрий-лактатном буфере. Нерасфасованные растворы имели концентрацию 0,5 мг лурбинектедина/мл при рН 3,6, рН 4,0 и рН 4,5 с использованием 10% сахарозы (мас./об.) в качестве наполнителя (заполняли по 8 мл в стеклянные флаконы емкостью 30 мл). Стабильность этих партии оценивали при 25°C и относительной влажности 60%, чтобы определить, могут ли небольшие изменения рН оказывать значительное влияние на стабильность продукта.

Данные о стабильности лиофилизированного содержимого флаконов через 6 месяцев при 25°C показаны в Таблице 6. Все партии продемонстрировали одинаковое поведение. Характеристики качества, такие как внешний вид лиофилизированного вещества, внешний вид, цвет и pH восстановленного раствора и содержание воды (%), не изменялись. Общее содержание продуктов разложения не претерпело существенных изменений,

В качестве заключения и на основании данных о растворимости и стабильности раствора лурбинектедина и лиофилизированной формы, 0,03 М натрий-лактатный буфер с pH 4,0 был выбран как наиболее подходящая среда растворения для форм лурбинектедина.

Таблица 6 Стабильность 4 мг лурбинектедина в 30 мл флаконах при различных pH при 25°C /относительной влажности 60%.

Показатели качества	Партия 2021-79 (pH 3,6)			Партия 2021-52 (pH 4,0)			Партия 2021-86 (pH 4,5)		
	Время при 25°C/отн. вл. 60%			Время при 25°C/отн. вл. 60%			Время при 25°C/отн. вл. 60%		
	0	3 мес	6 мес	0	3 мес	6 мес	0	3 мес	6 мес
Внешний вид	Белый лиофилизат								
Подлинность по ВЭЖХ (время удерживания)	Соотв. стандарту								
Время восстановления в воде	Не более 3 мин								
Внешний вид восстановленного раствора	Прозрачный раствор без видимых частиц								
Цвет восстановленного раствора	Бесцветный раствор								
pH восстановленного раствора	3,6	3,6	3,7	4,0	4,0	4,0	4,5	4,5	4,6
Содержание воды (% масс./масс.)	1,4	1,6	1,4	1,2	1,4	1,2	1,3	1,4	1,4
Примеси и продукты разложения ¹ (% масс./масс.)									
Суммарно ²	0,3	0,3	0,4	0,3	0,4	0,4	0,3	0,4	0,4
Отдельные ³ (rrt)	0,27	0,29	0,30	0,27	0,24	0,29	0,25	0,26	0,30
0,87-0,88(прим.D) Оп-е (% номин.)	100,7	101,1	100,8	99,4	99,4	100,3	99,6	100,3	100,1

rrt: относительное время удерживания

¹коммерческий метод ВЭЖХ: МРІ-00769 6.0[26]

² Суммарное содержание примесей и продуктов разложения рассчитали как сумму отдельных примесей $\geq 0,05$ (%масс./масс.)

³ Примеси и продукты разложения: %мас./мас $\geq 0,20\%$

Пример 6. Концентрация наполнителя

Исследовали стабильность 4 мг лиофилизированного продукта, приготовленного из различных нерасфасованных растворов лурбинектедина в 0,03 М натрий-лактатном буфере. Нерасфасованные растворы имели концентрацию 0,5 мг лурбинектедина/мл при рН 3,6, рН 4,0 и рН 4,5 с использованием 10% сахарозы (мас./об.) в качестве наполнителя (заполняли по 8 мл в стеклянные флаконы емкостью 30 мл). Стабильность этих партии оценивали при 25°C и относительной влажности 60%, чтобы определить, могут ли небольшие изменения рН оказывать значительное влияние на стабильность продукта.

После выбора среды растворения проводили скрининг различных наполнителей в разных концентрациях: сахароза (5%, 7,5% и 10%), маннит (5%) и комбинация сахарозы и маннита (5% сахароза + 2,5% маннит).

Для этой цели было изготовлено несколько лиофилизированных партий лурбинектедина с концентрацией 4 мг/флакон, содержащих различные наполнители в различных концентрациях. Лурбинектедин растворяли до концентрации 0,5 мг/мл в 0,03 М натрий-лактатном буфере с рН 4. Состав партий подробно представлен в Таблице 7. Партии характеризовали и оценивали их стабильность в экспериментальных условиях (40°C/ относительная влажность 75%).

Таблица 7. Состав партий 4 мг лурбинектедина в 30-мл флаконах, изготовленных с различным содержанием сахарозы и маннита

Компонент	Состав флакона				
	10% сахароза Партия 2021-52	7,5% сахароза Партия 2021-51	5% сахароза Партия 2021-50	5% маннит Партия 2021-53	5% сахароза 2,5% маннит Партия 2021-54
Лурбинектедин	4 мг	4 мг	4 мг	4 мг	4 мг
Молочная кислота	22,08 мг	22,08 мг	22,08 мг	22,08 мг	22,08 мг
Гидроксид натрия	5,12 мг	5,12 мг	5,12 мг	5,12 мг	5,12 мг
Маннит	НП	НП	НП	400 мг	200 мг
Сахароза	800 мг	600 мг	400 мг	НП	400 мг
Вода ¹	до 8 мл	до 8 мл	до 8 мл	до 8 мл	до 8 мл

¹ Испаряется при лиофилизации
НП: не применимо

В приведенной ниже Таблице 8 показаны результаты исследования стабильности лиофилизированных партий с различными наполнителями после 3 месяцев хранения при 40°C/относительной влажности 75%.

Партия, приготовленная с 5% сахарозы, была стабильной, поскольку ни внешний вид лиофилизата, ни восстановленного раствора не претерпели изменений, результаты определения лурбинектедина были стабильны, и наблюдалось лишь небольшое увеличение продукта разложения, представляющего собой примесь D,

являющуюся основным наблюдаемым продуктом разложения (rrt 0,88, коммерческий метод ВЭЖХ).

Однако партии, приготовленные со смесями сахарозы и маннита или только с маннитом, значительно разлагались при хранении при 40°C. В обоих случаях внешний вид лиофилизата отличался от партий, содержащих только сахарозу (5% или 10%). Состав, содержащий 5% маннита, претерпел очень значительное снижение результатов определения лурбинектедина (43% от номинального целевого значения). Кроме того, в обоих составах увеличился % продуктов разложения (до 57% в составе, содержащем 5% маннита). Двумя основными продуктами разложения в составах, содержащих маннит, являются те, которые элюируются при rrt 0,67-0,68 и rrt 1,06).

Таблица 8 Стабильность партий лурбинектедина, содержащих различные наполнители

Критические характеристики качества	5% сахароза Партия 2021-50		5% сахароза+2,5% маннит Партия 2021-54		5% маннит Партия 2021-53	
	t=0	3 мес при 40°C	t=0	3 мес при 40°C	t=0	3 мес при 40°C
Внешний вид	Белый лиофилизат	Белый лиофилизат	Белый лиофилизат	Очень бледно-желтый, сморщенный и сжатый лиофилизат	Белый лиофилизат	Слабо желтый треснувший лиофилизат
Подлинность	Соотв. стандарту	Соотв. стандарту	Соотв. стандарту	Соотв. стандарту	Соотв. стандарту	Соотв. стандарту
Время восстановления в в воде	Не более 3 мин	Не более 3 мин	Не более 3 мин	Не более 3 мин	Не более 3 мин	Не более 3 мин
Внешний вид восстановленного раствора	Прозрачный раствор без видимых частиц	Прозрачный раствор без видимых частиц	Прозрачный раствор без видимых частиц	Прозрачный раствор без видимых частиц	Прозрачный раствор без видимых частиц	Прозрачный раствор без видимых частиц
Цвет восстановленного раствора	Бесцветный раствор	Бесцветный раствор	Бесцветный раствор	Очень бледно-желтый раствор	Бесцветный раствор	Желтый раствор
pH восстановленного раствора	4,0	4,0	4,0	4,1	4,0	4,0
Содержание воды (% масс./масс.)	0,8	1,0	1,6	1,8	0,6	0,7
Примеси и продукты разложения¹ (% масс./масс.)						
Суммарно ²	0,3	0,8	0,3	14,5	0,3	57,3
Отдельные ³ (rrt)						
0,23-0,24	-	0,10	-	-	-	5,3
0,29	-	-	-	-	-	3,6
0,5	-	-	-	1,7	-	-
0,67-0,68	-	0,10	-	2,9	-	2,5
0,70-0,71	-	-	-	-	-	1,7
0,72	-	-	-	-	-	1,5
0,73	-	-	-	-	-	1,7
0,77	-	-	-	-	-	1,0
0,78	-	-	-	-	-	1,0
0,87-0,88 (D)	0,26	0,39	0,27	0,67	0,26	0,27
1,06	-	-	-	-	-	12,9
1,12	-	0,12	-	-	-	-
1,19-1,20	-	-	-	-	-	6,7

Опр-е (% номин.)	98,8	98,7	99,3	85,5	98,9	42,7
-------------------------	------	------	------	------	------	------

¹коммерческий метод ВЭЖХ: МРІ-00769 6.0[26]

² Суммарное содержание примесей и продуктов разложения рассчитали как сумму отдельных примесей с %масс./масс. $\geq 0,05\%$.

³ Указанные отдельные примеси и продукты разложения: (%масс./масс.) $\geq 0,10\%$; 5% сахара + 2,5% маннит и 5% маннит: t=0 (%масс./масс.) $\geq 0,10\%$ и t=3 мес (%масс./масс.) $\geq 1,0\%$

В таблице 9 показаны результаты исследования стабильности лиофилизированного содержимого флаконов, приготовленного в 0,03 М натрий-лактатном буфере с pH = 4, с различными концентрациями сахарозы в диапазоне 5–10 % в экстремальных условиях (40 °С / относительной влажности 75%).

Таблица 9 Стабильность лурбинектедина в экстремальных условиях в лиофилизированных флаконах, приготовленных в 0,03 М лактатном буфере с pH 4 с сахарозой в качестве наполнителя в различных концентрациях

Критические характеристики качества	5% сахароза Партия 2021-50		7,5% сахароза Партия 2021-51		10% сахароза Партия 2021-52	
	t=0	3 мес при 40°С	t=0	3 мес при 40°С	t=0	3 мес при 40°С
Внешний вид	Белый лиофилизат	Белый лиофилизат	Белый лиофилизат	Очень бледно-желтый, сморщенный и сжатый лиофилизат	Белый лиофилизат	Слабо желтый треснувший лиофилизат
Подлинность по ВЭЖХ (время удерживания)	Соотв. стандарту	Соотв. стандарту	Соотв. стандарту	Соотв. стандарту	Соотв. стандарту	Соотв. стандарту
Время восстановления в в воде	Не более 3 мин	Не более 3 мин	Не более 3 мин			
Внешний вид восстановленного раствора	Прозрачный раствор без видимых частиц	Прозрачный раствор без видимых частиц	Прозрачный раствор без видимых частиц			
Цвет восстановленного раствора	Бесцветный раствор	Бесцветный раствор	Бесцветный раствор	Очень бледно-желтый раствор	Бесцветный раствор	Желтый раствор
pH восстановленного раствора	4,0	4,0	4,0	4,1	4,0	4,0
Содержание воды (% масс./масс.)	0,8	1,0	1,1	1,2	1,2	1,5
Примеси и продукты разложения¹ (% масс./масс.)						
Суммарно²	0,3	0,8	0,3	0,8	0,3	0,7
Отдельные³ (rrt)						
0,24	-	0,10	-	-	-	-
0,68	-	0,10	-	0,11	-	0,10
0,87-0,88 (D)	0,26	0,39	0,26	0,39	0,27	0,40
1,12	-	0,12	-	-	-	-
Опр-е (% номин.)	98,8	98,7	99,5	98,1	99,4	99,2

¹коммерческий метод ВЭЖХ: МРІ-00769 6.0[26]

² Суммарное содержание примесей и продуктов разложения рассчитали как сумму всех отдельных примесей с %масс./масс. $\geq 0,05\%$. Указанные отдельные примеси и продукты разложения: (%масс./масс.) $\geq 0,10\%$

Партии, содержащие сахарозу в 3 различных концентрациях, показали сходное поведение и оставались стабильными. В них внешний вид лиофилизата и результаты определения лурбинектедина (%) не претерпели существенных изменений.

	раствор											
рН восстановленного раствора	3,8-4,5	4,1	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,1	4,0	4,0
Не видимые невооруженным глазом включения (на флакон)												
Более 10 мкм	Не более 6000	16	НП	НП	НП	НП	НП	НП	66	54	НП	52
Более 25 мкм	Не более 600	1	НП	НП	НП	НП	НП	НП	0	0	НП	1
Содержание воды (%масс./масс.)	Не более 3,0	0,7	0,6	0,8	0,6	0,8	0,8	0,8	0,8	0,7	1,5	0,8
Продукты разложения (%масс./масс.)												
Суммарно	Не более 1,3	0,4	0,4	0,5	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Специфицируемые												
Примесь D	Не более 0,8	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Отдельные неспецифицируемые	Не более 0,3	<0,1	<0,1	0,1	<0,1	0,1	<0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2
Определение (% заявленного на этикетке)	90,0-100,0	99,1	98,8	100,0	100,3	99,9	98,5	100,7	98,8	98,2	99,4	
Стерильность	Стерильный	Стерильный	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	Стерильный	Стерильный	Стерильный

НП: не применимо

Пример 8. Клиническое исследование - лечение лурбинектедином пациентов с МРЛ

Проводили клиническое исследование монотерапии лурбинектедином пациентов, все из которых страдали МРЛ, имеющих рефрактерное или резистентное заболевание, согласно определению в настоящем документе. В этом клиническом многоцентровом открытом клиническом исследовании 2 фазы с единственной группой группу из 105 пациентов с измеряемыми проявлениями заболевания, в том числе пациентов, у которых МРЛ не отвечал на платиносодержащую химиотерапию первой линии (цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин) (рефрактерный) и пациентов, у которых МРЛ рецидивировал в течение 90 суток после прекращения терапии первой линии (резистентный), лечили лурбинектедином в дозе 3,2 мг/м² внутривенно в течение 1 часа каждые 21 сутки. Лурбинектедин был в форме стерильного изотонического водного раствора для внутривенных инфузий, как описано ниже.

Исследуемая популяция

Включались взрослые пациенты в возрасте, по меньшей мере 18 лет с морфологически подтвержденным диагнозом МРЛ: предварительно получавшие лечение только одной линией лечения, включающего химиотерапию (допускалась иммунотерапия, в комбинации с химиотерапией или отдельно); имевшие измеримый

ответ в соответствии с критериями ответа при солидных опухолях (версия RECIST 1.1) и документально подтвержденное прогрессирование до включения в исследование; а также Показатель общего состояния по шкале ECOG (Многоцентровой онкологической исследовательской группы Востока США) 2 или ниже. Пациенты должны были иметь надлежащую функцию костного мозга (по оценке лабораторными показателями абсолютного количества нейтрофилов, количества тромбоцитов и гемоглобина), почек (по оценке по креатинину сыворотки и креатинкиназе), печени (по оценке по общему билирубину, альбумину и аминотрансферазам). Минимальный интервал между любым предыдущим лечением и началом исследования должен был составлять 3 недели для химиотерапии, 4 недели для иммунотерапии или лучевой терапии и 2 недели для любой исследовательской или паллиативной терапии. В исследование включались только пациенты с токсичностью 1 степени или ниже после любой предшествующей терапии, за исключением случаев алопеции и периферической сенсорной невропатией (обе 2 степени), которые также допускались. Женщины детородного возраста должны были получать надлежащую контрацепцию во время исследования и в течение, по меньшей мере 3 месяцев после завершения исследования.

Исключались пациенты: ранее получавшие лурбинектедин или трабектедин; имевшие предшествующее или сопутствующее злокачественное заболевание, за исключением случаев полной ремиссии в течение более 5 лет; известное поражение ЦНС (скрининг на предмет метастазов в ЦНС на момент включения в исследование был обязательным); сопутствующее нестабильное или серьезное заболевание в течение последнего года (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, порок сердца, аритмия, сильная одышка или активная инфекция, такая как гепатит или ВИЧ в настоящее время или в анамнезе); ожидаемая необходимость лучевой терапии; или неспособность или ограниченная способность соблюдать протокол исследования. Более подробную информацию о критериях включения и исключения можно найти в Таблице 11.

Включение

Возраст ≥ 18 лет.

Добровольное подписание пациентом информированного согласия перед любой связанной с исследованием процедурой.

Морфологическое подтверждение диагноза мелкоклеточного рака легкого.

Пациенты должны были ранее получать одну линию лечения, включающего химиотерапию.

Измеряемые проявления болезни согласно RECIST v.1.1 и документально подтверждённое прогрессирование до включения в исследование.

Показатель общего состояния по шкале ECOG (Многоцентровой онкологической исследовательской группы Востока США) ≤ 2 .

Надлежащая функция жизненно важных органов:

Гемоглобин ≥ 9 г/дл, допускались предшествующие переливания эритроцитарной массы при наличии клинических показаний; абсолютное количество нейтрофилов $\geq 2,0 \times 10^9$ /л; и количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$ /л.

Аланин-аминотрансфераза и аспарагин-аминотрансфераза $< 3,0 \times$ верхней границы нормы.

Общий билирубин $< 1,5 \times$ верхней границы нормы или прямой билирубин $<$ верхней границы нормы.

Альбумин ≥ 3 г/дл.

Креатинин сыворотки $\leq 1,5 \times$ верхней границы нормы или клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин.

Креатинфосфокиназа $\leq 2,5 \times$ верхней границы нормы.

Исключение

Предшествующее лечение лурбинектедином или трабектедином.

Предшествующее или сопутствующее злокачественное заболевание за исключением случаев полной ремиссии в течение более чем пяти лет, за исключением леченой неинвазивной карциномы шейки матки, базальноклеточной или плоскоклеточной карциномы кожи и неинвазивной переходно-клеточной карциномы мочевого пузыря.

Известное поражение центральной нервной системы. На момент включения в исследование следует предоставить результаты компьютерной томограммы головного мозга или результаты магнитнорезонансной томографии.

Существенные заболевания или клинические ситуации, которые могут увеличивать риск для пациента:

Наличие в анамнезе в течение последнего года или в настоящее время нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, застойной сердечной недостаточности или клинически значимого порока сердца или сопровождающейся симптомами аритмии или любой бессимптомной желудочковой аритмии, требующей постоянного лечения.

Диспноэ ≥ 3 степени или ежедневная периодическая потребность в кислороде в течение двух недель до начала лечения в рамках исследования.

Активная инфекция.

Нелеченые раны или наличие любого наружного дренажа.

Известный хронический активный гепатит или цирроз.

Иммунокомпрометированные

Отмывочные периоды до 1 суток 1 цикла:

По меньшей мере три недели с момента последней химиотерапии (шесть недель, если терапия включала нитрозомочевину или системный митомицин С).

По меньшей мере четыре недели с момента последней терапии, включающей моноклональное антитело или лучевую терапию > 30 Грей.

По меньшей мере две недели с момента последней терапии биологическими препаратами/экспериментальной терапии (за исключением моноклональных антител) или палиативной лучевой терапии (≤ 10 фракций или общая доза ≤ 3 Грей).

Токсичность ≤ 1 степени вследствие любой предшествующей противоопухолевой терапии согласно Общим терминологическим критериям нежелательных явлений Национального института онкологии США, версии 4. Допускается 2 степень в случае алопеции и/или периферической сенсорной нейропатии.

Женщины, обладающие репродуктивным потенциалом, должны исключить беременность при помощи соответствующего тестирования перед включением в исследование. Фертильные женщины должны дать согласие на применение приемлемого с медицинской точки зрения способа контрацепции на протяжении лечения и, по меньшей мере в течение трех месяцев после прекращения лечения. Фертильные мужчины должны дать согласие отказаться от зачатия ребенка или донорства спермы в ходе клинического исследования и в течение

пациенты, включая известное инфицирование вирусом иммунодефицита человека.

Беременные или кормящие женщины и фертильные пациенты (мужчины и женщины), не использующие эффективный способ контрацепции.*

Ожидаемая необходимость лучевой терапии (например, вызывающие боль метастазы и/или риск сдавления спинного мозга).

Ограничение способности пациента соблюдать лечение или не нарушать протокол.

* Женщины, обладающие детородным потенциалом, должны дать согласие на использование эффективного способа контрацепции во избежание беременности в ходе исследования (и, по меньшей мере в течение трех месяцев после последней инфузии). Фертильные мужчины должны дать согласие отказаться от зачатия ребенка или донорства спермы в ходе клинического исследования и в течение четырех месяцев после последней инфузии.

четырёх месяцев после последней инфузии.

Исследуемый лекарственный состав – приготовление и введение

Лурбинектедин находился в форме лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инфузий во флаконах по 4 мг. Перед использованием 4 мг содержимого флаконов разводили 8 мл воды для инъекций, чтобы получить раствор, содержащий 0,5 мг/мл лурбинектедина. Для введения пациентам в виде внутривенной инфузии восстановленное содержимое флаконов разбавляли раствором глюкозы для инфузий, имевшим концентрацию 50 мг/мл (5%) или раствором хлорида натрия для инфузий, имевшим концентрацию 9 мг/мл (0,9%). Полный состав композиции и восстановленного раствора на мл показаны в Таблице 12.

Таблица 12. Композиция 4 мг лурбинектедина во флаконах

Компонент	Концентрация/флакон	Концентрация/флакон после восстановления
PM01183	4,0 мг	0,5 мг/мл
Сахароза	800 мг	100 мг/мл
Молочная кислота	22,08 мг	2,76 мг/мл
Гидроксид натрия	5,12 мг	0,64 мг/мл

Дозировка и введение

Лурбинектедин вводили в минимальном общем объеме 100 мл раствора для инфузий (либо в 5% глюкозе, либо в 0,9% хлориде натрия) через центральный катетер или в минимальном общем объеме 250 мл при введении через периферический катетер, всегда в течение часа при фиксированной скорости инфузии.

Начальная доза составляла 3,2 мг/м². Доза ограничивалась площадью поверхности тела 2,0 мг/м² (например, доза не должна была превышать 6,4 мг). Пациенты получали лурбинектедин внутривенно в виде однократной инфузии в 1 сутки

каждые три недели до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Три недели считались одним циклом лечения.

Премедикация

Все пациенты профилактически получали противорвотное средство перед каждой лечебной инфузией. В этих условиях использовали составы указанных агентов для внутривенного введения: кортикостероид (дексаметазон 8 мг или эквивалент), антагонисты серотонина (ондансетрон 8 мг или эквивалент), продолжение лечения антагонистами серотонина перорально и дексаметазоном перорально в течение двух суток подряд. При необходимости и в дополнение к вышеперечисленному введение 10 мг метоклопрамид (или эквивалент) перорально или внутривенно каждые 8 часов. Апрепитант и аналогичные препараты были запрещены у пациентов, получавших лурбинектедин.

Критерии продолжения лечения

Дальнейшие циклы лечения проводились каждые 3 недели (\pm 48 часов), если пациент соответствовал всем критериям лечения, описанным в Таблице 13.

Таблица 13.

Переменная	Повторное лечение (сутки 1)
Показатель общего состояния по шкале ECOG	≤ 2
Гемоглобин*	$\geq 8,0$ г/дл
АКН	$\geq 1,5 \times 10^9$ /л
Тромбоциты	$\geq 100 \times 10^9$ /л
АСТ/АЛТ	$\leq 3,0 \times$ ВГН
Общий билирубин или прямой билирубин	$\leq 1,5 \times$ ВГН или \times ВГН
Альбумин	≥ 3 г/дл
Креатинин сыворотки	$\leq 1,5 \times$ ВГН или клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин
КФК	≤ 1 степени
Иные негематологические связанные с лекарством НЯ (за исключением изолированного повышения ГГТ и/или ЩФ; астении 2 степени, запора, алопеции, периферической нейропатии или неоптимально леченых тошноты и/или рвоты)	≤ 1 степени
Активная инфекция (в том числе сепсис) и/или кровотечение (любой степени тяжести)	Отсутствие

НЯ, нежелательное явление; АКН, абсолютное количество нейтрофилов; ЩФ, щелочная фосфатаза; АСТ/АЛТ, аспарагин-аминотрансфераза/аланин-аминотрансфераза; КФК, креатинфосфокиназа; ECOG, Многоцентровая онкологическая исследовательская группа Востока США; ГГТ, гамма-глутамилтрансфераза; ВГН, верхняя граница нормы.

При наличии клинических показаний пациенты получали переливание эритроцитарной массы и/или лечение эритропоезином для повышения/поддержания адекватного уровня гемоглобина. Если пациент не соответствовал требованиям для повторного лечения в 1 сутки любого последующего цикла, независимо от причины, повторные оценки проводились, по меньшей мере каждые 48-72 часов. Затем лечение приостанавливали максимум на три недели после установленного срока до соответствующего восстановления. Пациенты, не соответствующие критериям повторного лечения после максимальной 3-недельной задержки, должны были исключаться из исследования. При любой задержке из-за нежелательных явлений, связанных с лечением, длящихся более одной недели, после восстановления осуществлялось снижение дозы в соответствии с правилами, описанными в следующем разделе.

Изменение дозы при нежелательных реакциях

Пациенты продолжали лечение, если у них возникало одно из следующего: (1) связанная с лечением негематологическая токсичность ≥ 3 степени. Исключениями были: тошнота и/или рвота ≥ 3 степени, не леченая оптимальным образом, астения 3 степени, продолжающаяся ≤ 3 суток, диарея 3 степени, продолжающаяся ≤ 2 суток или не леченая оптимальным образом, преходящее повышение АЛТ/АСТ 3 степени, которое быстро обратимо и не приводит к последующим задержкам, а также клинически не значимые биохимические нарушения. (2) Тромбоцитопения 4 степени или тромбоцитопения 3 степени в сочетании с кровотечением ≥ 3 степени. (3) Нейтропения 4 степени, фебрильная нейтропения любой степени или нейтропения, связанная с инфекцией/сепсисом. (4) Частые или длительные (> 1 недели) задержки дозы из-за нежелательных явлений, связанных с лечением. Пациентам, у которых наблюдались реакции гиперчувствительности 3 или 4 степени, отменяли прием исследуемого препарата.

Предыдущий анализ с введением лурбинектедина с расчетом дозы в зависимости от площади поверхности тела показал, что частота фебрильной нейтропении при применении лурбинектедина была ниже 10%. Поэтому, согласно

рекомендациям Американского общества клинической онкологии и Европейского общества медицинской онкологии, первичная профилактика с помощью гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) не разрешалась (разрешалась вторичная профилактика с помощью Г-КСФ при нейтропении).

Уровни снижения дозы показаны в таблице 14 ниже.

Таблица 14. Изменение дозы

Уменьшение дозы	Доза лурбинектедина (мг/м ²)
1 (начальная доза)	3,2**
-1	2,6
-2	2,0

**Доза ограничивались площадью поверхности 2,0 м² (т.е. доза не должна была превышать 6,4 мг).

Для одного пациента разрешалось до 2 снижений дозы. Пациенты, у которых продолжала отмечаться токсичность, связанная с лечением, и/или частые задержки дозы после предусмотренного уменьшения дозы, исключались из исследования. Они могли бы продолжать получать исследуемый препарат, если надлежащим образом документировалась объективная клиническая польза. После уменьшения дозы отдельному пациенту, повторное увеличение дозы не осуществляли ни при каких обстоятельствах.

Оценка эффективности

Основная цель данного исследования заключалась в оценке противоопухолевой активности лурбинектедина по показателю общего уровня ответа (ORR) в качестве главной конечной точки и подтверждению по показателю продолжительности ответа (DOR) в качестве вторичной конечной точки. ORR оценивали согласно RECIST v1.1. по ряду поддающихся измерению очагов поражений, признанных при включении в исследование целевыми или нецелевыми очагами поражения (при наличии таковых), с дальнейшим наблюдением соответствующим способом до прогрессирования заболевания (PD).

Радиологическая оценка опухоли (КТ или МРТ) проводилась при включении в исследование и каждые 6 недель от начала исследуемого лечения до 6-го цикла или появления признаков PD, а затем каждые 9 недель. Если наблюдался объективный ответ, согласно RECIST v1.1., он должен был быть подтвержден тем же способом, по меньшей мере через четыре недели после даты первого документирования ответа.

ORR определяли как процент поддающихся оценке пациентов с подтвержденным ответом, либо полным (CR), либо частичным ответом (PR), от начала лечения до даты прогрессирования или начала последующей терапии или окончания наблюдения за пациентами согласно RECIST v1.1. DOR рассчитывали у пациентов, ответивших на лечение, по дате первого документированного PD, рецидива или смерти по любой причине. Дату ответа, дату радиологически или клинически подтвержденного PD согласно оценке исследователя и независимой оценке независимого наблюдательного комитета (IRC), и дату смерти регистрировали и документировали соответствующим образом. IRC определял наилучший ответ пациента и дату первого документирования ответа и прогрессирования/цензурирования в соответствии с RECIST v1.1.

Для бинарных конечных точек (т.е. ORR, клиническая польза) рассчитывали количество и процент с соответствующими точными 95% доверительными интервалами. Переменные типа «время до события» (OS, PFS и DOR) и их установленные временные оценки (т.е. PFS4/6 и OS6/12) анализировали по методу Каплана-Мейера. Анализировали и сравнивали оценки показателей эффективности, сделанные IA и IRC.

Исследование фармакокинетики

Фармакокинетику лурбинектедина в плазме оценивали во время циклов 1 и 2 у всех пациентов, получавших лечение. График отбора проб показан в Таблице 15 и Таблице 16 соответственно.

Фармакокинетический анализ данных о концентрации лурбинектедина в плазме во времени выполняли с использованием нелинейной модели со смешанными эффектами и/или некомпартментного анализа.

Таблица 15. Образцы крови для оценки ФК - 1 цикл

№ образца	Сутки	Время взятия образца	Окно взятия образца
№1	Д1	До начала инфузии	--
№2*	Д1	За 5 мин до окончания инфузии	+/- 4 мин
№3	Д1	Через 30 мин после окончания инфузии	+/- 4 мин
№4	Д1	Через 1 ч после окончания инфузии	+/- 10 мин
№5	Д1	Через 3 ч после окончания инфузии	+/- 10 мин
№6	Д2	Через 24 ч после окончания инфузии	+/- 2 ч

№7	Д4	Через 72 ч после окончания инфузии	+/- 24 ч
№8	Д8	Через 168 ч после окончания инфузии	+/- 24 ч

Образец №2 должен быть взят до окончания инфузии

Д – сутки

Таблица 16. Образцы крови для оценки ФК - 2 цикл

№ образца	Сутки	Время взятия образца	Окно взятия образца
№9	Д1	До начала инфузии	--
№10*	Д1	За 5 мин до окончания инфузии	+/- 4 мин
№11	Д1	Через 30 мин после окончания инфузии	+/- 4 мин
№12	Д1	Через 1 ч после окончания инфузии	+/- 10 мин
№13	Д1	Через 3 ч после окончания инфузии	+/- 10 мин
№14	Д8	Через 168 ч после окончания инфузии	+/- 24 ч

Образец №10 должен быть взят до окончания инфузии

Д – сутки

Оценка безопасности

У пациентов оценивали безопасность, если они получали любую частичную или полную инфузию лурбинектедина. Все нежелательные явления ранжировали в соответствии с Общими критериями токсичности для нежелательных явлений Национального института рака (NCI-CTCAE, v4). Проводили мониторинг профиля безопасности для пациентов на протяжении всего лечения и до 30 суток после последней инфузии лурбинектедина (окончание лечения), или до начала новой противоопухолевой терапии, или до даты смерти, в зависимости от того, что происходило раньше. Отсрочки лечения, необходимость уменьшения дозы, переливания крови и причины прекращения лечения отслеживали на протяжении всего исследования. Любые нежелательные явления, связанные с лечением, отслеживали до восстановления, по меньшей мере до 1 степени или до стабилизации симптомов или до начала новой противоопухолевой терапии, в зависимости от того, что происходило раньше.

Конечные точки исследования

Главная конечная точка

Общий уровень ответа (ORR)	ORR определяли как процент пациентов с подтвержденным ответом, либо полным (CR), либо частичным (PR), согласно RECIST v1.1.
Вторичные конечные точки	
Продолжительность ответа (DR)	DR определяли как время между датой соответствия критериям ответа (PR или CR, в зависимости от того, какой из них достигался первым) и первой датой, когда было задокументировано PD, рецидив или смерть.
Клиническая польза	Клиническую пользу определяли как ORR или стабильное заболевание, длительностью более четырех месяцев ($SD \geq 4$ месяцев)
Выживаемость без прогрессирования (PFS)	PFS определяли как период времени от даты первой инфузии до даты PD, смерти (по любой причине) или последней оценке опухоли.
PFS4/PFS6	PFS4/PFS6 определяли как оценки по методу Каплана-Мейера вероятности отсутствия прогрессирования и смерти после первой инфузии в указанные моменты времени (4 и 6 месяцев).
Общая выживаемость (SO)	OS определяли как период времени от даты первой инфузии до даты смерти или до последней явки в случае пациентов, которые выбыли из-под наблюдения, или оставшихся в живых на момент прекращения сбора клинических данных, установленного для когорты.
OS6/OS12	OS6/OS12 определяли, как оценки по методу Каплана-Мейера вероятности быть живым после первой инфузии в указанные моменты времени (6 и 12 месяцев).
Фармакокинетика в плазме (ФК)	<u>Некомпартментные (NCA) фармакокинетические параметры</u> : площадь под кривой (AUC), St_{max} , клиренс (CL) и период полувыведения ($t_{1/2}$). <u>Популяционные ФК параметры</u> компартментной модели (первоначально на основе объемов и клиренса), которая будет разработана, а также <u>параметры корреляции ФК/ФД</u> , если применимо.
Профиль безопасности	Клинический осмотр Клиническая оценка НЯ и серьезных нежелательных явлений (СНЯ). Изменения лабораторных показателей (гематологических и биохимических, включая печеночные пробы).

Основания для прекращения лечения.

Основания для уменьшения дозы и отсрочки лечения.

Статистический анализ

Это исследование II фазы было разработано для оценки противоопухолевой активности лурбинектедина с точки зрения ORR в соответствии с RECIST v.1.1, проводившейся исследователем (IA), а оценка опухоли также проводилась независимым наблюдательным комитетом (IRC).

Для проверки нулевой гипотезы, заключающейся в том, что ответ достигается у 15% пациентов или менее ($p < 0,15$), в отличие от альтернативной гипотезы, заключающейся в том, что ответ достигается у 30% пациентов или более ($p \geq 0,30$), набрали до 100 пациентов, поддающихся оценке. Дисперсия стандартизированного теста была основана на нулевой гипотезе. Ошибка I типа (альфа), связанная с этим односторонним критерием, составляла 0,025, а ошибка II типа (бета) составляла ~0,051 (аппроксимация нормальным распределением; ~0,05 в случае точного биномиального распределения); следовательно, статистическая мощность составляет 95% (аппроксимация нормальным распределением; ~95%, в случае точного биномиального распределения). При таких предположениях, если число пациентов с подтвержденным ответом составляет ≥ 23 , то это позволит отвергнуть нулевую гипотезу. Решение о возможности дать оценку пациенту и замене пациентов, не подлежащих оценке, в каждой когорте для промежуточного анализа основывалось на оценке исследователя.

Продолжительность исследования

Пациентов оценивали во время запланированных визитов в течение трех периодов исследования: (1) до лечения: от подписи исследователя до первой инфузии исследуемого препарата; (2) лечение: от первой инфузии исследуемого препарата до конца лечения; и (3) последующее наблюдение: после окончания лечения; пациенты наблюдались каждые 4 недели до разрешения или стабилизации всех связанных с препаратом нежелательных явлений, если таковые имели место, или до начала новой противоопухолевой терапии. Пациенты находились под наблюдением не менее 1 года после первой инфузии лурбинектедина. Пациенты, закончившие лечение без PD, наблюдались каждые 2 мес в течение первых шести месяцев и каждые 3 мес в дальнейшем до PD, начала новой противоопухолевой терапии, смерти или до даты окончания исследования.

Результаты

В исследование включали 105 пациентов с МРЛ. Все 105 пациентов прошли лечение и были включены в анализ главной конечной точки. Из 105 пролеченных пациентов 60% были мужчинами, 75% были белыми, 92% имели показатель общего состояния по шкале ECOG 0 или 1, а медианное значение возраста составляло 60 лет (диапазон 40–83 года; 35,2% были в возрасте ≥ 65 лет). Двое из 105 пролеченных пациентов (1,9%) ранее подвергались хирургическому вмешательству (радикальное оперативное вмешательство у одного пациента). Лучевую терапию ранее получали 75 пациентов (71,4%). Медианное значение количества предшествующих линий химиотерапии по поводу распространенного заболевания, полученных пациентами, составляло 1 (диапазон 1-2 линии). Интервал без химиотерапии составлял менее 30 суток у 21 (21%) пациента, менее 90 суток у 45 (43%) пациентов и 90 суток и более у 60 (57%) пациентов. Был включен один пациент с метастазами в ЦНС на момент включения в исследование, а другой пациент проходил повторную терапию карбоплатином с этопозидом и атезолизумабом в качестве предшествующей линии терапии; эти два случая считались отклонениями от протокола, но они были незначительными и включались в первичный анализ.

Всего было проведено 618 циклов лечения, медианное значение составляло четыре цикла на пациента, а 46 (44%) пациентов получали шесть циклов или более. Средняя относительная интенсивность дозы исследуемого препарата составляла 97,4% от запланированной максимальной дозы. Введение дозы было отложено у 23 (22%) пациентов и уменьшено у 28 (26%) из-за нежелательных явлений, связанных с лечением (нейтропения была наиболее частой причиной как отсрочки дозы у 13 (12%), так и снижения дозы у 17 (16%) пациентов).

Эффективность лурбинектедина у пациентов с МРЛ

На момент прекращения сбора данных медианная продолжительность наблюдения составляла 17,1 месяца. Согласно оценке исследователя всех пролеченных пациентов, объективный ответ наблюдался в общем у 37 пациентов (35,2%), как показано в Таблице 17.

Параметр	Кем оценивался	Всего (n=105)	Резистентное заболевание (CTFI<90 суток) (n=45)	Чувствительное заболевание (CTFI≥90 суток) (n=60)
Общий уровень ответа (CR+PR) (95% ДИ)	Исследователем	35,2% (26,2 - 45,2)	22,2% (11,2 - 37,1)	45,0% (32,1 - 58,4)
	IRC	30,5% (21,9 - 40,2)	13,3% (5,1 - 26,8)	43,3% (30,6 - 56,8)
Продолжительность ответа, медиана, месяцев (95% ДИ)	Исследователем	5,3 мес (4,1 - 6,4)	4,7 мес (2,6 - 5,6)	6,2 мес (3,5 - 7,3)
	IRC	5,1 мес (4,9 - 6,4)	4,8 мес (2,4 - 5,3)	5,3 мес (4,9 - 7,0)

В предварительно спланированном анализе объективного ответа по интервалу без химиотерапии (≥ 90 суток или < 90 суток) из 60 пациентов с интервалом без химиотерапии 90 суток или более (т. е. имевших заболевание, чувствительное к химиотерапии), объективный ответ имели 27 (45,0%), а медианное значение продолжительности ответа составляло 6,2 месяца, тогда как из 45 пациентов, имевших интервал без химиотерапии менее 90 суток (т.е. резистентное к химиотерапии заболевание), объективный ответ имели десять (22,2%), а медианное значение продолжительности ответа составляло 4,7 месяца.

Выживаемость без прогрессирования

Согласно оценке исследователя медианное значение выживаемости без прогрессирования заболевания в общей популяции составляло 3,5 месяца (95% ДИ 2,6–4,3): 4,6 месяца у пациентов с интервалом без химиотерапии 90 суток и более и 2,6 месяца у пациентов с интервалом без химиотерапии менее 90 суток. У восьми (9%) из 94 пациентов, прекративших лечение лурбинектедином, отмечалось прогрессирование заболевания с появлением новых поражений ЦНС. Таким образом, увеличения частоты метастазирования в ЦНС не наблюдалось.

Общая выживаемость

При цензурировании 37,1% (39 из 105 пациентов, живших на момент отсечения данных) медианное значение общей выживаемости составляло 9,3 месяца (95% ДИ 6,3–11,8) в общей популяции, 11,9 месяца (9,7–16,2) у пациентов с интервалом без химиотерапии 90 суток или более и 5,0 мес (4,1–6,3) у больных с интервалом без химиотерапии менее 90 суток. Примечательно, что 29 из 60 пациентов (48%) с интервалом без химиотерапии 90 суток или более и семь из 45 пациентов (16%) с

интервалом без химиотерапии менее 90 суток были живы через 1 год после введения первой дозы.

В ретроспективном анализе из 37 пациентов, у которых был первоначальный объективный ответ, медианное значение общей выживаемости превысило 1 год в общей популяции (12,6 месяцев, 95% ДИ 10,8–15,8) и у пациентов с чувствительным заболеванием (15,8 месяцев, 10,2 - не достигнуто) и составляло 10,9 мес у больных с резистентным заболеванием (10,9 мес, 6,3-14,0).

Безопасность

Безопасность оценивали у всех 105 пролеченных пациентов (Таблица 18). Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-4 степени и отклонениями лабораторных показателей (у $\geq 2\%$ пациентов) были гематологические нарушения, включая анемию (9 [9%] пациентов), лейкопению (30 [29%]), нейтропению (48 [46%]), тромбоцитопению (семь [7%]) и фебрильную нейтропению (пять [5%]); из них только фебрильная нейтропения считалась связанной с лечением (Таблица 18). Примечательно, что о случаях лекарственного поражения печени не сообщалось. 23 из 105 пациентов (22%) получали вторичную профилактику или терапию Г-КСФ по поводу нейтропении. Серьезные нежелательные явления, связанные с лечением, возникли у 11 из 105 пациентов (10%); нейтропения и фебрильная нейтропения были наиболее распространенными (по пять [5%] пациентов на каждое). Пневмония 3 степени была зарегистрирована у двух (2%) пациентов; эти эпизоды были связаны с фебрильной нейтропенией 3 степени и нейтропенией 4 степени, длились 3 суток у одного пациента и 13 суток у другого и разрешились без клинических последствий. У одного пациента была язва кожи 3 степени из-за экстравазации без клинических последствий. Только два (2%) пациента прекратили терапию лурбинектедином из-за нежелательных явлений, связанных с лечением. Летальных исходов, связанных с лечением, не было, но 66 (63%) из 105 пациентов умерли от прогрессирования заболевания.

Таблица 18.

	1-2 степень	3 степень	4 степень
Гематологические отклонения (независимо от связи с исследуемым лекарством)*			
Анемия	91 (87%)	9 (9%)	0
Лейкопения	53 (50%)	20 (19%)	10 (10%)
Нейтропения	27 (26%)	22 (21%)	26 (25%)
Тромбоцитопения	39 (37%)	3 (3%)	4 (4%)

Биохимические отклонения (независимо от связи с исследуемым лекарством)*			
Креатинин†	86/104 (83%)	0	0
Аланин-аминотрансфераза	69/103 (67%)	5/103 (5%)	0
γ-глутамилтрансфераза	52/103 (50%)	13/103 (13%)	2/103 (2%)
Аспарагин-аминотрансфераза	44/103 (43%)	2/103 (2%)	0
Щелочная фосфатаза	31/103 (30%)	3/103 (3%)	0
Связанные с заболеванием нежелательные явления			
Усталость	54 (51%)	7 (7%)	0
Тошнота	34 (32%)	0	0
Пониженный аппетит	22 (21%)	0	0
Рвота	19 (18%)	0	0
Диарея	13 (14%)	1 (1%)	0
Фебрильная нейтропения	0	2 (2%)	3 (3%)
Пневмония	0	2 (2%)	0
Кожные язвы	0	1 (1%)	0
<p>Данные представлены как n (%) пациентов. NCI-CTCAE= Общие критерии токсичности для нежелательных явлений Национального института рака, версия 4.0.</p> <p>* По всем пациентам, для которых имелись лабораторные данные. †Согласно NCI-CTCAE версии 4.0, любое повышение креатинина по сравнению с исходным считается отклонением, даже если значения креатинина остаются в пределах нормы.</p>			

Предшествующая иммунотерапия

Был проведен ретроспективный разведочный анализ ответа у пациентов, ранее получавших иммунотерапию (n=8). Данные этой группы пациентов показали тенденцию к лучшему ответу на монотерапию лурбинектедином после содержащей платину химиотерапии первой линии в комбинации с ингибиторами контрольных точек или второй линии с ниволумабом (Таблица 19). Это было важным открытием в свете недавнего одобрения атезолизумаба при МРЛ первой линии в комбинации с карбоплатином/этопозидом; следовательно, лурбинектедин может стать жизнеспособным вариантом для пациентов, у которых происходит прогрессирование на фоне иммунотерапии.

Таблица 19.

Заболевание (резистентное или чувствительное) ^a	Последняя предыдущая терапия				Лечение лурбинектедином			
	Кол-во предыдущих режимов	Средство или режим	Наилучший ответ	TTP (мес)	Наилучший ответ	PFS (мес)	DoR (мес)	OS (мес)
резистентное	1	С/Е/атезолизумаб	PR	3·9	PR	8·3	5·6	14·9
резистентное	2	ниволумаб	PD	2·5	PR	6·9	5·3	6·9+
резистентное	2	СЕ/ атезолизумаб	PR	4·0	PR	6·3	5·1	12·6
резистентное	2	ниволумаб	SD	2·2	SD	6·0	-	12·0
резистентное	2	ниволумаб	SD	4·1	PD	1·3	-	4·9

Заболевание (резистентное или чувствительное) а	Последняя предыдущая терапия				Лечение лурбинектедином			
	Кол-во предыду- щих режимо- в	Средство или режим	Наилуч- ший ответ	TTP (мес)	Наилучши- й ответ	PFS (мес)	DoR (мес)	OS (мес)
чувствительное	1	СЕ/ атезолизумаб	PR	7·6	PR	7·6	6·4	9·3
чувствительное	2	ниволумаб	PD	1·8	PR	4·7	2·8	10·8
чувствительное	2	ниволумаб	PD	1·4	PD	1·3	-	2·3

Резюме и выводы

В исследование включали 105 пациентов с МРЛ, получавших лурбинектедин. Медианное значение наблюдения составило 17,1 месяца (межквартильный интервал 6,5–25,3). Согласно оценке исследователя, объективный ответ наблюдался у 37 пациентов (35,2%; 95% ДИ 26,2–45,2). Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-4 степени (независимо от причины) были гематологические нарушения, а именно анемия (у 9 [9%] пациентов), лейкопения (30 [29%]), нейтропения (48 [46%]) и тромбоцитопения (семь [7%]). Серьезные нежелательные явления, связанные с лечением, наблюдались у 11 (10%) пациентов, из которых наиболее часто встречались нейтропения и фебрильная нейтропения (по 5 [5%] пациентов на каждое). О случаях смерти, связанных с лечением, не сообщалось.

Лурбинектедин был активен в качестве терапии второй линии для SCLC с точки зрения объективного ответа и имел приемлемый и контролируемый профиль безопасности. Лурбинектедин может представлять собой потенциальный новый способ лечения пациентов с МРЛ, имевших мало вариантов, особенно в случае рецидива.

Пример 8. Клиническое исследование - лечение пациентов с солидными опухолями лурбинектедином и иринотеканом

Проводили клиническое исследование лурбинектедина в комбинации с иринотеканом у пациентов, страдающих солидными опухолями. Исследование 1 фазы для оценки возрастающих доз лурбинектедина в сутки (Д) 1 плюс фиксированной дозы иринотекана 75 мг/м² в дни Д1 и Д8 каждые 3 недели (q3w) у пациентов с распространенными солидными опухолями. Пациентов включали в исследование согласно стандартной схеме с повышением дозы 3 + 3. Часть фазы Ib/II с расширением когорты, получающей рекомендуемую дозу (RD), выполняли для изучения эффективности при показаниях, когда наблюдались признаки противоопухолевой активности.

Исследуемая популяция

Более подробную информацию о критериях включения и исключения можно найти в Таблице 20.

Включение

Добровольно подписанное и датированное информированное согласие перед любой связанной с исследованием процедурой.

Возраст ≥ 18 лет.

Показатель общего состояния по шкале ECOG (Многоцентровой онкологической исследовательской группы Востока США) ≤ 1 .

Ожидаемая продолжительность жизни ≥ 3 месяцев.

Не более двух предшествующих линий цитотоксической химиотерапии по поводу распространенного заболевания.

Ограничения по поводу предшествующей таргетной терапии, гормональной терапии и иммунотерапии (такой как ниволумаб) отсутствовали.

Гистологически или цитологически подтвержденный диагноз распространенного заболевания с любыми опухолями следующих типов:

Глиобластома; саркома мягких тканей [за исключением стромальных опухолей ЖКТ (GIST)]; карцинома эндометрия; карцинома яичников (включая первичное заболевание брюшной полости и/или карциномы фаллопиевых труб и/или аденокарциномы эндометрия) независимо от чувствительности к платине; мезотелиома; нейроэндокринные опухоли ЖКТ или поджелудочной железы (GEP-NET); мелкоклеточный рак легкого (МРЛ); аденокарцинома поджелудочной железы; карцинома желудка; карцинома толстой и прямой кишки (CRC);

Фаза расширения когорты: Опухолеспецифические когорты при рекомендуемой дозе RD:

Измеряемые проявления болезни согласно

Исключение

Сопутствующие заболевания/состояния:

Наличие в анамнезе в течение последнего года или в настоящее время нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, застойной сердечной недостаточности или клинически значимого порока сердца.

Сопровождающаяся симптомами аритмия или любая неконтролируемая аритмия, требующая продолжения лечения.

Миопатия или любая клиническая ситуация, вызывающая значимое и стойкое повышение КФК ($> 2,5 \times$ ВГН в двух различных определениях, выполненных с интервалом в одну неделю).

Существующее хроническое употребление алкоголя или цирроз класса В или С по шкале Чайлда-Пью. Известная болезнь Жильбера.

Активная неконтролируемая инфекция.

Известное инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Известное инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или вирусом гепатита С (HCV) или активный гепатит В.

Любое хроническое воспалительное заболевание толстой кишки и/или печени в анамнезе или в настоящее время, кишечная непроходимость, псевдо- или субокклюзия или паралич в анамнезе.

Очевидные сопровождающиеся симптоматическими проявлениями фиброз легких или интерстициальный пневмонит, быстро нарастающий и/или требующий незамедлительного местного лечения в течение семи суток плевральный или кардиальный выпот.

Любое иное серьезное заболевание, по

Критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) v.1.1.

Для пациентов с глиобластомой: Измеряемые проявления болезни согласно критериям RECIST v.1.1 и RANO.

Документированное прогрессирующее согласно критериям RECIST v.1.1 или немедленно после последней терапии согласно любому из вышеупомянутых критериев.

Для пациентов с глиобластомой: Документированное прогрессирующее болезни согласно критериям RECIST v.1.1 и RANO.

По меньшей мере три недели после последней противоопухолевой терапии (за исключением иммунотерапии, после которой должно пройти, по меньшей мере две недели, при условии, что ее не комбинировали с химиотерапией), включая экспериментальные препараты и лучевую терапию, и, по меньшей мере шесть недель после нитрозомочевин и митомицина С (системно).

Для пациентов с глиобластомой: по меньшей мере 12 недель после завершения лучевой терапии, кроме случаев, если:

У пациента появился новый очаг за пределами поля облучения или

Пациенту провели хирургическое вмешательство на головном мозге для удаления опухоли перед включением в исследование, и прогрессирующее заболевание было подтверждено гистологически.

Нормальный костный мозг, почечная, печеночная и метаболическая функция (оценивались ≤ 7 суток до включения в исследование):

Количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин $\geq 9,0$ г/дл и абсолютное количество нейтрофилов (АКН) $\geq 2,0 \times$

мнению Исследователя, которое будет существенно повышать риск, связанный с участием пациента в данном исследовании.

Предшествующее лечение PM01183, трабектедином (Yondelis®) или ингибиторами топоизомеразы I (иринотекан, топотекан и так далее). Предшествующие ингибиторы топоизомеразы (например, иринотекан) допускаются только у пациентов с колоректальной карциномой.

Предшествующая трансплантация костного мозга или стволовых клеток или лучевая терапия более чем 35% костного мозга.

Известные метастазы в головной мозг или лептоменингеальное заболевание.

Допускаются очаги глиобластомы (первичные или метастазы). При МРТ пациенты с метастазами в головной мозг или лептоменингеальным заболеванием могут включаться в исследование при условии, что они стабильны по рентгенологическим данным, то есть не имеют признаков прогрессирования по меньшей мере в течение 4 недель при повторном визуализирующем исследовании (следует отметить, что повторное визуализирующее исследование следует проводить при скрининге в ходе исследования), клинически стабильны и не требуют лечения стероидами (допускаются пациенты, получавшие стероиды уже в стадии уменьшения дозировки за две недели до скрининга). Результаты КТ-сканирования или МРТ головного мозга следует представить до включения в исследование.

Беременные или кормящие женщины и фертильные пациенты (мужчины и

10^9 /л.

Аспарагин-аминотрансфераза (АСТ) и аланин-аминотрансфераза (АЛТ) $\leq 3,0 \times$ верхней границы нормы (ВГН), даже при наличии метастазов в печени.

Щелочная фосфатаза (ЩФ) $\leq 2,5 \times$ ВГН ($\leq 5 \times$ ВГН, если связано с заболеванием/в случае метастазов в печени).

Общий билирубин $< 1,5 \times$ ВГН или прямой билирубин \leq ВГН.

Международное нормализованное отношение (МНО) $< 1,5$ (за исключением случаев, если пациент получает терапию оральными антикоагулянтами).

Расчетный клиренс креатинина (CrCL) ≥ 30 мл/мин (по формуле Кокрофта-Голта).

Креатинфосфокиназа (КФК) $\leq 2,5 \times$ ВГН.

Альбумин $\geq 3,0$ г/дл(*).

Восстановление до степени ≤ 1 или до исходного состояния после любого нежелательного явления (НЯ), возникшего после предшествующего лечения (за исключением алопеции и/или кожной токсичности и/или периферической нейропатии и/или усталости, допустимых до ≤ 2 степени).

женщины), не использующие эффективный способ контрацепции.(*).

Ограничение способности пациента соблюдать лечение или не нарушать протокол.

Исследуемый лекарственный состав – приготовление и введение

Лурбинектедин находился в форме лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инфузий во флаконах по 4 мг. Перед использованием 4 мг содержимого флаконов разводили 8 мл воды для инъекций, чтобы получить раствор, содержащий 0,5 мг/мл лурбинектедина. Для введения пациентам в виде внутривенной инфузии восстановленное содержимое флаконов разбавляли раствором глюкозы для инфузий, имевшим концентрацию 50 мг/мл (5%) или раствором хлорида натрия для инфузий, имевшим концентрацию 9 мг/мл (0,9%). Состав композиции и восстановленного раствора на мл были такими, как показано в Таблице 12 выше.

Иринотекан находился в форме лиофилизированного порошка для концентрации раствора для инфузий во флаконах по 40 мг, 100 мг или 300 мг.

Дозировка и введение

Лурбинектедин вводили в минимальном общем объеме 100 мл раствора для инфузий (либо в 5% глюкозе, либо в 0,9% хлориде натрия) через центральный катетер или в минимальном общем объеме 250 мл при введении через периферический катетер, всегда в течение часа при фиксированной скорости инфузии.

Величины доз у пациентов на стадии повышения дозы (n=39) были такими, как показано в Таблице 21. Пациенты получали лурбинектедин внутривенно, в виде одночасовой инфузии в 1 сутки, а иринотекан внутривенно в виде 90-минутной инфузии в дни 1 и 8 каждые три недели. Три недели считались одним циклом лечения.

Таблица 21.

Величина дозы	Иринотекан (мг/м ²), Д1 & Д8, q3w	Лурбинектедин (мг/м ²), Д1, q3w	Кол-во пролеченных пациентов	DLT/Подлежащие оценке пациенты	Описание DLT
1	75	1,0	6	1/6	Пропуск D8 вследствие нейтропении G3
2	75	1,5	4	1/4	Задержка DLT (3 цикл); G3 FN
3 (MTD без G-CSF)	75	2,0	12	4/11	Пропуск D8 вследствие нейтропении G3, пропуск D8 вследствие нейтропении G4, 2 эпизода FN G3
3* (RD с G-CSF)	75	2,0	13	3/12	Пропуск D8 вследствие тромбоцитопении G2, 2 эпизода пропуска D8 вследствие нейтропении G3
4* (MTD без G-CSF)	75	2,4	4	2/3	Пропуск D8 вследствие тромбоцитопении G2, пропуск D8 вследствие нейтропении G4

Показатели исхода

Основными показателями исхода были (1) максимальная переносимая доза (MTD) и (2) рекомендуемая доза (RD). MTD определяли как наименьшую дозу, исследованную во время повышения дозы, при которой у одной трети или более поддающихся оценке пациентов развивается DLT в течение 1 цикла. RD определяли

как наиболее высокую дозу, исследованную во время повышения дозы, при котором менее чем у одной трети пациентов, поддающихся оценке, развивается DLT в течение 1 цикла.

Второстепенные показатели исхода включали оценку безопасности, пиковую концентрацию в плазме (C_{max}), площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC), объем распределения, основанный на периоде полувыведения в конечной фазе (V_z), объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}), клиренс (CL), период полувыведения ($t_{1/2}$), оценка противоопухолевого ответа (RECIST v1.1, начало лечения до PD, другая противоопухолевая терапия, смерть или до 12 месяцев после включения в исследование последнего поддающегося оценке пациента), в зависимости от того, что наступит раньше), выживаемость без прогрессирования (от даты первой инфузии исследуемого препарата до даты прогрессирования или смерти или до 12 месяцев после окончания исследования, в зависимости от того, что наступит раньше) и общая выживаемость (от даты первой инфузии исследуемого препарата до даты смерти или до 12 месяцев после окончания исследования, в зависимости от того, что наступит раньше).

Исследование фармакокинетики

У пациентов проводили фармакокинетический анализ для оценки лурбинектедина, иринотекана и SN38 (активного метаболита иринотекана) с целью исключения основных межлекарственных взаимодействий.

Оценка безопасности

У пациентов оценивали безопасность, если они получали любую частичную или полную инфузию лурбинектедина и иринотекана. Все нежелательные явления ранжировали в соответствии с Общими критериями токсичности для нежелательных явлений Национального института рака (NCI-CTCAE, v4). Проводили мониторинг профиля безопасности для пациентов на протяжении всего лечения и до 30 суток после последнего введения исследуемого препарата (окончание лечения), или до начала новой противоопухолевой терапии, или до даты смерти, в зависимости от того, что происходило раньше. Отсрочки лечения, необходимость уменьшения дозы, переливания крови и причины прекращения лечения отслеживали на протяжении всего исследования. Любые нежелательные явления, связанные с лечением, отслеживали до восстановления, по меньшей мере до 1 степени или до стабилизации симптомов или до

начала новой противоопухолевой терапии, в зависимости от того, что происходило раньше.

Результаты

39 пациентов первоначально лечили 5 величинами доз (DL, см. Таблицу 21 выше); 13 - рекомендуемыми дозами (RD). 56% были женщинами, 69% имели показатель общего состояния, равный 1 по шкале ECOG; медианное значение возраста составляло 58 лет; медианное количество предшествующих линий химиотерапии по поводу распространенного заболевания у пациента равнялось 2 (диапазон 0–4). RD определяли как лурбинектедин в дозе 2,0 мг/м² в Д1 + иринотекан 75 мг/м² в Д1 и Д8 каждые 3 недели + Г-КСФ. Дозолимитирующая токсичность в 1 цикле наблюдалась у 2/3 поддающихся оценке пациентов при максимально переносимой дозе (MTD) и у 3/13 поддающихся оценке пациентов при RD. При MTD и RD DLT пропускали дозы иринотекана D8 из-за нейтропении 3-4 степени (G) (n = 3 пациента) или тромбоцитопении G2-4 (n = 2). При RD часто встречалась токсичность G1/2, представляющая собой тошноту, рвоту, утомляемость, диарею, анорексию и невропатию; гематологические нарушения G3/4 включали нейтропению (33%), но не тромбоцитопению.

Фармакокинетические данные

Имеются данные по зависимости от времени концентрации лурбинектедина, иринотекана и SN-38 для 39 пациентов. Средние значения (\pm SD) основных фармакокинетических параметров представлены в Таблице ниже, наряду со значениями, указанными в других источниках, для лурбинектедина в качестве монотерапии, а также иринотекана и SN-38 (торговое наименование Camptosar).

На основе сопоставления с референтными фармакокинетическими данными эти результаты фармакокинетики трех оцениваемых аналитов не позволяют предположить какого-либо серьезного лекарственного взаимодействия, что указывает на то, что комбинацию лекарственных препаратов лурбинектедина и иринотекана можно вводить безопасно с точки зрения фармакокинетики.

Таблица 22.

Соединение	Уровень дозы (мг/м ²)	n	C _{max} (мкг/л)	CL (л/ч)	HL (ч)	V _z (л)
Лурбинектедин	1,0-2,4	39	--	9,9 (5,4)	44,2 (22,4)	580,9 (345,5)
	3,2 (реф)	329	127,5 (100,2)	12,4 (7,6)	42,6 (38,4)	664,7 (460,3)

Иринотекан	75	39	828,2 (174,7)	30,2 (10,3)	9,9 (4,3)	233,2 (83,3)
	125 (инструкция)	64	1660 (797)	22,6 (10,2)	11,7 (9)	187 (82,5)
SN-38	--	39	18,1 (7,7)	810,3 (574)	18,6 (9,1)	18232,3 (8208,4)
	-- (инструкция)	64	26,3 (11,9)	NA	21,0 (20)	NA

Данные по эффективности

Обнадеживающая активность наблюдалась у пациентов с МРЛ, в том числе в некоторых случаях в качестве третьей линии лечения. Признаки активности также наблюдались при карциноме эндометрия и саркоме мягких тканей (СМТ) и глиобластоме (ГБМ). Следовательно, для дальнейшего изучения эффективности и безопасности при МРЛ, ГБМ, СМТ и карциноме эндометрия на II фазе расширили когорту, получавшую RD. Всего RD получали 59 пациентов, в том числе n = 15 пациентов с МРЛ, n = 11 пациентов с раком эндометрия, n = 10 пациентов с СМТ и n = 20 пациентов с ГБМ. Данные об эффективности для каждого типа опухоли при всех дозах приведены в Таблице ниже.

Таблица 23.

Тип опухоли (К-во пациентов, подлежащих оценке)	МРЛ (n=13)	Рак эндометрия (n=10)	СМТ (n=10)	ГБМ (n=16)
Медианное значение кол-ва циклов (диапазон)	8 (1-12)	7 (2-37)	4 (2-15)	2 (1-7)
ORR* (PR) [n(%)]	9 (69,2)	3 (30)	0	1 (6,3)
СВР (ORR + SD>4 мес) (%)	76,9	60	40	18,8
DCR (ORR + SD) (%)	84,6	100	80	43,8
Медиана PFS (мес)	4,3	7,1	2,6	1,4
Медиана DoR (мес)	4,6	4,6	-	-
PFS через 6 мес (%)	36,3	50	33,8	7,1

Безопасность

Два пациента (3,4%) прекратили лечение из-за нежелательных явлений, связанных с лечением (билирубин G2, слабость G3). У 17 пациентов (28,8%) дозу снижали (76% снижений были связаны с пропуском приема иринотекана на 8 сутки в связи с нежелательными явлениями). 19,8% инфузий иринотекана на 8 сутки при RD не проводились (в основном из-за гематологической токсичности). Летальных исходов, связанных с лечением, не произошло. Подробное описание нежелательных явлений и

лабораторных отклонений, наблюдаемых у пациентов при RD, представлено в Таблице 24.

Таблица 24.

	Нежелательные явления и отклонения лабораторных показателей	Пациенты, получающие RD LUR + IRI (n=59)	
		G1-2 (%)	G3-4 (%)
Связанные с лечением нежелательные явления	усталость	33 (55,9%)	5 (8,5%)
	тошнота	33 (55,9%)	1 (1,7%)
	рвота	15 (25,4%)	-
	диарея	25 (42,4%)	5 (8,5%)
	запор	7 (11,9%)	-
	боль в области живота	6 (10,2%)	-
	анорексия	18 (30,5%)	-
	фебрильная нейтропения	-	3 (5,1%)
Отклонения лабораторных показателей	анемия	46 (78%)	8 (13,6%)
	нейтропения	21 (35,6%)	29 (49,1%)
	тромбоцитопения	30 (50,8%)	6 (10,1%)
	повышение АЛТ	23 (39%)	3 (5,1%)
	повышение АСТ	23 (39%)	2 (3,4%)

Резюме и выводы

RD представляет собой лурбинектедин 2,0 мг/м² в 1 сутки и иринотекан 75 мг/м² в 1 и 8 сутки каждые 3 недели с GCS-F при солидных опухолях. DLT в основном представляют собой пропуски иринотекана на 8 сутки в 1 цикле вследствие гематологической токсичности. Основными наблюдаемыми видами токсичности были миелосупрессия, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта и усталость. Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта и миелосупрессия были предсказуемы и управляемы. При МРЛ наблюдалась многообещающая активность. Заметная активность наблюдалась при карциноме эндометрия, а намеки на активность были обнаружены при СМТ (особенно при саркоме Юинга и синовиальной саркоме). У пациентов с глиобластомой наблюдалась умеренная активность. Расширение когорт пациентов с МРЛ, карциномой эндометрия и СМТ все еще продолжается, чтобы в общей сложности включить в исследование по 20 пациентов для каждого показания.

Примеры твердых форм лурбинектедина

Сокращения:

DSC	Дифференциальная сканирующая калориметрия
DVS	Динамическая сорбция паров
XRPD	Порошковые рентгеновские дифрактограммы
TG-FTIR	Термогравиметрия в сочетании с инфракрасной спектроскопией
r.h.	Относительная влажность

Порошковые рентгеновские дифрактограммы (XRPD) получали с помощью дифрактометра Stadi P (Stoe & Cie GmbH) в геометрии пропускания, оснащенного изогнутым монохроматором на кристаллах Ge, источником излучения Cu-K α 1 и детектором Mythen1 K со сканированием в пошаговом режиме детектора. Картины записывали при напряжении на трубке 40 кВ, токе трубки 40 мА, с размером шага 0,02° 2-тета и 12 секундами на шаг в диапазоне углов от 1,5° до 50,5° 2-тета. Шаг детектора составлял 1° 2-тета. Типичная точность значений 2-тета находится в диапазоне примерно $\pm 0,2^\circ$ 2-тета. Таким образом, дифракционный пик, который появляется при 5,0° 2-тета, может появиться между 4,8 и 5,2 2-тета на большинстве рентгеновских дифрактометров при стандартных условиях.

Эксперименты TG-FTIR проводили с применением термомикровесов TG-209 (Netzsch), оснащенных ИК-спектрометром с Фурье-преобразованием Vector 22 (Bruker), с использованием алюминиевого тигля (открытого или с микроотверстием) в атмосфере N₂ с нагревом в диапазоне от 25 до 250°C и скоростью нагрева 10°C/мин.

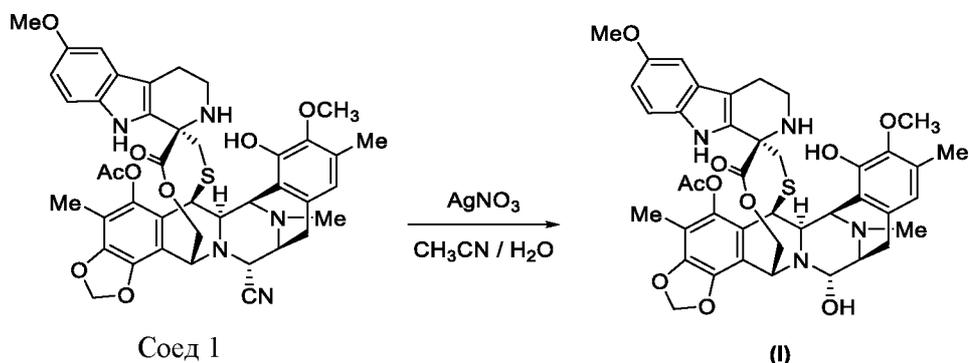
Эксперименты DSC проводили с применением прибора Perkin Elmer DSC 7 с использованием закрытых тиглей из золота с нагревом в диапазоне от -50 до 250°C и скоростью нагрева 10 или 20°C/мин.

Эксперименты DVS проводили с применением многопробного анализатора сорбции водяного пара Projekt Messtechnik SPS 11-100n. Перед запуском заданной программы влажности образцу давали уравновеситься при относительной влажности 50%. Программа представляла собой:

- 2 часа при отн. вл. 50%
- отн. вл. от 50 до 0% (5%/ч)
- 5 часов при отн. вл. 0%
- отн. вл. от 0 до 95% (5%/ч)
- 5 часов при отн. вл. 95%
- от 95 до 50% (5%/ч)

- 2 часа при отн. вл. 50%

Пример 9. Получение аморфной Формы А лурбинектедина



Форму А лурбинектедина получали согласно способу, описанному в WO 03/014127. Дифракционная картина Формы А лурбинектедина, полученная методом XRPD, подтвердила, что данная форма является аморфной. См. Фиг. 1. Этим способом было изготовлено несколько партий Формы А лурбинектедина. Аналитические результаты для пяти из них представлены в Таблице 25.

Таблица 25.

		Партия				
		P01	P02	P03	P04	R05
Примеси (% площади)	всего	0,3	0,4	0,3	0,2	0,4
Остаточные растворители (%масс./масс.)	всего	1,4	1,9	1,9	2,1	2,5
	ацетонитрил	0,01	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	дихлорметан	<LOQ	<LOQ	0,01	<LOQ	<LOQ
	этилацетат	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	гексан	<LOQ	0,01	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	пентан	0,2	0,2	0,3	0,5	0,3
	метанол	1,1	1,7	1,6	1,6	2,2
Содержание воды (%масс./масс.)		0,9	1,2	1,6	1,6	1,1

НО: не определяли

LOQ: порог количественного определения

В Таблице 26 показан профиль примесей нескольких партий Формы А лурбинектедина.

Таблица 26.

Примерное значение RRT примеси	Форма А												
	F02	G01	K02	K03	K04	M01	M02	M03	P01	P02	P03	P04	R05
0,66-0,69	0,19	0,06	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0,72-0,76	0,06	0,11	0,09	0,07	0,10	0,10	0,08	0,12	0,10	0,09	0,09	0,09	0,10
0,90-0,92	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1,10-1,11	0,17	0,50	0,13	0,17	0,20	0,08	0,10	0,11	0,15	0,09	0,08	-	0,09
1,12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,07	-	-
1,27-1,34	0,12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1,29-1,30	-	-	0,07	0,37	0,11	0,10	0,17	0,10	0,09	0,06	0,09	0,10	0,05
1,30-1,32	0,09	0,13	0,19	0,08	0,08	0,18	0,08	0,11	-	0,13	-	-	-
1,28-1,37	-	-	-	-	-	-	0,08	-	-	-	-	-	-
2,37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,13
2,41-2,52	0,07	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2,85	0,07	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

RRT – относительное время удерживания

Пример 10. Получение Формы В лурбинектедина

Неочищенный лурбинектедин (10 г), полученный, как описано в Примере 1, растворяли в водном растворе HCl (0,1 М, 390 мл). Водный раствор промывали CH₂Cl₂ (2 x 335 мл) и н-пентаном (1 x 335 мл) и обрабатывали водным раствором NH₄Cl/NH₄OH (полученным растворением 17,5 г NH₄Cl и 20 мл NH₄OH в 250 мл воды, 68 мл) для осаждения Формы В лурбинектедина, которую отфильтровывали, промывали водой и высушивали в вакууме с получением 7,5 г, 9,45 ммоль Формы В лурбинектедина с выходом 81%.

Этим способом было изготовлено несколько партий Формы В лурбинектедина. Аналитические результаты для десяти из них представлены в Таблице 27.

Таблица 27.

		Партия									
		1711182-2	1711189-2	1799069	1924129- LT	1924128- LT	R01	R02	R03	R04	P05
Сумма примесей (%площади)		0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,4	0,3
Оста- точные раство- рители (%масс. /масс.)	всего	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	ацето- нитрил	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	CH ₂ Cl ₂	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	AcOEt	NA	NA	NA	NA	NA	<LOQ	NA	NA	NA	<LOQ
	гексан	NA	NA	NA	NA	NA	<LOQ	NA	NA	NA	<LOQ
	пентан	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	метанол	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NA	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Содержание воды (%масс./масс.)		2,4	2,5	2,0	4,1	3,0	1,9	2,0	1,7	2,6	2,1

LOQ: порог количественного определения

NA: не анализировали

Дополнительным преимуществом Формы В лурбинектедина по сравнению с Формой А лурбинектедина является отсутствие остаточных растворителей.

В Таблице 28 показан профиль примесей (% площади) нескольких партий Формы В лурбинектедина.

Таблица 28.

Примерно е значение RRT примеси	Форма В									
	R01	R02	R03	R04	1711182- 2	1711189- 2	1799069	1924129- LT	1924128- LT	P05
0,66-0,69	-	-	0,05	0,05	-	0,05	-	0,07	0,06	-
0,72-0,76	0,22	0,28	0,22	0,26	0,34	0,30	0,31	0,24	0,25	0,24
0,90-0,92	-	-	-	-	-	-	-	0,08	0,07	-
1,10-1,11	0,09	-	-	0,07	-	-	0,06	-	-	0,07
1,12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1,27-1,34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1,29-1,30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1,30-1,32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1,28-1,37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2,41-2,52	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2,85	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

RRT – относительное время удерживания

Сравнение профилей примесей Форм А и В лурбинектедина ясно показывает, что Форма В лурбинектедина постоянно содержит меньше примесей, чем Форма А лурбинектедина.

Характеристика твердого состояния - Форму В лурбинектедина характеризовали с помощью XRPD, IR, TG-FTIR, DSC и DVS.

Рентгенограмма нескольких партий Формы В лурбинектедина подтвердила, что эта форма является частично кристаллической (широкие пики, аморфный фон) и что процесс ее получения является воспроизводимым. См. Фиг. 2а и 2б. Углы XRPD 2-тета и их относительные интенсивности для двух партий Формы В лурбинектедина показаны в Таблице 29.

Таблица 29. Углы XRPD 2-тета, относительные интенсивности двух партий Формы В лурбинектедина

Партия 1924128-LT		Партия 1924129-LT	
Угол [2-тета]	Относительная интенсивность[%]	Угол [2-тета]	Относительная интенсивность[%]
6,2	84	6,2	73
7,6	100	7,7	100
9,0	62	9,0	64
9,8	31	9,6	30
10,9	98	10,9	100
12,4	41	12,4	40
14,9	75	14,8	77
15,3	74	15,3	76
18,4	29	18,3	29
19,2	34	19,2	35
20,7	31	20,7	32
24,9	26	24,9	27
26,5	32	26,5	33

TG-FTIR указывает на разложение Формы В лурбинектедина при температуре выше 150°C. Обнаружено выделение 2,6% воды. См. Фиг. 3.

Оценить аморфное содержание методом ДСК оказалось невозможным. Обнаружили, что разложение начинается при температуре выше 130°C, см. Фиг. 4. Температура стеклования или точка плавления не были установлены.

DVS указывает на непрерывное поглощение и выделение воды без ступеней и почти без гистерезиса. Это связано с частично аморфным характером Формы В. Образец не расплывается. Наблюдалось изменение массы Δm (от 50 до 96% относительной влажности) $\approx 4\%$, что указывает на то, что Форма В лурбинектедина является гигроскопичной. При повторном снижении относительной влажности содержание воды уменьшилось и почти вернулось к исходной массе, см. Фиг. 5.

Относительная стабильность Формы В лурбинектедина - готовили три смеси 1:1 Форм А и В лурбинектедина (по 15 мг каждая) и суспендировали в воде (1 мл). Пробы отбирали через 6 и 24 часа. Структура порошка через 6 и 24 часа соответствует структуре исходного материала Формы В. См. Фиг. 6. Обе картины после уравнивания фаз демонстрируют более острые пики и более высокое разрешение

пиков. Это признаки улучшения кристалличности. Количественное определение аморфного содержания по имеющимся данным было невозможно.

ИК-спектры, полученные для Формы А лурбинектедина, показаны на Фиг. 7а, а для Формы В лурбинектедина показаны на Фиг. 7б. Коэффициент корреляции между ИК трех партий Формы В лурбинектедина и ИК Формы А лурбинектедина варьирует от 0,81 до 0,86. С другой стороны, коэффициент корреляции нескольких ИК-спектров Формы А лурбинектедина варьирует от 0,97 до 0,99.

Пример 11. Измерение электростатического заряда в воздухе

Измеряли электростатические заряды двух партий Формы А лурбинектедина (партии R04 и R05) и Формы В лурбинектедина (партии 1924129-LT и 1924128-LT) с использованием клетки Фарадея (см. Фиг. 8), изготовленной из нержавеющей стали с концентрическими сферами с соотношениями 10, 15 и 20 см. Этот метод заключается в помещении измеряемого образца (q) внутрь внутренней сферы (а) и измерении разности потенциалов, индуцированных между сферой (а) и другим эталонным проводником, сферой (b). Внешняя сфера (с) заземлена для защиты системы. Измерения разности потенциалов проводили прецизионным электрометром (Keithley 617, разрешение 10fC).

Измерения проводили в контролируемой атмосфере сухого азота во избежание влияния влажности окружающей среды на электростатический заряд образцов. Образцы вводили в стеклянные капсулы с использованием непроводящих инструментов во избежание потери электростатического заряда. Капсулы с образцами вводили в клетку Фарадея через заземленную трубку, чтобы избежать паразитных статических зарядов в стеклянной капсуле. Введение и извлечение капсул осуществлялось серводвигателем, управляемым компьютером, чтобы обеспечить постоянную скорость введения и удаления капсул при каждом измерении, чтобы свести к минимуму создание статических зарядов из-за трения элементов изолятора.

Результаты. Для каждой партии каждой формы лурбинектедина проводили несколько измерений с различным количеством материала. Перед загрузкой капсул их промывали и измеряли их остаточный статический заряд, чтобы скорректировать уровни. Каждый образец вводили и извлекали пять раз, и после каждого введения проводили несколько последовательных измерений, чтобы усреднить любой возможный эффект дрейфа. На Фиг. 9а и 9б суммированы результаты такого измерения для каждой пары партий Форм А и В лурбинектедина.

Измеренный заряд Q увеличивается с увеличением количества анализируемого материала. Обе формы лурбинектедина имеют положительный электростатический заряд. Общий статический заряд Формы А лурбинектедина значительно выше, чем у Формы В лурбинектедина. Данные аппроксимировали с помощью линейной регрессии (пунктирные линии на Фиг. 9а и 9b) для получения плотности заряда (Q/m) в виде угла наклона линии. Экстраполяция линейной регрессии к массе 0 мг представляет собой остаточный электростатический заряд стеклянных капсул и не влияет на значение Q/m . Результаты этой регрессии и дисперсии плотности заряда приведены в Таблице 30. Все диапазоны приведены с 95% доверительным интервалом.

Таблица 30.

Форма	Партия	Средняя плотность заряда (Кл/м) (нКл/г)	Дисперсия плотности заряда (Кл/м) (нКл/г)
А	P04	$43,1 \pm 3,86$	$7,6 \pm 2,8$
	R05	$64,02 \pm 7,98$	$15,23 \pm 5,64$
В	1924129-LT	$4,96 \pm 2,0$	$3,4 \pm 1,4$
	1924128-LT	$4,3 \pm 0,4$	$1,01 \pm 0,3$

На Фиг. 10а и 10b показано распределение плотности заряда для каждой пары партий Форм А и В лурбинектедина.

Показано, что Форма В лурбинектедина имеет среднюю плотность заряда на один порядок ниже, чем Форма А лурбинектедина. Эта разница в трибоэлектризации была продемонстрирована с использованием двух разных партий каждой формы.

Пример 12. Приведенный в качестве примера способ изготовления фармацевтической композиции с применением Формы В в качестве исходного материала

Форму В лурбинектедина растворяли в растворе концентрированной молочной кислоты (0,31 М) до концентрации 25 мг/мл. Затем этот раствор разбавляли водой для инъекций (WFI) до раствора молочной кислоты (0,1 М), содержащего РМ01183 в концентрации 8,33 мг/мл.

Затем этот раствор добавляли при перемешивании в ранее приготовленный раствор сахарозы/буфера (рН = 4,2), состоящий из молочной кислоты (3,7 мг/мл), гидроксида натрия (1,1 мг/мл) и наполнителя сахарозы (167,7 мг/мл). При

необходимости рН смешанного раствора доводили до рН = 4,0 с помощью раствора молочной кислоты или раствора гидроксида натрия.

Затем нерасфасованный раствор доводили до конечного объема или массы (учитывая значение плотности 1,04 г/куб. см), получая итоговый нерасфасованный раствор (0,5 мг/мл лурбинектедина, 2,76 мг/мл молочной кислоты, 0,64 мг/мл NaOH, 100 мг/мл сахарозы).

Затем нерасфасованный раствор фильтровали через стерилизующие фильтры PVDF (0,22 мкм) и разливали в стеклянные 30-мл флаконы по 8 мл на флакон.

Флаконы подвергали лиофилизации в соответствии с циклом, подробно описанным в Таблице 31. После лиофилизации флаконы укупоривали резиновыми пробками с алюминиевыми колпачками и хранили при +5°C.

Таблица 31.

Стадия (условия)	Время
Заморозка, -5 °С	1.5 ч
Заморозка, -40 °С	5.5 ч
Первичная сушка (-25 °С, 0,1-0,2 мбар)	60 ч
Вторичная сушка (+25 °С, максимальный вакуум)	30 ч
Укупорка	НП

НП: не применимо

Хотя изобретение подробно описано со ссылкой на его конкретные варианты осуществления, следует понимать, что функционально эквивалентные варианты входят в объем настоящего изобретения. Действительно, различные модификации изобретения в дополнение к тем, которые показаны и описаны в данном документе, станут очевидными для специалистов в данной области техники из приведенного выше описания и прилагаемых графических материалов. Предполагается, что такие модификации входят в объем прилагаемой формулы изобретения (и пунктов). Специалисты в данной области распознают или смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются приведенной ниже формулой изобретения (и пунктами).

Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в этом описании, включены в данное описание посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка были специально и отдельно указаны включенными в настоящее описание посредством ссылки во всей их полноте.

Далее изобретение будет описано со ссылкой на следующие воплощения:

1. Способ лечения мелкоклеточного рака легких (МРЛ) у пациента, нуждающемуся в этом, включающий:

(1) введение профилактической дозы кортикостероида и антагониста серотонина, эффективного для снижения тошноты, связанной с введением лурбинектедина пациенту в сутки введения и перед введением пациенту лурбинектедина; и

(2) введение лурбинектедина в дозе от 2 до 3,2 мг/м² пациенту посредством внутривенной инфузии.

2. Способ по п. 1, где кортикостероид представляет собой дексаметазон, вводимый внутривенно в дозе 8 мг дексаметазона или в дозе кортикостероида, эквивалентной 8 мг дексаметазона, вводимого внутривенно.

3. Способ по п. 1 или 2, где антагонист серотонина представляет собой ондансетрон, вводимый внутривенно в дозе 8 мг ондансетрона или в дозе антагониста серотонина, эквивалентной 8 мг ондансетрона, вводимого внутривенно.

4. Способ по любому из пп. 1 - 3 дополнительно включающий введение одного или более противорвотных веществ в течение 2, 3 или 4 суток после введения пациенту лурбинектедина.

5. Способ по п. 4, где один или более противорвотных веществ, вводимых после введения лурбинектедина, выбраны из кортикостероида, антагониста серотонина и метоклопрамида.

6. Способ по п. 5, где один или более противорвотных средств вводят в дозе 4 мг дексаметазона, 8 мг ондансетрона или 10 мг метоклопрамида или их комбинации.

7. Способ по любому из пп. 1 - 6, где пациента не лечат доксорубицином в комбинации с лурбинектедином.

8. Способ по любому из пп. 1 - 7, где у пациента было прогрессирование после предшествующей терапии, включающей платину, или предшествующей иммунотерапии.

9. Способ лечения мелкоклеточного рака легких (МРЛ), включая метастатический МРЛ у пациента, нуждающемуся в этом, включающий:

(1) введение пациенту первой дозы лурбинектедина $3,2 \text{ мг/м}^2$ посредством внутривенной инфузии, если пациент имеет абсолютное количество нейтрофилов, по меньшей мере 1500 клеток/мм^3 и количество тромбоцитов, по меньшей мере $100000/\text{мм}^3$; и

(2) выявление нежелательной реакции у пациента после указанного введения, где нежелательная реакция представляет собой гепатотоксичность 2 степени или иную нежелательную реакцию, гепатотоксичность ≥ 3 степени (тяжелую) или иную нежелательную реакцию, тромбоцитопению 4 степени (количество тромбоцитов менее $25000 \text{ клеток/мм}^3$), тромбоцитопению 3 степени (количество тромбоцитов менее $50000 \text{ клеток/мм}^3$), сопровождающуюся кровотечением, нейтропению 4 степени (количество нейтрофилов менее 500 клеток/мм^3) или фебрильную нейтропению любой степени (количество нейтрофилов $< \text{НГН}$);

(3) после выявления нежелательной реакции и, самое позднее, через 21 сутки после первой дозы или после увеличения количества нейтрофилов более 1500 клеток/мм^3 ; количество тромбоцитов выше, чем примерно 100000 мм^3 и, возможно, уровни гемоглобина выше, чем примерно 9 г/дл и гепатотоксичность или иная нежелательная реакция относится к 1 степени или ниже:

(i) если выявленная нежелательная реакция представляет собой изолированную нейтропению 4 степени (количество нейтрофилов менее 500 клеток/мм^3), введение пациенту дозы лурбинектедина равной первой дозе, каждые три недели с профилактикой Г-КСФ;

(ii) если выявленная нежелательная реакция представляет собой гепатотоксичность 2 степени или иное нежелательное явление, введение пациенту дозы лурбинектедина равной первой дозе, каждые три недели; или

(ii) если выявленная нежелательная реакция представляет собой гепатотоксичность ≥ 3 степени (тяжелую) или иное нежелательное явление, тромбоцитопению 4 степени (количество тромбоцитов менее $25000 \text{ клеток/мм}^3$), тромбоцитопению 3 степени (количество тромбоцитов менее $50000 \text{ клеток/мм}^3$), сопровождающуюся кровотечением, или фебрильную нейтропению любой степени, введение пациенту уменьшенной дозы лурбинектедина по сравнению с первой дозой каждые 3 недели.

10. Способ по п. 9, где первая уменьшенная доза составляет $2,6 \text{ мг/м}^2$.
11. Способ по п. 10, где, если после введения уменьшенной дозы $2,6 \text{ мг/м}^2$ у пациента развивается нежелательная реакция, представляющая собой гепатотоксичность ≥ 3 степени (тяжелая) или иную нежелательную реакцию, тромбоцитопению 4 степени (количество тромбоцитов менее $25000 \text{ клеток/мм}^3$), тромбоцитопению 3 степени (количество тромбоцитов менее $50000 \text{ клеток/мм}^3$), сопровождающуюся кровотечением, или фебрильную нейтропению любой степени, а затем самое большее через 21 сутки после введения первой дозы или после достижения количества тромбоцитов более $100000/\text{мм}^3$, и, возможно, уровня гемоглобина выше, чем примерно 9 г/дл и гепатотоксичности или иной нежелательной реакции 1 степени или ниже, введение пациенту второй уменьшенной дозы $2,0 \text{ мг/м}^2$ лурбинектедина каждые три недели.
12. Способ по п. 11, дополнительно включающий прекращение введения лурбинектедина после выявления нежелательной реакции после введения второй уменьшенной дозы или если абсолютное количество нейтрофилов не восстанавливается, по меньшей мере до 1500 клеток/мм^3 и количество тромбоцитов, по меньшей мере до $100000/\text{мм}^3$ в течение 2 недель от плановой дозы.
13. Способ по любому из предыдущих пп., в котором лурбинектедин вводят в форме состава для инфузий, полученного путем разведения восстановленного лиофилизированного состава, содержащего 4 мг лурбинектедина, буфер, полученный из органической карбоновой кислоты (например, молочной кислоты), и дисахарид (например, сахарозу), после восстановления имеющего рН от $3,5$ до $4,5$.
14. Способ лечения мелкоклеточного рака легких (МРЛ) у пациента, нуждающемуся в этом, включающий:
- введение пациенту лурбинектедина в дозе $3,2 \text{ мг/м}^2$ посредством внутривенной инфузии раствора лурбинектедина для инфузий, где раствор лурбинектедина для инфузий, вводимый пациенту, получают из лиофилизированной композиции, содержащей 4 мг лурбинектедина, буфера на основе органической карбоновой кислоты и дисахарид, восстановленной с получением восстановленного раствора с рН от $3,5$ до $4,5$.
15. Способ по п. 14, где дисахарид представляет собой сахарозу и, возможно, где композиция содержит лурбинектедин и сахарозу в соотношении 1 моль лурбинектедина: $455\text{-}465 \text{ моль}$ сахарозы.

16. Способ по п. 14 или 15, где органическая карбоновая кислота представляет собой молочную кислоту и, возможно, где композиция содержит лурбинектедин и молочную кислоту в соотношении 1 моль лурбинектедина: 44-45 моль молочной кислоты.

17. Способ по любому из пп. 14 - 16, где рН составляет от 3,8 до 4,5.

18. Способ по любому из пп. 14 - 17, где лиофилизированную композицию восстанавливают примерно в 8 мл водного раствора с получением восстановленного раствора.

19. Способ по п. 18, где раствор лурбинектедина для инфузий получают путем разведения восстановленного раствора изотоническим раствором.

20. Способ по любому из пп. 14 - 19, где восстановленный раствор разводят, по меньшей мере 100 мл или самое большее 250 мл изотонического раствора с получением раствора лурбинектедина для инфузий.

21. Способ по п. 20, где изотонический раствор представляет собой 0,9% раствор хлорида натрия или 5% раствор декстрозы.

22. Способ по любому из предшествующих параграфов, где лиофилизированная композиция содержит:

22,1 мг молочной кислоты;

5,1 мг гидроксида натрия; и

800 мг сахарозы

или где лиофилизированная композиция содержит 800 мг сахарозы, 0,245 ммоль лактата и 0,128 ммоль натрия.

23. Способ по любому из предшествующих параграфов, где лиофилизированная композиция находится в 30 мл флаконе.

24. Способ по любому из предшествующих параграфов, где лиофилизированная композиция содержит примесь D в количестве, не превышающем 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5% или 0,4% масс./масс. от общей массы лурбинектедина.

25. Способ по любому из предшествующих параграфов, где лиофилизированная композиция не содержит фосфатный буфер.

26. Способ по любому из предшествующих параграфов, где восстановленный раствор или раствор лурбинектедина для инфузий содержит примесь D в количестве, не превышающем 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5% или 0,4% масс./масс. от общей массы лурбинектедина.

27. Способ по любому из пп. 14 - 26, дополнительно включающий введение профилактической дозы кортикостероида и антагониста серотонина, эффективного для снижения тошноты, связанной с введением лурбинектедина пациенту, в сутки введения и перед введением пациенту лурбинектедина.

28. Способ по п. 27, где кортикостероид представляет собой дексаметазон, вводимый внутривенно в дозе 8 мг дексаметазона или в дозе кортикостероида, эквивалентной 8 мг дексаметазона, вводимого внутривенно.

29. Способ по п. 27 или 28, где антагонист серотонина представляет собой ондансетрон, вводимый внутривенно в дозе 8 мг ондансетрона или в дозе антагониста серотонина, эквивалентной 8 мг ондансетрона, вводимого внутривенно.

30. Способ по любому из пп. 27 - 29 дополнительно включающий введение одного или более противорвотных веществ в течение 2, 3 или 4 суток после введения пациенту лурбинектедина.

31. Способ по п. 30, где один или более противорвотных веществ выбраны из кортикостероида, антагониста серотонина и метоклопрамида.

32. Способ по п. 31, где один или более противорвотных средств представляют собой 4 мг дексаметазона, 8 мг ондансетрона или 10 мг метоклопрамида или их комбинацию.

33. Способ по любому из предшествующих параграфов, дополнительно включающий введение Г-КСФ пациенту, у которого выявлено количество нейтрофилов менее $500/\text{мм}^3$ или любое количество ниже нормального диапазона и связанное с инфекцией/сепсисом.

34. Способ по любому из предшествующих параграфов, где одну дозу лурбинектедина вводят в цикле лечения, и пациент проходит, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23 или 24 цикла лечения.

35. Способ по любому из предшествующих параграфов, где общий уровень ответа составляет, по меньшей мере 11% или, по меньшей мере 20% для пациентов с интервалом STFI <90 суток или где общий уровень ответа составляет, по меньшей мере 30% или, по меньшей мере 40% для пациентов с интервалом STFI >90 суток.

36. Способ по любому из предшествующих параграфов, где продолжительность ответа составляет, по меньшей мере 2,5 месяца или, по меньшей мере 4,5 месяца для пациентов с интервалом STFI <90 суток или где

продолжительность ответа составляет, по меньшей мере 3,5 месяца, 5 месяцев или 6 месяцев для пациентов с интервалом СТФИ >90 суток.

37. Способ по любому из предшествующих параграфов, где пациент не получал терапию на основе платины по меньшей мере в течение 30 или по меньшей мере в течение 60 или по меньшей мере в течение 90 суток до введения лурбинектедина.

38. Способ по любому из предшествующих параграфов, где пациент перестал отвечать на терапию на основе платины до введения лурбинектедина.

39. Способ по любому из предшествующих параграфов, где пациенту ранее проводили иммунотерапию.

40. Способ по п. 39, где иммунотерапия представляет собой антитело к СТЛА-4, антитело к PD-1 или антитело к PD-L1.

41. Способ по п. 40, где иммунотерапия представляет собой атезолизумаб, возможно в комбинации с карбоплатином и этопозидом, или ниволумаб.

42. Способ по любому из пп. 39 - 41, где у пациента было прогрессирование после введения иммунотерапии.

43. Способ по любому из предшествующих параграфов, где у пациента расчетный клиренс креатинина превышает 30 мл/мин и АСТ или АЛТ менее $3 \times \text{ВГН}$ или билирубин менее $1,5 \times \text{ВГН}$.

44. Способ по любому из предшествующих параграфов, где лурбинектедин вводят пациенту как 1-часовую внутривенную инфузию до достижения общей C_{\max} в плазме от 80% до 125% примерно 107 мкг/л и AUC_{∞} от 80% до 125% примерно 551 мкг*ч/л.

45. Способ хранения лиофилизированной композиции лурбинектедина, включающий

хранение лиофилизированной композиции, содержащей 4 мг лурбинектедина; буфера на основе органической карбоновой кислоты; и дисахарида при температуре $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$, по меньшей мере в течение 48 месяцев,

где лиофилизированная композиция составлена таким образом, что восстановление 8 мл воды будет давать раствор, имеющий рН от 3,5 до 4,5 и

где, по меньшей мере через 24 месяца хранения количество примеси D, присутствующей в композиции, не превышает 0,8% масс./масс. от общей массы лурбинектедина.

46. Способ по п. 45, где, по меньшей мере через 48 месяцев хранения количество примеси D, присутствующей в композиции, не превышает 0,8% масс./масс. от общей массы лурбинектедина.

47. Способ по п. 45 или 46, где лиофилизированная композиция содержит 4 мг лурбинектедина; 22,1 мг молочной кислоты; 5,1 мг гидроксида натрия и 800 мг сахарозы или где лиофилизированная композиция содержит 800 мг сахарозы, 0,245 ммоль лактата и 0,128 ммоль натрия.

48. Способ по любому из пп. 45 - 47, где лиофилизированная композиция хранится в 30 мл флаконе.

49. Фармацевтический продукт, содержащий

флакон, содержащий лиофилизированную композицию, состоящую из 4 мг лурбинектедина; 22,1 мг молочной кислоты; 5,1 мг гидроксида натрия и 800 мг сахарозы или лиофилизированную композицию, состоящую из 800 мг сахарозы, 0,245 ммоль лактата и 0,128 ммоль натрия;

этикетку, закрепленную на флаконе, содержащую срок годности, который составляет, по меньшей мере 24 месяца от даты изготовления.

50. Фармацевтический продукт по п. 49, где этикетка, закрепленная на флаконе, содержит срок годности, который составляет, по меньшей мере 48 месяцев от даты изготовления.

51. Фармацевтический продукт по п. 49 или 50, где флакон представляет собой 30 мл флакон.

52. Фармацевтический продукт по любому из пп. 49 - 51, где лиофилизированная композиция содержит примесь D в количестве, не превышающем 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5% или 0,4% масс./масс. от общей массы лурбинектедина.

53. Фармацевтический продукт по любому из пп. 49 - 52, где лиофилизированная композиция не содержит фосфатный буфер.

54. Способ лечения солидной опухоли, рака эндометрия, МРЛ, саркомы мягких тканей, глиобластомы, аденокарциномы поджелудочной железы, мезотелиомы, колоректальной карциномы или рака яичников у пациента, нуждающемуся в этом, включающий:

введение пациенту лурбинектедина и ингибитора топоизомеразы, выбранного из SN-38 и иринотекана в первые сутки цикла лечения;

где лурбинектедин вводят в дозе от 1 до 2,5 мг/м² и

где ингибитор топоизомеразы вводят в дозе, эквивалентной 50 - 75 мг иринотекана/м².

55. Способ по п. 54, где дозу ингибитора топоизомеразы, эквивалентную 50 - 75 мг иринотекана/м², вводят на 8 сутки цикла лечения.

56. Способ по п. 54 или 55, где цикл лечения представляет собой 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25-дневный цикл.

57. Способ по любому из пп. 54 - 57, где лурбинектедин вводят в дозе от 2 мг/м².

58. Способ по любому из пп. 54 - 57, где ингибитор топоизомеразы представляет собой иринотекан, и его вводят в дозе 75 мг/м².

59. Способ по любому из пп. 54 - 58, где цикл лечения составляет 21 сутки.

60. Способ по любому из пп. 54 - 59, где солидная опухоль представляет собой МРЛ, карциному эндометрия, саркому мягких тканей или глиобластому.

61. Способ по любому из пп. 54 - 60, где пациенту вводят Г-КСФ для купирования миелосупрессивного действия указанного лечения.

62. Способ по любому из пп. 54 - 61, где при развитии у пациента гематотоксичности после введения в 1 сутки, введение дозы иринотекана на 8 сутки цикла лечения не производят.

63. Способ по любому из пп. 54 - 62 дополнительно включающий введение одного или более противорвотных веществ в первые сутки цикла лечения.

64. Способ по любому из пп. 55 - 64, в котором лурбинектедин вводят в форме состава для инфузий, полученного путем разведения восстановленного лиофилизированного состава с 4 мг лурбинектедина, 22,1 мг молочной кислоты или 0,245 ммоль лактата, 5,1 мг гидроксида натрия или 0,128 ммоль натрия и 800 мг сахарозы, после восстановления имеющего рН от 3,5 до 4,5.

65. Способ по п. 64, где рН составляет от 3,8 до 4,5.

66. Способ по любому из пп. 64 - 65, где лиофилизированную композицию восстанавливают примерно в 8 мл водного раствора с получением восстановленного раствора.

67. Способ по п. 66, где раствор лурбинектедина для инфузий получают путем разведения восстановленного раствора изотоническим раствором.

68. Способ по любому из пп. 64 - 67, где восстановленный раствор разводят, по меньшей мере 100 мл или самое большее 250 мл изотонического раствора с получением раствора лурбинектедина для инфузий.

69. Способ по п. 68, где изотонический раствор представляет собой 0,9% раствор хлорида натрия или 5% раствор декстрозы.

70. Способ по любому из пп. 64 - 69, где лиофилизированная композиция находится в 30 мл флаконе.

71. Способ по любому из пп. 64 - 70, где лиофилизированная композиция содержит примесь D в количестве, не превышающем 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5% или 0,4% масс./масс.

72. Способ по любому из пп. 64 - 71, где восстановленный раствор или раствор лурбинектедина для инфузий содержит примесь D в количестве, не превышающем 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5% или 0,4% масс./масс.

73. Фармацевтическая композиция, полученная посредством лиофилизации водного маточного раствора, содержащего лурбинектедин, органическую карбоновую кислоту, гидроксид натрия и сахарозу с получением лиофилизованного порошка,

где концентрация лурбинектедина в водном маточном растворе составляет 0,5 мг/мл, где соотношение лурбинектедина к сахарозе составляет 1 моль лурбинектедина на 455 - 465 моль сахарозы и где лиофилизированный порошок составлен таким образом, что восстановление 8 мл воды будет давать раствор, имеющий pH от 3,5 до 4,1; и

хранение лиофилизованного порошка при $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ в течение 30 - 60 месяцев с получением фармацевтической композиции,

где после хранения количество примеси D, присутствующей в композиции, не превышает 0,8% масс./масс. от общей массы лурбинектедина.

74. Способ введения фармацевтической композиции, включающий восстановление лиофилизованной фармацевтической композиции во флаконе после хранения композиции от 30 до 60 месяцев,

где лиофилизированная фармацевтическая композиция получена посредством лиофилизации маточного раствора, содержащего 4 мг лурбинектедина, буфера на основе органической карбоновой кислоты и сахарозы,

где композиция содержит лурбинектедин и дисахарид в соотношении 1 моль лурбинектедина: 455-465 моль сахарозы,

где лиофилизированная композиция составлена таким образом, что восстановление в 8 мл воды будет давать раствор, имеющий рН от 3,5 до 4,5; и введение восстановленного раствора пациенту.

75. Способ по п. 74, где фармацевтическая композиция содержит количество лурбинектедина, составляющее, по меньшей мере 95% от количества лурбинектедина в первые сутки хранения.

76. Способ по п. 74 или 75, где флакон представляет собой 30 мл флакон.

77. Способ лечения МРЛ у пациента, нуждающемуся в этом, включающий: введение лурбинектедина в дозе от 2 до 3,2 мг/м² пациенту посредством внутривенной инфузии;

где перед началом цикла лечения пациенту вводят иммунотерапевтическое антитело для лечения МРЛ и

где продолжительность ответа составляет, по меньшей мере 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев или 6 месяцев или где общий уровень ответа составляет, по меньшей мере 40%.

78. Способ по п. 77, где иммунотерапевтическое антитело представляет собой антитело к CTLA-4, антитело к PD-1 или антитело к PD-L1.

79. Способ по п. 78, где иммунотерапевтическое антитело представляет собой атезолизумаб или ниволумаб.

80. Способ по п. 79, где иммунотерапевтическое антитело вводят пациенту одновременно с химиотерапией.

81. Способ по п. 80, где химиотерапия представляет собой карбоплатин или этопозид.

82. Способ по п. 81, где иммуноонкогенное терапевтическое антитело представляет собой атезолизумаб, а химиотерапия представляет собой карбоплатин или этопозид.

83. Способ по п. любому из пп. 69 - 74, где в цикле лечения вводят одну дозу лурбинектедина, а цикл лечения представляет собой 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25-дневный цикл.

84. Способ по любому из пп. 77 - 83, где в цикле лечения вводят одну дозу лурбинектедина, и пациент проходит, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23 или 24 цикла лечения.

85. Способ по любому из пп. 77 - 84, где общий уровень ответа составляет, по меньшей мере 40% или, по меньшей мере 50% или, по меньшей мере 60%.

86. Способ по любому из пп. 77 - 84, где продолжительность ответа составляет, по меньшей мере 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев или 6 месяцев.

87. Способ по любому из пп. 77 - 86, где пациент не получал иммуноонкогенное терапевтическое антитело, по меньшей мере в течение 30 или, по меньшей мере в течение 60 или, по меньшей мере в течение 90 суток до введения лурбинектедина.

88. Способ по любому из пп. 77 - 87, где пациент перестал отвечать на иммуноонкогенное терапевтическое антитело до введения лурбинектедина.

89. Способ по любому из пп. 77 - 87, где иммуноонкогенное терапевтическое антитело не вводят одновременно с лурбинектедином.

90. Фармацевтическая композиция, содержащая лиофилизированную композицию, содержащую 4 мг лурбинектедина, буфер на основе органической кислоты и дисахарид,

где лурбинектедин и дисахарид присутствуют в соотношении 1 моль лурбинектедина на 455 - 465 моль дисахарида,

где лиофилизированная композиция составлена таким образом, что восстановление в 8 мл воды будет давать раствор, имеющий pH от 3,5 до 4,5; и

где лиофилизированная композиция дополнительно содержит продукт разложения, образующийся в результате деацетилирования лурбинектедина в количестве, не превышающем 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5% или 0,4% масс./масс. от общей массы лурбинектедина.

91. Фармацевтическая композиция по п. 90, где лурбинектедин и органическая кислота присутствуют в соотношении 1 моль лурбинектедина на 44 - 54 моль органической кислоты.

92. Фармацевтическая композиция по п. 90 или 91, где флакон представляет собой 30 мл флакон.

93. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 90 - 92, где лиофилизированная композиция не содержит фосфатный буфер.

94. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 90 - 93, где буфер на основе органической кислоты выбран из буфера на основе молочной кислоты, буфера на основе масляной кислоты, буфера на основе пропионовой кислоты, буфера на основе уксусной кислоты, буфера на основе янтарной кислоты, буфера на основе лимонной кислоты, буфера на основе аскорбиновой кислоты, буфера на основе винной кислоты, буфера на основе яблочной кислоты, буфера на основе малеиновой кислоты, буфера на основе фумаровой кислоты, буфера на основе глутаминовой кислоты, буфера на основе аспарагиновой кислоты, буфера на основе глюконовой кислоты и буфера на основе α -кетоглутаровой кислоты.

95. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 90 - 94, где буфер на основе органической кислоты представляет собой буфер на основе молочной кислоты.

96. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 90 - 95, где композиция содержит 22,1 мг молочной кислоты; 5,1 мг гидроксида натрия и 800 мг сахарозы или где композиция содержит 800 мг сахарозы, 0,245 ммоль лактата и 0,128 ммоль натрия.

97. Способ уменьшения разложения лурбинектедина в лиофилизированном составе содержащем лурбинектедин, способ включает добавление буфера на основе молочной кислоты к маточному раствору, из которого готовят лиофилизированный состав, где итоговое соотношение лурбинектедина к буферу на основе молочной кислоты составляет от 1 моль:44 моль и до 1 моль:54 моль, где продукт разложения лурбинектедина в результате деацетилирования не превышает 0,8% масс./масс. от общей массы лурбинектедина при хранении при 5 градусах C \pm 3 градуса C в течение, по меньшей мере 24 месяцев или, по меньшей мере 36 месяцев или, по меньшей мере 48 месяцев или, по меньшей мере 60 месяцев.

98. Способ по п. 97, включающий добавление сахарозы к маточному раствору, из которого готовят лиофилизированный состав, где итоговое соотношение лурбинектедина к буферу на основе молочной кислоты составляет от 1 моль:455 моль и до 1 моль:465 моль;

99. Способ по п. 97, где лиофилизированный состав не содержит фосфатный буфер.

100. Способ лечения мелкоклеточного рака легких (МРЛ) у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту лурбинектедина в дозе от 2 до 3,2 мг/м² посредством внутривенной инфузии каждые 3 недели, где лурбинектедин представлен в виде лиофилизированного состава, содержащего лурбинектедин,

молочную кислоту и сахарозу, где соотношение лурбинектедин:молочная кислота:сахароза составляет от 1 моль:46 моль:455 моль и до 1 моль:50 моль:465 моль, где состав стабилен при 5 градусах С \pm 3 градуса С в течение, по меньшей мере 24 месяцев или, по меньшей мере 36 месяцев или, по меньшей мере 48 месяцев или, по меньшей мере 60 месяцев, так что продукт разложения лурбинектедина в результате деацетилирования не превышает 0,8% масс./масс. от общей массы лурбинектедина.

101. Способ по п. 100, где ингибитор топоизомеразы вводят в дозе, эквивалентной 75 мг иринотекана/м², а лурбинектедин вводят в дозе 2,0 мг/м².

102. Расфасованная лиофилизированная композиция, содержащая 4 мг лурбинектедина, буфер на основе органической кислоты и дисахарид, расфасованные во флакон,

где растворение лиофилизированной композиции в примерно 8 мл воды обеспечивает раствор лурбинектедина, имеющий рН от примерно 3,5 до примерно 4,1, и

где лиофилизированная композиция содержит менее чем примерно 0,3% примеси D (масс./масс. в пересчете на лурбинектедин), когда композиция расфасована, и где при хранении при примерно 5 градусах С в течение 24 месяцев или примерно 36 месяцев или примерно 48 месяцев композиция содержит не более чем примерно 0,8% примеси D (масс./масс. в пересчете на лурбинектедин).

103. Композиция по п. 102, где композиция содержит по существу то же количество примеси D (масс./масс. в пересчете на лурбинектедин), когда композиция расфасована, и после хранения композиции при примерно 5 градусах С в течение 24 месяцев или примерно 36 месяцев.

104. Композиция по любому из пп. 102-103, где буфер представляет собой соль органического аниона, выбранный из группы, состоящей из ацетата, сукцината, цитрата и лактата.

105. Композиция по п. 104, где соль представляет собой лактат.

106. Композиция по любому из пп. 102-105, где дисахарид выбран из группы, состоящей из сахарозы, трегалозы, лактозы и комбинации двух или всех трех дисахаридов.

107. Композиция по п. 106, где дисахарид представляет собой сахарозу.

108. Композиция по п. 107, где соотношение масс./масс. в пересчете на лурбинектедин к сахарозе составляет примерно 1:200.

109. Композиция по любому из пп. 102-108, где композиция содержит: 4 мг лурбинектедина; 22,1 мг молочной кислоты; 5,1 мг гидроксида натрия и 800 мг сахарозы или где лиофилизированная композиция содержит 800 мг сахарозы, 0,245 ммоль лактата и 0,128 ммоль натрия.

110. Композиция по любому из пп. 102-109, где растворение в примерно 8 мл воды обеспечивает раствор лурбинектедина, имеющий рН примерно 4,0.

111. Расфасованная лиофилизированная композиция, содержащая 4 мг лурбинектедина, буфер на основе органической кислоты и дисахарид, расфасованные во флакон,

где растворение лиофилизированной композиции в примерно 8 мл воды обеспечивает раствор лурбинектедина, имеющий рН от примерно 3,8 до примерно 4,1, и

где лиофилизированная композиция содержит менее чем примерно 0,3% примеси D (масс./масс. в пересчете на лурбинектедин), когда композиция расфасована, и где композиция содержит по существу такое же количество примеси D (масс./масс. в пересчете на лурбинектедин) после хранения расфасованной композиции при примерно 25 градусах С и относительной влажности примерно 60% в течение до 1, 2, 3, 6, 9 или 12 месяцев.

112. Композиция по п. 111, где композиция содержит: 4 мг лурбинектедина; 22,1 мг молочной кислоты; 5,1 мг гидроксида натрия и 800 мг сахарозы или где лиофилизированная композиция содержит 800 мг сахарозы, 0,245 ммоль лактата и 0,128 ммоль натрия.

113. Композиция по п. 111 или п. 112, где растворение в примерно 8 мл воды обеспечивает раствор лурбинектедина, имеющий рН примерно 4,0.

114. Композиция по любому из пп. 102-113, где композицию получают способом, включающим стадии, на которых:

(а) берут раствор лурбинектедина и органической кислоты;

(б) берут раствор основания, органической кислоты и дисахарид;

(в) объединяют растворы со стадии (а) и стадии (б);

(г) доводят рН раствора со стадии (в) до примерно 3,8 - 4,1; и

(д) лиофилизируют раствор со стадии (г) с получением лиофилизированной композиции.

115. Композиция по п. 114, где органическая кислота выбрана из группы, состоящей из лимонной кислоты, янтарной кислоты, молочной кислоты и уксусной кислоты.

116. Композиция по п. 114, где органическая кислота представляет собой молочную кислоту.

117. Композиция по любому из пп. 114-116, где основание представляет собой гидроксид натрия.

118. Композиция по любому из пп. 114-117, где дисахарид выбран из группы, состоящей из сахарозы, трегалозы, лактозы и комбинации двух или всех трех дисахаридов.

119. Композиция по любому из пп. 114-117, где органическая кислота представляет собой молочную кислоту, основание представляет собой гидроксид натрия, а дисахарид представляет собой сахарозу.

120. Способ лечения мелкоклеточного рака легких (МРЛ) у пациента, нуждающемуся в этом, включающий:

1) растворение расфасованной лиофилизированной композиции, содержащей 4 мг лурбинектедина, буфер на основе органической кислоты и дисахарид, в примерно 8 мл воды с получением раствора лурбинектедина, имеющего рН от примерно 3,5 до примерно 4,1,

и

2) введение каждые 3 недели примерно от 2 до 3,2 мг/м² лурбинектедина посредством внутривенной инфузии пациенту, у которого произошло прогрессирование МРЛ после терапии на основе платины, и

где лиофилизированная композиция содержит менее чем примерно 0,3% примеси D (масс./масс. в пересчете на лурбинектедин) при расфасовывании, и где при хранении при примерно 5 градусах С в течение 24 месяцев композиция содержит не более чем примерно 0,8% примеси D (масс./масс. в пересчете на лурбинектедин).

121. Способ по п. 120, где введение включает:

1) растворение расфасованной лиофилизированной композиции, содержащей 4 мг лурбинектедина, буфер на основе органической кислоты и дисахарид, в примерно 8 мл воды с получением раствора лурбинектедина, имеющего рН от примерно 3,8 до примерно 4,1,

и

2) введение лурбинектедина пациенту, нуждающемуся в этом,

где лиофилизированная композиция содержит менее чем примерно 0,3% примеси D (масс./масс. в пересчете на лурбинектедин), когда композиция расфасована, и где при хранении при примерно 5 градусах C в течение 24 месяцев композиция содержит не более чем примерно 0,8% примеси D (масс./масс. в пересчете на лурбинектедин).

122. Способ по пп. 120 или 121, где перед введением лиофилизированную композицию восстанавливают примерно в 8 мл водного раствора с получением восстановленного раствора.

123. Способ по п. 122, где перед введением указанный восстановленный раствор лурбинектедина хранят до 24 месяцев перед восстановлением при комнатной температуре или при $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$, где после хранения восстановленный раствор лурбинектедина содержит примесь D в количестве, не превышающем 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5% или 0,4% масс./масс. в пересчете на лурбинектедин.

124. Способ по п. 122 или 123, где раствор лурбинектедина для инфузий получают путем разведения восстановленного раствора изотоническим раствором.

125. Способ по п. 124, где восстановленный раствор разводят, по меньшей мере 100 мл или самое большее 250 мл изотонического раствора с получением раствора лурбинектедина для инфузий.

126. Способ по п. 124 или 125, где изотонический раствор представляет собой 0,9% раствор хлорида натрия или 5% раствор декстрозы.

127. Способ по любому из пп. 120 - 126, где раствор лурбинектедина для инфузий хранят до 24 часов после восстановления лиофилизированного состава лурбинектедина при комнатной температуре или при $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$, где после хранения восстановленный раствор лурбинектедина содержит примесь D в количестве, не превышающем 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5% или 0,4% масс./масс. в пересчете на лурбинектедин.

128. Применение лурбинектедина в изготовлении лекарственного средства для применения в терапии для лечения мелкоклеточного рака легких (МРЛ) у пациента, нуждающегося в этом, где указанное лекарственное средство следует вводить в дозе от 2 до $3,2 \text{ мг/м}^2$ пациенту путем внутривенной инфузии в комбинации с профилактической дозой кортикостероида и антагониста серотонина, эффективного

для уменьшения тошноты, связанной с введением пациенту лурбинектедина, где профилактическую дозу вводят за сутки до введения лурбинектедина пациенту.

129. Применение по п. 128, где кортикостероид представляет собой дексаметазон, составленный для внутривенного введения в дозе 8 мг дексаметазона или дозе кортикостероида, эквивалентной 8 мг дексаметазона, вводимого внутривенно.

130. Применение по п. 128 или 129, где антагонист серотонина представляет собой ондансетрон, составленный для внутривенного введения в дозе 8 мг ондансетрона или дозе антагониста серотонина, эквивалентной 8 мг ондансетрона, вводимого внутривенно.

131. Применение по любому из пп. 128 - 130, где указанное лекарственное средство вводят в комбинации с одним или более противорвотными веществами, которые вводят в течение 2, 3 или 4 суток после введения пациенту лурбинектедина.

132. Применение по п. 131, где один или более противорвотных веществ, вводимых после введения лурбинектедина, выбраны из кортикостероида, антагониста серотонина и метоклопрамида.

133. Применение по п. 132, где один или более противорвотных средств представляют собой 4 мг дексаметазона, 8 мг ондансетрона или 10 мг метоклопрамида или их комбинацию.

134. Применение по любому из пп. 121 - 126, где пациента не лечат доксорубицином в комбинации с лурбинектедином.

135. Применение по любому из пп. 128 -1347, где у пациента было прогрессирование после предшествующей терапии, включающей платину, или предшествующей иммунотерапии.

136. Применение лурбинектедина в изготовлении лекарственного средства для применения в терапии для лечения мелкоклеточного рака легких (МРЛ) у пациента, нуждающегося в этом, где указанное лекарственное средство следует вводить в первой дозе $3,2 \text{ мг/м}^2$ пациенту путем внутривенной инфузии в первом цикле лечения, и такую же дозу вводят при последующем лечении, если у пациента не выявлено нежелательной реакции,

где нежелательная реакция выбрана из группы, состоящей из: не гематологической токсичности ≥ 3 степени (тяжелой), тромбоцитопении 4 степени (количество тромбоцитов менее $25000 \text{ клеток/мм}^3$), тромбоцитопении 3 степени (количество тромбоцитов менее $50000 \text{ клеток/мм}^3$), сопровождающейся кровотечением,

требующим трансфузии, нейтропении 4 степени (количество нейтрофилов менее 500 клеток/мм³) или нейтропении любой степени (количество нейтрофилов < НГН), которая связана с инфекцией/сепсисом, или любой другой нежелательной реакции;

после выявления нежелательной реакции и после увеличения количества нейтрофилов более 1500 клеток/мм³; количества тромбоцитов выше, чем примерно 100000 мм³ и уровней гемоглобина выше, чем примерно 9 г/дл:

(i) если выявленная нежелательная реакция представляет собой нейтропению 4 степени (количество нейтрофилов менее 500 клеток/мм³), дозу Г-КСФ вводят в комбинации с дозой лурбинектедина, равной первой дозе в последующем цикле лечения; или

(ii) если выявленная нежелательная реакция не представляет собой нейтропению 4 степени, пациенту вводят уменьшенную дозу лурбинектедина по сравнению с первой дозой,

где введение двух доз лурбинектедина разнесено по времени, по меньшей мере на 21 сутки.

137. Применение по п. 136, где первая уменьшенная доза составляет от 80 до 85% от первой дозы после первого возникновения нежелательной реакции, которая не является изолированной нейтропенией 4 степени, или где первая уменьшенная доза составляет от 2,6 мг/м² после первого возникновения нежелательной реакции, которая не является изолированной нейтропенией 4 степени.

138. Применение по п. 137, где вторая уменьшенная доза составляет от 60 - 65% от первой дозы после второго возникновения нежелательной реакции, которая не является изолированной нейтропенией 4 степени, или где вторая уменьшенная доза составляет 2,0 мг/м² после второго возникновения нежелательной реакции, которая не является изолированной нейтропенией 4 степени, где пациенту вводят вторую уменьшенную дозу.

139. Применение по п. 138, где введение лурбинектедина прекращают после выявления нежелательной реакции после введения второй уменьшенной дозы.

140. Применение по любому из предшествующих параграфов, в котором лекарственное средство вводят в форме состава для инфузий, полученного путем разведения восстановленного лиофилизированного состава с 4 мг лурбинектедина, 22,1 мг молочной кислоты или 0,245 ммоль лактата, 5,1 мг гидроксида натрия или 0,128 ммоль натрия и 800 мг сахарозы, после восстановления имеющего рН от 3,5 до 4,5.

141. Применение лурбинектедина в изготовлении лекарственного средства для применения в терапии для лечения мелкоклеточного рака легких (МРЛ) у пациента, нуждающегося в этом, где указанное лекарственное средство следует вводить пациенту в дозе $3,2 \text{ мг/м}^2$ посредством внутривенной инфузии раствора лурбинектедина для инфузий, где раствор лурбинектедина для инфузий, вводимый пациенту, получают из лиофилизированной композиции, содержащей 4 мг лурбинектедина, буфера на основе органической карбоновой кислоты и дисахарида, восстановленной с получением восстановленного раствора с рН от 3,5 до 4,5.

142. Способ по п. 141, где дисахарид представляет собой сахарозу и, возможно, где композиция содержит лурбинектедин и сахарозу в соотношении 1 моль лурбинектедина: 455-465 моль сахарозы.

143. Применение по п. 141 или 142, где органическая карбоновая кислота представляет собой молочную кислоту и, возможно, где композиция содержит лурбинектедин и молочную кислоту в соотношении 1 моль лурбинектедина: 44-45 моль молочной кислоты.

144. Применение по любому из пп. 141 - 143, где рН составляет от 3,8 до 4,5.

145. Применение по любому из пп. 141 - 144, где лиофилизированную композицию восстанавливают примерно в 8 мл водного раствора с получением восстановленного раствора.

146. Применение по п. 145, где раствор лурбинектедина для инфузий получают путем разведения восстановленного раствора изотоническим раствором.

147. Применение по пп. 141-146, где восстановленный раствор разводят, по меньшей мере 100 мл или самое большее 250 мл изотонического раствора с получением раствора лурбинектедина для инфузий.

148. Применение по п. 146, где изотонический раствор представляет собой 0,9% раствор хлорида натрия или 5% раствор декстрозы.

149. Применение по любому из пп. 141 - 148, где лиофилизированная композиция содержит:

22,1 мг молочной кислоты;

5,1 мг гидроксида натрия; и

800 мг сахарозы

или где лиофилизированная композиция содержит 800 мг сахарозы, 0,245 ммоль лактата и 0,128 ммоль натрия.

150. Применение по любому из пп. 141 - 149, где лиофилизированная композиция находится в 30 мл флаконе.

151. Способ по любому из пп. 141 - 150, где лиофилизированная композиция содержит примесь D в количестве, не превышающем 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5% или 0,4% масс./масс. от общей массы лурбинектедина.

152. Применение по любому из пп. 141 - 151, где лиофилизированная композиция не содержит фосфатный буфер.

153. Применение по любому из пп. 141 - 152, где восстановленный раствор или раствор лурбинектедина для инфузий содержит примесь D в количестве, не превышающем 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5% или 0,4% масс./масс. от общей массы лурбинектедина.

154. Применение по любому из пп. 141 - 153, вводимое в комбинации с профилактической дозой кортикостероида и антагониста серотонина, эффективного для уменьшения тошноты, связанной с введением лурбинектедина пациенту, где профилактическую дозу вводят в сутки введения и перед введением пациенту лурбинектедина.

155. Применение по п. 154, где кортикостероид представляет собой дексаметазон, составленный для внутривенного введения дексаметазона в дозе 8 мг или кортикостероида в дозе, эквивалентной 8 мг дексаметазона, вводимого внутривенно.

156. Применение по п. 154 или 155, где антагонист серотонина представляет собой ондансетрон, составленный для внутривенного введения ондансетрона в дозе 8 мг или антагониста серотонина в дозе, эквивалентной 8 мг ондансетрона, вводимого внутривенно.

157. Применение по любому из пп. 154 - 156, где указанное лекарственное средство вводят в комбинации с одним или более противорвотными веществами, которые вводят в течение 2, 3 или 4 суток после введения пациенту лурбинектедина.

158. Применение по п. 157, где одно или более противорвотных средств выбраны из кортикостероида, антагониста серотонина и метоклопрамида.

159. Применение по п. 158, где одно или более противорвотных средств представляют собой 4 мг дексаметазона, 8 мг ондансетрона или 10 мг метоклопрамида или их комбинацию.

160. Применение по любому из предшествующих параграфов, где указанное лекарственное средство вводят в комбинации с Г-КСФ пациенту, у которого выявлено

количество нейтрофилов менее $500/\text{мм}^3$ или любое количество ниже нормального диапазона и связанное с инфекцией/сепсисом.

161. Применение по любому из предшествующих параграфов, где одну дозу лурбинектедина вводят в цикле лечения, и пациент проходит, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23 или 24 цикла лечения.

162. Применение по любому из предшествующих параграфов, где общий уровень ответа составляет, по меньшей мере 11% или, по меньшей мере 20% для пациентов с интервалом $\text{CTFI} < 90$ суток или где общий уровень ответа составляет, по меньшей мере 30% или, по меньшей мере 40% для пациентов с интервалом $\text{CTFI} > 90$ суток.

163. Применение по любому из предшествующих параграфов, где продолжительность ответа составляет, по меньшей мере 2,5 месяца или, по меньшей мере 4,5 месяца для пациентов с интервалом $\text{CTFI} < 90$ суток или где продолжительность ответа составляет, по меньшей мере 3,5 месяца, 5 месяцев или 6 месяцев для пациентов с интервалом $\text{CTFI} > 90$ суток.

164. Применение по любому из предшествующих параграфов, где пациент не получал терапию на основе платины по меньшей мере в течение 30 или по меньшей мере в течение 60 или по меньшей мере в течение 90 суток до введения лурбинектедина.

165. Применение по любому из предшествующих параграфов, где пациент перестал отвечать на терапию на основе платины до введения лурбинектедина.

166. Применение по любому из предшествующих параграфов, где пациенту ранее проводили иммунотерапию.

167. Применение по п. 166, где иммунотерапия представляет собой антитело к CTLA-4 , антитело к PD-1 или антитело к PD-L1 .

168. Применение по п. 167, где иммунотерапия представляет собой атезолизумаб или ниволумаб.

169. Применение по любому из пп. 166 - 168, где у пациента было прогрессирование после введения иммунотерапии.

170. Применение по любому из предшествующих параграфов, где у пациента расчетный клиренс креатинина превышает 30 мл/мин и АСТ или АЛТ менее $3 \times \text{ВГН}$ или билирубин менее $1,5 \times \text{ВГН}$.

171. Применение по любому из предшествующих параграфов, где лурбинектедин вводят пациенту как 1-часовую внутривенную инфузию до достижения общей C_{\max} в плазме от 80% до 125% примерно 107 мкг/л и AUC_{∞} от 80% до 125% примерно 551 мкг*ч/л.

172. Применение лурбинектедина в изготовлении лекарственного средства для применения в терапии для лечения рака эндометрия, МРЛ, саркомы мягких тканей, глиобластомы, аденокарциномы поджелудочной железы, мезотелиомы, колоректальной карциномы или рака яичника у пациента, нуждающемуся в этом, где указанное лекарственное средство следует вводить в дозе от 1 до 2,5 мг/м² пациенту путем внутривенной инфузии в комбинации с ингибитором топоизомеразы, выбранным из SN-38 и иринотекана в первые сутки цикла лечения, где ингибитор топоизомеразы вводят в дозе, эквивалентной 50 - 75 мг иринотекана/м².

173. Применение по п. 172, где лурбинектедин вводят в дозе 2,0 мг/м², а иринотекан вводят в дозе 75 мг/м², посредством внутривенной инфузии в 1 сутки цикла лечения.

174. Применение по п. 172 или 173, где последующую дозу иринотекана 75 мг/м² вводят на 8 сутки цикла лечения.

175. Применение по любому из пп. 172 - 174, где цикл лечения составляет 21 сутки.

176. Применение по любому из пп. 172 - 175, где лекарственное средство вводят в комбинации с Г-КСФ в ходе цикла лечения.

177. Применение по любому из пп. 172 - 176, где при возникновении гематотоксичности у пациента после введения дозы в 1 сутки цикла пациенту не вводят следующую дозу иринотекана в ходе цикла лечения.

178. Применение по любому из пп. 172 - 177, дополнительно включающее введение одного или более противорвотных средств в первые сутки цикла лечения.

179. Применение по любому из пп. 172 - 178, где пациента лечат по поводу рака эндометрия, МРЛ, саркомы мягких тканей или глиобластомы.

180. Применение лиофилизированной фармацевтической композиции для введения фармацевтической композиции пациенту, нуждающемуся в этом, где лиофилизированную композицию восстанавливают во флаконе после хранения композиции от 30 до 60 месяцев и вводят пациенту,

где лиофилизированная фармацевтическая композиция получена посредством лиофилизации маточного раствора, содержащего 4 мг лурбинектедина, буфера на основе органической карбоновой кислоты и сахарозы,

где композиция содержит лурбинектедин и дисахарид в соотношении 1 моль лурбинектедина: 455-465 моль сахарозы,

где лиофилизированная композиция составлена таким образом, что восстановление в 8 мл воды будет давать раствор, имеющий рН от 3,5 до 4,5.

181. Применение по п. 180, где фармацевтическая композиция содержит количество лурбинектедина, составляющее, по меньшей мере 95% от количества лурбинектедина в первые сутки хранения.

182. Применение по п. 180 или 181, где флакон представляет собой 30 мл флакон.

183. Применение лурбинектедина в изготовлении лекарственного средства для лечения МРЛ у пациента, нуждающегося в этом,

где лурбинектедин вводят в дозе от 2 до 3,2 мг/м² пациенту посредством внутривенной инфузии;

где перед началом цикла лечения пациенту вводят иммунотерапевтическое антитело для лечения МРЛ и

где продолжительность ответа составляет, по меньшей мере 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев или 6 месяцев или где общий уровень ответа составляет, по меньшей мере 40%.

184. Применение по п. 183, где иммунотерапевтическое антитело представляет собой антитело к CTLA-4, антитело к PD-1 или антитело к PD-L1.

185. Применение по п. 184, где иммунотерапевтическое антитело представляет собой атезолизумаб или ниволумаб.

186. Применение по п. 185, где иммунотерапевтическое антитело вводят пациенту одновременно с химиотерапией.

187. Применение по п. 186, где химиотерапия представляет собой карбоплатин или этопозид.

188. Применение по п. 187, где иммуноонкогенное терапевтическое антитело представляет собой атезолизумаб, а химиотерапия представляет собой карбоплатин или этопозид.

189. Применение по любому из пп. 183 - 188, где в цикле лечения вводят одну дозу лурбинектедина, а цикл лечения представляет собой 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25-дневный цикл.

190. Применение по любому из пп. 183-189, где в цикле лечения вводят одну дозу лурбинектедина, и пациент проходит, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23 или 24 цикла лечения.

191. Применение по любому из пп. 183-190, где пациенту вводят 5 доз лурбинектедина в течение 17-недельного периода или, по меньшей мере 6 доз лурбинектедина в течение 20-недельного периода или, по меньшей мере 7 доз лурбинектедина в течение 22-недельного периода.

192. Применение по любому из пп. 183 - 191, где общая доля пациентов с объективны ответом составляет, по меньшей мере 40% или, по меньшей мере 50% или, по меньшей мере 60%.

193. Применение по любому из пп. 183 - 192, где продолжительность ответа составляет, по меньшей мере 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев или 6 месяцев.

194. Применение по любому из пп. 183 - 193, где пациент не получал иммуноонкогенных терапевтических антител, по меньшей мере 30 или, по меньшей мере 60 или, по меньшей мере 90 до введения лурбинектедина.

195. Применение по любому из пп. 183 - 194, где пациент перестал отвечать на иммуноонкогенное терапевтическое антитело до введения лурбинектедина.

196. Применение по любому из пп. 183 - 195, где иммуноонкогенное терапевтическое антитело не вводят одновременно с лурбинектедином.

197. Применение лурбинектедина в изготовлении лекарственного средства для применения в лечении мелкоклеточного рака легких (МРЛ) у пациента, нуждающегося в этом, где лурбинектедин вводят пациенту в дозе от 2 до 3,2 мг/м² посредством внутривенной инфузии каждые 3 недели, где лекарственное средство представлено в виде лиофилизированного состава, содержащего лурбинектедин, молочную кислоту и сахарозу, где соотношение лурбинектедин:молочная кислота:сахароза составляет от 1 моль:46 моль:455 моль и до 1 моль:50 моль:465 моль, где состав стабилен при 5 градусах С ± 3 градуса С в течение, по меньшей мере 24 месяцев или, по меньшей мере 36 месяцев или, по меньшей мере 48 месяцев или, по меньшей мере 60 месяцев, так что продукт разложения лурбинектедина в результате деацетилирования не превышает 0,8% масс./масс. от общей массы лурбинектедина.

198. Применение по п. 197, где лекарственное средство применяют в комбинации с ингибитором топоизомеразы, который вводят в дозе, эквивалентной 75 мг иринотекана/м², а лурбинектедин вводят в дозе 2,0 мг/м².

199. Применение лурбинектедина в изготовлении лекарственного средства для применения в лечении мелкоклеточного рака легких (МРЛ) пациенту, нуждающемуся в этом, где лекарственное средство представляет собой фасованную лиофилизированную композицию, содержащую 4 мг лурбинектедина, буфер на основе органической кислоты и дисахарид, и растворено примерно в 8 мл воды с получением раствора лурбинектедина, имеющего рН от примерно 3,5 до примерно 4,1,

для введения каждые 3 недели примерно от 2 до 3,2 мг/м² лурбинектедина посредством внутривенной инфузии пациенту, у которого произошло прогрессирование МРЛ после терапии на основе платины, и

где лиофилизированная композиция содержит менее чем примерно 0,3% примеси D (масс./масс. в пересчете на лурбинектедин), когда композиция расфасована, и где при хранении при примерно 5 градусах С в течение 24 месяцев или примерно 36 месяцев композиция содержит не более чем примерно 0,8% примеси D (масс./масс. в пересчете на лурбинектедин).

200. Применение по любому из пп. 128-199, где лекарственное средство представляет собой фасованную лиофилизированную композицию, содержащую 4 мг лурбинектедина, буфер на основе органической кислоты и дисахарид, и растворяется примерно в 8 мл воды с получением раствора лурбинектедина, имеющего рН от примерно 3,8 до примерно 4,1, для введения пациенту, нуждающемуся в этом,

где лиофилизированная композиция содержит менее чем примерно 0,3% примеси D (масс./масс. в пересчете на лурбинектедин), когда композиция расфасована, и где при хранении при примерно 5 градусах С в течение 24 месяцев или примерно 36 месяцев композиция содержит не более чем примерно 0,8% примеси D (масс./масс. в пересчете на лурбинектедин).

201. Применение по любому из предшествующих параграфов, где перед введением лиофилизированную композицию восстанавливают примерно в 8 мл водного раствора с получением восстановленного раствора лурбинектедина.

202. Применение по п. 201, где перед введением указанный восстановленный раствор лурбинектедина хранят до 24 месяцев перед восстановлением при комнатной температуре или при 5°C±3°C, где после хранения восстановленный раствор

лурбинектедина содержит примесь D в количестве, не превышающем 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5% или 0,4% масс./масс. в пересчете на лурбинектедин.

203. Применение по п. 201 или 202, где раствор лурбинектедина для инфузий получают путем разведения восстановленного раствора изотоническим раствором.

204. Применение по п. 203, где восстановленный раствор разводят, по меньшей мере 100 мл или самое большее 250 мл изотонического раствора с получением раствора лурбинектедина для инфузий.

205. Применение по п. 203 или 204, где изотонический раствор представляет собой 0,9% раствор хлорида натрия или 5% раствор декстрозы.

206. Применение по любому из пп. 203 - 205, где раствор лурбинектедина для инфузий хранят до 24 часов после восстановления лиофилизированного состава лурбинектедина при комнатной температуре или при $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$, где после хранения восстановленный раствор лурбинектедина содержит примесь D в количестве, не превышающем 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5% или 0,4% масс./масс. в пересчете на лурбинектедин.

207. Композиция для лечения мелкоклеточного рака легких (МРЛ) у пациента, нуждающемуся в этом, включающего:

(1) введение профилактической дозы кортикостероида и антагониста серотонина, эффективного для снижения тошноты, связанной с введением лурбинектедина пациенту в сутки введения и перед введением пациенту лурбинектедина; и

(2) введение лурбинектедина в дозе от 2 до $3,2 \text{ мг/м}^2$ пациенту посредством внутривенной инфузии.

208. Композиция по п. 207, где кортикостероид представляет собой дексаметазон, вводимый внутривенно в дозе 8 мг дексаметазона или в дозе кортикостероида, эквивалентной 8 мг дексаметазона, вводимого внутривенно.

209. Композиция по п. 207 или 208, где антагонист серотонина представляет собой ондансетрон, вводимый внутривенно в дозе 8 мг ондансетрона или в дозе антагониста серотонина, эквивалентной 8 мг ондансетрона, вводимого внутривенно.

210. Композиция по любому из пп. 207 - 209, дополнительно включающая введение одного или более противорвотных веществ в течение 2, 3 или 4 суток после введения пациенту лурбинектедина.

211. Композиция по п. 210, где одно или более противорвотных средств, вводимых после введения лурбинектедина, выбраны из кортикостероида, антагониста серотонина и метоклопрамида.

212. Композиция по п. 211, где одно или более противорвотных средств представляют собой 4 мг дексаметазона, 8 мг ондансетрона или 10 мг метоклопрамида или их комбинацию.

213. Применение по любому из пп. 207-212, где у пациента было прогрессирование после предшествующей терапии, включающей платину, или предшествующей иммунотерапии.

214. Композиция для лечения мелкоклеточного рака легких (МРЛ) у пациента, нуждающемуся в этом, включающего:

(1) введение пациенту первой дозы лурбинектедина $3,2 \text{ мг/м}^2$ посредством внутривенной инфузии; и

(2) выявление у пациента нежелательной реакции, где нежелательная реакция выбрана из группы, состоящей из: не гематологической токсичности ≥ 3 степени (тяжелой), тромбоцитопении 4 степени (количество тромбоцитов менее $25000 \text{ клеток/мм}^3$), тромбоцитопении 3 степени (количество тромбоцитов менее $50000 \text{ клеток/мм}^3$), сопровождающейся кровотечением, требующим трансфузии, нейтропении 4 степени (количество нейтрофилов менее 500 клеток/мм^3) или нейтропении любой степени (количество нейтрофилов $< \text{НГН}$), которая связана с инфекцией/сепсисом, или любой другой нежелательной реакции;

(3) после выявления нежелательной реакции и после увеличения количества нейтрофилов более 1500 клеток/мм^3 ; количества тромбоцитов выше, чем примерно 100000 мм^3 и уровней гемоглобина выше, чем примерно 9 г/дл :

(i) если выявленная нежелательная реакция представляет собой нейтропению 4 степени (количество нейтрофилов менее 500 клеток/мм^3), введение пациенту дозы Г-КСФ и дозы лурбинектедина, равной первой дозе; или

(ii) если выявленная нежелательная реакция не представляет собой исключительно нейтропению 4 степени, введение пациенту уменьшенной дозы лурбинектедина по сравнению с первой дозой,

где введение двух доз лурбинектедина разнесено по времени, по меньшей мере на 21 сутки.

215. Композиция по п. 214, где первая уменьшенная доза составляет от 80 до 85% от первой дозы после первого возникновения нежелательной реакции, которая не является исключительно нейтропенией 4 степени или где первая уменьшенная доза составляет $2,6 \text{ мг/м}^2$ после первого возникновения нежелательного явления, которое не является лишь нейтропенией 4 степени.

216. Композиция по п. 215, где вторая уменьшенная доза составляет 60 - 65% от первой дозы после второго возникновения нежелательной реакции, которая не является исключительно нейтропенией 4 степени или где вторая уменьшенная доза составляет $2,0 \text{ мг/м}^2$ после второго возникновения нежелательной реакции, которая не является исключительно нейтропенией 4 степени, где пациенту вводят вторую уменьшенную дозу.

217. Композиция по п. 216, дополнительно включающая прекращение введения лурбинектедина после выявления нежелательной реакции после введения второй уменьшенной дозы.

218. Композиция по любому из предшествующих параграфов, в котором лурбинектедин вводят в форме состава для инфузий, полученного путем разведения восстановленного лиофилизированного состава с 4 мг лурбинектедина, 22,1 мг молочной кислоты, 5,1 мг гидроксида натрия и 800 мг сахарозы, которая после восстановления имеет рН от 3,5 до 4,5.

219. Композиция для лечения мелкоклеточного рака легких (МРЛ) у пациента, нуждающемуся в этом, включающего:

введение пациенту лурбинектедина в дозе $3,2 \text{ мг/м}^2$ посредством внутривенной инфузии раствора лурбинектедина для инфузий, где раствор лурбинектедина для инфузий, вводимый пациенту, получают из лиофилизированной композиции, содержащей 4 мг лурбинектедина, буфера на основе органической карбоновой кислоты и дисахарида, восстановленной с получением восстановленного раствора с рН от 3,5 до 4,5.

220. Композиция по п. 219, где дисахарид представляет собой сахарозу и, возможно, где композиция содержит лурбинектедин и сахарозу в соотношении 1 моль лурбинектедина: 455-465 моль сахарозы.

221. Композиция по п. 219 или 220, где органическая карбоновая кислота представляет собой молочную кислоту и, возможно, где композиция содержит

лурбинектедин и молочную кислоту в соотношении 1 моль лурбинектедина: 44-45 моль молочной кислоты.

222. Композиция по любому из пп. 219 - 221, где рН составляет от 3,8 до 4,5.

223. Композиция по любому из пп. 219 - 222, где лиофилизированную композицию восстанавливают примерно в 8 мл водного раствора с получением восстановленного раствора.

224. Композиция по п. 223, где раствор лурбинектедина для инфузий получают путем разведения восстановленного раствора изотоническим раствором.

225. Композиция по любому из пп. 219-224, где восстановленный раствор разводят, по меньшей мере 100 мл или самое большее 250 мл изотонического раствора с получением раствора лурбинектедина для инфузий.

226. Композиция по п. 225, где изотонический раствор представляет собой 0,9% раствор хлорида натрия или 5% раствор декстрозы.

227. Композиция по любому из пп. 219 - 226, где лиофилизированная композиция содержит:

22,1 мг молочной кислоты;

5,1 мг гидроксида натрия; и

800 мг сахарозы.

228. Композиция по любому из пп. 219 - 227, где лиофилизированная композиция находится в 30 мл флаконе.

229. Композиция по любому из пп. 219 - 228, где лиофилизированная композиция содержит примесь D в количестве, не превышающем 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5% или 0,4% масс./масс. от общей массы лурбинектедина.

230. Композиция по любому из пп. 219 - 229, где лиофилизированная композиция не содержит фосфатный буфер.

231. Композиция по любому из пп. 219 - 231, где восстановленный раствор или раствор лурбинектедина для инфузий содержит примесь D в количестве, не превышающем 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5% или 0,4% масс./масс. от общей массы лурбинектедина.

232. Композиция по любому из пп. 219 - 231, дополнительно содержащая введение профилактической дозы кортикостероида и антагониста серотонина, эффективного для снижения тошноты, связанной с введением лурбинектедина пациенту, в сутки введения и перед введением пациенту лурбинектедина.

233. Композиция по п. 232, где кортикостероид представляет собой дексаметазон, вводимый внутривенно в дозе 8 мг дексаметазона или в дозе кортикостероида, эквивалентной 8 мг дексаметазона, вводимого внутривенно.

234. Композиция по п. 232 или 233, где антагонист серотонина представляет собой ондансетрон, вводимый внутривенно в дозе 8 мг ондансетрона или в дозе антагониста серотонина, эквивалентной 8 мг ондансетрона, вводимого внутривенно.

235. Композиция по любому из пп. 232 - 234, дополнительно включающая введение одного или более противорвотных веществ в течение 2, 3 или 4 суток после введения пациенту лурбинектедина.

236. Композиция по п. 235, где одно или более противорвотных средств выбраны из кортикостероида, антагониста серотонина и метоклопрамида.

237. Композиция по п. 236, где одно или более противорвотных средств представляют собой 4 мг дексаметазона, 8 мг ондансетрона или 10 мг метоклопрамида или их комбинацию.

238. Композиция по любому из предшествующих параграфов, дополнительно включающая введение Г-КСФ пациенту, у которого выявлено количество нейтрофилов менее $500/\text{мм}^3$ или любое количество ниже нормального диапазона и связанное с инфекцией/сепсисом.

239. Композиция по любому из предшествующих параграфов, где одну дозу лурбинектедина вводят в цикле лечения, и пациент проходит, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23 или 24 цикла лечения.

240. Композиция по любому из предшествующих параграфов, где общий уровень ответа составляет, по меньшей мере 11% или, по меньшей мере 20% для пациентов с интервалом СТФИ <90 суток или где общий уровень ответа составляет, по меньшей мере 30% или, по меньшей мере 40% для пациентов с интервалом СТФИ >90 суток.

241. Композиция по любому из предшествующих параграфов, где продолжительность ответа составляет, по меньшей мере 2,5 месяца или, по меньшей мере 4,5 месяца для пациентов с интервалом СТФИ <90 суток или где продолжительность ответа составляет, по меньшей мере 3,5 месяца, 5 месяцев или 6 месяцев для пациентов с интервалом СТФИ >90 суток.

242. Композиция по любому из предшествующих параграфов, где пациент не получал терапию на основе платины по меньшей мере в течение 30 или по меньшей

мере в течение 60 или по меньшей мере в течение 90 суток до введения лурбинектедина.

243. Композиция по любому из предшествующих параграфов, где пациент перестал отвечать на терапию на основе платины до введения лурбинектедина.

244. Композиция по любому из предшествующих параграфов, где пациенту ранее проводили иммунотерапию.

245. Композиция по п. 244, где иммунотерапия представляет собой антитело к CTLA-4, антитело к PD-1 или антитело к PD-L1.

246. Композиция по п. 245, где иммунотерапия представляет собой атезолизумаб или ниволумаб.

247. Композиция по любому из пп. 244 - 246, где у пациента было прогрессирование после введения иммунотерапии.

248. Композиция по любому из предшествующих параграфов, где у пациента расчетный клиренс креатинина превышает 30 мл/мин и АСТ или АЛТ менее $3 \times \text{ВГН}$ или билирубин менее $1,5 \times \text{ВГН}$.

249. Композиция по любому из предшествующих параграфов, где лурбинектедин вводят пациенту как 1-часовую внутривенную инфузию до достижения общей C_{\max} в плазме от 80% до 125% примерно 107 мкг/л и AUC_{∞} от 80% до 125% примерно 551 мкг*ч/л.

250. Композиция для лечения рака эндометрия, МРЛ, саркомы мягких тканей, глиобластомы, аденокарциномы поджелудочной железы, мезотелиомы, колоректальной карциномы или рака яичников у пациента, нуждающегося в этом, при этом лечение включает:

введение пациенту лурбинектедина и ингибитора топоизомеразы, выбранного из SN-38 и иринотекана в первые сутки цикла лечения;

где лурбинектедин вводят в дозе от 1 до 2,5 мг/м² и

где ингибитор топоизомеразы вводят в дозе, эквивалентной 50 - 75 мг иринотекана/м².

251. Композиция по п. 250, где лурбинектедин вводят в дозе 2,0 мг/м², а иринотекан вводят в дозе 75 мг/м², посредством внутривенной инфузии в 1 сутки цикла лечения.

252. Композиция по п. 250 или 251, где последующую дозу иринотекана 75 мг/м² вводят на 8 сутки цикла лечения.

253. Композиция по любому из пп. 250 - 252, где цикл лечения составляет 21 сутки.

254. Композиция по любому из пп. 250 - 254, где лекарственное средство вводят в комбинации с Г-КСФ в ходе цикла лечения.

255. Композиция по любому из пп. 250 - 254, где при возникновении гематотоксичности у пациента после введения дозы в 1 сутки цикла пациенту не вводят следующую дозу иринотекана в ходе цикла лечения.

256. Композиция по любому из пп. 250 - 255, дополнительно включающая введение одного или более противорвотных средств в первые сутки цикла лечения.

257. Композиция по любому из пп. 250 - 256, где пациента лечат по поводу рака эндометрия, МРЛ, саркомы мягких тканей или глиобластомы.

258. Композиция для лечения мелкоклеточного рака легких (МРЛ) у пациента, нуждающегося в этом, включающего:

введение лурбинектедина в дозе от 2 до 3,2 мг/м² пациенту посредством внутривенной инфузии;

где перед началом цикла лечения пациенту вводят иммунотерапевтическое антитело для лечения МРЛ и

где продолжительность ответа составляет, по меньшей мере 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев или 6 месяцев или где общий уровень ответа составляет, по меньшей мере 40%.

259. Композиция по п. 258, где иммунотерапевтическое антитело представляет собой антитело к CTLA-4, антитело к PD-1 или антитело к PD-L1.

260. Композиция по п. 259, где иммунотерапевтическое антитело представляет собой атезолизумаб или ниволумаб.

261. Композиция по п. 260, где иммунотерапевтическое антитело вводят пациенту одновременно с химиотерапией.

262. Композиция по п. 261, где химиотерапия представляет собой карбоплатин или этопозид.

263. Композиция по п. 262, где иммуноонкогенное терапевтическое антитело представляет собой атезолизумаб, а химиотерапия представляет собой карбоплатин или этопозид.

264. Композиция по любому из пп. 258 - 263, где в цикле лечения вводят одну дозу лурбинектедина, а цикл лечения представляет собой 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25-дневный цикл.

265. Композиция по любому из пп. 258 - 264, где в цикле лечения вводят одну дозу лурбинектедина, и пациент проходит, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23 или 24 цикла лечения.

266. Композиция по любому из пп. 258 - 264, где общий уровень ответа составляет, по меньшей мере 40% или, по меньшей мере 50% или, по меньшей мере 60%.

267. Композиция по любому из пп. 258 - 264, где продолжительность ответа составляет, по меньшей мере 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев или 6 месяцев.

268. Композиция по любому из пп. 258 - 264, где пациент не получал иммуноонкогенного терапевтического антитела, по меньшей мере 30 или, по меньшей мере 60 или, по меньшей мере 90 до введения лурбинектедина.

269. Композиция по любому из пп. 258 - 264, где пациент перестал отвечать на иммуноонкогенное терапевтическое антитело до введения лурбинектедина.

270. Композиция по любому из пп. 258 - 269, где иммуноонкогенное терапевтическое антитело не вводят одновременно с лурбинектедином.

271. Композиция для лечения мелкоклеточного рака легких (МРЛ) у пациента, нуждающегося в этом, включающая введение пациенту лурбинектедина в дозе от 2 до 3,2 мг/м² посредством внутривенной инфузии каждые 3 недели, где лурбинектедин представлен в виде лиофилизированного состава, содержащего лурбинектедин, молочную кислоту и сахарозу, где соотношение лурбинектедин:молочная кислота:сахароза составляет от 1 моль:46 моль:455 моль и до 1 моль:50 моль:465 моль, где состав стабилен при 5 градусах С ± 3 градуса С в течение, по меньшей мере 24 месяцев или, по меньшей мере 36 месяцев или, по меньшей мере 48 месяцев или, по меньшей мере 60 месяцев, так что продукт разложения лурбинектедина в результате деацетилирования не превышает 0,8% масс./масс. от общей массы лурбинектедина.

272. Композиция для лечения мелкоклеточного рака легких (МРЛ) у пациента, нуждающегося в этом, включающего:

1) растворение расфасованной лиофилизированной композиции, содержащей 4 мг лурбинектедина, буфер на основе органической кислоты и дисахарид, в примерно 8

мл воды с получением раствора лурбинектедина, имеющего рН от примерно 3,5 до примерно 4,1,

и

2) введение каждые 3 недели примерно от 2 до 3,2 мг/м² лурбинектедина посредством внутривенной инфузии пациенту, у которого произошло прогрессирование МРЛ после терапии на основе платины, и

где лиофилизированная композиция содержит менее чем примерно 0,3% примеси D (масс./масс. в пересчете на лурбинектедин), когда композиция расфасована, и где при хранении при примерно 5 градусах С в течение 24 месяцев композиция содержит не более чем примерно 0,8% примеси D (масс./масс. в пересчете на лурбинектедин).

273. Способ, композиция или применение по любому из пп. 1-45, 54-72, 74-89, 100-101 и 120-272, 93-94 и 113-120, где пациент представляет собой взрослого пациента.

274. Способ, композиция или применение по любому из пп. 1-45, 54-72, 74-89, 100-101 и 120-273, где рак представляет собой метастатический МРЛ.

275. Способ, композиция или применение по любому из пп. 1-45, 54-72, 74-89, 100-101 и 120-274, где рак представляет собой метастатический МРЛ с прогрессированием заболевания после химиотерапии на основе платины.

276. Способ сокращения нежелательных явления, связанных с введением лурбинектедина для лечения рака у пациента, нуждающемуся в этом, включающий:

введение лурбинектедина в дозе 3,2 мг/м² пациенту посредством внутривенной инфузии;

определение, имеется ли у пациента нежелательное явление, выбранное из группы, состоящей из нейтропении, тромбоцитопении и гепатотоксичности; и

изменение дозы, если у пациента имеет место нейтропения, тромбоцитопения или гепатотоксичность,

где дозу лурбинектедина 3,2 мг/м² вводят каждые 21 сутки, когда изменение дозы не производят (т.е. обычная схема введения).

277. Способ по п. 276, где перед введением абсолютное количество нейтрофилов у пациента составляет, по меньшей мере 1500 клеток/мм³, и количество тромбоцитов составляет, по меньшей мере 100000/мм³.

278. Способ по любому из пп. 276-277, где дозу изменяют путем отсрочивания введения лурбинектедина по сравнению с нормальной схемой введения.

279. Способ по любому из пп. 276-278, где дозу изменяют путем уменьшения количества вводимого лурбинектедина по сравнению с нормальной схемой введения.

280. Способ по п. 279, где изменение дозы включает введение лурбинектедина в дозе 2,6 мг/м² каждые 21 сутки.

281. Способ по п. 279, где изменение дозы включает введение лурбинектедина в дозе 2,0 мг/м² каждые 21 сутки.

282. Способ по любому из пп. 276-277, где у пациента имеет место нейтропения 4 степени или фебрильная нейтропения любой степени; дозу изменяют путем приостановки лечения лурбинектедином до тех пор, пока нейтропения пациента не достигнет ≤ 1 степени, а когда нейтропения у пациента достигнет степени ≤ 1 , вводят лурбинектедин в дозе 2,6 мг/м² каждые 21 сутки.

283. Способ по любому из пп. 276-277, где при наличии у пациента изолированной нейтропении 4 степени (количество нейтрофилов менее 500 клеток/мм³); дозу изменяют путем приостановки лечения лурбинектедином до тех пор, пока нейтропения пациента не достигнет ≤ 1 степени, а когда нейтропения у пациента достигнет степени ≤ 1 , вводят лурбинектедин в дозе 3,2 мг/м² каждые 21 сутки в сочетании с профилактикой Г-КСФ.

284. Способ по любому из пп. 276-277, где при наличии у пациента тромбоцитопении 3 степени, сопровождающейся кровотечением, или тромбоцитопении 4 степени, дозу изменяют путем приостановки лечения лурбинектедином до тех пор, пока тромбоцитопения у пациента не достигнет, по меньшей мере 100000/м³, а когда тромбоцитопения у пациента достигнет, по меньшей мере 100000/м³, вводят лурбинектедин в дозе 2,6 мг/м² каждые 21 сутки.

285. Способ по любому из пп. 276-277, где у пациента имеет место гепатотоксичность 2 степени, дозу изменяют путем приостановки лечения лурбинектедином до тех пор, пока гепатотоксичность у пациента не достигнет ≤ 1 степени, а когда гепатотоксичность у пациента достигнет степени ≤ 1 , вводят лурбинектедин в дозе 3,2 мг/м² каждые 21 сутки.

286. Способ по любому из пп. 276-277, где у пациента имеет место гепатотоксичность ≥ 3 степени, дозу изменяют путем приостановки лечения лурбинектедином до тех пор, пока гепатотоксичность у пациента не достигнет ≤ 1

степени, а когда гепатотоксичность у пациента достигнет степени ≤ 1 , вводят лурбинектедин в дозе 2,6 мг/м² каждые 21 сутки.

287. Способ по любому из пп. 282-286, дополнительно включающий:

определение, имеется ли при измененной дозе у пациента нежелательное явление, выбранное из группы, состоящей из нейтропении, тромбоцитопении и гепатотоксичности; и

дополнительное изменение дозы, если у пациента имеет место нейтропения, тромбоцитопения или гепатотоксичность.

288. Способ по п. 287, где при наличии у пациента при измененной дозе нейтропении 4 степени или фебрильной нейтропении любой степени; дозу дополнительно изменяют путем приостановки лечения лурбинектедином до тех пор, пока нейтропения пациента не достигнет ≤ 1 степени, а когда нейтропения у пациента достигнет степени ≤ 1 , вводят лурбинектедин в дозе 2,0 мг/м² каждые 21 сутки.

289. Способ по п. 287, где при наличии у пациента при измененной дозе тромбоцитопении 3 степени, сопровождающейся кровотечением, или тромбоцитопении 4 степени, дозу дополнительно изменяют путем приостановки лечения лурбинектедином до тех пор, пока количество тромбоцитов у пациента не достигнет, по меньшей мере 100000/м³, а когда количество тромбоцитов у пациента достигнет, по меньшей мере 100000/м³, вводят лурбинектедин в дозе 2,0 мг/м² каждые 21 сутки.

290. Способ по п. 287, где при наличии у пациента при измененной дозе гепатотоксичности 2 степени, дозу дополнительно изменяют путем приостановки лечения лурбинектедином до тех пор, пока гепатотоксичность у пациента не достигнет ≤ 1 степени, а когда гепатотоксичность у пациента достигнет степени ≤ 1 , вводят лурбинектедин в дозе 3,2 мг/м² каждые 21 сутки.

291. Способ по п. 287, где при наличии у пациента при измененной дозе гепатотоксичности 3 степени, дозу дополнительно изменяют путем приостановки лечения лурбинектедином до тех пор, пока гепатотоксичность у пациента не достигнет ≤ 1 степени, а когда гепатотоксичность у пациента достигнет степени ≤ 1 , вводят лурбинектедин в дозе 2,0 мг/м² каждые 21 сутки.

292. Способ по любому из пп. 277-291, где введение полностью прекращают, когда приостановка лечения лурбинектедином превышает две недели.

292a. Способ по любому из пп. 282, 283 и 288, где при прекращении лечения лурбинектедином для достижения нейтропении степени ≤ 1 более чем на две недели введение полностью прекращают.

292a. Способ по любому из пп. 284 и 289, где при прекращении лечения лурбинектедином для достижения количества тромбоцитов, по меньшей мере $100000/\text{м}^3$ более чем на две недели введение полностью прекращают.

292a. Способ по любому из пп. 285, 286, 290 и 291, где при прекращении лечения лурбинектедином для достижения гепатотоксичности степени ≤ 1 более чем на две недели введение полностью прекращают.

293. Способ по любому из пп. 277-291, где введение полностью прекращают, если пациент не способен переносить дозу $2 \text{ мг}/\text{м}^2$.

294. Способ по любому из пп. 277-293, где рак представляет собой метастатический МРЛ с прогрессированием заболевания после химиотерапии на основе платины.

295. Способ безопасного введения лурбинектедина для лечения рака у пациента, нуждающемуся в этом, включающий:

установление, вводят ли пациенту ингибитор СУР3А; и

когда пациенту вводят умеренный или сильный ингибитор СУР3А, предупреждение о потенциальном лекарственном взаимодействии из-за комбинирования ингибитора СУР3А и лурбинектедина; и

когда невозможно избежать совместного введения умеренного ингибитора СУР3А и лурбинектедина, введение лурбинектедина в измененной дозе по сравнению с обычной схемой введения.

296. Способ по п. 295, в котором следует избегать совместного введения сильного или умеренного ингибитора СУР3А и лурбинектедина.

297. Способ по п. 295, где пациенту совместно вводят умеренный ингибитор СУР3А лурбинектедин при дозе лурбинектедина $2,6 \text{ мг}/\text{м}^2$ каждые 21 сутки.

298. Способ по п. 295, где пациенту совместно вводят умеренный ингибитор СУР3А лурбинектедин при дозе лурбинектедина $2,0 \text{ мг}/\text{м}^2$ каждые 21 сутки.

299. Лиофилизированная композиция, содержащая:

4 мг лурбинектедина, буфер на основе органической кислоты и дисахарид, и

где лиофилизированная композиция содержит менее чем примерно 0,8% примеси D (масс./масс. из расчета на лурбинектедин), когда композиция хранится при

примерно 25 градусах С и относительной влажности 60% в течение примерно 1, 2, 3, 6, 9 или 12 месяцев.

300. Лиофилизированная композиция по п. 299, где лиофилизированная композиция содержит менее чем примерно 0,5% примеси D (масс./масс. из расчета на лурбинектедин), когда композиция хранится при примерно 25 градусах С и относительной влажности 60% в течение примерно 1, 2, 3, 6, 9 или 12 месяцев.

301. Лиофилизированная композиция по п. 299, где лиофилизированная композиция содержит менее чем примерно 0,3% примеси D (масс./масс. из расчета на лурбинектедин), когда композиция хранится при примерно 25 градусах С и относительной влажности 60% в течение примерно 1, 2, 3, 6, 9 или 12 месяцев.

302. Лиофилизированная композиция по п. 299, где лиофилизированная композиция содержит менее чем примерно 0,1% примеси D (масс./масс. из расчета на лурбинектедин), когда композиция хранится при примерно 25 градусах С и относительной влажности 60% в течение примерно 1, 2, 3, 6, 9 или 12 месяцев.

303. Лиофилизированная композиция по любому из пп. 299-302, где органическая кислота выбрана из группы, состоящей из лимонной кислоты, янтарной кислоты, молочной кислоты и уксусной кислоты.

304. Лиофилизированная композиция по п. 303, где органическая кислота представляет собой молочную кислоту.

305. Лиофилизированная композиция по любому из пп. 299-304, где дисахарид выбран из группы, состоящей из сахарозы, трегалозы, лактозы и комбинации двух или всех трех дисахаридов.

306. Лиофилизированная композиция по любому из пп. 299-305, где органическая кислота представляет собой молочную кислоту, а дисахарид представляет собой сахарозу.

307. Лиофилизированная композиция по любому из пп. 299-306, где композиция содержит: 4 мг лурбинектедина; 22,1 мг молочной кислоты; 5,1 мг гидроксида натрия и 800 мг сахарозы или где лиофилизированная композиция содержит 800 мг сахарозы, 0,245 ммоль лактата и 0,128 ммоль натрия.

308. Лиофилизированная композиция по любому из пп. 299-306, где растворение лиофилизированной композиции в примерно 8 мл воды обеспечивает раствор лурбинектедина, имеющий рН от примерно 3,8 до примерно 4,1.

Угол [2-тета]	Относительная интенсивность [%]
6,2 ± 0,2 °	79 ± 6
7,6 ± 0,2 °	100 ± 3
9,0 ± 0,2 °	63 ± 3
10,9 ± 0,2 °	100 ± 3
14,9 ± 0,2 °	76 ± 3
15,3 ± 0,2 °	75 ± 3

318. Лурбинектедин по п. 312, дополнительно содержащий пики и относительные интенсивности:

Угол [2-тета]	Относительная интенсивность [%]	Угол [2-тета]	Относительная интенсивность [%]
6,2 ± 0,2 °	79 ± 6	14,9 ± 0,2 °	76 ± 3
7,6 ± 0,2 °	100 ± 3	15,3 ± 0,2 °	75 ± 3
9,0 ± 0,2 °	63 ± 3	19,2 ± 0,2 °	34 ± 3
10,9 ± 0,2 °	100 ± 3	26,5 ± 0,2 °	33 ± 3
12,4 ± 0,2 °	40 ± 3		

319. Лурбинектедин по п. 312, дополнительно содержащий пики и относительные интенсивности:

Угол [2-тета]	Относительная интенсивность [%]	Угол [2-тета]	Относительная интенсивность [%]
6,2 ± 0,2 °	79 ± 6	15,3 ± 0,2 °	75 ± 3
7,6 ± 0,2 °	100 ± 3	18,4 ± 0,2 °	29 ± 3
9,0 ± 0,2 °	63 ± 3	19,2 ± 0,2 °	34 ± 3
10,9 ± 0,2 °	100 ± 3	20,7 ± 0,2 °	32 ± 3
12,4 ± 0,2 °	40 ± 3	24,9 ± 0,2 °	26 ± 3
14,9 ± 0,2 °	76 ± 3	26,5 ± 0,2 °	33 ± 3

320. Лурбинектедин по любому из пп. 312-319, демонстрирующий по существу такую же картину порошковой рентгеновской дифракции, как и любая из картин порошковой рентгеновской дифракции, показанных на Фиг. 2а или 2б.

321. Лурбинектедин по любому из пп. 312-319, дополнительно характеризующийся ИК спектром, содержащим пики при длинах волн (см^{-1}) 2928, 1755, 1626, 1485, 1456, 1370, 1197, 1150, 1088, 1003, 959, 916 и 587.

322. Лурбинектедин по любому из пп. 312-319, дополнительно характеризующийся по данным TG-FTIR разложением при температуре выше 150°C ; и/или характеризующийся по данным TG-FTIR изменением массы при температуре до 150°C вследствие потери воды; и/или характеризующийся по данным TG-FTIR изменением массы при температуре до 150°C вследствие потери менее чем примерно 5%, менее чем примерно 4%, или менее чем примерно 3% воды; и/или характеризующийся результатами TG-FTIR, указывающим на потерю воды, предпочтительно около 2-3% воды, более предпочтительно 2,6% воды.

323. Лурбинектедин по любому из пп. 312 - 322, дополнительно характеризующийся результатами DSC, где разложение начинается при температуре свыше 130°C .

324. Лурбинектедин по любому из п. 312 или п. 323, дополнительно характеризующийся средней плотностью заряда не более 30 нКл/г, не более чем примерно 20 нКл/г, не более чем примерно 10 нКл/г, не более чем примерно 6 нКл/г, не более чем примерно 5 нКл/г, примерно 5 ± 2 нКл/г, примерно 4 ± 2 нКл/г, примерно 4-5 нКл/г, примерно 5 нКл/г или примерно 4 нКл/г.

325. Лурбинектедин по любому из п. 312 или п. 324, дополнительно характеризующийся дисперсией плотности заряда менее чем 4,8 нКл/г или от примерно 0,7 нКл/г до менее чем 4,8 нКл/г или $2,4 \pm 2$ нКл/г.

326. Лурбинектедин по любому из пп. 312 - 325, характеризующийся содержанием воды, превышающим 1,6% масс./масс. или 1,7 - 5% масс./масс.

327. Лурбинектедин по любому из пп. 312 - 326, дополнительно характеризующийся остаточным содержанием растворителей, не превышающим 1%, 0,5%, 0,1% или по существу не детектируемым.

328. Частично кристаллический лурбинектедин.

329. Частично кристаллический лурбинектедин по п. 328, где частично кристаллический лурбинектедин содержит Форму В лурбинектедина, как указано в любом из пп. 312 - 327.

330. Частично кристаллический лурбинектедин по п. 328 или 329; содержащий, по меньшей мере детектируемое количество кристаллического

лурбинектедина, до 1% масс./масс. кристаллического лурбинектедина, до 5% масс./масс. кристаллического лурбинектедина, до 10% масс./масс. кристаллического лурбинектедина, до 20% масс./масс. кристаллического лурбинектедина, до 30% масс./масс. кристаллического лурбинектедина, до 40% масс./масс. кристаллического лурбинектедина, до 50% масс./масс. кристаллического лурбинектедина, до 60% масс./масс. кристаллического лурбинектедина, до 70% масс./масс. кристаллического лурбинектедина, до 80% масс./масс. кристаллического лурбинектедина, до 90% масс./масс. кристаллического лурбинектедина, до 95% масс./масс. кристаллического лурбинектедина, до 98% масс./масс. кристаллического лурбинектедина или по существу чистый кристаллический лурбинектедин.

331. Частично кристаллический лурбинектедин по любому из пп. 328 - 330, содержащий, по меньшей мере детектируемое количество **Формы В**, до 1% масс./масс. **Формы В**, до 5% масс./масс. **Формы В**, до 10% масс./масс. **Формы В**, до 20% масс./масс. **Формы В**, до 30% масс./масс. **Формы В**, до 40% масс./масс. **Формы В**, до 50% масс./масс. **Формы В**, до 60% масс./масс. **Формы В**, до 70% масс./масс. **Формы В**, до 80% масс./масс. **Формы В**, до 90% масс./масс. **Формы В**, до 95% масс./масс. **Формы В**, до 98% масс./масс. **Формы В** или по существу чистую **Форму В**.

332. Частично кристаллический лурбинектедин по любому из пп. 328 - 331, содержащий, по меньшей мере детектируемое количество аморфного лурбинектедина, до 1% масс./масс. аморфного лурбинектедина, до 5% масс./масс. аморфного лурбинектедина, до 10% масс./масс. аморфного лурбинектедина, до 20% масс./масс. аморфного лурбинектедина, до 30% масс./масс. аморфного лурбинектедина, до 40% масс./масс. аморфного лурбинектедина, до 50% масс./масс. аморфного лурбинектедина, до 60% масс./масс. аморфного лурбинектедина, до 70% масс./масс. аморфного лурбинектедина, до 80% масс./масс. аморфного лурбинектедина, до 90% масс./масс. аморфного лурбинектедина, до 95% масс./масс. аморфного лурбинектедина, до 98% масс./масс. аморфного лурбинектедина.

333. Фармацевтическая композиция или фармацевтическое промежуточное соединение, содержащее частично кристаллический лурбинектедин по любому из пп. 328 - 332.

334. Фармацевтические композиции, полученные способом, включающим частично кристаллический лурбинектедин по любому из пп. 328 - 332.

335. Композиция по п. 333 или п. 334, где композиция имеет общее содержание воды не более чем 3% и/или остаточные растворители не более чем 1%, 0,5%, 0,1% или по существу не определяющиеся; и/или примеси, суммарно не превышающие 1,9%, 1,8%, 1,7%, 1,6%, 1,5%, 1,4% или 1,3%; и/или не более 0,8% примеси D; и/или не более 0,3% любой неустановленной примеси; и/или общее содержание родственных соединений не более 2,0% и любых неустановленных веществ (максимально) не более 0,7%.

336. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 333 - 335, где лиофилизированная композиция представляет собой лиофилизированную композицию.

337. Способ получения Формы В лурбинектедина по любому из пп. 312 - 327, включающий стадии:

а) получение водного раствора кислоты, содержащего лурбинектедин или его протонированную форму; и

б) подщелачивание полученного водного раствора кислоты основанием или буфером для осаждения Формы В лурбинектедина.

338. Способ по п. 337, где водный раствор кислоты, содержащий лурбинектедин, получают путем растворения любой формы лурбинектедина в подкисленной воде.

339. Способ по п. 337, где подкисленный водный раствор представляет собой водный раствор HCl, предпочтительно 0,1 M.

340. Способ по любому из пп. 337 - 339, где полученный водный раствор кислоты подщелачивают буфером.

341. Способ по п. 340, где буфер представляет собой NH_4Cl / NH_4OH .

342. Способ по любому из пп. 337 - 341, дополнительно включающий стадию отмывания между стадиями а) и б), где водный раствор кислоты промывают один или более раз фармацевтически приемлемым, не смешивающимся с водой полярным растворителем и один или более раз фармацевтически приемлемым, не смешивающимся с водой, неполярным растворителем, предпочтительно C5-C7 алканом.

343. Способ по п. 342, где водный раствор кислоты промывают один или более раз фармацевтически приемлемым, не смешивающимся с водой полярным растворителем и один или более раз фармацевтически приемлемым, не

смешивающимся с водой, неполярным растворителем, предпочтительно C5-C7 алканом.

344. Способ по любому из пп. 337 - 343, где Форму В лурбинектедина собирают путем фильтрации.

345. Способ по любому из пп. 337 - 344, где Форму В лурбинектедина высушивают под вакуумом.

346. Способ по любому из пп. 337 - 345, где Форму В лурбинектедина превращают в другую физическую форму.

347. Способ по п. 346, где другая физическая форма является аморфной.

348. Фармацевтическая композиция, содержащая лурбинектедин по любому из пп. 312 - 327 и фармацевтически приемлемый носитель.

349. Фармацевтическая композиция, содержащая лурбинектедин и фармацевтически приемлемый носитель, где указанная фармацевтическая композиция изготовлена с применением лурбинектедина по любому из пп. 312 - 327.

350. Фармацевтическая композиция по п. 348 или 349, где фармацевтическая композиция содержит лурбинектедин и дисахарид.

351. Способ изготовления композиции лурбинектедина, включающий применение лурбинектедина по любому из пп. 312 - 327 или частично кристаллического лурбинектедина по любому из пп. 328 - 332, предпочтительно в качестве исходного материала.

352. Способ по п. 351, где способ включает предварительное растворение лурбинектедина в органической кислоте.

353. Способ по п. 352, где органическая кислота имеет рН менее 4, предпочтительно менее 3,5, более предпочтительно менее 3 или примерно 3.

354. Способ по п. 352 или 353, где органическая кислота имеет молярность примерно от 0,1 М до 0,5 М, предпочтительно от 0,2 М до 0,4 М, более предпочтительно около 0,3 М или 0,31 М.

355. Способ по любому из пп. 352 - 354, где органическая кислота имеет молярность примерно от 0,1 М до 0,5 М, предпочтительно от 0,2 М до 0,4 М, более предпочтительно около 0,3 М или 0,31 М.

356. Композиция по любому из пп. 352 - 354, где стадия предварительного растворения составляет, по меньшей мере 30 минут, по меньшей мере 60 минут или, по

меньшей мере 90 минут, от 30 до 90 минут, от 60 до 90 минут, от 60 до 70 минут или примерно 60 минут.

357. Способ по любому из пп. 352 - 356, где для достижения целевой концентрации раствор разводят водой для инъекций (WFI); где целевая концентрация, возможно, составляет 8,3 мг/мл в 0,1 М.

358. Способ по любому из пп. 352 - 357, где органическая кислота представляет собой карбоновую кислоту, такую как янтарная кислота, лимонная кислота, уксусная кислота или молочная кислота, предпочтительно, молочная кислота.

359. Способ по любому из пп. 352 - 357, где для получения буферного раствора готовят раствор, содержащий органический буфер и наполнитель (например, дисахарид).

360. Способ по п. 359, где буферный раствор имеет рН примерно 5,6 или менее, предпочтительно от примерно 4 до примерно 5,6 или от примерно до примерно 5,6.

361. Способ по п. 359 или 360, где буфер составлен на основе органической кислоты, предпочтительно, органической карбоновой кислоты, такой как буфер на основе органической карбоновой кислоты, такой как буфер на основе молочной кислоты, буфер на основе масляной кислоты, буфер на основе пропионовой кислоты, буфер на основе уксусной кислоты, буфер на основе янтарной кислоты, буфер на основе лимонной кислоты, буфер на основе аскорбиновой кислоты, буфер на основе винной кислоты, буфер на основе яблочной кислоты, буфер на основе малеиновой кислоты, буфер на основе фумаровой кислоты, буфер на основе глутаминовой кислоты, буфер на основе аспарагиновой кислоты, буфер на основе глюконовой кислоты и буфер на основе α -кетоглутаровой кислоты.

362. Способ по любому из пп. 359 - 361, где наполнитель представляет собой дисахарид, предпочтительно, сахарозу.

363. Способ по любому из пп. 352 - 362, где раствор растворенного лурбинектедина по любому из пп. 352 - 358 смешивают с буферным раствором по любому из пп. 359 - 362 с получением итогового нефасованного раствора.

364. Способ по п. 363, где итоговый нефасованный раствор доводят WFI для достижения итоговой целевой массы.

365. Способ по любому из пп. 352 - 364, где итоговая целевая композиция содержит 0,5 мг/мл лурбинектедина в натрий-лактатном буфере pH=4 + 10% (мас./об.) с сахарозой.

366. Способ по любому из пп. 352 - 365, где нефасованный раствор по любому из пп. 352 - 365 по любому из пп. 363 - 365 подвергают стерилизации фильтрованием до заполнения флаконов.

367. Способ по любому из пп. 351 - 366, где композицию подвергают лиофилизации с получением лиофилизированного состава.

368. Способ по п. 367, где лиофилизированная композиция мечена для применения.

369. Способ по п. 367 или 368, где лиофилизированная композиция восстановлена для применения.

370. Способ по п. 369, где композиция восстановлена в 8 мл воды с получением раствора, имеющего pH от 3,5 до 4,5; и концентрацию лурбинектедина 0,5 мг/мл.

371. Способ по п. 369 или 370, где восстановленный раствор разводят с получением раствора для инфузий; возможно с 0,9% раствором хлорида натрия или 5% раствором декстрозы; дополнительно возможно, где восстановленный раствор разводят, по меньшей мере 100 мл или, по меньшей мере 250 мл для приготовления раствора лурбинектедина для инфузий.

372. Раствор лурбинектедина для инфузий, полученный способом по любому из пп. 351 - 371.

373. Восстановленный раствор, полученный способом по любому из пп. 351 - 370.

374. Лиофилизированная композиция, полученная способом по любому из пп. 351 - 368.

375. Нефасованная композиция, полученная способом по любому из пп. 351 - 366.

376. Лурбинектедин по любому из пп. 312 - 327 или частично кристаллический лурбинектедин по любому из пп. 328 - 332 для применения в качестве лекарственного средства.

377. Лурбинектедин по любому из пп. 312 - 327 или частично кристаллический лурбинектедин по любому из пп. 328 - 332 для применения в изготовлении лекарственного средства.

378. Лурбинектедин по любому из пп. 312 - 327 или частично кристаллический лурбинектедин по любому из пп. 328 - 332 для применения в изготовлении лекарственного средства для лечения рака.

379. Способ лечения индивидуума, пораженного раком, включающий введение указанному пораженному индивидууму терапевтически эффективного количества лурбинектедина по любому из пп. 312 - 327 или частично кристаллического лурбинектедина по любому из пп. 328 - 332.

380. Способ лечения индивидуума, пораженного раком, включающий введение указанному пораженному индивидууму терапевтически эффективного количества композиции лурбинектедина, изготовленной с применением лурбинектедина по любому из пп. 312 - 327 или частично кристаллического лурбинектедина по любому из пп. 328 - 332.

381. Композиция, способ, применение по любому из пп. 1 - 380, где упоминание восстановления 4 мг лурбинектедина в 8 мл до концентрации 0,5 мг/мл представляет собой упоминание расчетной концентрации 0,47 мг/мл в 8,55 мл.

382. Лурбинектедин по существу описанный здесь с отсылкой к Примерам, за исключением приведенных для сравнения Примеров.

383. Композиции лурбинектедина по существу описанные здесь с отсылкой к Примерам, за исключением приведенных для сравнения Примеров.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лурбинектедин для применения в лечении мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), где указанное лечение включает:

(1) введение профилактической дозы кортикостероида и антагониста серотонина, эффективной для снижения тошноты, связанной с введением лурбинектедина пациенту, в сутки введения и перед введением пациенту лурбинектедина; и

(2) введение пациенту лурбинектедина в дозе от 2 до 3,2 мг/м² посредством внутривенной инфузии;

где кортикостероид представляет собой дексаметазон, вводимый внутривенно в дозе 8 мг дексаметазона, или в дозе кортикостероида, эквивалентной 8 мг дексаметазона, вводимого внутривенно.

2. Лурбинектедин для применения в лечении мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), включая метастатический МРЛ, где указанное лечение включает:

(1) введение пациенту первой дозы лурбинектедина 3,2 мг/м² посредством внутривенной инфузии, если пациент имеет абсолютное количество нейтрофилов по меньшей мере 1500 клеток/мм³ и количество тромбоцитов по меньшей мере 100000/мм³; и

(2) выявление нежелательной реакции у пациента после указанного введения, где нежелательная реакция представляет собой гепатотоксичность 2 степени или иную нежелательную реакцию, гепатотоксичность не ниже 3 степени (тяжелую) или иную нежелательную реакцию, тромбоцитопению 4 степени (количество тромбоцитов менее 25000 клеток/мм³), тромбоцитопению 3 степени (количество тромбоцитов менее 50000 клеток/мм³), сопровождающуюся кровотечением, нейтропению 4 степени (количество нейтрофилов менее 500 клеток/мм³) или фебрильную нейтропению любой степени (количество нейтрофилов ниже нижней границы нормы (НГН));

(3) после выявления нежелательной реакции и в более позднюю из двух дат: через 21 сутки после первой дозы или после того, как количество нейтрофилов у пациента превысит 1500 клеток/мм³; количество тромбоцитов превысит примерно 100000/мм³ и возможно уровни гемоглобина превысят примерно 9 г/дл, и гепатотоксичность или иная нежелательная реакция достигнет 1 степени или ниже:

(i) если выявленная нежелательная реакция представляет собой изолированную нейтропению 4 степени (количество нейтрофилов менее 500 клеток/мм³), введение

пациенту дозы лурбинектедина, равной первой дозе, каждые три недели с профилактикой Г-КСФ (гранулоцитарным колониестимулирующим фактором);

(ii) если выявленная нежелательная реакция представляет собой гепатотоксичность 2 степени или иную нежелательную реакцию, введение пациенту дозы лурбинектедина, равной первой дозе, каждые три недели; или

(iii) если выявленная нежелательная реакция представляет собой гепатотоксичность не ниже 3 степени (тяжелую) или иную нежелательную реакцию, тромбоцитопению 4 степени (количество тромбоцитов менее 25000 клеток/мм³), тромбоцитопению 3 степени (количество тромбоцитов менее 50000 клеток/мм³), сопровождающуюся кровотечением, или фебрильную нейтропению любой степени, введение пациенту каждые 3 недели дозы лурбинектедина, уменьшенной по сравнению с первой дозой.

3. Способ хранения лиофилизированной композиции лурбинектедина, включающий:

хранение лиофилизированной композиции, содержащей 4 мг лурбинектедина, буфер, полученный из органической карбоновой кислоты, и дисахарид, при температуре 5°C ± 3°C в течение по меньшей мере 48 месяцев,

где лиофилизированная композиция приготовлена таким образом, что при восстановлении в 8 мл воды получают раствор, имеющий рН от 3,5 до 4,5, и

где по меньшей мере через 24 месяца хранения количество примеси D, присутствующей в композиции, не превышает 0,8% масс./масс. от общей массы лурбинектедина.

4. Лурбинектедин и ингибитор топоизомеразы, выбранный из SN-38 и иринотекана, для применения в лечении солидной опухоли, рака эндометрия, МРЛ, саркомы мягких тканей, глиобластомы, аденокарциномы поджелудочной железы, мезотелиомы, колоректальной карциномы или эпителиального рака яичников у пациента, нуждающегося в этом, где указанное лечение включает:

введение пациенту лурбинектедина и ингибитора топоизомеразы, выбранного из SN-38 и иринотекана, в первые сутки цикла лечения;

где лурбинектедин вводят в дозе от 1 до 2,5 мг/м², и

где ингибитор топоизомеразы вводят в дозе, эквивалентной 50-75 мг иринотекана/м².

5. Применение по п. 4, где дозу ингибитора топоизомеразы, эквивалентную 50-75 мг иринотекана/м², вводят на 8 сутки цикла лечения.

6. Применение по п. 4 или п. 5, где цикл лечения представляет собой 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25-суточный цикл.

7. Применение по любому из пп. 4-6, где лурбинектедин вводят в дозе от 2 мг/м².

8. Применение по любому из пп. 4-7, где ингибитор топоизомеразы представляет собой иринотекан, и его вводят в дозе 75 мг/м².

9. Применение по любому из пп. 4-8, где цикл лечения составляет 21 сутки.

10. Применение по любому из пп. 4-9, где солидная опухоль представляет собой МРЛ, карциному эндометрия, саркому мягких тканей или глиобластому.

11. Применение по любому из пп. 4-10, где пациенту вводят Г-КСФ для купирования миелосупрессивных эффектов указанного лечения.

12. Применение по любому из пп. 4-11, где в случае развития у пациента гематотоксичности после введения в 1 сутки, пропускают введение дозы иринотекана на 8 сутки цикла лечения.

13. Фармацевтическая композиция, полученная посредством:

лиофилизации водного маточного раствора, содержащего лурбинектедин, органическую карбоновую кислоту, гидроксид натрия и сахарозу, с получением лиофилизированного порошка,

где концентрация лурбинектедина в водном маточном растворе составляет 0,5 мг/мл, где соотношение лурбинектедина к сахарозе составляет 1 моль лурбинектедина на 455-465 моль сахарозы, и где лиофилизированный порошок приготовлен таким образом, что при восстановлении в 8 мл воды получают раствор, имеющий рН от 3,5 до 4,1; и

хранения лиофилизированного порошка при 5°C ± 3°C в течение 30-60 месяцев для получения фармацевтической композиции,

где после хранения количество примеси D, присутствующей в композиции, не превышает 0,8% масс./масс. от общей массы лурбинектедина.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая:

лиофилизированную композицию, содержащую 4 мг лурбинектедина, буфер, полученный из органической кислоты, и дисахарид,

где лурбинектедин и дисахарид присутствуют в соотношении 1 моль лурбинектедина на 455-465 моль дисахариды,

где лиофилизированная композиция приготовлена таким образом, что при восстановлении в 8 мл воды получают раствор, имеющий рН от 3,5 до 4,5; и

где лиофилизированная композиция дополнительно содержит продукт разложения, образующийся в результате деацетилирования лурбинектедина, в количестве, не превышающем 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5% или 0,4% масс./масс. от общей массы лурбинектедина.

15. Способ уменьшения разложения лурбинектедина в лиофилизированном составе, содержащем лурбинектедин, включающий добавление лактатного буфера к маточному раствору, из которого готовят лиофилизированный состав, где итоговое соотношение лурбинектедина к лактатному буферу составляет от 1 моль:44 моль до 1 моль:54 моль, где продукт разложения лурбинектедина в результате деацетилирования не превышает 0,8% масс./масс. от общей массы лурбинектедина при хранении при 5 градусах С \pm 3 градуса С в течение по меньшей мере 24 месяцев, или по меньшей мере 36 месяцев, или по меньшей мере 48 месяцев, или по меньшей мере 60 месяцев.

16. Лурбинектедин для применения в лечении мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), где указанное лечение включает введение пациенту лурбинектедина в дозе от 2 до 3,2 мг/м² посредством внутривенной инфузии каждые 3 недели, где лурбинектедин представлен в виде лиофилизированного состава, содержащего лурбинектедин, молочную кислоту и сахарозу, где соотношение лурбинектедин:молочная кислота:сахароза составляет от 1 моль:46 моль:455 моль до 1 моль:50 моль:465 моль, где состав является стабильным при 5 градусах С \pm 3 градуса С в течение по меньшей мере 24 месяцев, или по меньшей мере 36 месяцев, или по меньшей мере 48 месяцев, или по меньшей мере 60 месяцев, так что продукт разложения лурбинектедина в результате деацетилирования не превышает 0,8% масс./масс. от общей массы лурбинектедина.

17. Фасованная лиофилизированная композиция, содержащая:

4 мг лурбинектедина, буфер, полученный из органической кислоты, и дисахарид, расфасованные во флакон,

где растворение лиофилизированной композиции в примерно 8 мл воды обеспечивает раствор лурбинектедина, имеющий рН от примерно 3,5 до примерно 4,1, и

где лиофилизированная композиция содержит менее чем примерно 0,3% примеси D (масс./масс. в пересчете на лурбинектедин), когда композиция расфасована,

и где при хранении при примерно 5 градусах С в течение 24 месяцев, или примерно 36 месяцев, или примерно 48 месяцев композиция содержит не более чем примерно 0,8% примеси D (масс./масс. в пересчете на лурбинектедин).

18. Фасованная лиофилизированная композиция, содержащая:

4 мг лурбинектедина, буфер, полученный из органической кислоты, и дисахарид, расфасованные во флакон,

где растворение лиофилизированной композиции в примерно 8 мл воды обеспечивает раствор лурбинектедина, имеющий рН от примерно 3,8 до примерно 4,1, и

где лиофилизированная композиция содержит менее чем примерно 0,3% примеси D (масс./масс. в пересчете на лурбинектедин), когда композиция расфасована, и где композиция содержит по существу такое же количество примеси D (масс./масс. в пересчете на лурбинектедин) после хранения расфасованной композиции при примерно 25 градусах С и относительной влажности примерно 60% в течение примерно до 1, 2, 3, 6, 9 или 12 месяцев.

19. Композиция по п. 17 или п. 18, которая получена способом, включающим:

(а) обеспечение раствора лурбинектедина и органической кислоты;

(б) обеспечение раствора основания, органической кислоты и дисахарида;

(в) объединение растворов со стадии (а) и стадии (б);

(г) доведение рН раствора со стадии (в) до примерно 3,8 - 4,1; и

(д) лиофилизирование раствора со стадии (г) с получением лиофилизированной композиции.

20. Лурбинектедин для применения в лечении мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), где указанное лечение включает:

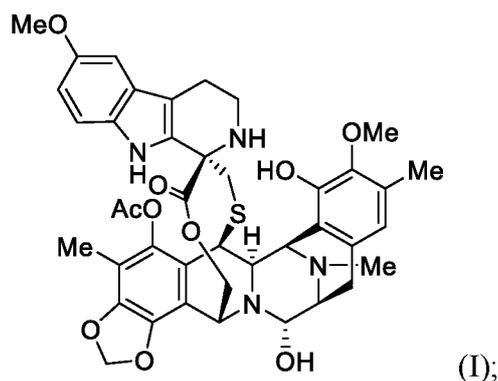
1) растворение расфасованной лиофилизированной композиции, содержащей 4 мг лурбинектедина, буфер, полученный из органической кислоты, и дисахарид, в примерно 8 мл воды с получением раствора лурбинектедина, имеющего рН от примерно 3,5 до примерно 4,1,

и

2) введение каждые 3 недели примерно от 2 до 3,2 мг/м² лурбинектедина посредством внутривенной инфузии пациенту, у которого имеет место прогрессирование МРЛ после предшествующей платиносодержащей терапии, и

где лиофилизированная композиция содержит менее чем примерно 0,3% примеси D (масс./масс. в пересчете на лурбинектедин) при расфасовывании, и где при хранении при примерно 5 градусах С в течение примерно 24 месяцев композиция содержит не более чем примерно 0,8% примеси D (масс./масс. в пересчете на лурбинектедин).

21. Форма В лурбинектедина формулы (I):



демонстрирующая картину порошковой рентгеновской дифракции, содержащую четыре или более пиков при углах 2 тета, выбранных из группы, состоящей из $6,2 \pm 0,2^\circ$, $7,6 \pm 0,2^\circ$, $9,0 \pm 0,2^\circ$, $10,9 \pm 0,2^\circ$, $14,9 \pm 0,2^\circ$ и $15,3 \pm 0,2^\circ$.

22. Лурбинектедин по п. 21, где картина порошковой рентгеновской дифракции содержит пять или более пиков при углах 2 тета, выбранных из группы, состоящей из $6,2 \pm 0,2^\circ$, $7,6 \pm 0,2^\circ$, $9,0 \pm 0,2^\circ$, $10,9 \pm 0,2^\circ$, $14,9 \pm 0,2^\circ$ и $15,3 \pm 0,2^\circ$; и/или

где картина порошковой рентгеновской дифракции содержит пики при углах 2 тета $6,2 \pm 0,2^\circ$, $7,6 \pm 0,2^\circ$, $9,0 \pm 0,2^\circ$, $10,9 \pm 0,2^\circ$, $14,9 \pm 0,2^\circ$ и $15,3 \pm 0,2^\circ$; и/или

где картина порошковой рентгеновской дифракции дополнительно содержит пики при углах 2 тета $12,4 \pm 0,2^\circ$, $19,2 \pm 0,2^\circ$ и $26,5 \pm 0,2^\circ$; и/или

где картина порошковой рентгеновской дифракции дополнительно содержит пики при углах 2 тета $18,4 \pm 0,2^\circ$, $20,7 \pm 0,2^\circ$ и $24,9 \pm 0,2^\circ$; и/или

где картина порошковой рентгеновской дифракции дополнительно содержит пики и относительные интенсивности:

Угол [2-тета]	Относительная интенсивность [%]
$6,2 \pm 0,2^\circ$	79 ± 6
$7,6 \pm 0,2^\circ$	100 ± 3
$9,0 \pm 0,2^\circ$	63 ± 3
$10,9 \pm 0,2^\circ$	100 ± 3
$14,9 \pm 0,2^\circ$	76 ± 3
$15,3 \pm 0,2^\circ$	75 ± 3

и/или

где картина порошковой рентгеновской дифракции дополнительно содержит пики и относительные интенсивности:

Угол [2-тета]	Относительная интенсивность [%]	Угол [2-тета]	Относительная интенсивность [%]
$6,2 \pm 0,2^\circ$	79 ± 6	$14,9 \pm 0,2^\circ$	76 ± 3
$7,6 \pm 0,2^\circ$	100 ± 3	$15,3 \pm 0,2^\circ$	75 ± 3
$9,0 \pm 0,2^\circ$	63 ± 3	$19,2 \pm 0,2^\circ$	34 ± 3
$10,9 \pm 0,2^\circ$	100 ± 3	$26,5 \pm 0,2^\circ$	33 ± 3
$12,4 \pm 0,2^\circ$	40 ± 3		

и/или

где картина порошковой рентгеновской дифракции дополнительно содержит пики и относительные интенсивности:

Угол [2-тета]	Относительная интенсивность [%]	Угол [2-тета]	Относительная интенсивность [%]
$6,2 \pm 0,2^\circ$	79 ± 6	$15,3 \pm 0,2^\circ$	75 ± 3
$7,6 \pm 0,2^\circ$	100 ± 3	$18,4 \pm 0,2^\circ$	29 ± 3
$9,0 \pm 0,2^\circ$	63 ± 3	$19,2 \pm 0,2^\circ$	34 ± 3
$10,9 \pm 0,2^\circ$	100 ± 3	$20,7 \pm 0,2^\circ$	32 ± 3
$12,4 \pm 0,2^\circ$	40 ± 3	$24,9 \pm 0,2^\circ$	26 ± 3
$14,9 \pm 0,2^\circ$	76 ± 3	$26,5 \pm 0,2^\circ$	33 ± 3

и/или

где картина порошковой рентгеновской дифракции по существу такая же, как и любая из картин порошковой рентгеновской дифракции, показанных на Фиг. 2а или 2б;

и/или

дополнительно характеризующийся инфракрасным (ИК) спектром, содержащим пики на длинах волн (см^{-1}) 2928, 1755, 1626, 1485, 1456, 1370, 1197, 1150, 1088, 1003, 959, 916 и 587; и/или

дополнительно характеризующийся по данным TG-FTIR (термогравиметрии и ИК-спектроскопии) разложением при температуре выше 150°C ; и/или характеризующийся по данным TG-FTIR изменением массы при температуре до 150°C вследствие потери воды; и/или характеризующийся по данным TG-FTIR изменением массы при температуре до 150°C вследствие потери менее чем примерно 5%, менее чем примерно 4%, или менее чем примерно 3% воды; и/или характеризующийся результатами TG-FTIR, указывающими на потерю воды, предпочтительно примерно 2-3% воды, более предпочтительно 2,6% воды; и/или

дополнительно характеризующийся результатами DSC (дифференциальной сканирующей калориметрии), где разложение начинается при температуре выше 130°C .

23. Лурбинектедин по п. 21 или п. 22, дополнительно характеризующийся средней плотностью заряда не более чем примерно 30 нКл/г, не более чем примерно 20 нКл/г, не более чем примерно 10 нКл/г, не более чем примерно 6 нКл/г, не более чем примерно 5 нКл/г, примерно 5 ± 2 нКл/г, примерно 4 ± 2 нКл/г, примерно 4-5 нКл/г, примерно 5 нКл/г или примерно 4 нКл/г; и/или

дополнительно характеризующийся дисперсией плотности заряда менее чем 4,8 нКл/г, или от примерно 0,7 нКл/г до менее чем 4,8 нКл/г, или $2,4 \pm 2$ нКл/г.

24. Частично кристаллический лурбинектедин; в том числе где указанный частично кристаллический лурбинектедин содержит по меньшей мере детектируемое количество кристаллического лурбинектедина, до 1% масс./масс. кристаллического лурбинектедина, до 5% масс./масс. кристаллического лурбинектедина, до 10% масс./масс. кристаллического лурбинектедина, до 20% масс./масс. кристаллического лурбинектедина, до 30% масс./масс. кристаллического лурбинектедина, до 40% масс./масс. кристаллического лурбинектедина, до 50% масс./масс. кристаллического лурбинектедина, до 60% масс./масс. кристаллического лурбинектедина, до 70% масс./масс. кристаллического лурбинектедина, до 80% масс./масс. кристаллического лурбинектедина, до 90% масс./масс. кристаллического лурбинектедина, до 95% масс./масс. кристаллического лурбинектедина, до 98% масс./масс. кристаллического лурбинектедина, или по существу чистый кристаллический лурбинектедин;

возможно, где указанный частично кристаллический лурбинектедин содержит Форму В лурбинектедина, определенную в любом из пп. 21-23, где указанная Форма В может присутствовать в виде по меньшей мере детектируемого количества Формы В, до 1% масс./масс. Формы В, до 5% масс./масс. Формы В, до 10% масс./масс. Формы В, до 20% масс./масс. Формы В, до 30% масс./масс. Формы В, до 40% масс./масс. Формы В, до 50% масс./масс. Формы В, до 60% масс./масс. Формы В, до 70% масс./масс. Формы В, до 80% масс./масс. Формы В, до 90% масс./масс. Формы В, до 95% масс./масс. Формы В, до 98% масс./масс. Формы В или по существу чистой Формы В.

25. Фармацевтическая композиция, полученная способом, включающим частично кристаллический лурбинектедин по п. 24, где фармацевтическая композиция возможно представляет собой лиофилизированную композицию.

26. Композиция по п. 25, которая имеет общее содержание воды, не превышающее 3%, и/или остаточные растворители, не превышающие 1%, 0,5%, 0,1% или по существу не определяющиеся; и/или примеси, суммарно не превышающие 1,9%, 1,8%, 1,7%, 1,6%, 1,5%, 1,4% или 1,3%; и/или примесь D, не превышающую 0,8%; и/или любую неустановленную примесь, не превышающую 0,3%; и/или общее содержание родственных соединений, не превышающее 2,0%, и любые неустановленные вещества (преобладающие), не превышающие 0,7%.

27. Способ получения Формы В лурбинектедина по любому из пп. 21 - 23, включающий стадии:

а) получения кислого водного раствора, содержащего лурбинектедин или его протонированную форму; и

б) подщелачивание полученного кислого водного раствора основанием или буфером для осаждения Формы В лурбинектедина.

28. Способ изготовления композиции лурбинектедина, в котором используют лурбинектедин по любому из пп. 21 - 23 или частично кристаллический лурбинектедин по п. 24, предпочтительно в качестве исходного вещества.

29. Способ по п. 28, включающий предварительное растворение лурбинектедина в органической кислоте, где органическая кислота имеет рН менее 4, предпочтительно менее 3,5, более предпочтительно менее 3 или примерно 3; и

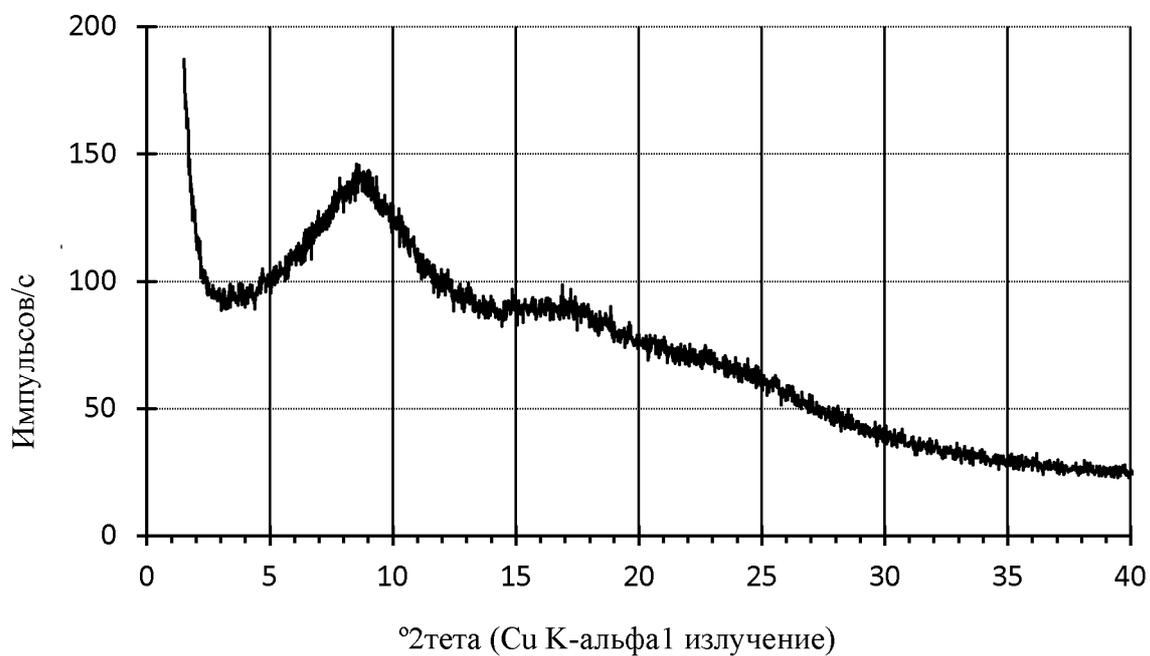
возможно получение раствора, содержащего буфер из органической кислоты и наполнитель (например дисахарид), с образованием буферного раствора; и

возможно смешивание раствора растворенного лурбинектедина с буферным раствором с образованием конечного нерасфасованного раствора; и

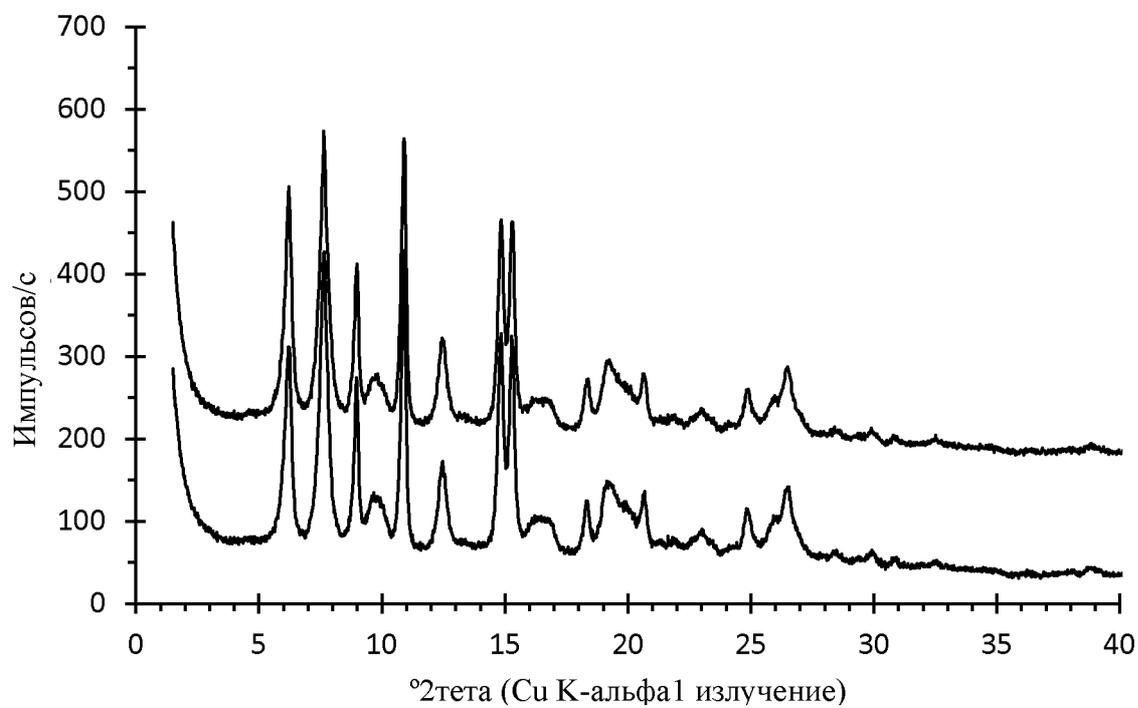
возможно стерилизацию фильтрованием перед наполнением флаконов; и

возможно лиофилизацию с получением лиофилизированного состава.

30. Лурбинектедин по любому из пп. 21-23, или частично кристаллический лурбинектедин по п. 24, или композиция по п. 25 или п. 26, или способ по любому из пп. 27-29 для применения в изготовлении лекарственного средства.

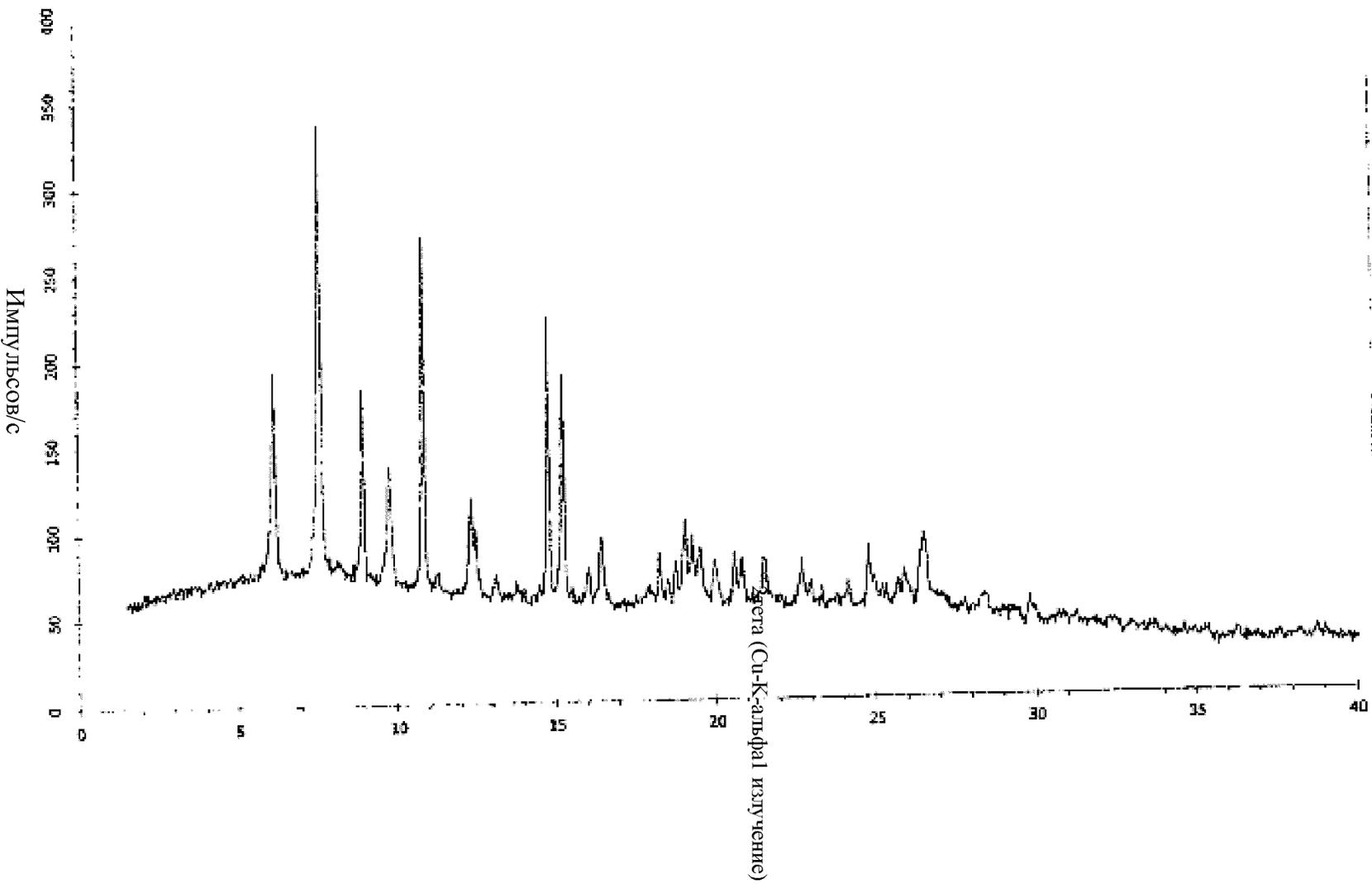


Фиг. 1

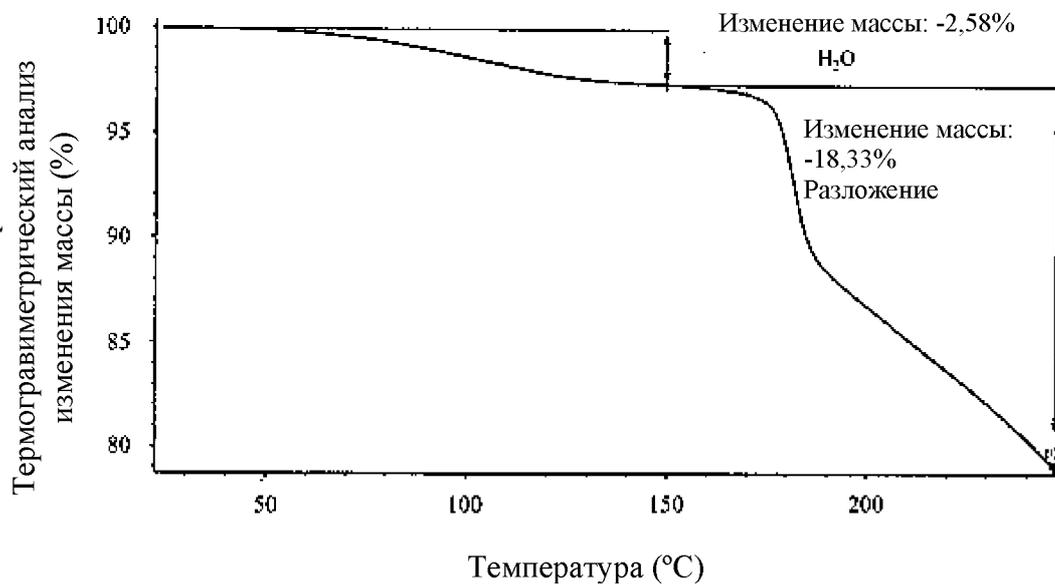


Фиг. 2а

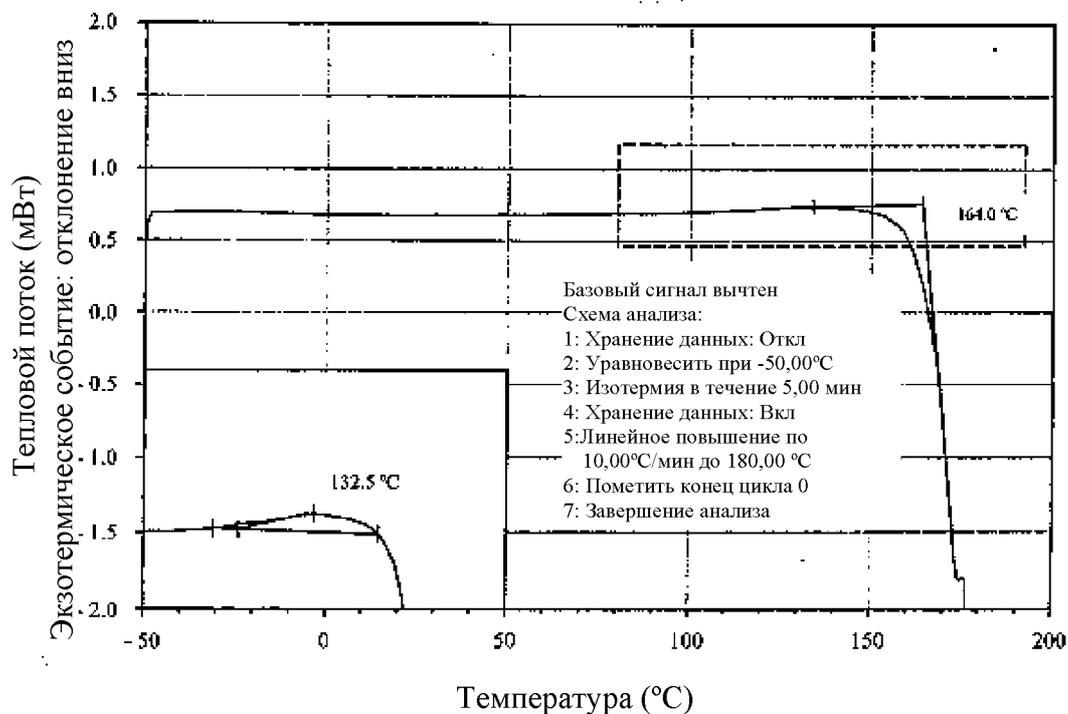
Способы лечения мелкоклеточного рака легких
составами дурбинектедина



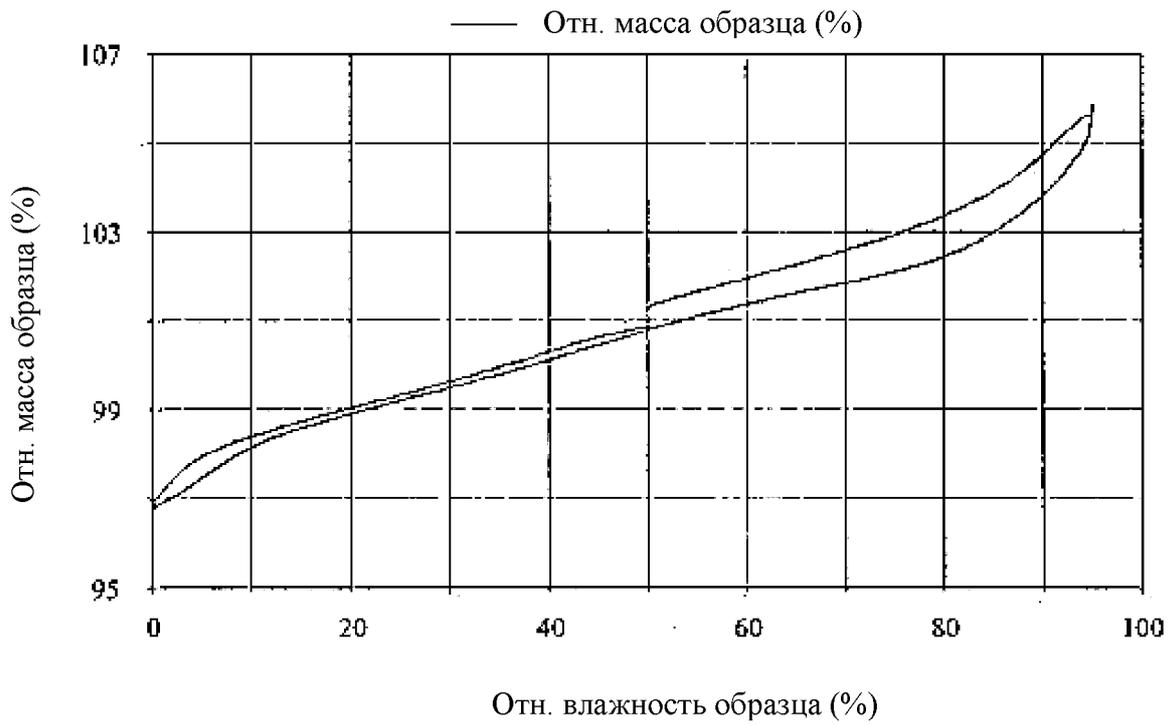
Фиг. 2b



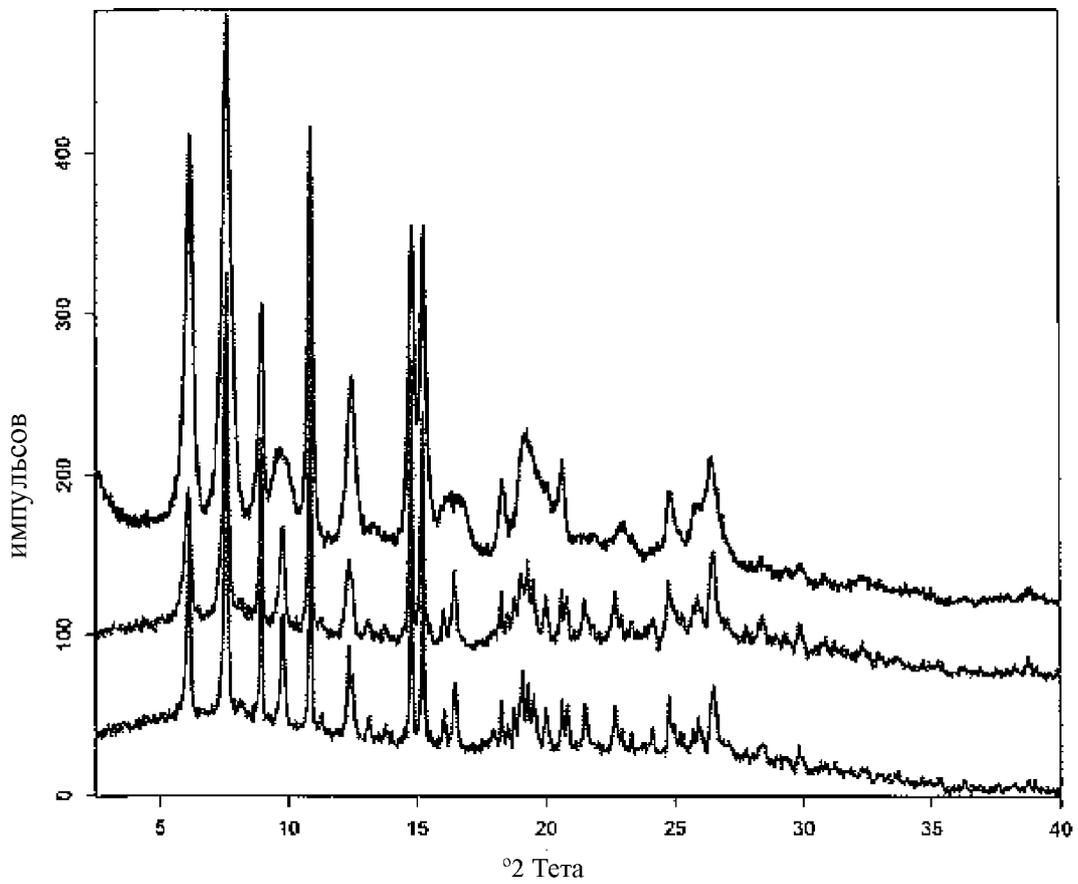
Фиг. 3



Фиг. 4

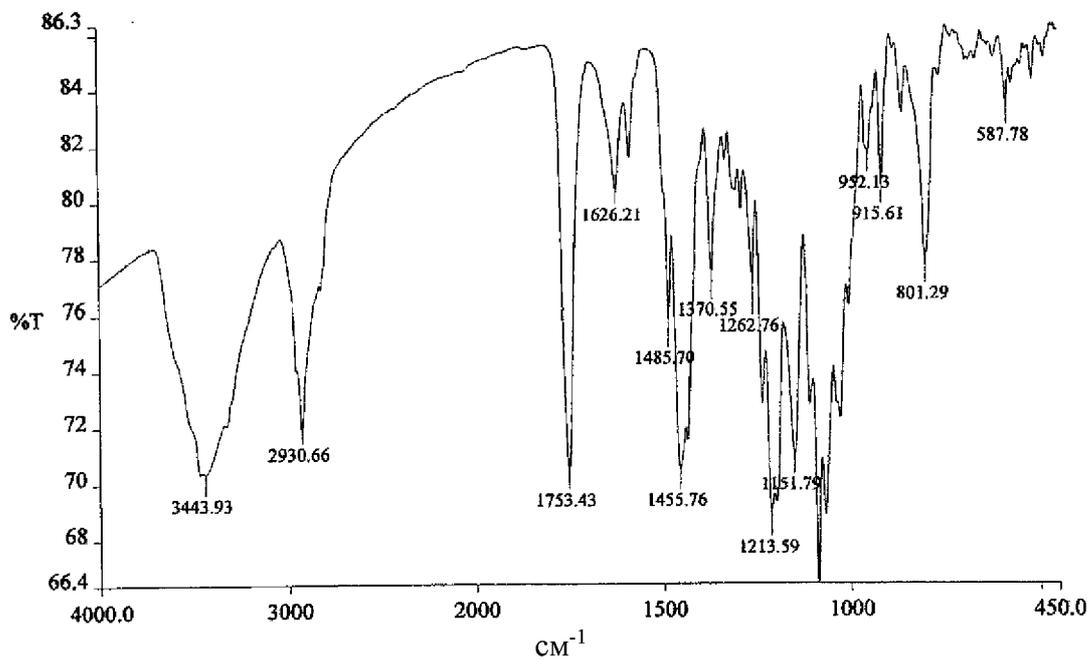


Фиг. 5

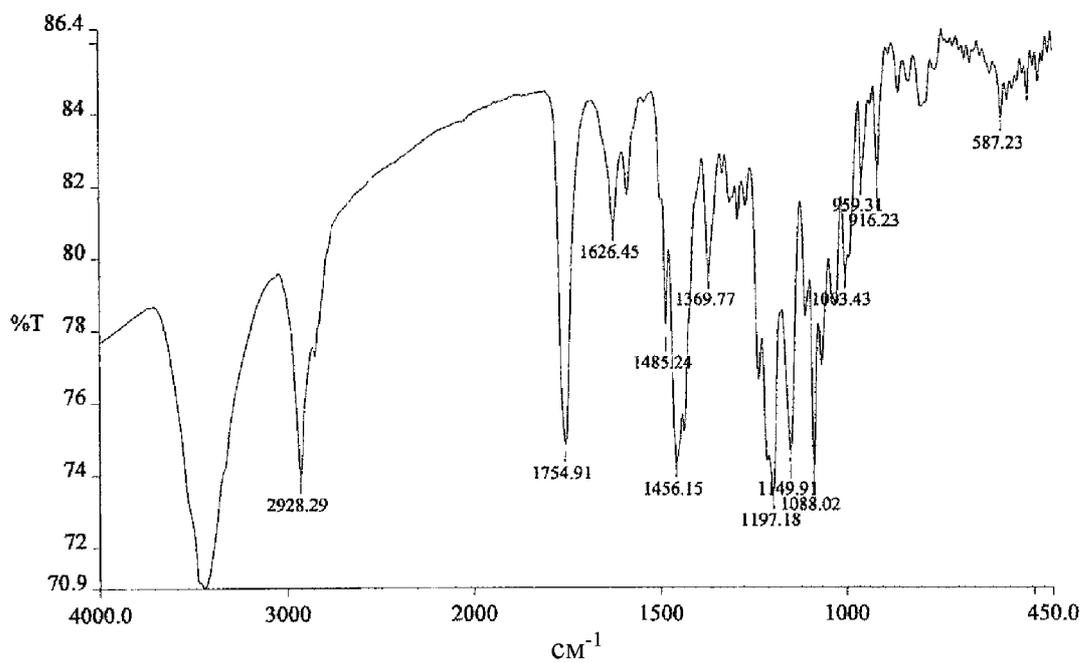


Фиг. 6

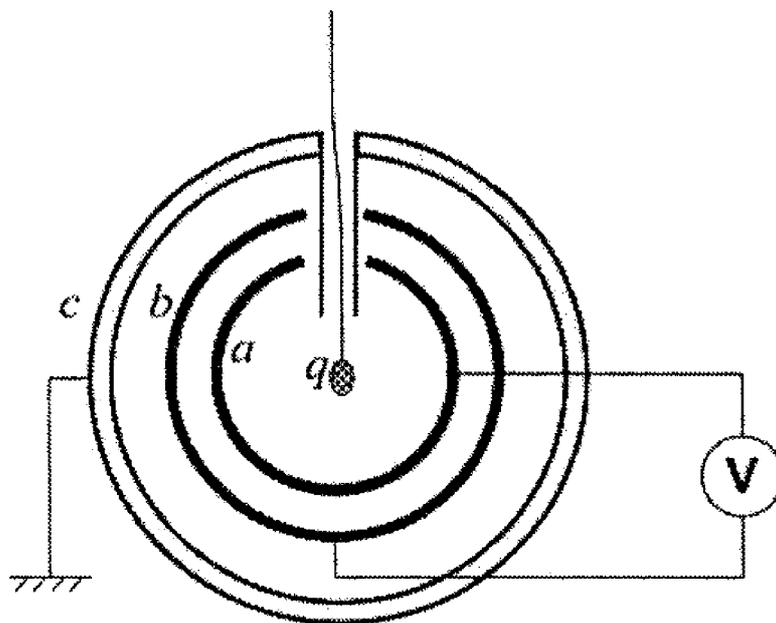
5
Способы лечения мелкоклеточного рака легких
составами лурбинектедина



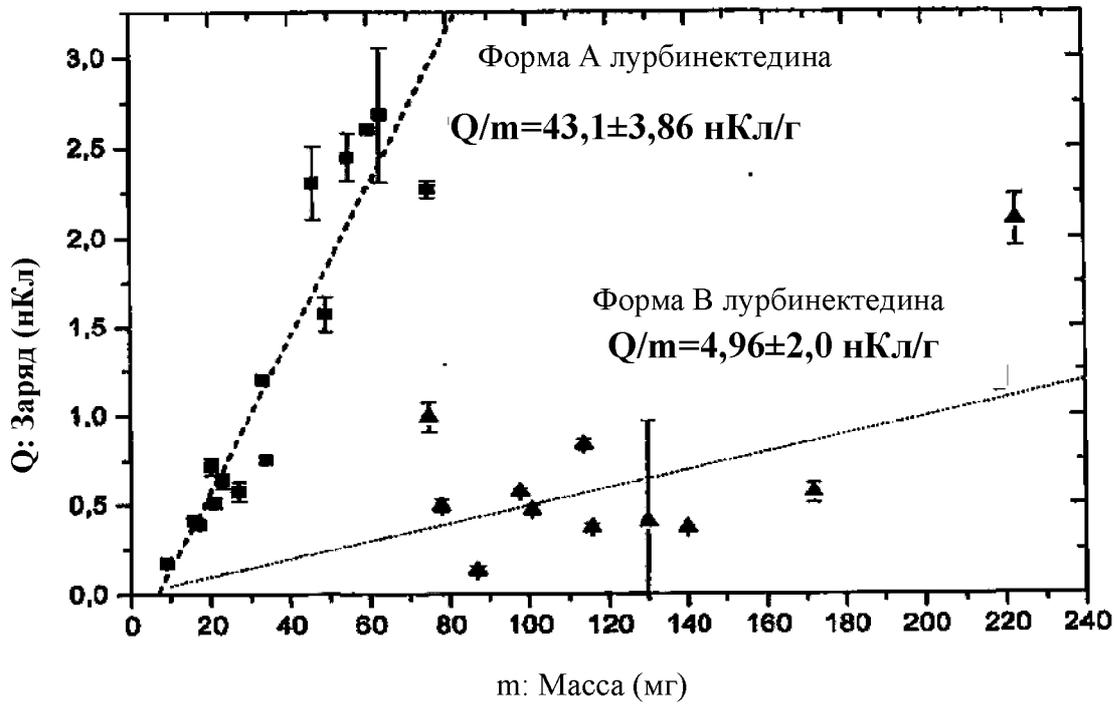
Фиг. 7а



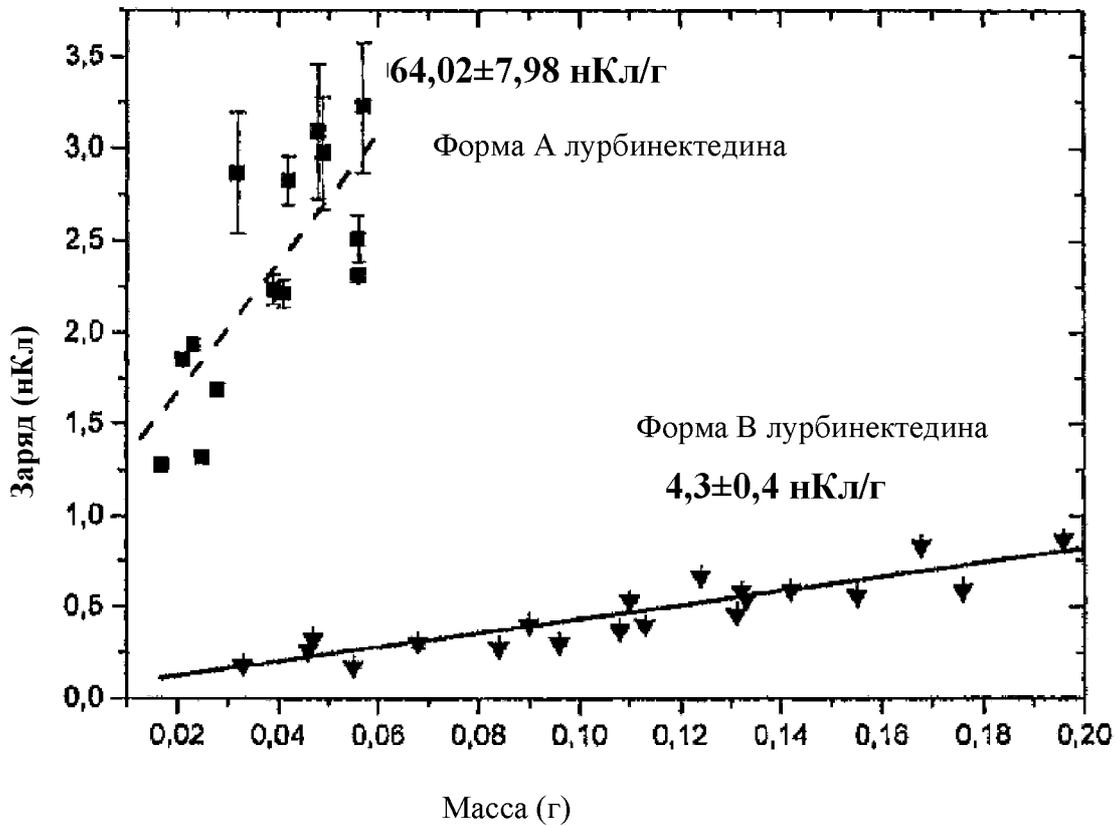
Фиг. 7б



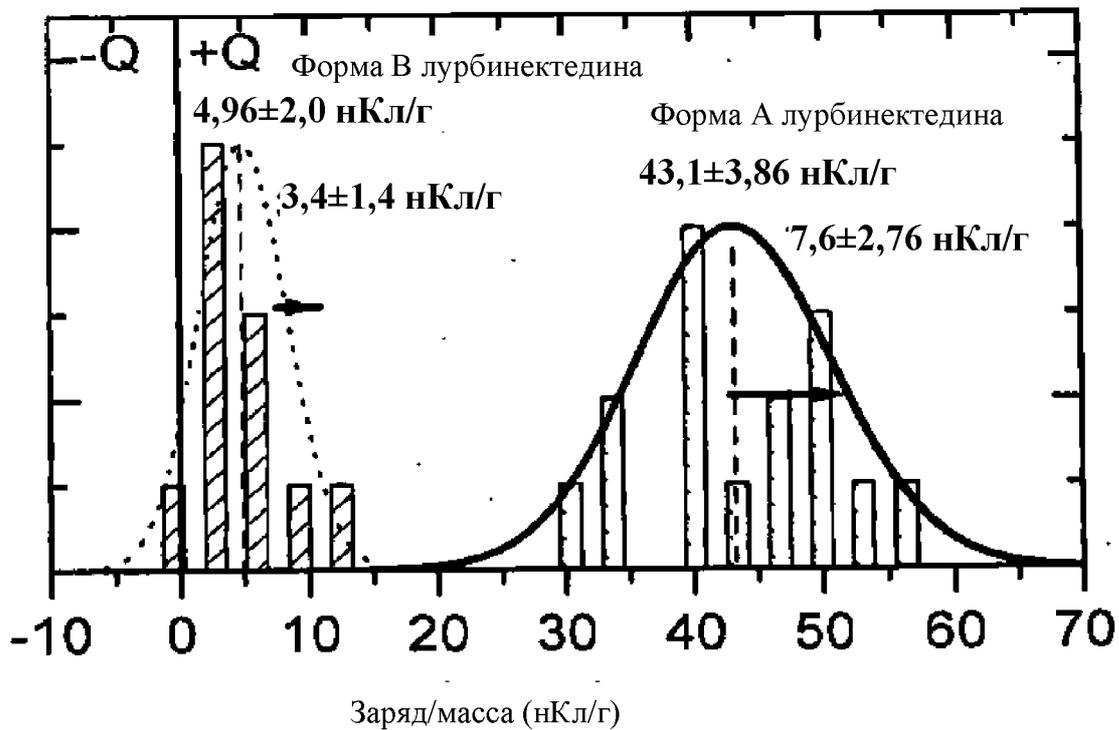
Фиг. 8



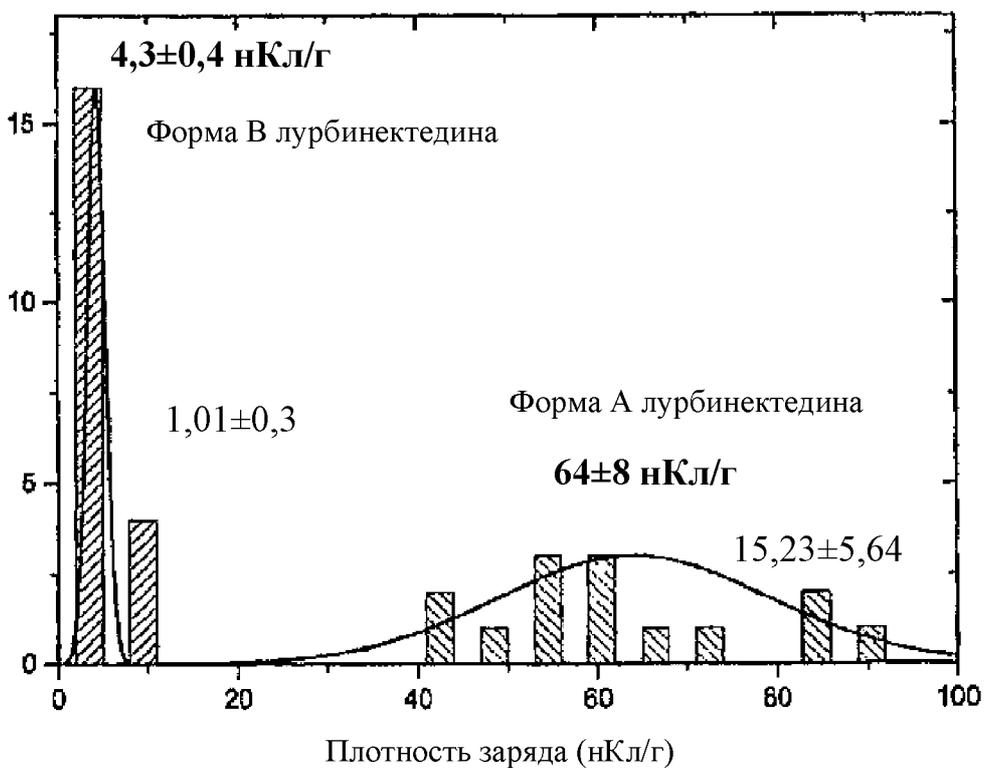
Фиг. 9а



Фиг. 9б



Фиг. 10а



Фиг. 10б