

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292600 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.23

(22) Дата подачи заявки
2021.03.12

(51) Int. Cl. A61K 31/417 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ С НИРОГАЦЕСТАТОМ И ВСМА-НАПРАВЛЕННОЙ ТЕРАПИЕЙ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 62/989,372

(32) 2020.03.13

(33) US

(86) PCT/US2021/022177

(87) WO 2021/183934 2021.09.16

(71) Заявитель:
СПРИНГУОРКС ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Ширер Тодд Уэбстер, Эдрис
Бадреддин (US)

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

(57) Изобретение относится к способам лечения рака или амилоидоза легкой цепи у нуждающегося в этом субъекта, включающим введение комбинированной терапии, которая включает эффективное количество формы А дигидробромида ниروгацестата и терапию, направленную на В-клеточный антиген созревания (ВСМА-направленную терапию), и их применению.

A1

202292600

202292600

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575695EA/071

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ С НИРОГАЦЕСТАТОМ И ВСМА- НАПРАВЛЕННОЙ ТЕРАПИЕЙ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001] Целью настоящего изобретения являются способы лечения рака (например, множественной миеломы) или амилоидоза легкой цепи у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту комбинированной терапии, включающей эффективное количество формы А дигидробромида нирогацестата и терапию, направленную на В-клеточный антиген созревания (B-cell maturation antigen - BCMA).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] В-клеточный антиген созревания (BCMA) представляет собой субстрат гамма-секретазы (Laurent et al., Nat Commun. 2015 Jun 11, 6:7333). Гамма-секретаза является комплексом протеазы, образованным множеством субъединиц, который расщепляет однопроходные трансмембранные белки на остатках внутри трансмембранного домена. Была выявлена связь экспрессии BCMA с рядом онкологических заболеваний, включая гематологические виды рака, такие как множественная миелома.

[0003] Существует потребность в усовершенствованных стратегиях целенаправленного воздействия на такие заболевания, как рак или амилоидоз легкой цепи, и способах улучшения существующих терапевтических средств, целенаправленно воздействующих на BCMA (далее - BCMA-направленная терапия).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту комбинированной терапии, которая включает эффективное количество формы А гидробромида нирогацестата и BCMA-направленную терапию. В одном аспекте настоящее изобретение относится к применению комбинированной терапии, включающей эффективное количество формы А дигидробромида нирогацестата и BCMA-направленную терапию для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом.

[0005] В одном аспекте рак характеризуется inadequate экспрессией BCMA.

[0006] В другом аспекте рак характеризуется обнаруживаемыми уровнями растворимого BCMA в образцах сыворотки субъекта.

[0007] В еще одном аспекте рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль. В еще одном аспекте гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому. В еще одном аспекте рак выбран из группы, состоящей из макроглобулинемии Вальденстрема, хронического лимфолейкоза (chronic lymphocytic leukemia - CLL), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (diffuse large B cell lymphoma - DLBCL), фолликулярной лимфомы (follicular lymphoma - FL), лимфомы Беркитта (Burkitt lymphoma - BL), мантийноклеточной лимфомы (mantle cell lymphoma - MCL) и миелогенного лейкоза (myelogenous leukemia - ML).

[0008] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения амилоидоза легкой цепи, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, комбинированной терапии, которая включает эффективное количество формы А дигидробромида нирогацестата и ВСМА-направленную терапию. В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению комбинированной терапии, включающей эффективное количество формы А дигидробромида нирогацестата и ВСМА-направленную терапию, для лечения амилоидоза легкой цепи у субъекта, нуждающегося в этом.

[0009] В одном аспекте форма А дигидробромида нирогацестата снижает у субъекта высвобождение ВСМА с поверхности клеток, экспрессирующих ВСМА (ВСМА-положительной клетки).

[0010] В другом аспекте форма А дигидробромида нирогацестата снижает у субъекта уровни растворимого ВСМА.

[0011] В еще одном аспекте форма А дигидробромида нирогацестата повышает у субъекта процент ВСМА-положительных раковых клеток.

[0012] В еще одном аспекте форма А дигидробромида нирогацестата повышает плотность ВСМА мембранносвязанного ВСМА на поверхности ВСМА-положительных раковых клеток у субъекта.

[0013] В еще одном аспекте форма А дигидробромида нирогацестата повышает активность ВСМА-направленной терапии у субъекта.

[0014] В еще одном аспекте форма А дигидробромида нирогацестата позволяет вводить субъекту более низкую дозу ВСМА-направленной терапии по сравнению с количеством ВСМА-направленной терапии, вводимой отдельно, при сохранении равных уровней эффективности (например, достижении одной или нескольких конечных точек лечения, обсуждаемых ниже (например, полного ответа (ПО), почти полного ответа (пПО), строгого ПО (сПО), минимальной остаточной болезни (МОБ)). В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата позволяет вводить субъекту более низкую дозу ВСМА-направленной терапии по сравнению с количеством ВСМА-направленной терапии, вводимой отдельно, при достижении повышенных уровней эффективности (например, одной или нескольких конечных точек лечения, обсуждаемых ниже (например, ПО, пПО, сПО, МОБ)).

[0015] В одном аспекте субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в дозе от примерно 20 мг до примерно 220 мг. В другом аспекте субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в дозе от примерно 20 мг до примерно 220 мг один или два раза в день. В еще одном аспекте субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в дозе от примерно 20 мг до примерно 220 мг один или два раза в день в течение по меньшей мере одной недели.

[0016] В одном аспекте форма А дигидробромида нирогацестата вводится субъекту перед введением, одновременно с введением или после введения ВСМА-направленной терапии.

[0017] В одном аспекте комбинированная терапия вводится субъекту в качестве

первой линии терапии.

[0018] В одном аспекте субъект, страдающий раком или амилоидозом легкой цепи и получающий лечение формой А дигидробромида нирогацестата и ВСМА-направленной терапией, ранее проходил лечение от рака или амилоидоза легкой цепи. В некоторых аспектах субъект, страдающий раком или амилоидозом легкой цепи и получающий лечение формой А дигидробромида нирогацестата и ВСМА-направленной терапией, ранее походил лечение от рака или амилоидоза легкой цепи одним или несколькими методами терапии, выбранными из терапии с использованием ингибитора протеасом, иммуномодулирующей терапии, иммунотерапии (например, с использованием моноклонального антитела, такого как моноклональное CD38-специфичное антитело), терапии с трансплантацией стволовых клеток, химиотерапии, таргетной терапии (например, ингибитором XPO1) или ВСМА-направленной терапии не в комбинации с нирогацестатом.

[0019] В одном аспекте форма А дигидробромида нирогацестата вводится субъекту перорально, а ВСМА-направленная терапия вводится субъекту внутривенно или подкожно. В еще одном аспекте ВСМА-направленная терапия включает один или несколько методов терапии, выбранных из терапии с использованием аллогенных Т-клеток с химерными антигенными рецепторами, терапии с использованием аутологичных Т-клеток с химерными антигенными рецепторами, иммунотерапии (например, терапии моноклональными антителами), терапии с использованием конъюгата антитела и лекарственного средства или терапии с использованием биспецифического антитела с двойной специфичностью к ВСМА и мишени, связанной с иммунной системой (например, CD3). В другом аспекте ВСМА-направленная терапия включает по меньшей мере терапию с использованием аллогенных Т-клеток с химерными антигенными рецепторами. В другом аспекте ВСМА-направленная терапия включает по меньшей мере терапию с использованием аутологичных Т-клеток с химерными антигенными рецепторами. В еще одном аспекте ВСМА-направленная терапия включает по меньшей мере иммунотерапию (например, терапию моноклональными антителами). В еще одном аспекте ВСМА-направленная терапия включает по меньшей мере терапию конъюгатом антитела и лекарственного средства. В другом аспекте ВСМА-направленная терапия включает по меньшей мере терапию с использованием биспецифического антитела с двойной специфичностью к ВСМА и мишени, связанной с иммунной системой (например, CD3).

[0020] В одном аспекте форма А дигидробромида нирогацестата вводится в форме таблетки.

[0021] В одном аспекте субъектом является человек.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

[0022] На фигуре 1 представлена порошковая дифракционная рентгенограмма (ПДРГ) кристаллической формы А.

[0023] На фигуре 2 представлена термограмма термогравиметрического анализа (ТГА) кристаллической формы А.

[0024] На фигуре 3 представлена термограмма дифференциальной сканирующей

калориметрии (ДСК) кристаллической формы А.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

I. Общие сведения

[0025] В-клеточный антиген созревания (BCMA) экспрессируется на поверхности плазматических клеток и регулирует их выживание. При множественной миеломе BCMA широко экспрессируется на злокачественных клетках, но в значительной степени не экспрессируется на нормальных тканях. BCMA может высвобождаться с поверхности клеток в виде растворимого BCMA (soluble BCMA - sBCMA), который можно обнаружить в сыворотке крови пациентов с В-клеточными злокачественными новообразованиями различных типов. Уровни BCMA в сыворотке крови могут коррелировать с активностью заболевания и общей выживаемостью этих пациентов.

[0026] Гамма-секретаза участвует в гидролизе связанного с мембраной BCMA (мембран-связанного BCMA) и высвобождении (сбрасывании) внеклеточного домена BCMA в сыворотку в виде растворимого BCMA. Высвобождение BCMA может создавать проблемы для терапевтических средств, мишенью которых является BCMA. Некоторыми из таких проблем являются следующие. Во-первых, высвобождение BCMA может снижать поверхностную экспрессию BCMA в раковых клетках, что приводит к снижению количества сайтов целевого связывания терапевтических агентов BCMA-направленного действия. Во-вторых, высвобождение BCMA может вызывать исчезновение растворимого BCMA, который связывается с BCMA-таргерирующими терапевтическими агентами и препятствует связыванию этих агентов с мембран-связанным BCMA, экспрессируемым на раковых клетках. В-третьих, молекулы растворимого BCMA могут также секвестировать циркулирующие лиганды BCMA, например фактор активации В-клеток (B-cell activating factor - BAFF) и лиганд, индуцирующий пролиферацию (proliferation-inducing ligand - APRIL), и блокировать их стимуляцию BCMA, экспрессируемого на поверхности В-клеток и плазматических клеток, приводя таким образом к недостаточным гуморальным иммунным ответам у пациентов.

[0027] Использование ингибиторов гамма-секретазы для предотвращения высвобождения BCMA может повышать эффективность BCMA-направленных терапевтических средств, действие которых нацелено на патологические В-клетки, экспрессирующие BCMA. Настоящее изобретение относится к способу лечения рака или амилоидоза легкой цепи у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение субъекту комбинированной терапии, которая включает эффективное количество формы А нирогацестата дигидробромида и BCMA-направленную терапию. В одном аспекте рак характеризуется inadequate экспрессией BCMA.

[0028] В другом аспекте рак характеризуется обнаруживаемыми уровнями sBCMA.

[0029] В еще одном аспекте рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль. В одном аспекте гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому. В одном аспекте рак выбран из группы, состоящей из макроглобулинемии Вальденстрема, хронического лимфоцитарного лейкоза

(chronic lymphocytic leukemia - CLL), диффузной крупноклеточной В-лимфомы (diffuse large B cell lymphoma - DLBCL), фолликулярной лимфомы (follicular lymphoma - FL), лимфомы Беркитта (Burkitt lymphoma - BL), мантийноклеточной лимфомы (mantle cell lymphoma - MCL) и миелогенного лейкоза (myelogenous leukemia - ML).

[0030] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения амилоидоза легкой цепи у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту комбинированной терапии, которая включает эффективное количество формы А нирогацестата дигидробромида и ВСМА-направленную терапию.

II. Определения

[0031] Для облегчения понимания изобретения, изложенного в настоящем документе, ниже приведено определение ряда терминов и словосочетаний.

[0032] В целом, используемая в настоящем описании номенклатура, а также лабораторные методики органической химии, медицинской химии и фармакологии, хорошо известны и обычно используются в данной области техники. Если не определено иное, значения всех технических и научных терминов, используемых в настоящем описании, как правило, соответствуют значениям, которые обычно имеют в виду специалисты в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

[0033] В настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа с артиклями "a", "an" и "the" включают ссылки на множественное число, если контекст явно не предписывает иное. Термины с артиклем "a" (или "an"), а также термины «один или несколько» и «по меньшей мере один» могут использоваться в настоящем описании взаимозаменяемо. В определенных аспектах термин с артиклем "a" или "an" означает «единственный». В других аспектах термин с артиклем "a" или "an" включает «два или несколько» или «множество».

[0034] Кроме того, использование сложного союза «и/или» в настоящем документе следует рассматривать как конкретное описание каждого из двух указанных признаков или компонентов с другим компонентом или без него. Таким образом, союз «и/или», используемый во фразе «А и/или В», в настоящем описании подразумевает включение «А и В», «А или В», «А» (отдельно) и «В» (отдельно). Аналогично, союз «и/или», используемый во фразе «А, В и/или С», подразумевает включение каждого из следующих вариантов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно); и С (отдельно).

[0035] Термин «субъект» относится к животному, включая, но без ограничения, примата (например, человека), корову, овцу, козу, лошадь, собаку, кошку, кролика, крысу или мышь. Термины «субъект» и «пациент» используются в настоящем описании взаимозаменяемо в отношении, например, субъекта-млекопитающего, такого как человек.

[0036] Термины «лечение», «лечить», «облегчение» или «облегчать» относятся к терапевтическим мероприятиям, которые излечивают деагностированное патологическое состояние или расстройство, замедляют его развитие, уменьшают симптомы и/или останавливают его прогрессирование. Таким образом, субъекты, которые нуждаются в

лечении, включают тех, у которых уже диагностировано расстройство или предполагается его наличие. В определенных аспектах «лечение» рака, например, множественной миеломы, способами по настоящему изобретению является успешным, если у субъекта наблюдается один или несколько из следующих показателей: снижение количества или полное отсутствие раковых клеток; облегчение одного или нескольких симптомов, связанных с конкретным онкологическим заболеванием; снижение заболеваемости и смертности; улучшение качества жизни; повышение выживаемости без признаков прогрессирования болезни (ПВБПБ), выживаемость без признаков болезни (ВБПБ), общая выживаемость (ОВ), выживаемость без метастазов (ВБМ), полный ответ (ПО), почти полный ответ (пПО), строгий полный ответ (сПО), минимальный ответ (МО), минимальная остаточная болезнь (МОБ), частичный ответ (ЧО), очень хороший частичный ответ (ОХЧО), стабилизация болезни (СБ), снижение прогрессирования болезни (СПБ), увеличение периода до прогрессирования болезни (ПДПБ) или любая их комбинация. В некоторых аспектах в качестве критериев для определения, приводит ли комбинация эффективного количества формы А дигидробромида нирогастата и ВСМА-терапии к какой-либо из этих конкретных конечных точек (например, ПО, пПО, сПО, МОБ), могут использоваться Единые критерии ответа на лечение множественной миеломы Международной рабочей группы по миеломе (International Myeloma Working Group - IMWG).

[0037] Полным ответом (ПО) для субъекта, страдающего множественной миеломой, может являться отрицательный результат иммунофиксации сыворотки и мочи, а также исчезновение любых плазмочитом мягких тканей и уровень содержания плазматических клеток в костном мозге $< 5\%$.

[0038] Строгим полным ответом (сПО) для субъекта, страдающего множественной миеломой, может являться ПО плюс нормальный коэффициент свободных легких цепей (free light chain - FLC) в сыворотке крови и отсутствие клональных клеток в костном мозге по данным иммуногистохимии или иммунофлуоресценции.

[0039] Очень хорошим частичным ответом (ОХЧО) для субъекта, страдающего множественной миеломой, может являться М-белок в сыворотке и моче, обнаруживаемый с помощью иммунофиксации, но не с помощью электрофореза, или $>90\%$ снижение содержания М-белка в сыворотке плюс уровень М-белка в моче < 100 мг/24 ч.

[0040] Снижением прогрессирования болезни (СПБ) для субъекта, страдающего множественной миеломой, может являться $>25\%$ повышение значения ответа относительно наименьшего значения любого или нескольких из следующих показателей:

- М-компонент сыворотки и/или (абсолютное повышение должно составлять $> 0,5$ г/дл);
- М-компонент мочи и/или (абсолютное повышение должно составлять > 200 мг/24 ч);
- только у пациентов без обнаруживаемых уровней М-белка в сыворотке крови и моче - разница между уровнями вовлеченных и невовлеченных FLC (абсолютное

повышение должно составлять > 10 мг/дл);

- процент плазматических клеток костного мозга (абсолютный процент должен составлять $> 10\%$);

- определенное развитие новых поражений костей или плазмацитом мягких тканей или определенное увеличение размеров существующих поражений костей или плазмацитом мягких тканей;

- развитие гиперкальциемии (скорректированный уровень кальция в сыворотке крови $> 11,5$ мкг/дл или $2,65$ ммоль/л), что может быть связано исключительно с нарушением пролиферации плазматических клеток.

[0041] Частичным ответом (ЧО) для субъекта, страдающего множественной миеломой, может являться $> 50\%$ снижение уровня М-белка в сыворотке и $> 90\%$ снижение уровня М-белка в моче через 24 часа или до < 200 мг/24 ч. Если М-белок в сыворотке крови и моче не поддается измерению, вместо критериев М-белка может потребоваться $> 50\%$ снижение разницы между уровнями вовлеченных и не вовлеченных FLC. Если М-белок сыворотки и мочи не поддается измерению, а также не может проводиться количественное определение свободных легких цепей в сыворотке, вместо М-белка может потребоваться $> 50\%$ снижение содержания плазматических клеток при условии, что исходный процент плазматических клеток костного мозга составлял $> 30\%$. Кроме того, при наличии на исходном уровне также может потребоваться $> 50\%$ снижение размера плазмацитом мягких тканей.

[0042] Стабилизация болезни (СБ) у субъекта, страдающего множественной миеломой, может не соответствовать критериям для ПО, ОХЧО, ЧО или СПБ.

[0043] У субъекта, страдающего множественной миеломой, при отрицательных результатах тестов МОБ на миллион клеток костного мозга приходится менее одной клетки миеломы.

[0044] Термины «назначение», «вводить» или «введение» относятся к доставке одного или нескольких соединений или композиций субъекту парентерально, энтерально или местно. Типичные примеры парентерального введения включают, но без ограничения, внутривенную, внутримышечную, интратеральную, интратекальную, интракапсулярную, интраорбитальную, интракардиальную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, подкожно-жировую, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, внутриспинальную и интратеральную инъекцию и инфузию. Типичные примеры энтерального введения включают, но без ограничения, пероральное, ингаляционное, интраназальное, сублингвальное и ректальное введение. Типичные примеры местного введения включают, но без ограничения, трансдермальное и вагинальное введение.

[0045] Термин «эффективное количество» относится к количеству соединения, препарата, материала или композиции, как определено в настоящем документе, эффективного для достижения конкретного биологического результата.

[0046] Термин «терапевтически эффективное количество» включает количество

соединения, которое при введении является достаточным для предотвращения развития или облегчения в некоторой степени одного или нескольких симптомов расстройства, заболевания или состояния, подлежащего лечению. Термин «терапевтически эффективное количество» также относится к количеству соединения, которое является достаточным для того, чтобы вызвать биологический или медицинский ответ клетки, ткани, системы животного или человека, который стремится получить исследователь, ветеринар, врач или клиницист.

[0047] Термины «фармацевтически приемлемый носитель», «фармацевтически приемлемый эксципиент», «физиологически приемлемый носитель» или «физиологически приемлемый эксципиент» относятся к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или носителю, такому как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал. В одном аспекте каждый компонент является «фармацевтически приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами фармацевтической композиции и подходит для использования в контакте с тканью или органом человека и животного без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблем или осложнений при разумном соотношении пользы и риска. См. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th Edition, Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd Edition, Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004 (введены в описание в виде ссылок).

[0048] Термин «инадекватная экспрессия ВСМА», когда используется в настоящем описании, относится к субмаксимальным уровням экспрессии ВСМА или, эквивалентно, плотности рецептора ВСМА на раковых клетках, о чем свидетельствует тот факт, что введение ингибитора гамма-секретазы, например, нирогацестата дигидробромида, может повышать уровни экспрессии ВСМА или, что эквивалентно, плотность рецептора ВСМА на раковых клетках субъекта.

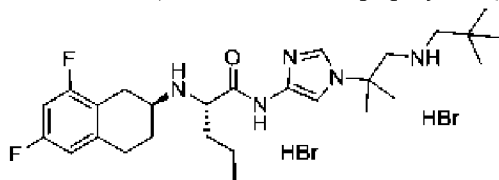
[0049] Термин «первая линия терапии», когда используется в настоящем описании, относится к схеме лечения, общепринятой или рекомендованной медицинским учреждением или регулирующим органом, например Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США или Европейским агентством по лекарственным средствам, для первоначального лечения рака или амилоидоза легкой цепи у субъекта. Субъект, страдающий раком или амилоидозом легкой цепи, может ранее получать и/или в настоящее время проходить лечение от одного или более несвязанных заболеваний или расстройств (например, тревожности).

[0050] Понятно, что когда варианты осуществления описаны в настоящем документе с формулировкой «включающий», в остальных случаях также подразумеваются аналогичные варианты осуществления, описанные терминами «состоящий из» и/или «по

существу состоящий из».

III. Форма А дигидробромида нирогацестата

[0051] Настоящее изобретение относится к комбинированной терапии, включающей форму А дигидробромида нирогацестата (дигидробромидная соль (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида формулы (I))



(I).

[0052] Форма А дигидробромида нирогацестата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (ПРДГ), содержащей пики при углах два тета $8,8 \pm 0,2$, $9,8 \pm 0,2$ и $23,3 \pm 0,2$ градусов.

[0053] В одном аспекте кристаллическая форма А дигидробромида нирогацестата является безводной. В другом аспекте температура плавления кристаллической формы А дигидробромида нирогацестата равна примерно 254°C .

[0054] В другом аспекте форма А дигидробромида нирогацестата характеризуется ПРДГ, содержащей пики при углах два тета $8,8 \pm 0,2$, $9,8 \pm 0,2$ и $23,3 \pm 0,2$ градусов, которая получена с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения. В другом аспекте форма А дигидробромида нирогацестата характеризуется ПРДГ, содержащей пики при углах два тета $8,8 \pm 0,2$, $9,8 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$, $28,0 \pm 0,2$ и $29,3 \pm 0,2$ градусов, которая получена с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения. В другом аспекте Форма А дигидробромида нирогацестата характеризуется ПРДГ, содержащей пики при углах два тета $8,8 \pm 0,2$, $9,8 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$, $28,0 \pm 0,2$, $29,3 \pm 0,2$ и $32,5 \pm 0,2$ градусов, которая получена с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения.

[0055] В еще одном аспекте форма А дигидробромида нирогацестата характеризуется ПРДГ, по существу представленной на фигуре 1. В еще одном аспекте форма А характеризуется кривой термогравиметрического анализа (ТГА), по существу представленной на фигуре 2. В еще одном аспекте форма А характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), по существу представленной на фигуре 3.

[0056] Форма А дигидробромида нирогацестата может вводиться субъектам пероральным, парентеральным (таким как подкожный, внутривенный, внутримышечный, интратеральный способы или инфузия), ректальным, интраназальным, местным или трансдермальным (например, с помощью пластыря) способами. В одном аспекте форма А дигидробромида нирогацестата может вводиться субъектам пероральным, парентеральным (таким как подкожный, внутривенный, внутримышечный, интратеральный способы введения и инфузия), ректальным, интраназальным, местным или трансдермальным (например, с использованием пластыря) способами. В одном аспекте форма А

дигидробромида нирогацестата вводится перорально. В одном аспекте форма А дигидробромида нирогацестата вводится в форме таблетки.

[0057] В одном аспекте фармацевтическая композиция включает форму А дигидробромида нирогацестата. В еще одном аспекте фармацевтическая композиция представляет собой таблетку для перорального введения, включающую форму А дигидробромида нирогацестата и фармацевтически приемлемый носитель. В еще одном аспекте таблетка включает от примерно 10 мг до примерно 400 мг формы А дигидробромида нирогацестата. В еще одном аспекте таблетка включает примерно 10 мг, примерно 15 мг, примерно 20 мг, примерно 25 мг, примерно 30 мг, примерно 35 мг, примерно 40 мг, примерно 45 мг, примерно 50 мг, примерно 55 мг, примерно 60 мг, примерно 65 мг, примерно 70 мг, примерно 75 мг, примерно 80 мг, примерно 85 мг, примерно 90 мг, примерно 95 мг, примерно 100 мг, примерно 105 мг, примерно 110 мг, примерно 115 мг, примерно 120 мг, примерно 125 мг, примерно 130 мг, примерно 135 мг, примерно 140 мг, примерно 145 мг, примерно 150 мг, примерно 155 мг, примерно 160 мг, примерно 165 мг, примерно 170 мг, примерно 175 мг, примерно 180 мг, примерно 185 мг, примерно 190 мг, примерно 195 мг, примерно 200 мг, примерно 225 мг, примерно 250 мг, примерно 275 мг, примерно 300 мг, примерно 325 мг, примерно 350 мг, примерно 375 мг или примерно 400 мг формы А дигидробромида нирогацестата. В еще одном аспекте таблетка включает примерно 10 мг формы А дигидробромида нирогацестата. В одном аспекте таблетка включает примерно 20 мг формы А дигидробромида нирогацестата. В еще одном аспекте таблетка включает примерно 50 мг формы А дигидробромида нирогацестата. В одном аспекте таблетка включает примерно 100 мг формы А дигидробромида нирогацестата. В еще одном аспекте таблетка включает примерно 150 мг формы А дигидробромида нирогацестата. В одном аспекте таблетка включает примерно 200 мг формы А дигидробромида нирогацестата. В еще одном аспекте таблетка включает примерно 220 мг формы А дигидробромида нирогацестата.

[0058] В фармацевтическую композицию для перорального введения могут вводиться известные носители. Например, в таблетке могут использоваться микрокристаллическая целлюлоза, цитрат натрия, карбонат кальция, дикальцийфосфат и глицин наряду с различными разрыхлителями, такими как крахмал (предпочтительно кукурузный, картофельный или тапиоковый крахмал), метилцеллюлоза, альгиновая кислота и некоторые сложные силикаты, и связующими веществами, используемыми для гранулирования, такими как поливинилпирролидон, сахароза, желатин и акация. Кроме того, для таблетирования часто используются смазывающие вещества, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. Твердые композиции аналогичного типа также могут использоваться для заполнения желатиновых капсул. Предпочтительные материалы для этой цели включают лактозу или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Когда для перорального введения необходимы водные суспензии и/или эликсиры, активный ингредиент может комбинироваться с различными подслащивающими или ароматизирующими агентами, красящими веществами или

красителями, а также, при желании, эмульгирующими и/или суспендирующими агентами вместе с такими разбавителями, как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и их различные комбинации.

[0059] Растворы для парентерального введения, содержащие нирогацестат, могут быть получены в кунжутном или арахисовом масле, в водном пропиленгликоле, в стерильной воде или физиологическом растворе. Водные растворы при необходимости нужно подходящим образом сбуферировать (предпочтительно, с pH более 8), а жидкие разбавитель сначала сделать изотоническим добавлением достаточного количества физиологического раствора или глюкозы. Эти водные растворы подходят для внутривенных инъекций. Масляные растворы подходят для внутрисуставных, внутримышечных и подкожных инъекций. Получение всех этих растворов в стерильных условиях может легко осуществляться стандартными фармацевтическими методами, хорошо известными специалистам в данной области техники.

IV. Терапия направленного действия на В-клеточный антиген созревания (BCMA-направленная терапия)

[0060] В некоторых аспектах BCMA-направленная терапия включает, но без ограничения, один или несколько терапевтических методов, выбранных из терапии с использованием аллогенных Т-клеток с химерными антигенными рецепторами, терапии с использованием аутологичных Т-клеток с химерными антигенными рецепторами, иммунотерапии (например, терапии моноклональными антителами), терапии с использованием конъюгата антитела и лекарственного средства или терапии с использованием биспецифического антитела с двойной специфичностью к BCMA и мишени, связанной с иммунной системой (например, CD3). В некоторых аспектах BCMA-направленная терапия может включать по меньшей мере терапию с использованием аллогенных Т-клеток с химерными антигенными рецепторами. В некоторых аспектах BCMA-направленная терапия может включать по меньшей мере терапию с использованием аутологичных Т-клеток с химерными антигенными рецепторами. В некоторых аспектах BCMA-направленная терапия может включать по меньшей мере иммунотерапию (например, терапию с использованием моноклонального антитела). В некоторых аспектах BCMA-направленная терапия может включать по меньшей мере терапию с использованием конъюгата антитела и лекарственного средства. В некоторых аспектах BCMA-направленная терапия может включать по меньшей мере терапию с использованием биспецифического антитела с двойной специфичностью к BCMA и мишени, связанной с иммунной системой (например, CD3). В некоторых аспектах BCMA-направленная терапия включает любую комбинацию терапевтических методов лечения, перечисленных выше.

[0061] В некоторых аспектах терапевтическое средство BCMA-направленной терапии может быть представлено в форме препарата для внутривенного или подкожного введения в жидкой лекарственной форме.

V. Способы лечения

[0062] В одном аспекте комбинация эффективного количества формы А

дигидробромида нирогацестата и ВСМА-направленной терапии вводится субъекту для лечения рака. В некоторых аспектах рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль. В одном аспекте гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому. В некоторых аспектах рак выбран из группы, состоящей из макроглобулинемии Вальденстрема, хронического лимфолейкоза (CLL), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), лимфомы Беркитта (BL), мантийноклеточной лимфомы (MCL) и миелогенного лейкоза (ML).

[0063] В некоторых аспектах субъект, страдающий раком (например, множественной миеломой), показывает полный ответ после введения эффективного количества формы А дигидробромида нирогацестата и ВСМА-направленной терапии. В некоторых аспектах субъект, страдающий раком (например, множественной миеломой), показывает почти полный ответ после введения эффективного количества формы А дигидробромида нирогацестата и ВСМА-направленной терапии. В некоторых аспектах субъект, страдающий раком (например, множественной миеломой), показывает строгий полный ответ после введения эффективного количества формы А дигидробромида нирогацестата и ВСМА-направленной терапии. В некоторых аспектах субъект, страдающий раком (например, множественной миеломой), показывает минимальный ответ после введения эффективного количества формы А дигидробромида нирогацестата и ВСМА-направленной терапии. В некоторых аспектах субъект, страдающий раком (например, множественной миеломой), показывает частичный ответ после введения эффективного количества формы А дигидробромида нирогацестата и ВСМА-направленной терапии. В некоторых аспектах субъект, страдающий раком (например, множественной миеломой), показывает очень хороший частичный ответ после введения эффективного количества формы А дигидробромида нирогацестата и ВСМА-направленной терапии. В некоторых аспектах субъект, страдающий раком (например, множественной миеломой), показывает стабилизацию болезни после введения эффективного количества формы А дигидробромида нирогацестата и ВСМА-направленной терапии.

[0064] В одном аспекте комбинация эффективного количества формы А дигидробромида нирогацестата и ВСМА-направленной терапии вводится для лечения амилоидоза легкой цепи у субъекта.

[0065] В одном аспекте форма А дигидробромида нирогацестата вводится субъекту, страдающему раком (например, множественной миеломой) или амилоидозом легкой цепи, перед введением, одновременно с введением или после введения субъекту ВСМА-направленной терапии.

[0066] В одном аспекте субъекту, страдающему раком (например, множественной миеломой) или амилоидозом легкой цепи, вводится комбинированная терапия в качестве первой линии терапии. В таком аспекте субъект, страдающий раком (например, множественной миеломой) или амилоидозом легкой цепи, мог ранее проходить лечение и/или лечиться от одного или нескольких несвязанных заболеваний или расстройств

(например, тревожного расстройства).

[0067] В некоторых аспектах комбинация эффективного количества формы А нирогацестата и ВСМА-направленной терапии может использоваться в комбинации с одним или несколькими известными противораковыми способами лечения. В некоторых аспектах другие известные способы лечения рака включают, но без ограничения, лучевую терапию, химиотерапию, трансплантацию стволовых клеток, иммунотерапию (например, моноклональное антитело, такое как моноклональное CD38-специфичное антитело), ингибитор протеасом, иммуномодулирующую терапию, гормональную терапию, фотодинамическую терапию, таргетную терапию (например, ингибитор ХРО1) или их комбинацию. В некоторых аспектах другие известные методы лечения рака могут представлять собой иммуномодулирующую терапию, ингибитор протеасом, иммунотерапию (например, моноклональное антитело, такое как моноклональное CD38-специфичное антитело) или их комбинацию. В некоторых аспектах другое известное лечение рака может представлять собой комбинацию иммуномодулирующей терапии, ингибитора протеасом и иммунотерапии (например, моноклонального антитела, такого как моноклональное CD38-специфичное антитело).

[0068] В одном аспекте субъект, который страдает раком (например, множественной миеломой) или амилоидозом легкой цепи, ранее проходил лечение от рака или амилоидоза легкой цепи. В некоторых аспектах субъект, страдающий раком (например, множественной миеломой) или амилоидозом легкой цепи и получающий лечение формой А дигидробромида нирогацестата и ВСМА-направленной терапией, ранее проходил лечение от рака или амилоидоза легкой цепи одним или несколькими методами терапии, выбранными из терапии с использованием ингибитора протеасом, иммуномодулирующей терапии, иммунотерапии (например, моноклонального антитела, такого как моноклональное CD38-специфичное антитело), трансплантации стволовых клеток, химиотерапии, таргетной терапии (например, с использованием ингибитора ХРО1), ВСМА-направленной терапии не в комбинации с нирогацестатом, или их комбинаций. В одном аспекте субъект, который страдает раком (например, множественной миеломой) или амилоидозом легкой цепи, ранее проходил лечение от рака или амилоидоза легкой цепи методом, включающим введение субъекту ингибитора протеасом. В одном аспекте субъект, который страдает раком (например, множественной миеломой) или амилоидозом легкой цепи, ранее проходил лечение от рака или амилоидоза легкой цепи методом, включающим введение субъекту иммуномодулирующей терапии. В одном аспекте субъект, который страдает раком (например, множественной миеломой) или амилоидозом легкой цепи, ранее проходил лечение от рака или амилоидоза легкой цепи методом, включающим введение субъекту иммунотерапии (например, моноклонального антитела, такого как моноклональное CD38-специфичное антитело). В одном аспекте субъект, который страдает раком (например, множественной миеломой) или амилоидозом легкой цепи, ранее проходил лечение от рака или амилоидоза легкой цепи методом, включающим трансплантацию субъекту стволовых клеток. В одном аспекте субъект, который страдает

[illegible]

химиотерапии и таргетной терапии (например, ингибитора ХРО1). В одном аспекте субъект, который страдает раком (например, множественной миеломой) или амилоидозом легкой цепи, ранее проходил лечение от рака или амилоидоза легкой цепи методом, включающим введение субъекту комбинации химиотерапии и ВСМА-направленной терапии не в комбинации с нирогацестатом. В одном аспекте субъект, который страдает раком (например, множественной миеломой) или амилоидозом легкой цепи, ранее проходил лечение от рака или амилоидоза легкой цепи методом, включающим введение комбинации таргетной терапии (например, ингибитора ХРО1) и ВСМА-направленной терапии не в комбинации с нирогацестатом. В одном аспекте субъект, который страдает раком (например, множественной миеломой) или амилоидозом легкой цепи, ранее проходил лечение от рака или амилоидоза легкой цепи методом, включающим введение субъекту комбинации ингибитора протеасом, иммуномодулирующей терапии, иммунотерапии (например, моноклонального антитела, такого как моноклональное CD38-специфичное антитело) и ВСМА-направленной терапии не в комбинации с нирогацестатом.

[0069] В одном аспекте форма А дигидробромида нирогацестата предотвращает гидролиз мембран-связанного ВСМА, тем самым уменьшая высвобождение ВСМА с поверхности ВСМА-положительных клеток у субъекта. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата снижает на от примерно 5% до примерно 100% высвобождение ВСМА с поверхности ВСМА-положительных клеток у субъекта по сравнению с отсутствием введения формы А нирогацестата. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата снижает на от примерно 10% до примерно 100% высвобождение ВСМА с поверхности ВСМА-положительных клеток у субъекта по сравнению с отсутствием введения формы А нирогацестата. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата снижает на от примерно 15% до примерно 95% высвобождение ВСМА с поверхности ВСМА-положительных клеток у субъекта по сравнению с отсутствием введения формы А нирогацестата. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата снижает на от примерно 20 до примерно 90% высвобождение ВСМА с поверхности ВСМА-положительных клеток у субъекта по сравнению с отсутствием введения формы А нирогацестата. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата снижает на от примерно 25 до примерно 85% высвобождение ВСМА с поверхности ВСМА-положительных клеток у субъекта по сравнению с отсутствием введения формы А нирогацестата. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата снижает на от примерно 30 до примерно 80% высвобождение ВСМА с поверхности ВСМА-положительных клеток у субъекта по сравнению с отсутствием введения формы А нирогацестата. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата снижает на от примерно на 35 до примерно 75% высвобождение ВСМА с поверхности ВСМА-положительных клеток у субъекта по сравнению с отсутствием введения формы А нирогацестата. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата снижает на от примерно 40 до примерно 70% высвобождение ВСМА с поверхности ВСМА-положительных клеток у субъекта по

сравнению с отсутствием введения формы А нирогацестата. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата снижает на от примерно 45 до примерно 65% высвобождение ВСМА с поверхности ВСМА-положительных клеток у субъекта по сравнению с отсутствием введения формы А нирогацестата. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата снижает на от примерно 50 до примерно 60% высвобождение ВСМА с поверхности ВСМА-положительной клетки у субъекта по сравнению с отсутствием введения формы А нирогацестата. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата снижает примерно на 50% высвобождение ВСМА с поверхности ВСМА-положительной клетки у субъекта по сравнению с отсутствием введения формы А нирогацестата. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата снижает по меньшей мере примерно на 5%, по меньшей мере примерно на 10%, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 25%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 35%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 45%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 55%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 65%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 75%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 85%, по меньшей мере примерно на 90%, по меньшей мере примерно на 95% или по меньшей мере примерно на 100% высвобождение ВСМА с поверхности ВСМА-положительной клетки у субъекта по сравнению с отсутствием введения формы А нирогацестата. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата снижает примерно на 5%, примерно на 10%, примерно на 15%, примерно на 20%, примерно на 25%, примерно на 30%, примерно на 35%, примерно на 40%, примерно на 45%, примерно на 50%, примерно на 55%, примерно на 60%, примерно на 65%, примерно на 70%, примерно на 75%, примерно на 80%, примерно на 85%, примерно на 90%, примерно на 95% или примерно на 100% высвобождение ВСМА с поверхности ВСМА-положительной клетки у субъекта по сравнению с отсутствием введения формы А нирогацестата.

[0070] В другом аспекте форма А дигидробромида нирогацестата предотвращает отщепление мембран-связанного ВСМА, снижая таким образом уровни sBCMA у субъекта. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата снижает на от примерно 5% до примерно 100% уровни sBCMA у субъекта по сравнению с отсутствием введения формы А нирогацестата. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата снижает на от примерно 10% до примерно 100% уровни sBCMA у субъекта по сравнению с отсутствием введения формы А нирогацестата. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата снижает на от 15% до примерно 95% уровни sBCMA у субъекта по сравнению с отсутствием введения формы А нирогацестата. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата снижает на от примерно 20% до примерно 90% уровни sBCMA у субъекта по сравнению с отсутствием введения формы А нирогацестата. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата снижает на от примерно 25% до примерно 85% уровни sBCMA у субъекта по сравнению с отсутствием

введения формы А нирогацестата. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата снижает на от примерно 30% до примерно 80% уровни sBCMA у субъекта по сравнению с отсутствием введения формы А нирогацестата. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата снижает на от примерно 35% до примерно 75% уровни sBCMA у субъекта по сравнению с отсутствием введения формы А нирогацестата. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата снижает на от примерно 40% до примерно 70% уровни sBCMA у субъекта по сравнению с отсутствием введения формы А нирогацестата. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата снижает на от примерно 45% до примерно 65% уровни sBCMA у субъекта по сравнению с отсутствием введения формы А нирогацестата. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата снижает на от примерно 50% до примерно 60% уровни sBCMA у субъекта по сравнению с отсутствием введения формы А нирогацестата. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата снижает на примерно 50% уровни sBCMA у субъекта по сравнению с отсутствием введения формы А нирогацестата. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата снижает по меньшей мере примерно на 5%, по меньшей мере примерно на 10%, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 25%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 35%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 45%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 55%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 65%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 75%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 85%, по меньшей мере примерно на 90%, по меньшей мере примерно на 95% или по меньшей мере примерно на 100% уровни sBCMA у субъекта по сравнению с отсутствием введения формы А нирогацестата. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата снижает примерно на 5%, примерно на 10%, примерно на 15%, примерно на 20%, примерно на 25%, примерно на 30%, примерно на 35%, примерно на 40%, примерно на 45%, примерно на 50%, примерно на 55%, примерно на 60%, примерно на 65%, примерно на 70%, примерно на 75%, примерно на 80%, примерно на 85%, примерно на 90%, примерно на 95% или примерно на 100% уровни sBCMA у субъекта по сравнению с отсутствием введения формы А нирогацестата.

[0071] В одном аспекте уровень растворимого В-клеточного антигена созревания (sBCMA) количественно определяется из клеточных супернатантов с использованием иммуноанализа (например, ELISA), ВЭЖХ-МС или МС. В одном аспекте уровень растворимого В-клеточного антигена созревания (sBCMA) количественно определяется из образцов сыворотки субъекта с использованием иммуноанализа (например, ELISA), ВЭЖХ-МС или МС.

[0072] В одном аспекте образцы сыворотки и супернатанта субъекта могут анализироваться с использованием BCMA твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) для определения уровней растворимого BCMA у субъекта. В одном аспекте образцы сыворотки или супернатантов могут разбавляться или концентрироваться и BCMA

ELISA может проводиться в соответствии с методикой производителя. ELISA-планшеты могут анализироваться с использованием планшет-ридера.

[0073] В другом аспекте образцы сыворотки и супернатантов субъекта могут анализироваться с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии, комбинированной с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС) для определения уровней растворимого ВСМА у субъекта. В одном аспекте образцы сыворотки и супернатантов субъекта могут анализироваться с использованием масс-спектрометра (МС) для определения уровней растворимого ВСМА у субъекта.

[0074] В другом аспекте субъект, которому вводится форма А дигидробромида нирогацестата, показывает большее количество ВСМА-положительных клеток множественной миеломы после введения (пост-вводимое количество) по сравнению с количеством ВСМА-положительных клеток множественной миеломы до введения (исходный уровень), т.е. больший процент ВСМА-положительных клеток множественной миеломы после введения по сравнению с исходным уровнем. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата после введения повышает процент ВСМА-положительных клеток множественной миеломы на от примерно 5% до примерно 99% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата после введения повышает процент ВСМА-положительных клеток множественной миеломы на от примерно 10% до примерно 99% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата после введения повышает процент ВСМА-положительных клеток множественной миеломы на от примерно 20% до примерно 99% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата после введения повышает процент ВСМА-положительных клеток множественной миеломы на от примерно 10% до примерно 99% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата после введения повышает процент ВСМА-положительных клеток множественной миеломы на от примерно 25% до примерно 99% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата после введения повышает процент ВСМА-положительных клеток множественной миеломы на от примерно 30% до примерно 99% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата после введения повышает процент ВСМА-положительных клеток множественной миеломы на от примерно 35% до примерно 99% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата после введения повышает процент ВСМА-положительных клеток множественной миеломы на от примерно 40% до примерно 99% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата после введения повышает процент ВСМА-положительных клеток множественной миеломы на от примерно 45% до примерно 99% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата после введения повышает процент ВСМА-положительных клеток множественной миеломы на от примерно 50% до примерно 99% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых аспектах

[illegible]

[illegible]

сравнению с исходным уровнем. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата после введения повышает процент ВСМА-положительных клеток множественной миеломы на от примерно 10% до примерно 40% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата после введения повышает процент ВСМА-положительных клеток множественной миеломы на от примерно 20% до примерно 40% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата после введения повышает процент ВСМА-положительных клеток множественной миеломы на от примерно 10% до примерно 30% по сравнению с исходным уровнем. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата после введения повышает процент ВСМА-положительных клеток множественной миеломы примерно на 5%, примерно на 10%, примерно на 15%, примерно на 20%, примерно на 25%, примерно на 30%, примерно на 35%, примерно на 40%, примерно на 45%, примерно на 50%, примерно на 55%, примерно на 60%, примерно на 65%, примерно на 70%, примерно на 75%, примерно на 80%, примерно на 85%, примерно на 90%, примерно на 95% или примерно на 99%.

[0075] В одном аспекте процент ВСМА-положительных клеток множественной миеломы измеряют определением отрицательности или положительности с использованием проточной цитометрии. В одном аспекте клетки множественной миеломы выделяют из организма субъекта. В одном аспекте клетки множественной миеломы выделяют из организма субъекта аспирацией костного мозга.

[0076] В одном аспекте оценка материала из аспирата костного мозга методом проточной цитометрии может быть выполнена непосредственно на аспирате без предварительной обработки или после стадии непродолжительного лизиса эритроцитов хлоридом аммония. См., например, Pont, M., *et al.*, *Blood* 134:1585-97 (2019). Методика предварительного измерения может быть взята из утвержденных протоколов проточного цитометрического анализа костного мозга следующего поколения с использованием проточного цитометра. Аспират костного мозга может разбавляться подходящим раствором и инкубироваться в соответствующих условиях. Затем клетки могут быть собраны и промыты буфером для проточной цитометрии (например, PBS с 1% фетальной телячьей сывороткой), окрашиваться с помощью красителя для определения жизнеспособности Live/Dead. Окрашивание поверхности может осуществляться смесью антител к одной или нескольким группам, выбранным из CD45, CD19, CD138, CD38, CD14, CD56, CD20, CD3, CD269 (BCMA) или CD274 (PD-L1). Аликвоты нормальных донорных клеток PBMC можно окрашивать параллельно для контроля. Затем клетки можно промыть перед пермеабиллизацией/фиксацией с использованием реагента Cytofix/Cytoperm в течение подходящего времени при комнатной температуре, промыть и окрасить смесью антител к легким каппа- или лямбда цепям иммуноглобулина. Затем образцы можно промыть перед повторным суспендированием в PBS и сбором на проточном цитометре, оснащенном соответствующими лазерами. Может быть получено минимальное количество клеток на образец (например, 5×10^6 клеток). Полученные результаты можно анализировать с

использованием программного обеспечения.

[0077] В другом аспекте форма А дигидробромида нирогацестата повышает плотность мембран-связанного ВСМА на поверхности ВСМА-положительных раковых клеток. В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата повышает плотность мембран-связанного ВСМА на поверхности ВСМА-положительных раковых клеток у субъекта в 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз, 15 раз, 16 раз, 17 раз, 18 раз, 19 раз, 20 раз, 21 раз, 22 раз, 23 раз, 24 раз, 25 раз, 50 раз, 75 раз, 100 раз, 125 раз, 150 раз, 175 раз, 200 раз, 225 раз или в 250 раз.

[0078] В одном аспекте поверхностную экспрессию ВСМА человека можно определить с помощью проточной цитометрии и соответствующих вторичных антител.

[0079] В другом аспекте форма А дигидробромида нирогацестата может вводиться для повышения активности ВСМА-направленной терапии у субъекта. В одном аспекте активность комбинации эффективного количества формы А дигидробромида нирогацестата и ВСМА-направленной терапии количественно определяется поражением раковых клеток и/или иммуноопосредованным поражением раковых клеток или их клиренсом.

[0080] В другом аспекте форма А дигидробромида нирогацестата позволяет вводить субъекту более низкую дозу ВСМА-направленной терапии по сравнению с количеством ВСМА-направленной терапии, которое вводилось бы отдельно для достижения равных уровней эффективности (например, одной или нескольких конечных точек лечения, рассмотренных выше (например, ПО, nCR, sCR, МОБ)). В некоторых аспектах форма А дигидробромида нирогацестата позволяет вводить субъекту более низкую дозу или такую же дозу ВСМА-направленной терапии по сравнению с количеством ВСМА-направленной терапии, которое вводилось бы отдельно для достижения повышенных уровней эффективности (например, одной или нескольких конечных точек лечения, рассмотренных выше (например, ПО, nПО, cПО, МОБ)).

[0081] В одном аспекте форма А дигидробромида нирогацестата вводится в дозах в интервале от примерно 0,1 мг до примерно 1000 мг ежедневно. В одном аспекте субъекту вводится от примерно 50 мг до примерно 500 мг формы А дигидробромида нирогацестата ежедневно. В другом аспекте субъекту вводится от примерно 100 мг до примерно 400 мг формы А дигидробромида нирогацестата ежедневно. В другом аспекте субъекту вводится от примерно 20 мг до примерно 220 мг формы А дигидробромида нирогацестата ежедневно. В другом аспекте субъекту вводится примерно 20 мг, примерно 25 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 60 мг, примерно 70 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 125 мг, примерно 150 мг, примерно 175 мг, примерно 200 мг, примерно 220 мг, примерно 225 мг, примерно 250 мг, примерно 275 мг, примерно 300 мг, примерно 325 мг, примерно 350 мг, примерно 375 мг или примерно 400 мг формы А дигидробромида нирогацестата ежедневно. Общая суточная доза может обеспечиваться в виде одной дозы или разделяться на несколько доз (то есть 1, 2, 3 или 4 дозы в день). В одном аспекте общая суточная доза доставляется в двух дозах. Например, общая суточная

доза 300 мг или 200 мг может вводиться субъекту в двух отдельных дозах по 150 мг или 100 мг, соответственно. В одном аспекте три таблетки, содержащие 50 мг формы А дигидробромида нирогацестата, могут вводиться субъекту два раза в день, или суточная доза 200 мг может вводиться субъекту в форме двух таблеток, включающих 50 мг формы А дигидробромида нирогацестата, два раза в день.

[0082] В одном аспекте форма А дигидробромида нирогацестата вводится субъекту перорально, а ВСМА-направленная терапия вводится субъекту внутривенно или подкожно.

[0083] В одном аспекте субъектом является человек.

ПРИМЕРЫ

А. Аббревиатуры и акронимы

ЯМР	Спектроскопия ядерного магнитного резонанса
XRPD	Порошковая рентгеновская дифрактография
PLM	Микроскопия в поляризованном свете
ТГА	Термогравиметрический анализ
ДСК	Дифференциальная сканирующая калориметрия
ТГ-ИК	Термогравиметрический инфракрасный анализ
FE	Быстрое испарение
SE	Медленное испарение
S/AS	Растворитель/антирастворитель
CP	Краш-осаждение
LLD	Диффузия «жидкость-жидкость»
LVD	Диффузия «пар-жидкость»
SC	Медленное охлаждение
FC	Быстрое охлаждение
CC	Краш-охлаждение
ЛИМС	Лабораторная информационная менеджмент-система
В/Е	Двойное лучепреломление/экстинция
RT	Комнатная температура/температура окружающей среды
RH	Относительная влажность
VO	Вакуумная печь
ACN	Ацетонитрил
CHCl ₃	Хлороформ
ДХМ	Дихлорметан
ДХЭ	Дихлорэтан
DEE	Диэтиловый эфир

DMA	N,N-диметилацетат
ДМФА	N,N-диметилформамид
ДМСО	Диметилсульфоксид
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
H ₂ O	Вода
HFIPA	Гексафторизопропанол
IPA	Изопропанол
IpOAc	Изопропилацетат
MCH	Метилциклогексан
MeOH	Метанол
MEK	Метилэтилкетон
MIBK	Метилизобутилкетон
MTBE	Метил-трет-бутиловый эфир
NMP	N-метил-2-пирролидон
PG	Пропиленгликоль
ТФЭ	Трифторэтанол
ТГФ	Тетрагидрофуран

В. Экспериментальные методы

Пример 1: Приблизительная кинетическая растворимость

[0084] Навески образцов материала обрабатывают аликвотами указанных растворителей при температуре окружающей среды. Образцы обычно подвергают обработке ультразвуком между добавлениями для ускорения растворения. Полное растворение определяют визуальным осмотром. Растворимость рассчитывают, исходя из общего количества растворителя, добавленного для достижения полного растворения, и она может превышать указанное значение вследствие медленного добавления и характерной кинетики растворения. Если растворение не наблюдается, значения указывают как «менее чем». Если растворение наблюдается при первом добавлении растворителя, значения указываются как «более чем». В таблице 1 представлена кинетическая растворимость гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида.

Таблица 1

Растворитель	Оценка растворимости (а) (мг/мл)
Ацетон	<1
Ацетон/CHCl ₃ 50/50	<1
ACN	<1

АСN/CHCl ₃ 50/50	<1
АСN/EtOAc 50/50	<1
Хлороформ	<1
ДХЭ	<1
Диоксан	<1
DMA	8
ДМФА	18
ДМФА/АСN 30/70	<1
ДМФА/АСN 60/40	3
ДМФА/EtOAc 50/50	<1
ДМФА/ІРА 60/40	5
ДМФА/МІВК 80/20	4
ДМСO	63
ДМСO/MTBE 10/90	<1
Этиленгликоль	7
EtOAc	<1
EtOH	<1
EtOH/ДХМ 50/50	<1
Гептан/CHCl ₃ 30/70	<1
МЕК/ДМФА (b) 40/60	2
MeOH	19
MeOH/ацетон 50/50	6
MeOH/CHCl ₃ 50/50	13
MeOH/EtOAc 50/50	2
MeOH/MTBE 80/20	7
NMP	10
NMP/ацетон 85/15	7
NMP/EtOAc 57/43	1
PG (b)	2
ТФЭ (безводный)	10
ТФЭ/МЕК 70/30	2
ТГФ (b)	<1
ТГФ/CHCl ₃ 50/50	1
ТГФ/CHCl ₃ 25/75	<1
ТГФ/CHCl ₃ (b) 85/15	<1
Толуол	<1
Вода	7
Ацетон/H ₂ O 30/70	14
АСN/H ₂ O 50/50	36
Диоксан/H ₂ O (b) 50/50	19
ДМФА/H ₂ O 50/50	24
ДМФА/H ₂ O 30/70	17
EtOH/H ₂ O 40/60	10
ІРА/H ₂ O 50/50	15

MeOH/H ₂ O 20/80	9
ТГФ/H ₂ O 80/20	24
ТГФ/H ₂ O 90/10	4

(a) Растворимость оценивают добавлением растворителя с визуальной оценкой образцов. Значения округляют до ближайшего целого числа и указывают как «<», если растворения не наблюдалось.

(b) Образцы не цГМФ.

Пример 2: Скрининг стабильной формы и гидрата

Метод а: Эксперименты растирания

[0085] Образцы дигидробромидной соли (s)-2-(((s)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-n-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1h-имидазол-4-ил)пентанамида растроят при температуре окружающей среды или установленной температуре в специфических системах растворителей. Спустя приблизительно 24 часа твердые вещества собирают центрифугированием с использованием центрифужных пробирок Эппендорфа (Eppendorf), снабженных нейлоновым фильтром 0,45 мкм. Затем в течение ~1 и ~3 недель продолжают перемешивание в свежих растворителях, после чего твердые вещества выделяют, как описано выше, исследуют в поляризованном свете и анализируют с помощью ПРДГ.

Метод b: Тестирование равновесной растворимости

[0086] Равновесную растворимость выделенных твердых веществ определяют гравиметрически следующим образом. Отмеренные аликвоты маточных растворов от 3-недельных суспензий помещают в предварительно взвешенные алюминиевые чашки для ТГА. Затем растворители выпаривают в условиях окружающей среды или с использованием вакуума. Полученный твердый осадок взвешивают.

[0087] В таблице 2 представлены результаты скрининга стабильной формы и гидрата.

Таблица 2

Система растворителей, условия (a)	Результаты обследования	Результаты ПРДГ	Растворимость (мг/мл) (b)
DMA (безводный) 1 неделя	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	-
DMA (безводный) 3 недели	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	27
ДМФА/АСН (65/35) 1 неделя	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	-
ДМФА/АСН (65/35) 3 недели	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	10
ДМФА/ІРА (60/40) 1 неделя	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	-
ДМФА/ІРА (60/40) 3 недели	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	13

ДМФА/МВК (85/15) 1 неделя	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	-
ДМФА/МВК (85/15) 3 недели	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	19
ДМСО/МТВЕ (безводный) (30/70) 1 день (с)	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	-
МЕК/ДМФА (20/80) 1 неделя	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	-
МЕК/ДМФА (20/80) 3 недели	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	17
МеОН (безводный) 2-8°C (d) 1 неделя	Неизвестная морфология, небольшие частицы; В/Е	Форма А	-
МеОН (безводный) 2-8°C (d) 3 недели	Неизвестная морфология+несколько иглообразных; В/Е	Форма А	13
МеОН/ацетон (безводный) (50/50) 1 неделя	Неизвестная морфология, небольшие частицы; В/Е	Форма А	-
МеОН/ацетон (безводный) (50/50) 3 недели	Неизвестная морфология, экстремально малые частицы; В/Е	Форма А	7
МеОН/CHCl ₃ (безводный) (40/60) 1 неделя	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	-
МеОН/CHCl ₃ (безводный) (40/60) 3 недели	Неизвестная морфология+некоторое количество иглообразных частиц; В/Е	Форма А	22
МеОН/EtOAc (безводный) (70/30) 1 неделя	Неизвестная морфология, небольшие частицы; В/Е	Форма А	-
МеОН/EtOAc (безводный) (70/30) 3 недели	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	6
МеОН/МТВЕ (безводный) (80/20) 1 неделя	Неизвестная морфология, небольшие частицы; В/Е	Форма А	-
МеОН/МТВЕ (безводный) (80/20) 3 недели	Неизвестная морфология+некоторое количество иглообразных частиц; В/Е	Форма А	12
NMP (безводный) 1 неделя	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	-
NMP (безводный) 3 недели	Неизвестная морфология, очень небольшие частицы; В/Е	Форма А	50

NMP/ацетон (безводный) (85/15) 1 неделя	Неизвестная морфология, очень небольшие частицы; В/Е	Форма А	-
NMP/ацетон (безводный) (85/15) 3 недели	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	36
NMP/EtOAc (безводный) (80/20) 1 неделя	Неизвестная морфология+небольшие иглы; В/Е	Форма А	-
NMP/EtOAc (безводный) (80/20) 3 недели	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	25
PG 1 неделя	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	-
PG 3 недели	Неизвестная морфология, экстремально малые частицы; В/Е	Форма А	8
ТФЭ (безводный) 3 недели	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	-
ТФЭ/МЕК (безводный) (85/15) 1 неделя	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	-
ТФЭ/МЕК (безводный) (85/15) 3 недели	Неизвестная морфология, экстремально малые частицы; В/Е	Форма А	
H ₂ O 1 неделя	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	-
H ₂ O 3 недели	Очень маленькие иглы; В/Е	Форма А	14
Ацетон/H ₂ O (50/50) 1 неделя	Неизвестная морфология, очень небольшие частицы; В/Е	Форма А	-
Ацетон/H ₂ O (50/50) 3 недели	Неизвестная морфология, экстремально малые частицы; В/Е	Форма А	43
Диоксан/H ₂ O (70/30) 1 неделя	Неизвестная морфология, небольшие частицы; В/Е	Форма А	-
Диоксан/H ₂ O (70/30) 3 недели	Неизвестная морфология некоторое количество иглообразных частиц; В/Е	Форма А	24
IPAH/H ₂ O (60/40) 1 неделя	Неизвестная морфология, очень небольшие частицы; В/Е	Форма А	-
IPAH/H ₂ O (60/40) 3 недели	Неизвестная морфология, экстремально малые частицы; В/Е	Форма А	26
EtOH/H ₂ O (60/40) 1 неделя	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	-
EtOH/H ₂ O (60/40) 3 недели	Экстремально малые частицы иглы; В/Е	Форма А	36
EtOH/H ₂ O (60/40) 2-8°C (d) 1 неделя	Неизвестная морфология, небольшие частицы; В/Е	Форма А	-

EtOH/H ₂ O (60/40) 2-8°C (с) 3 недели	Неизвестная морфология, экстремально малые частицы; В/Е	Форма А	33
MeOH/H ₂ O (20/80) 1 неделя	Неизвестная морфология, небольшие частицы; В/Е	Форма А	-
MeOH/H ₂ O (20/80) 3 недели	Экстремально малые иглы; В/Е	Форма А	17
ТГФ/H ₂ O (85/15) 1 неделя	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А	-
ТГФ/H ₂ O (85/15) 3 недели	Неизвестная морфология, экстремально малые частицы; В/Е	Форма А	25

(а) Общая продолжительность экспериментов составляет ~1 неделю и ~3 недели с заменой растворителя в обоих экспериментах после суспендирования в течение ~1 дня. Соотношения растворителей (об./об.) и продолжительность экспериментов являются приблизительными. Эксперименты проводят в условиях окружающей среды, если не указано иное.

(b) Гравиметрическое определение растворимости.

(с) Количество твердых веществ, полученное после первоначальной замены растворителя, недостаточно для дальнейшего суспендирования.

(d) Проводится в холодильной камере.

(е) Образцы не цГМФ.

Пример 3: Получение формы А дигидробромида нирогацестата

[0088] В качестве исходного материала используют, если не указано иное, дигидробромидную соль (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида.

[0089] Исходные материалы подвергают кристаллизации методами, которые описаны ниже. Твердые вещества обычно выделяют вакуумной фильтрацией, исследуют в поляризованном свете и анализируют с помощью XRPD.

Метод а: Эксперименты растирания

[0090] Твердые вещества объединяют с небольшими количествами растворителя и переносят в агатовый контейнер для измельчения. Добавляют агатовый шарик и контейнер прикрепляют к мельнице Ретша. Образец обычно измельчают либо в течение одного цикла продолжительностью двадцать минут при частоте 30 Hz, либо снова упаковывают и повторяют цикл в течение дополнительных 20 минут.

Метод b: Эксперименты суспендирования

[0091] Твердые вещества суспендируют в указанных растворителях. Суспензии затем перемешивают при температуре окружающей среды или при установленной температуре. После этого выделяют определенное количество твердых веществ.

Метод с: Осаждение «растворитель/антирастворитель»

[0092] При температуре окружающей среды или при повышенной температуре получают растворы исходных материалов и фильтруют полученные растворы через нейлоновые фильтра 0,2 мкм. Фильтраты смешивают с подходящими антирастворителями

при повышенной температуре. Если твердых веществ не наблюдают, образцы либо охлаждают до температуры окружающей среды или ниже, либо применяют другие методы кристаллизации.

Метод d: Краш-осаждение

[0093] Растворы исходных материалов получают при повышенной температуре и подвергают их горячему фильтрованию через нейлоновые фильтры 0,2 мкм в подходящие антирастворители, предварительно охлажденные на бане сухой лед/ацетон или вода/лед. Если твердые вещества выпадают в осадок, их холодными сразу собирают вакуумной фильтрацией. Если раствор остается прозрачным, образец либо хранят при температурах ниже температуры окружающей среды, либо используют дополнительные методы кристаллизации.

Метод e: Эксперименты охлаждения

[0094] Растворы исходного материала получают в указанных растворителях при повышенной температуре, используя электроплитку для нагрева. Полученные растворы обычно подвергают горячему фильтрованию через нейлоновый фильтр 0,2 мкм в теплые приемные колбы. Колбы либо быстро помещают на баню с температурой окружающей среды (обычно - сухой лед/ацетон) для краш-охлаждения (crash cooling - CC), либо удаляют из теплого места для быстрого охлаждения (fast cooling - FC), либо нагрев отключают для медленного охлаждения (slow cooling - SC). Если твердые вещества выпадают в осадок, их выделяют холодными вакуумной фильтрацией. Если раствор остается прозрачным, образец либо хранят при температурах ниже температуры окружающей среды, либо применяют дополнительные методы кристаллизации.

Метод f: Эксперименты выпаривания

[0095] Растворы исходного материала подвергают частичному выпариванию или выпаривают досуха при температуре окружающей среды или при повышенной температуре из открытых флаконов для быстрого испарения (fast evaporation - FE) или из флаконов, покрытых алюминиевой фольгой с проколами для медленного испарения (SE). Перед испарением растворы фильтруют при температуре окружающей среды или при повышенной температуре через нейлоновые фильтры 0,2 мкм.

Метод g: Эксперименты диффузии «жидкость-пар»

[0096] Растворы исходных материалов получают при температуре окружающей среды и фильтруют через нейлоновые фильтры 0,2 мкм в приемные колбы. Открытые колбы затем помещают во вторичные контейнеры с подходящими антирастворителями. Контейнеры герметично закрывают и оставляют в состоянии покоя в условиях окружающей среды.

Метод h: Эксперименты стрессового испарения

[0097] Твердые исходные материалы переносят во флаконы, которые переносят в незакрытые вторичные контейнеры с подходящими антирастворителями. Вторичные контейнеры герметично закрывают и оставляют в состоянии покоя при в условиях окружающей среды или при температуре ниже температуры окружающей среды.

Метод i: Эксперименты экстремально низкой относительной влажности

[0098] Твердые вещества исходного материала переносят во флаконы, которые помещают незакрытыми в емкость, содержащую P_2O_5 , с заданной RH. Флаконы выдерживают при температуре окружающей среды в течение определенного периода времени.

Метод j: Эксперименты сушки

[0099] Твердые вещества исходного материала сушат при давлении окружающей среды или при пониженном давлении при заданной температуре в течение определенного периода времени.

[0100] В таблице 3 представлены результаты скрининга полиморфов гидробромидной соли (S)-2-(((S)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-N-(1-(2-метил-1-(неопентиламино)пропан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)пентанамида.

Таблица 3

Система растворителя	Условия (а)	Наблюдения	Результаты ПРДГ
ACN	Суспензия, 45°C, 2 дня	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А
ДХЭ	Суспензия, 45°C, 2 дня	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А
DMA/ДМСО (89/11)	Попытка FC при температуре от 44°C до RT (прозрачный раствор); переносят в холодильник, 13 дней; обрабатывают ультразвуком, FE с последующим SE и затем FE при RT (в растворе присутствуют небольшие иглы); переносят обратно в холодильник, 13 дней.	Недостаточное количество твердых веществ	-
ДМФА	Попытка FC от 44°C до RT (прозрачный раствор); переносят в холодильник, 13 дней; обработка ультразвуком, FE с последующим SE и затем FE при RT (твердые вещества); переносят обратно в холодильник, 13 дней	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А
ДМФА/МІВК (80/20)	Попытка SC от 45°C до RT в течение 2 дней; переносят в холодильник, 8 дней; обработка ультразвуком, FE с последующим SE и затем FE при RT (в растворе присутствуют небольшие иглы); переносят обратно в холодильник, 13 дней	Недостаточное количество твердых веществ	-
ДМСО/МТВЕ (30/70)	Маточная жидкость; FE	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А

EtOAc	Суспензия, 45°C, 2 дня	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А
H ₂ O	Суспензия, RT, 4 дня	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А
MeOH/ACN	Попытка S/AS, добавление AS при 45°C (прозрачный раствор); уменьшение объема раствора с помощью FE при 45°C (гелеподобные твердые вещества); дополнительный AS при 45°C, переносят в холодильник, ~1 месяц.	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А, разупорядоченная
MeOH/CHCl ₃ (безводный) (40/60)	Маточная жидкость; FE	Неизвестная морфология; В/Е	Разупорядоченная, с пиками формы А
MeOH/EtOAc (безводный) (70/30)	Маточная жидкость; FE	Стекло	-
MeOH/MTBE	Попытка CP 45 °C/ниже RT, ледяная баня (вязкие твердые вещества); ледяная баня, 2 часа, затем 20 дней при RT	Неизвестная морфология+небольшие иглы; В/Е	Форма А
ТФЭ/МЕК (безводный) (85/15)	Маточная жидкость; FE	Неизвестная морфология+стекло; В/Е	Форма А
ТФЭ/МЕК (безводный)	Попытка CP 45°C/ниже RT (ледяная баня); переносят в холодильник, 7 дней; твердые вещества выделяют в холодном состоянии	Неизвестная морфология; В/Е	Форма А
Диоксан/H ₂ O (70/30)	Маточная жидкость; FE	Неизвестная морфология+иглы; В/Е	Форма А, возможно содержание рентгено-аморфных веществ
IPA/H ₂ O (60/40)	Маточная жидкость; FE	Розетки внутри стеклянной матрицы+неизвестная морфология; В/Е	Форма А, возможно содержание рентгено-аморфных веществ
EtOH/H ₂ O (60/40)	Маточная жидкость; FE	Иглы+Неизвестная морфология; В/Е	Разупорядоченная, с пиками формы А

(а) соотношения растворителя (об./об.), температура и продолжительность экспериментов являются приблизительными; температура холодильника и холодильной камеры: 2-8°C; температура морозильной камеры: от -10°C до -25°C;

(b) маточную жидкость получают из суспензии при 2-8°C; испарение проводят при

температуре окружающей среды;

(с) образцы не цГМФ.

[0101] В таблице 4 представлены результаты скрининга полиморфов дигидробромидной соли (s)-2-(((s)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)-n-(1-(2-метил-1-(неопентиламино) пропан-2-ил)-1h-имидазол-4-ил)пентанамида, исходя из рентгеноаморфного материала.

Таблица 4

Система растворителя	Условия (b)	Наблюдения	Результаты ПРДГ
EtOH	Суспензия, RT, 3 дня	Неизвестная морфология, очень немного; В/Е	Форма А
ДХМ	Паровой стресс, морозильная камера, 6 дней	Неизвестная морфология; В/Е, присутствует растворитель.	Форма Н, разупорядоченная, возможно наличие формы А
MeOH/ацетон (безводный)	LVD, RT	Неизвестная морфология+иглы; В/Е	Форма А
IpOAc	Измельчение; 1 цикл, 30 Гц, 20 минут	Неизвестная морфология+небольшие иглы; В/Е	Форма А, разупорядоченная
Ацетон/MeOH/МС Н 14/17/69	S/AS, добавление AS при 30°C; хранят при 30°C, 3-4 часа, затем охлаждают до RT	Очень тонкие иглы; В/Е	Форма А

(a) Все образцы, полученные от LIMS 386797, являются не цГМФ образцами.

(b) Соотношение растворителей (об./об.), температура и продолжительность экспериментов являются приблизительными; температура холодильника и холодильной камеры: 2-8°C; температура морозильной камеры: от -10°C до -5°C.

Пример 4: Оценка экспрессии ВСМА в клеточных линиях множественной миеломы человека после лечения формой А дигидробромида нирогацестата

[0102] Экспрессирующие ВСМА клетки множественной миеломы MM.1S, Molp-8, H929 и OPM2, а также ВСМА-отрицательную клеточную линию острого лимфолейкоза REN выращивают в RPMI среде, содержащей L-глутамин и от 5 до 10% FBS, в увлажненном инкубаторе с CO₂ при установленной температуре 37°C. Клетки переносят в 96-луночные планшеты (1×10⁶ клеток/мл) и культивируют в присутствии формы А дигидробромида нирогацестата в возрастающих концентрациях (от 0,01 нМ до 3000 нМ) или в присутствии носителя (контроль) в увлажненном инкубаторе с CO₂ при

установленной температуре 37°C в течение от 5 до 24 часов. Клетки собирают центрифугированием в течение 5 минут при 400g и промывают подходящим буфером. После этого клетки суспендируют в 100 мкл подходящего буфера, содержащего антитело против человеческого ВСМА, и выдерживают в течение от 30 до 60 минут при 4°C. Клетки дважды промывают подходящим буфером для проточного цитометрического анализа. Жизнеспособность клеток определяют с помощью коммерческого анализа, который описан производителем. Уровни экспрессии ВСМА (среднее значение интенсивности флуоресценции) оценивают методом проточной цитометрии.

Пример 5: Оценка высвобождения sBCMA в клеточной линии множественной миеломы после лечения формой А дигидробромида нирогацестата

[0103] Экспрессирующие ВСМА клетки множественной миеломы MM.1S, Molp-8, H929 и OPM2, а также ВСМА-отрицательную клеточную линию острого лимфолейкоза REN выращивают в RPMI среде, содержащей L-глутамин и от 5 до 10% FBS, в увлажненном инкубаторе с CO₂ при установленной температуре 37°C. Клетки переносят в 96-луночные планшеты (1×10⁶ клеток/мл) и культивируют в увлажненном инкубаторе с CO₂ при установленной температуре 37°C в течение от 5 до 24 часов в присутствии формы А дигидробромида нирогацестата в возрастающих концентрациях (от 0,01 нМ до 3000 нМ) или в присутствии носителя (контроль). Клеточную культуральную среду собирают в течение и/или после указанного времени и анализируют для определения концентрации sBCMA с использованием коммерчески доступного набора sBCMA ELISA в соответствии с инструкциями производителя.

Пример 6

[0104] Экспрессирующие ВСМА клетки множественной миеломы MM.1S, Molp-8, H929 и OPM2, а также ВСМА-отрицательную клеточную линию острого лимфолейкоза REN выращивают в RPMI среде, содержащей L-глутамин и от 5 до 10% FBS в увлажненном инкубаторе с CO₂ при установленной температуре 37°C. Клетки переносят в 96-луночные планшеты (1×10⁶ клеток/мл) и культивируют в увлажненном инкубаторе с CO₂ при установленной температуре 37°C в присутствии формы А дигидробромида нирогацестата в фиксированной дозе (например, 1 мкМ) или носителя (контроль). Для оценки действия комбинации на пролиферацию клеток множественной миеломы в тесте 3-дневной клеточной пролиферации (например, Cell-Titre Glo) добавляют терапевтические средства ВСМА-направленного действия в некоторой области концентраций.

Пример 7

[0105] Антитело-зависимую клеточную цитотоксическую (ADCC) активность ВСМА-направленных антител определяют с использованием ВСМА-направленного IgG1 моноклонального антитела в комбинации с формой А дигидробромида нирогацестата. ADCC активность в отношении ВСМА-экспрессирующих клеточных линий множественной миеломы (например, MM.1S, Molp-8, RPMI8226, ARH77, GA10, LP1, L363) определяют с использованием коммерчески доступных тестов (например, теста Promega Jurkat ADCC), в которых форма А дигидробромида нирогацестата в заданных

концентрациях объединяется с заданными концентрациями ВСМА-направленного моноклонального антитела.

Пример 8

[0106] Тесты биспецифической цитотоксичности проводят смешением очищенных CD3⁺ Т-клеток человека и меченых люциферазой клеточных линий миеломы при соотношении Е:Т, составляющем 5:1, с биспецифическим антителом в последовательных разбавлениях. После инкубирования в течение 2 дней оценивают жизнеспособность клеток с помощью реагента OneGlo luciferase (Promega).

Пример 9

[0107] Зависимую от Т-лимфоцитов клеточную цитотоксическую (T-cell dependent cellular cytotoxicity - TDCC) активность биспецифического антитела ВСМА × CD3 определяют в комбинации с формой А дигидробромида нирогацестата. Анализы проводят путем смешивания CD3⁺ Т-клеток и клеточных линий множественной миеломы, меченных люциферазой (например, MM.1S, Molp-8, RPMI8226, ARH77, GA10, LP1, L363), с использованием соотношения эффектор-мишень 5:1. Серийные разведения биспецифического антитела и формы А дигидробромида нирогацестата дают интервал концентраций каждой оцениваемой молекулы. После инкубирования в течение 2 дней жизнеспособность клеток оценивают с помощью анализа на основе люциферазы (Promega OneGlo).

Пример 10

[0108] Зависимую от Т-лимфоцитов клеточную цитотоксическую (TDCC) активность определяют в комбинации с формой А дигидробромида нирогацестата. TDCC активность в отношении экспрессирующих ВСМА линий клеток множественной миеломы (например, MM.1S, Molp-8, RPMI8226, ARH77, GA10, LP1, L363) количественно определяют с использованием специально разработанных анализов TDCC (аналогично формату, описанному в Nazarian, A.A., et al., J. Biomol. Screen, 20:519-27 (2015)), где форма А дигидробромида нирогацестата в некотором диапазоне концентраций комбинируется с ВСМА-направленными CAR-Т клетками в определенном диапазоне концентраций.

Пример 11

[0109] Активацию Т-клеток с помощью ВСМА-направленной терапии (CAR-Т-клетки, биспецифические антитела и моноклональные антитела) в присутствии клеточных линий множественной миеломы, экспрессирующих ВСМА (например, MM.1S, Molp-8, RPMI8226, ARH77, GA10, LP1, L363), определяют в комбинации с формой А дигидробромида нирогацестата. Совместные культуры Т-клеток и клеточных линий множественной миеломы инкубируют с фиксированными концентрациями формы А дигидробромида нирогацестата. Добавляют серийные разведения ВСМА-направленной терапии, а активацию Т-клеток определяют анализами высвобождения цитокинов и/или проточной цитометрией.

[0110] Следует иметь в виду, что раздел «Подробное описание» в отличие от

разделов «Сущность изобретения» и «Реферат» предназначен для ояснения формулы изобретения. В разделах «Сущность изобретения» и «Реферат» изложены некоторые, но не все варианты осуществления настоящего изобретения, которые предусмотрены изобретателем(ами), и таким образом, эти разделы никоим образом не предназначены для ограничения области настоящего изобретения и прилагаемой формулы изобретения.

[0111] Настоящее изобретение описано выше с помощью функциональных структурных блоков, иллюстрирующих реализацию указанных функций и их взаимосвязей. Границы этих функциональных структурных блоков определены в настоящем документе произвольно для простоты описания. Альтернативные границы могут быть определены при условии, что указанные функции и их взаимосвязи выполняются надлежащим образом.

[0112] Приведенное выше описание конкретных вариантов осуществления будет настолько полно раскрывать общую природу изобретения, что позволит, применяя знания в пределах данного уровня техники, легко модифицировать и/или адаптировать для различных применений описанные конкретные варианты осуществления без излишних экспериментов и не отходя от общей концепции настоящего изобретения. Таким образом, предполагается, что такие адаптации и модификации соответствуют значению и диапазону эквивалентов раскрытых вариантов осуществления, основанных на обучении и руководстве, представленных здесь. Следует иметь в виду, что фразеология или терминология, используемая в настоящем документе, предназначена для описания, а не для ограничения, так что терминология или фразеология настоящего описания должна интерпретироваться квалифицированным специалистом в свете инструкций и указаний.

[0113] Область настоящего изобретения и его объем не следует ограничивать каким-либо из вышеописанных примеров вариантов осуществления, но нужно определять только в соответствии с представленными ниже пунктами формулы изобретения и их эквивалентами.

[0114] Наряду с различными вариантами осуществления, описанными в настоящем документе, настоящее изобретение включает представленные далее варианты осуществления с E1 по E81. Этот список вариантов осуществления представлен в качестве примерного списка, и применение не ограничивается только этими вариантами осуществления.

[0115] E1. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинированной терапии, которая включает эффективное количество формы А дигидробромида нирогацестата и терапию, направленную на В-клеточный антиген созревания (BCMA-направленную терапию)).

[0116] E2. Способ E1, в котором рак характеризуется инадекватной экспрессией В-клеточного антигена созревания (BCMA).

[0117] E3. Способ E1, в котором рак характеризуется обнаруживаемыми уровнями растворимого В-клеточного антигена созревания (BCMA) в образце сыворотки субъекта.

[0118] E4. Способ E1, в котором рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль.

[0119] E5. Способ E4, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому.

[0120] E6. Способ E1, в котором рак выбран из группы, состоящей из макроглобулинемии Вальденстрема, хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), диффузной крупноклеточной лимфомы В (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), лимфомы Беркитта (BL), мантийноклеточной лимфомы (MCL) и миелолейкоза (ML).

[0121] E7. Способ лечения амилоидоза легкой цепи у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение комбинированной терапии, которая включает эффективное количество формы А дигидробромида нирогацестата и терапию, направленную на В-клеточный антиген созревания (BCMA-направленную терапию)).

[0122] E8. Способ E1 или E7, в котором форма А дигидробромида нирогацестата снижает высвобождение В-клеточного антигена созревания (BCMA) с поверхности BCMA-положительной клетки у субъекта.

[0123] E9. Способ E1 или E7, в котором форма А дигидробромида нирогацестата снижает уровни растворимого В-клеточного антигена созревания (BCMA) в образцах сыворотки субъекта.

[0124] E10. Способ E1 или E7, в котором форма А дигидробромида нирогацестата повышает процент клеток множественной миеломы, экспрессирующих антиген созревания В-клеток (BCMA-положительных клеток множественной миеломы), у субъекта.

[0125] E11. Способ E1 или E7, в котором форма А дигидробромида нирогацестата повышает плотность связанного с мембраной В-клеточного антигена созревания (BCMA) на поверхности BCMA-положительных раковых клеток у субъекта.

[0126] E12. Способ E1 или E7, в котором форма А дигидробромида нирогацестата повышает у субъекта активность терапии, направленной на В-клеточный антиген созревания (BCMA).

[0127] E13. Способ E1 или E7, в котором форма А дигидробромида нирогацестата позволяет вводить субъекту более низкую дозу терапии, направленной на В-клеточный антиген созревания (BCMA), по сравнению с количеством BCMA-направленной терапии, вводимой отдельно, при сохранении равных уровней эффективности.

[0128] E14. Способ E1 или E7, в котором форма А дигидробромида нирогацестата позволяет вводить субъекту более низкую дозу или такую же дозу терапии, направленной на В-клеточный антиген созревания (BCMA), по сравнению с количеством BCMA-направленной терапии, вводимой отдельно, при достижении повышенных уровней эффективности.

[0129] E15. Любой из способов E1 - E14, в котором форма А дигидробромида нирогацестата вводится субъекту в дозе от примерно 20 мг до примерно 220 мг.

[0130] E16. Любой из способов E1 - E15, в котором форма А дигидробромида нирогацестата вводится субъекту в дозе от примерно 20 мг до примерно 220 мг один или два раза в день.

[0131] E17. Любой из способов любого E1 - E16, в котором форма А дигидробромида

нирогацестата вводится субъекту в дозе примерно 100 мг один или два раза в день.

[0132] E18. Любой из способов E1 - E16, в котором форма А дигидробромида нирогацестата вводится субъекту в дозе примерно 50 мг один или два раза в день.

[0133] E19. Способ E16, в котором форма А дигидробромида нирогацестата вводится субъекту в дозе от примерно 20 мг до примерно 220 мг один или два раза в день в течение по меньшей мере одной недели.

[0134] E20. Способ E19, в котором форма А дигидробромида нирогацестата вводится субъекту в дозе примерно 100 мг один или два раза в день в течение по меньшей мере одной недели.

[0135] E21. Способ E19, в котором форма А дигидробромида нирогацестата вводится субъекту в дозе примерно 50 мг один или два раза в день в течение по меньшей мере одной недели.

[0136] E22. Любой из способов E1 - E21, в котором форма А дигидробромида нирогацестата вводится субъекту в общей суточной дозе примерно 200 мг.

[0137] E23. Любой из способов E1 - E21, форма А дигидробромида нирогацестата вводится субъекту в общей суточной дозе примерно 150 мг.

[0138] E24. Любой из способов E1 - E21, в котором форма А дигидробромида нирогацестата вводится субъекту в общей суточной дозе примерно 100 мг.

[0139] E25. Любой из способов E1 - E21, в котором форма А дигидробромида нирогацестата вводится субъекту в общей суточной дозе примерно 75 мг.

[0140] E26. Любой из способов E1 - E21, в котором форма А дигидробромида нирогацестата вводится субъекту в общей суточной дозе примерно 50 мг.

[0141] E27. Любой из способов E1 - E26, в котором форма А дигидробромида нирогацестата вводится субъекту до введения, одновременно с введением или после введения субъекту терапии, направленной на В-клеточный антиген созревания (ВСМА-направленной терапии).

[0142] E28. Любой из способов E1 - E27, в котором субъекту назначают комбинированную терапию в качестве первой линии терапии.

[0143] E29. Любой из способов E1-E27, в котором субъекту вводится эффективное количество формы А дигидробромида нирогацестата и терапия, направленная на В-клеточный антиген созревания (ВСМА-направленная терапия), после того, как субъект ранее проходил лечение от рака или амилоидоза легкой цепи.

[0144] E30. Способ по E29, в котором субъект ранее проходил лечение от рака или амилоидоза легкой цепи одним или несколькими методами терапии, выбранными из терапии с использованием ингибитора протеасом, иммуномодулирующей терапии, иммунотерапии (например, с использованием моноклонального антитела, такого как как моноклональное CD38-специфичное антитело), терапии с трансплантацией стволовых клеток, химиотерапии, таргетной терапии (например, ингибитором XPO1) или ВСМА-направленной терапии не в комбинации с нирогацестатом.

[0145] E31. Способ E30, в котором иммунотерапия представляет собой

моноклональное антитело.

[0146] E32. Способ E31, в котором моноклональное антитело направлено против CD38.

[0147] E33. Любой из способов E1 - E32, в котором форма А дигидробромида нирогацестата вводится субъекту перорально, а терапия, направленная на В-клеточный антиген созревания (BCMA-направленная терапия), вводится субъекту внутривенно или подкожно.

[0148] E34. Любой из способов E1 - E33, в котором терапия, направленная на В-клеточный антиген созревания (BCMA-направленная терапия), включает один или несколько методов терапии, выбранных из терапии с использованием аллогенных Т-клеток с химерными антигенными рецепторами, терапии с использованием аутологичных Т-клеток с химерными антигенными рецепторами, иммунотерапии, терапии конъюгатом лекарственного средства и антитела или терапии биспецифическими антителами с двойной специфичностью к BCMA и мишени, связанной с иммунной системой.

[0149] E35. Способ E34, в котором терапия, направленная на В-клеточный антиген созревания (BCMA-направленная терапия), включает по меньшей мере терапию с использованием аллогенных Т-клеток с химерными антигенными рецепторами.

[0150] E36. Способ E34, в котором терапия, направленная на В-клеточный антиген созревания (BCMA-направленная терапия)), включает по меньшей мере терапию с использованием аутологичных Т-клеток с химерными антигенными рецепторами.

[0151] E37. Способ E34, в котором терапия, направленная на В-клеточный антиген созревания (BCMA-направленная терапия)), включает по меньшей мере иммунотерапию.

[0152] E38. Способ E34 или E37, в котором иммунотерапия представляет собой моноклональное антитело.

[0153] E39. Способ E34, в котором терапия, направленная на В-клеточный антиген созревания (BCMA-направленная терапия), включает по меньшей мере терапию конъюгатом лекарственного средства и антитела.

[0154] E40. Способ E34, в котором терапия, направленная на В-клеточный антиген созревания (BCMA-направленная терапия), включает по меньшей мере терапию с использованием биспецифического антитела с двойной специфичностью к BCMA и мишени, связанной с иммунной системой.

[0155] E41. Любой из способов E1 - E40, в котором форма А дигидробромида нирогацестата вводится в форме таблетки.

[0156] E42. Любой из способов E1 - E41, в котором субъектом является человек.

[0157] E43. Применение комбинированной терапии, включающей эффективное количество формы А дигидробромида нирогацестата и терапию, направленную на В-клеточный антиген созревания (BCMA-направленную терапию), в лечении рака у субъекта, нуждающегося в этом.

[0158] E44. Применение E43, в котором рак характеризуется inadequate экспрессией В-клеточного антигена созревания (BCMA).

[0159] E45. Применение E43, в котором рак характеризуется обнаруживаемыми уровнями растворимого В-клеточного антигена созревания (BCMA) в образце сыворотки субъекта.

[0160] E46. Применение E43, в котором рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль.

[0161] E47. Применение E46, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому.

[0162] E48. Применение E43, в котором рак выбран из группы, состоящей из хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), диффузной крупноклеточной В-лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), лимфомы Беркитта (BL), мантийноклеточной лимфомы (MCL) и миелолейкоза (ML).

[0163] E49. Применение комбинированной терапии, включающей эффективное количество формы А дигидробромида ниругацестата и терапию, направленную на В-клеточный антиген созревания (BCMA-направленную терапию), в лечении амилоидоза легкой цепи у субъекта, нуждающегося в этом.

[0164] E50. Применение E43 или E49, в котором форма А дигидробромида ниругацестата снижает у субъекта высвобождение В-клеточного антигена созревания (BCMA) с поверхности BCMA-положительных клеток.

[0165] E51. Применение E43 или E49, в котором форма А дигидробромида ниругацестата снижает у субъекта уровни растворимого В-клеточного антигена созревания (BCMA).

[0166] E52. Применение E43 или E49, в котором форма А дигидробромида ниругацестата повышает у субъекта процент клеток множественной миеломы, экспрессирующих антиген созревания В-клеток (BCMA-положительных клеток).

[0167] E53. Применение E43 или E49, в котором форма А дигидробромида ниругацестата повышает у субъекта плотность связанного с мембраной В-клеточного антигена созревания (BCMA) на поверхности BCMA-положительных раковых клеток.

[0168] E54. Применение E43 или E49, в котором форма А дигидробромида ниругацестата повышает у субъекта активность терапии, направленной на В-клеточный антиген созревания (BCMA).

[0169] E55. Применение E43 или E49, в котором форма А дигидробромида ниругацестата позволяет применять субъекту более низкую дозу терапии, направленной на В-клеточный антиген созревания (BCMA-направленной терапии), по сравнению с количеством BCMA-направленной терапии, вводимой отдельно, при сохранении равных уровней эффективности.

[0170] E56. Применение E43 или E49, в котором форма А дигидробромида ниругацестата позволяет применять субъекту более низкую дозу или такую же дозу терапии, направленной на В-клеточный антиген созревания (BCMA), по сравнению с количеством BCMA-направленной терапии, вводимой отдельно, при достижении повышенных уровней эффективности.

[0171] E57. Любое применение из E43 - E56, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в дозе от примерно 20 мг до примерно 220 мг.

[0172] E58. Любое применение из E43-E57, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в дозе от примерно 20 мг до примерно 220 мг один или два раза в день.

[0173] E59. Любое применение из E43 - E58, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в дозе примерно 100 мг один или два раза в день.

[0174] E60. Любое применение из E43 - E58, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в дозе примерно 50 мг один или два раза в день.

[0175] E61. Применение E58, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в дозе от примерно 20 мг до примерно 220 мг один или два раза в день в течение по меньшей мере одной недели.

[0176] E62. Применение E61, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в дозе примерно 100 мг один или два раза в день в течение по меньшей мере одной недели.

[0177] E63. Применение E61, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в дозе примерно 50 мг один или два раза в день в течение по меньшей мере одной недели.

[0178] E64. Любое применение из E43 - E63, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в общей суточной дозе примерно 200 мг.

[0179] E65. Любое применение из E43 - E63, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в общей суточной дозе примерно 150 мг.

[0180] E66. Любое применение из E43 - E63, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в общей суточной дозе примерно 100 мг.

[0181] E67. Любое применение из E43 - E63, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в общей суточной дозе примерно 75 мг.

[0182] E68. Любое применение из E43 - E63, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в общей суточной дозе примерно 50 мг.

[0183] E69. Любое применение из E43 - E68, в котором форма А дигидробромида нирогацестата вводится субъекту до введения, одновременно с введением или после введения субъекту терапии, направленной на В-клеточный антиген созревания (BCMA).

[0184] E70. Любое применение из E43 - E69, в котором субъекту вводится комбинированная терапия в качестве первой линии терапии.

[0185] E71. Любое применение из E43 - E69, в котором субъект, которому вводится эффективное количество формы А дигидробромида нирогацестата и терапия, направленная на В-клеточный антиген созревания (BCMA-направленная терапия), ранее проходил лечение от рака или амилоидоза легкой цепи.

[0186] E72. Применение E71, в котором субъект ранее проходил лечение одним или несколькими методами терапии, выбранными из терапии с использованием ингибитора протеасом, иммуномодулирующей терапии, иммунотерапии, трансплантации стволовых

клеток, химиотерапии, таргетной терапии или терапии, направленной на В-клеточный антиген созревания (BCMA), не в комбинации с формой А дигидробромида нирогацестата.

[0187] E73. Применение E72, в котором иммунотерапия представляет собой моноклональное антитело.

[0188] E74. Применение E73, в котором моноклональное антитело направлено против CD38.

[0189] E75. Любое применение из E43 - E74, в котором терапия, направленная на В-клеточный антиген созревания (BCMA-направленная терапия), включает один или несколько методов терапии, выбранных из терапии с использованием аллогенных Т-клеток с химерными антигенными рецепторами, терапии с использованием аутологичных Т-клеток с химерными антигенными рецепторами, иммунотерапии, терапии конъюгатом лекарственного средства и антитела или терапии биспецифическими антителами с двойной специфичностью к BCMA и мишени, связанной с иммунной системой.

[0190] E76. Применение E75, в котором терапия, направленная на В-клеточный антиген созревания (BCMA-направленная терапия), включает по меньшей мере терапию с использованием аллогенных Т-клеток с химерными антигенными рецепторами.

[0191] E77. Применение E75, в котором терапия, направленная на В-клеточный антиген созревания (BCMA-направленная терапия), включает по меньшей мере терапию с использованием аутологичных Т-клеток с химерными антигенными рецепторами.

[0192] E78. Применение E75, в котором терапия, направленная на В-клеточный антиген созревания (BCMA-направленная терапия), включает по меньшей мере иммунотерапию.

[0193] E79. Применение E75 или E78, в котором иммунотерапия представляет собой моноклональное антитело.

[0194] E80. Применение E79, в котором терапия, направленная на В-клеточный антиген созревания (BCMA-направленная терапия), включает по меньшей мере терапию конъюгатом лекарственного средства и антитела.

[0195] E81. Применение E79, в котором терапия, направленная на В-клеточный антиген созревания (BCMA-направленная терапия), включает по меньшей мере терапию биспецифическими антителами с двойной специфичностью к BCMA и мишени, связанной с иммунной системой.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинированной терапии, которая включает эффективное количество формы А дигидробромида нирогацестата и терапию, направленную на В-клеточный антиген созревания (BCMA-направленную терапию).

2. Способ по п.1, в котором рак характеризуется inadequate экспрессией В-клеточного антигена созревания (BCMA).

3. Способ по п.1, в котором рак характеризуется обнаруживаемыми уровнями В-клеточного антигена созревания (BCMA) в образце сыворотки субъекта.

4. Способ по п.1, в котором рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль.

5. Способ по п.4, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому.

6. Способ по п.1, в котором рак выбран из группы, состоящей из макроглобулинемии Вальденстрема, хронического лимфолейкоза (CLL), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), лимфомы Беркитта (BL), мантийноклеточной лимфомы (MCL) и миелогенного лейкоза (ML).

7. Способ лечения амилоидоза легкой цепи у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту комбинированной терапии, которая включает эффективное количество формы А дигидробромида нирогацестата и терапию, направленную на антиген созревания В-клеток (BCMA-направленную терапию).

8. Способ по п.1 или п.7, в котором форма А дигидробромида нирогацестата снижает у субъекта высвобождение В-клеточного антигена созревания (BCMA) из поверхности BCMA-положительной клетки.

9. Способ по п.1 или п.7, в котором форма А дигидробромида нирогацестата снижает у субъекта уровни растворимого В-клеточного антигена созревания (BCMA) в образцах сыворотки.

10. Способ по п.1 или п.7, в котором форма А дигидробромида нирогацестата повышает у субъекта процент клеток множественной миеломы, экспрессирующих антиген созревания В-клеток (BCMA-положительных клеток).

11. Способ по п.1 или п.7, в котором форма А дигидробромида нирогацестата повышает у субъекта плотность связанного с мембраной В-клеточного антигена созревания (мембран-связанного BCMA) на поверхности BCMA-положительных раковых клеток.

12. Способ по п.1 или 7, в котором форма А дигидробромида нирогацестата повышает у субъекта активность терапии, направленной на В-клеточный антиген созревания (BCMA-направленной терапии).

13. Способ по п.1 или п.7, в котором форма А дигидробромида нирогацестата позволяет вводить субъекту более низкую дозу терапии, направленной на В-клеточный антиген созревания (BCMA-направленной терапии), по сравнению с количеством BCMA-направленной терапии, вводимой отдельно, при сохранении равных уровней эффективности.

14. Способ по п.1 или п.7, в котором форма А дигидробромида нирогацестата позволяет вводить субъекту более низкую дозу или такую же дозу терапии, направленной на В-клеточный антиген созревания (BCMA), по сравнению с количеством BCMA-направленной терапии, вводимой отдельно, при достижении повышенных уровней эффективности.

15. Способ по любому из пп. 1-14, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в дозе от примерно 20 мг до примерно 220 мг.

16. Способ по любому из пп.1-15, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в дозе от примерно 20 мг до примерно 220 мг один или два раза в день.

17. Способ по любому из пп.1-16, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в дозе примерно 100 мг один или два раза в день.

18. Способ по любому из пп. 1-16, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в дозе примерно 50 мг один или два раза в день.

19. Способ по п.16, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в дозе от примерно 20 мг до примерно 220 мг один или два раза в день в течение по меньшей мере одной недели.

20. Способ по п.19, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в дозе примерно 100 мг один или два раза в день в течение по меньшей мере одной недели.

21. Способ по п.19, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в дозе примерно 50 мг один или два раза в день в течение по меньшей мере одной недели.

22. Способ по любому из пп.1-21, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в общей суточной дозе примерно 200 мг.

23. Способ по любому из пп.1-21, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в общей суточной дозе примерно 150 мг.

24. Способ по любому из пп.1-21, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в общей суточной дозе примерно 100 мг.

25. Способ по любому из пп. 1-21, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в общей суточной дозе примерно 75 мг.

26. Способ по любому из пп.1-21, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в общей суточной дозе примерно 50 мг.

27. Способ по любому из пп.1-26, в котором форма А дигидробромида нирогацестата вводится субъекту до ведения, одновременно с введением или после введения терапии, направленной на В-клеточный антиген созревания (BCMA-направленной терапии).

28. Способ по любому из пп.1-27, в котором субъекту вводится комбинированная терапия в качестве первой линии терапии.

29. Способ по любому из пп.1-27, в котором эффективное количество формы А дигидробромида нирогацестата и терапия, направленная на антиген созревания В-клеток

(ВСМА-направленная терапия), вводятся субъекту, который ранее получал лечение от рака или амилоидоза легкой цепи.

30. Способ по п.29, в котором субъект ранее проходил лечение от рака или амилоидоза легкой цепи одним или несколькими методами терапии, выбранными из терапии с использованием ингибитора протеасом, иммуномодулирующей терапии, иммунотерапии (например, с использованием моноклонального антитела, такого как как моноклональное CD38-специфичное антитело), терапии с трансплантацией стволовых клеток, химиотерапии, таргетной терапии или терапии, направленной на В-клеточный антиген созревания (ВСМА-направленной терапии), не в комбинации с нирогацестатом.

31. Способ по п.30, в котором иммунотерапия представляет собой моноклональное антитело.

32. Способ по п.31, в котором моноклональное антитело направлено против CD38.

33. Способ по любому из пп.1-32, в котором форма А дигидробромида нирогацестата вводится субъекту перорально, а терапия, направленная на В-клеточный антиген созревания (ВСМА-направленная терапия), вводится субъекту внутривенно или подкожно.

34. Способ по любому из пп. 1 -33, в котором терапия, направленная на В-клеточный антиген созревания (ВСМА-направленная терапия), включает включает один или несколько методов терапии, выбранных из терапии с использованием аллогенных Т-клеток с химерными антигенными рецепторами, терапии с использованием аутологичных Т-клеток с химерными антигенными рецепторами, иммунотерапии, терапии конъюгатом лекарственного средства и антитела или терапии биспецифическими антителами с двойной специфичностью к ВСМА и мишени, связанной с иммунной системой.

35. Способ по п.34, в котором терапия, направленная на В-клеточный антиген созревания (ВСМА-направленная терапия), включает по меньшей мере терапию с использованием аллогенных Т-клеток с химерными антигенными рецепторами.

36. Способ по п.34, в котором терапия, направленная на В-клеточный антиген созревания (ВСМА-направленная терапия), включает по меньшей мере терапию с использованием аутологичных Т-клеток с химерными антигенными рецепторами.

37. Способ по п.34, в котором терапия, направленная на В-клеточный антиген созревания (ВСМА-направленная терапия), включает по меньшей мере иммунотерапию.

38. Способ по п.34 или п.37, в котором иммунотерапия представляет собой моноклональное антитело.

39. Способ по п.34, в котором терапия, направленная на В-клеточный антиген созревания (ВСМА-направленная терапия), включает по меньшей мере терапию конъюгатом лекарственного средства и антитела.

40. Способ по п.34, в котором терапия, направленная на В-клеточный антиген созревания (ВСМА-направленная терапия), включает по меньшей мере терапию с использованием биспецифического антитела с двойной специфичностью к ВСМА и мишени, связанной с иммунной системой.

41. Способ по любому из пп.1-40, в котором форма А дигидробромида нирогацестата

вводится в форме таблетки.

42. Способ по любому из пп.1-41, в котором субъектом является человек.

43. Применение комбинированной терапии, включающей эффективное количество формы А дигидробромида нирогацестата и терапию, направленную на В-клеточный антиген созревания (BCMA-направленную терапию), в лечении рака у субъекта, нуждающегося в этом.

44. Применение по п.43, в котором рак характеризуется inadequate экспрессией В-клеточного антигена созревания (BCMA).

45. Применение по п.43, в котором рак характеризуется обнаруживаемыми уровнями растворимого В-клеточного антигена созревания (BCMA) в образце сыворотки субъекта.

46. Применение по п.43, в котором рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль.

47. Применение по п.46, в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому.

48. Применение по п.43, в котором рак выбран из группы, состоящей из хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), диффузной крупноклеточной В-лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), лимфомы Беркитта (BL), мантийноклеточной лимфомы (MCL) и миелолейкоза (ML).

49. Применение комбинированной терапии, включающей эффективное количество формы А дигидробромида нирогацестата и терапию, направленную на В-клеточный антиген созревания (BCMA-направленную терапию), в лечении амилоидоза легкой цепи у субъекта, нуждающегося в этом.

50. Применение по п.43 или п.49, в котором форма А дигидробромида нирогацестата снижает у субъекта высвобождение В-клеточного антигена созревания (BCMA) с поверхности BCMA-положительных клеток.

51. Применение по п.43 или п.49, в котором форма А дигидробромида нирогацестата снижает у субъекта уровни растворимого В-клеточного антигена созревания (BCMA).

52. Применение по п.43 или п.49, в котором форма А дигидробромида нирогацестата повышает у субъекта процент клеток множественной миеломы, экспрессирующих В-клеточный антиген созревания (BCMA-положительных клеток), у субъекта.

53. Применение по п.43 или п.49, в котором форма А дигидробромида нирогацестата повышает у субъекта плотность связанного с мембраной В-клеточного антигена созревания (BCMA) на поверхности BCMA-положительных раковых клеток.

54. Применение по п.43 или п.49, в котором форма А дигидробромида нирогацестата повышает у субъекта активность терапии, направленной на В-клеточный антиген созревания (BCMA-направленной терапии).

55. Применение по п.43 или п.49, в котором форма А дигидробромида нирогацестата позволяет применять субъекту более низкую дозу терапии, направленной на В-клеточный антиген созревания (BCMA-направленной терапии), по сравнению с количеством BCMA-направленной терапии, вводимой отдельно, при сохранении равных уровней эффективности.

56. Применение по п.43 или п.49, в котором форма А дигидробромида нирогацестата позволяет применять субъекту более низкую дозу или такую же дозу терапии, направленной на В-клеточный антиген созревания (ВСМА-направленной терапии), по сравнению с количеством ВСМА-направленной терапии, вводимой отдельно, при достижении повышенных уровней эффективности.

57. Применение по любому из пп.43-56, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в дозе от примерно 20 мг до примерно 220 мг.

58. Применение по любому из пп. 43-57, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в дозе от примерно 20 мг до примерно 220 мг один или два раза в день.

59. Применение по любому из пп.43-58, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в дозе примерно 100 мг один или два раза в день.

60. Применение по любому из пп.43-58, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в дозе примерно 50 мг один или два раза в день.

61. Применение по п.58, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в дозе от примерно 20 мг до примерно 220 мг один или два раза в день в течение по меньшей мере одной недели.

62. Применение по п.61, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в дозе примерно 100 мг один или два раза в день в течение по меньшей мере одной недели.

63. Применение по п.61, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в дозе примерно 50 мг один или два раза в день в течение по меньшей мере одной недели.

64. Применение по любому из пп.43-63, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в общей суточной дозе примерно 200 мг.

65. Применение по любому из пп.43-63, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в общей суточной дозе примерно 150 мг.

66. Применение по любому из пп.43-63, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в общей суточной дозе примерно 100 мг.

67. Применение по любому из пп.43-63, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в общей суточной дозе примерно 75 мг.

68. Применение по любому из пп.43-63, в котором субъекту вводится форма А дигидробромида нирогацестата в общей суточной дозе примерно 50 мг.

69. Применение по любому из пп.43-68, в котором форма А дигидробромида нирогацестата вводится субъекту до введения, одновременно с введением или после введения субъекту терапии, направленной на В-клеточный антиген созревания (ВСМА-направленной терапии).

70. Применение по любому из пп.43-69, в котором субъекту вводится комбинированная терапия в качестве первой линии терапии.

71. Применение по любому из пп.43-69, в котором субъект, которому вводится

эффективное количество формы А дигидробромида нирогацестата и терапия, направленная на В-клеточный антиген созревания (ВСМА-направленная терапия), ранее проходил лечение от рака или амилоидоза с легкой цепью.

72. Применение по п.71, в котором субъект ранее проходил лечение одним или несколькими методами терапии, выбранными из терапии с использованием ингибитора протеасом, иммуномодулирующей терапии, иммунотерапии, трансплантации стволовых клеток, химиотерапии, таргетной терапии или терапии, направленной на В-клеточный антиген созревания (ВСМА-направленной терапии), не в комбинации с формой А дигидробромида нирогацестата.

73. Применение по п.72, в котором иммунотерапия представляет собой моноклональное антитело.

74. Применение по п.73, в котором моноклональное антитело направлено против CD38.

75. Применение по любому из пп.43-74, в котором терапия, направленная на В-клеточный антиген созревания (ВСМА-направленная терапия), включает один или несколько методов терапии, выбранных из терапии с использованием аллогенных Т-клеток с химерными антигенными рецепторами, терапии с использованием аутологичных Т-клеток с химерными антигенными рецепторами, иммунотерапии, терапии конъюгатом лекарственного средства и антитела или терапии биспецифическими антителами с двойной специфичностью к ВСМА и мишени, связанной с иммунной системой.

76. Применение по п.75, в котором терапия, направленная на В-клеточный антиген созревания (ВСМА-направленная терапия), включает по меньшей мере терапию с использованием аллогенных Т-клеток с химерными антигенными рецепторами.

77. Применение по п.75, в котором терапия, направленная на В-клеточный антиген созревания (ВСМА-направленная терапия), включает по меньшей мере терапию с использованием аутологичных Т-клеток с химерными антигенными рецепторами.

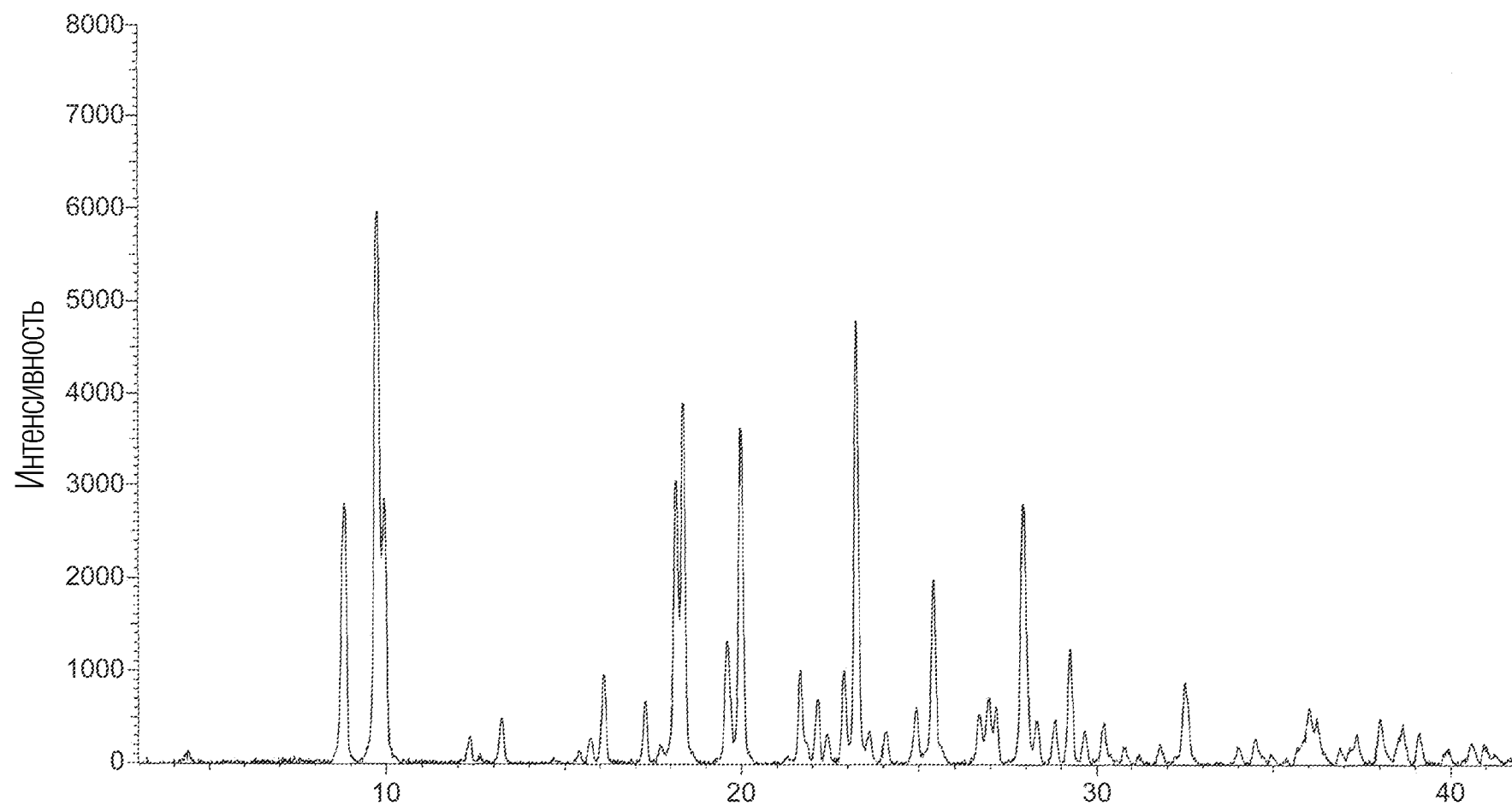
78. Применение по п.75, в котором терапия, направленная на В-клеточный антиген созревания (ВСМА-направленная терапия), включает по меньшей мере иммунотерапию.

79. Применение по п.75 или п.78, в котором иммунотерапия представляет собой моноклональное антитело.

80. Применение по п.79, в котором терапия, направленная на В-клеточный антиген созревания (ВСМА-направленная терапия), включает по меньшей мере терапию конъюгатом лекарственного средства и антитела.

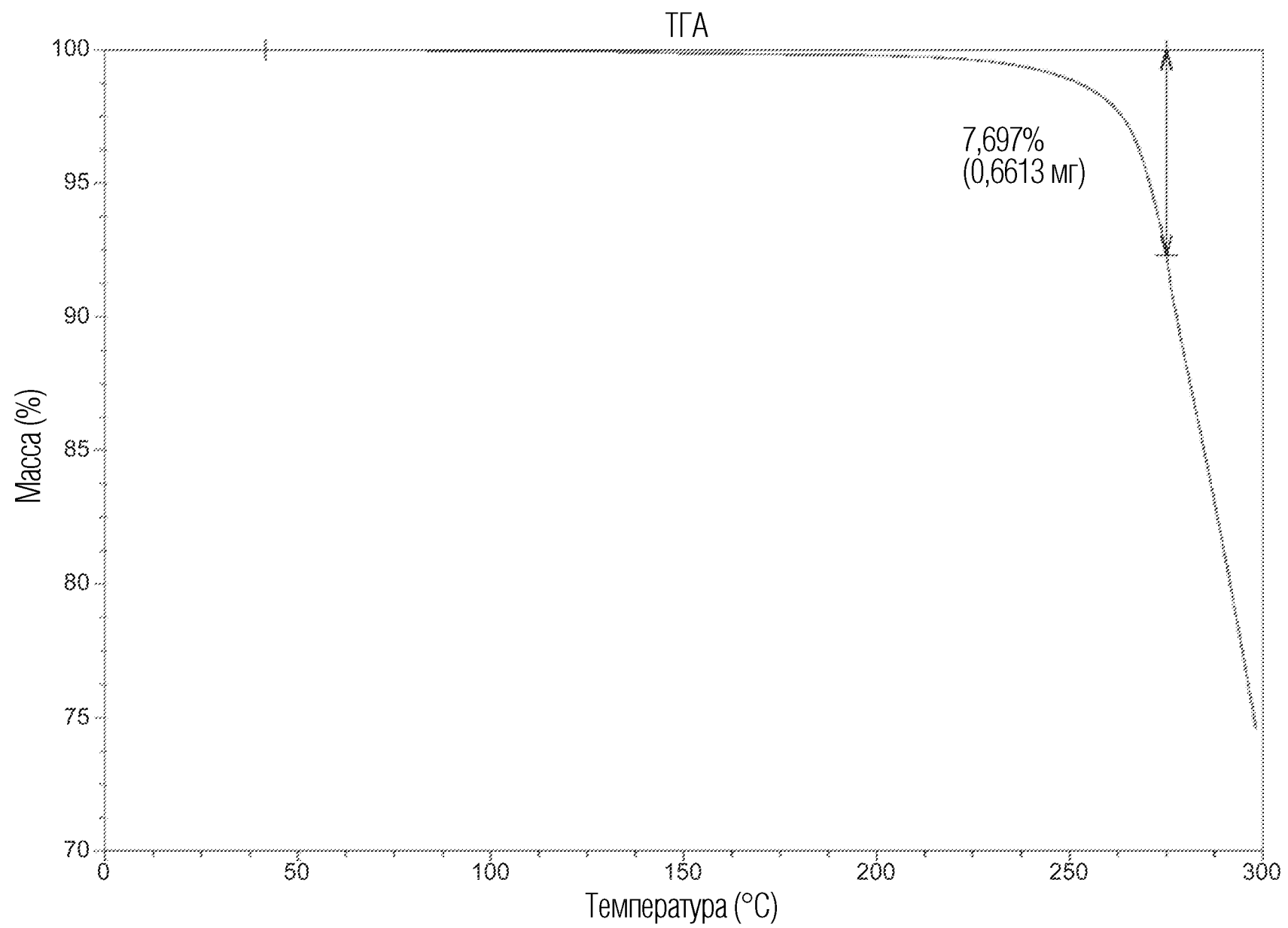
81. Применение по п.79, в котором терапия, направленная на В-клеточный антиген созревания (ВСМА-направленная терапия), включает по меньшей мере терапию биспецифическими антителами с двойной специфичностью к ВСМА и мишени, связанной с иммунной системой.

По доверенности

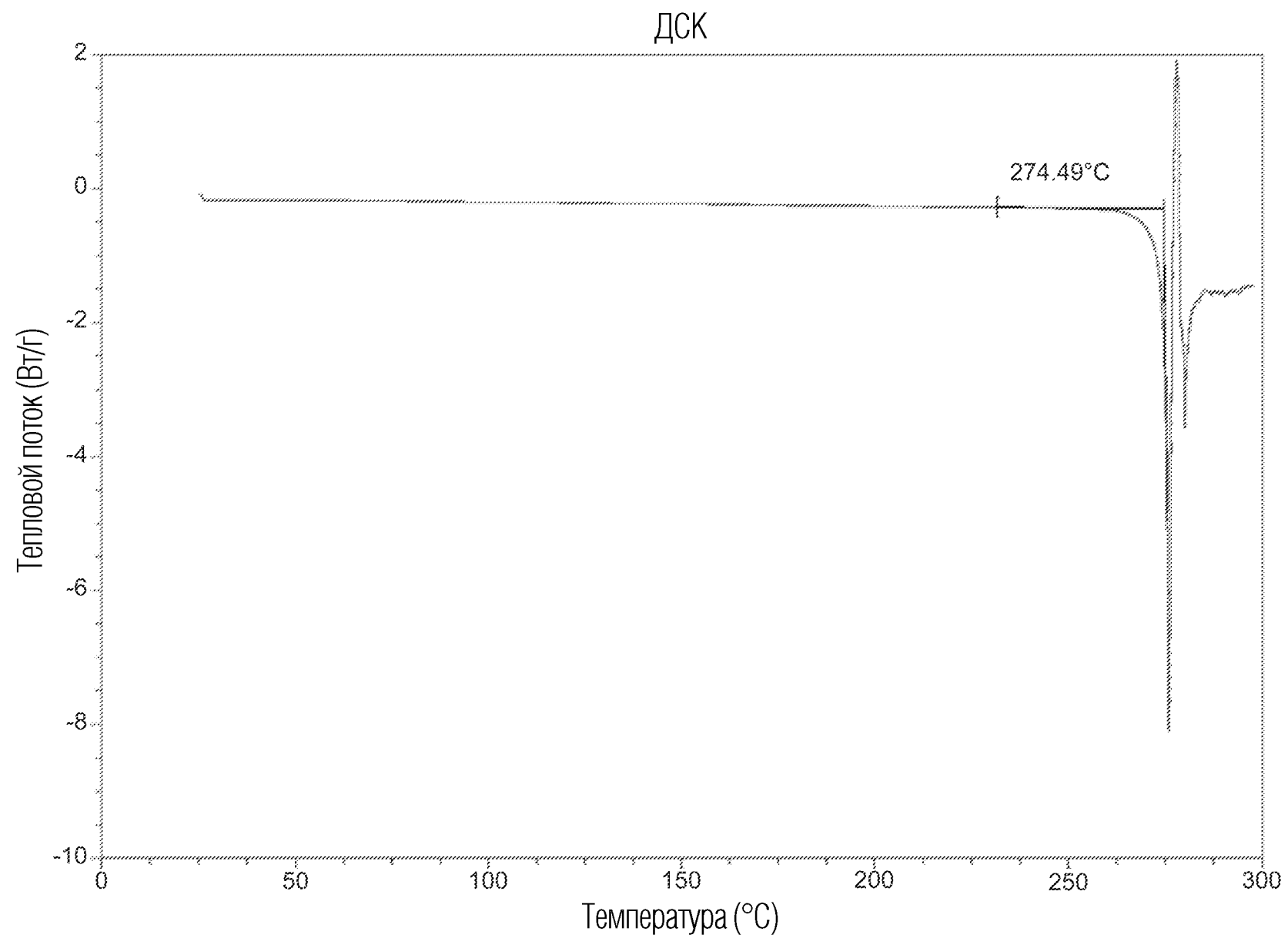


2Тета (связанные два тета/тета), длина волны = 1,54060

ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3