(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

- (43) Дата публикации заявки 2023.01.24
- (22) Дата подачи заявки 2021.03.12

(51) Int. Cl. A61K 31/454 (2006.01) A61K 31/635 (2006.01) A61K 31/706 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА

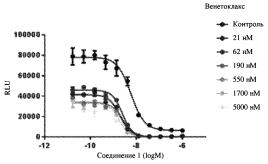
- (31) 62/990,372
- (32) 2020.03.16
- (33) US
- (86) PCT/US2021/022182
- (87) WO 2021/188387 2021.09.23
- (71) Заявитель: СЕЛДЖЕН КОРПОРЭЙШН (US)
- **(72)** Изобретатель:

Буххольц Тоня Дж., Гонг Ниан, Фан Джинхонг, Пэйс Эмили, Пирс Дэниэл В., Поурдехнад Майкл, Яо Тсун-Вен (US)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М., Гизатуллина Е.М., Строкова О.В., Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В. (RU)

(57) В изобретении предусмотрены способы лечения АМL, включающие введение 2-(4-хлорфенил)- N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида или его стереоизомера или смеси стереоизомеров, фармацевтически приемлемой соли, таутомера, пролекарства на его основе, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа в комбинированной терапии.



КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[001] Настоящая заявка испрашивает преимущество предварительной заявки на патент США № 62/990372, поданной 16 марта 2020 г., раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[002] В данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, осуществления контроля и/или снижения интенсивности проявления острого миелоидного лейкоза, включающие введение терапевтически эффективного количества 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида или его стереоизомера или смеси стереоизомеров, изотополога, фармацевтически приемлемой соли, таутомера, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа в комбинации с 1) терапевтически эффективными количествами венетоклакса и азацитидина или 2) терапевтически эффективным количеством ингибитора FLT3. Таким образом, в данном документе предусмотрена комбинация 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида или его стереоизомера или смеси стереоизомеров, изотополога, фармацевтически приемлемой соли, таутомера, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа и одного или нескольких дополнительных средств, выбранных из 1) венетоклакса и азацитидина или 2) ингибитора FLT3, для применения в таких способах.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[003] Было показано, что 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид или его стереоизомер или смесь стереоизомеров, фармацевтически приемлемая соль, таутомер, пролекарство на его основе, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф обладают противолейкозной активностью. Данное соединение, способы его применения и содержащие его фармацевтические композиции раскрыты в патентах США №№ 9499514; 9808451; 9968596; 10189808; 10449187; 10052315 и 10245258; публикациях США №№ 2018/0221361 A1; 2019/0106405 A1; 2019/0175573 A1 и 2019/003018 A1 и заявке США № 16/730591, поданной 30 декабря 2019 г., и № 62/931040, поданной 5 ноября 2019 г.

[004] Сохраняется потребность в эффективных способах применения 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-

дифторацетамида или его стереоизомера или смеси стереоизомеров, фармацевтически приемлемой соли, таутомера, пролекарства на его основе, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа в лечении лейкоза.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены [005] способы лечения, предупреждения, осуществления контроля и/или снижения интенсивности проявления острого миелоидного лейкоза посредством введения терапевтически эффективного 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6количества диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида или его стереоизомера или смеси стереоизомеров, изотополога, фармацевтически приемлемой соли, таутомера, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа (в совокупности соединения 1) в комбинации с терапевтически эффективными количествами венетоклакса и азацитидина. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, осуществления контроля и/или снижения интенсивности проявления острого миелоидного лейкоза посредством введения терапевтически эффективного количества соединения 1 в комбинации с терапевтически эффективным количеством ингибитора FLT3. В одном варианте осуществления ингибитор FLT3 выбран из AC-220 и гилтеритиниба. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, осуществления контроля и/или снижения интенсивности проявления острого миелоидного лейкоза посредством введения терапевтически эффективного количества соединения комбинации с терапевтически эффективным количеством гилтеритиниба. Таким образом, в данном документе предусмотрено соединение 1 для применения в таких способах, где способ включает введение соединения 1 в комбинации с 1) венетоклаксом и азацитидином или 2) ингибитором FLT3. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрено соединение 1 для применения в таких способах, где способ включает введение соединения 1 в комбинации с 1) венетоклаксом и азацитидином или 2) гилтеритинибом. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрено соединение 1 для применения в таких способах, где способ включает введение соединения 1 в комбинации с 1) венетоклаксом и азацитидином или 2) АС-220.

[006] Дополнительно предусмотрена фармацевтическая упаковка или набор, содержащий один или несколько контейнеров, заполненных соединением 1 в

комбинации с 1) венетоклаксом и азацитидином или 2) ингибитором FLT3. В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая упаковка или набор, содержащий один или несколько контейнеров, заполненных соединением 1 в комбинации с 1) венетоклаксом и азацитидином или 2) гилтеритинибом. Необязательно с таким контейнером(контейнерами) может быть ассоциировано уведомление в форме, предписанной государственным агентством, регулирующим изготовление, применение или продажу фармацевтических препаратов или биологических продуктов, при этом уведомление отражает одобрение агентством изготовления, применения продажи для введения человеку. На упаковке или наборе может быть указана информация о способе введения, последовательности введения лекарственного средства (например, раздельно, последовательно или одновременно) и т. п.

[007] Эти и другие аспекты предмета настоящего изобретения, описанного в данном документе, станут очевидными при обращении к следующему подробному описанию.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[008] На фиг. 1 продемонстрирован синергизм доза-ответ между соединением 1 и венетоклаксом в клетках AML линии KG-1, измеренный по сдвигу EC_{50} в более низкий диапазон.

[009] На фиг. 2 продемонстрировано, что комбинация соединения 1 и венетоклакса потенцирует апоптоз в клетках AML линии KG-1.

[010] На фиг. 3 продемонстрировано, что комбинация соединения 1 и венетоклакса запускает более ранний апоптоз в клетках AML линии KG-1 по сравнению с отдельными средствами.

[011] На фиг. 4 продемонстрирован синергизм доза-ответ между соединением 1 и гилтеритинибом в клетках AML FLT3-ITD линии MOLM-13, измеренный по сдвигу EC_{50} в более низкий диапазон.

[012] На фиг. 5 продемонстрирован синергизм доза-ответ между соединением 1 и гилтеритинибом в клетках AML FLT3-ITD линии MV-4-11, измеренный по сдвигу EC_{50} в более низкий диапазон.

[013] На фиг. 6 продемонстрирована улучшенная выживаемость для комбинации соединения 1 и ингибитора FLT3 AC220 (квизартиниба) на модели PDX с мутацией FLT3 ITD.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Определения

[014] В целом номенклатура, используемая в данном документе, и лабораторные методики в органической химии, медицинской химии и фармакологии, описанные в данном документе, являются хорошо известными и обычно применяемыми в данной области техники. Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, как правило, имеют то же значение, которое обычно подразумевается специалистом средней квалификации в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение. В целом, технические принципы одного варианта осуществления можно комбинировать с принципами, раскрытыми в других вариантах осуществления, предусмотренных в данном документе.

[015] Применение форм единственного числа в сочетании с термином "содержащий" в формуле изобретения и/или описании может означать "один", но также согласуется со значением "один или несколько", "по меньшей мере один" и "один или более одного".

[016] Используемые в данном документе термины "предусматривающий" и "включающий" могут использоваться взаимозаменяемо. Термины "предусматривающий" и "включающий" следует интерпретировать как определяющие наличие указанных признаков или компонентов, как изложено, но не исключающие наличия или добавления одного или нескольких признаков, или компонентов, или их групп. Кроме того, термины "предусматривающий" и "включающий" предназначены для включения примеров, охватываемых термином "состоящий из". Следовательно, термин "состоящий из" может использоваться вместо терминов "предусматривающий" и "включающий" для обеспечения более конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения.

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

[018] Используемый в данном документе термин "или" следует интерпретировать как включающий "или", означающий любой один или любую

комбинацию. Следовательно, "A, B или C" означает любое из следующего: "A; B; C; A и B; A и C; B и C; A, B и C". Исключение из этого определения будет иметь место только тогда, когда комбинация элементов, функций, стадий или действий каким-либо образом по своей сути является взаимоисключающей. Например, "лечение, предупреждение или контроль" или аналогичные перечисления означают "лечение; предупреждение; контроль; лечение и предупреждение; лечение и контроль; предупреждение и контроль; лечение, предупреждение и контроль".

[019] Термин "соединение 1" относится к "2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамиду", характеризующемуся структурой:

и его стереоизомерам или смеси стереоизомеров, его фармацевтически приемлемым солям, таутомерам, пролекарствам на его основе, сольватам, гидратам, сокристаллам, клатратам или полиморфам. В определенных вариантах осуществления соединение 1 относится к 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамиду и его таутомерам. В определенных вариантах осуществления соединение 1 относится к полиморфу 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, такому как форма А, В, С, D или Е, или их смеси. В определенных вариантах осуществления соединение 1 относится к полиморфной форме С 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида. В определенных вариантах осуществления соединение 1 относится к аморфной форме 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида. В одном варианте осуществления стереоизомер представляет собой энантиомер.

[020] Если конкретно не указано иное, когда соединение может принимать альтернативные таутомерные, региоизомерные и/или стереоизомерные формы, подразумевается, что все альтернативные изомеры охватываются объемом заявленного предмета настоящего изобретения. Например, если соединение может иметь одну из

двух таутомерных форм, подразумевается, что в данном документе охватываются оба таутомера.

[021] Таким образом, соединения в данном документе могут быть энантиомерно чистыми или представлять собой стереоизомерные или диастереомерные смеси. Используемый в данном документе термин "стереоизомерно чистый", если не указано иное, означает композицию, которая содержит один стереоизомер соединения и практически не содержит других стереоизомеров такого соединения. Например, стереоизомерно чистая композиция на основе соединения, имеющего один хиральный центр, практически не будет содержать противоположного энантиомера соединения. Стереоизомерно чистая композиция на основе соединения, имеющего два хиральных центра, практически не будет содержать других диастереомеров соединения. Типичное стереоизомерно чистое соединение содержит более приблизительно 80% по весу одного стереоизомера соединения и менее приблизительно 20% по весу других стереоизомеров соединения, более предпочтительно более приблизительно 90% по весу одного стереоизомера соединения и менее приблизительно 10% по весу других стереоизомеров соединения, еще более предпочтительно более приблизительно 95% по весу одного стереоизомера соединения и менее приблизительно 5% по весу других стереоизомеров соединения и наиболее предпочтительно более приблизительно 97% по весу одного стереоизомера соединения и менее приблизительно 3% по весу других стереоизомеров соединения. Стереоизомерно чистое соединение, используемое в данном документе, содержит более приблизительно 80% по весу одного стереоизомера соединения, более предпочтительно более приблизительно 90% по весу одного стереоизомера соединения, еще более предпочтительно более приблизительно 95% по весу одного стереоизомера соединения и наиболее предпочтительно более приблизительно 97% по весу одного стереоизомера соединения. Используемый в данном документе термин "стереоизомерно обогащенный", если не указано иное, означает композицию, которая содержит более приблизительно 60% по весу одного стереоизомера соединения, предпочтительно более приблизительно 70% по весу, более предпочтительно более приблизительно 80% по весу одного стереоизомера соединения. Используемый в данном документе термин "энантиомерно чистый", если не указано иное, означает стереоизомерно чистую композицию на основе соединения, имеющего один хиральный центр. Подобным образом, "стереоизомерно обогащенный" термин означает стереоизомерно обогащенную композицию на основе соединения, имеющего один хиральный центр.

Используемые в данном документе стереоизомерные или диастереомерные смеси означают композицию, которая содержит более одного стереоизомера соединения. Типичная стереоизомерная смесь соединения содержит приблизительно 50% по весу одного стереоизомера соединения и приблизительно 50% по весу других стереоизомеров соединения, или содержит более приблизительно 50% по весу одного стереоизомера соединения и менее приблизительно 50% по весу других стереоизомеров соединения, или содержит более приблизительно 45% по весу одного стереоизомера соединения и менее приблизительно 55% по весу других стереоизомеров соединения, или содержит более приблизительно 40% по весу одного стереоизомера соединения и менее приблизительно 60% по весу других стереоизомеров соединения, или содержит более приблизительно 35% по весу одного стереоизомера соединения и менее приблизительно 65% по весу других стереоизомера соединения и менее приблизительно 65% по весу других стереоизомера соединения и менее приблизительно 65% по весу других стереоизомера соединения.

[022] Используемый в данном документе термин "твердая форма" относится к кристаллической форме, или аморфной форме, или их смеси 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида или его стереоизомера или смеси стереоизомеров, фармацевтически приемлемой соли, таутомера, пролекарства на его основе, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа.

[023] Если не указано иное, термины "полиморф", "полиморфная форма", "полиморфы", "полиморфные формы" и родственные термины в данном документе относятся к кристаллу или смеси кристаллических форм, которые состоят по сути из одной и той же молекулы, молекул или ионов. Различные полиморфы могут характеризоваться разными физическими свойствами, такими как, например, значения температуры плавления, скрытой теплоты плавления, растворимости, скорости растворения и/или колебательные спектры в результате различного расположения или конформации молекул или ионов в кристаллической решетке. Различия в физических свойствах, проявляемые полиморфами, могут влиять на фармацевтические параметры, такие как стабильность при хранении, прессуемость и плотность (важно для составления и изготовления продукта) и скорость растворения (важный фактор для биодоступности). Различия в стабильности могут быть результатом изменений химической реакционной способности (например, лекарственная разного окисления, когда обесцвечивается быстрее, когда она состоит из одного полиморфа, чем когда она состоит из другого полиморфа) или механических изменений (например, таблетки крошатся при хранении, поскольку кинетически благоприятный полиморф превращается в термодинамически более стабильный полиморф), или и того, и другого (например, таблетки из одного полиморфа более подвержены разрушению при высокой влажности). В результате различий в растворимости/растворении в исключительном случае некоторые полиморфные переходы могут привести к отсутствию активности или, в другом исключительном случае, к токсичности. Кроме того, физические свойства кристалла могут иметь значение при обработке; например, один полиморф может с большей вероятностью образовывать сольваты или его может быть трудно фильтровать и отмывать от примесей (например, форма частиц и распределение по размерам могут различаться между полиморфами).

Если не указано иное, используемый в данном документе термин [024] "фармацевтически приемлемая соль(соли)" предусматривает, как используется в данном документе, без ограничения соли кислотных или основных фрагментов соединения 1. Основные фрагменты способны образовывать большое разнообразие солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Кислоты, которые можно использовать для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты таких основных соединений, образуют нетоксичные соли присоединения кислоты, например, соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы. Подходящие органические кислоты включают без ограничения малеиновую, фумаровую, бензойную, аскорбиновую, янтарную, уксусную, муравьиную, щавелевую, пропионовую, винную, салициловую, лимонную, глюконовую, молочную, миндальную, коричную, олеиновую, дубильную, аспарагиновую, стеариновую, пальмитиновую, гликолевую, глутаминовую, глюконовую, глюкуроновую, сахарную, изоникотиновую, метансульфоновую, этансульфоновую, п-толуолсульфоновую, бензолсульфоновую кислоты или памовую (например, 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)) кислоту. Подходящие неорганические кислоты включают без ограничения хлористоводородную, бромистоводородную, йодистоводородную, серную, фосфорную или азотную кислоты. Соединения, содержат фрагмент амина, способны образовывать которые фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами, в дополнение к кислотам, упомянутым выше. Химические фрагменты, которые по своей природе являются кислотными, способны образовывать основные соли с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примерами таких солей являются соли

щелочных металлов или щелочноземельных металлов и, в частности, соли кальция, магния, натрия, лития, цинка, калия или железа.

[025] Используемый в данном документе термин "сольват", если не указано иное, означает соединение, предусмотренное в данном документе, или его соль, которые дополнительно содержат стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного нековалентными межмолекулярными силами. Если растворителем является вода, то сольват является гидратом.

[026] Используемый в данном документе термин "гидрат", если не указано иное, означает соединение, предусмотренное в данном документе, или его соль, которые дополнительно содержат стехиометрическое или нестехиометрическое количество воды, связанной нековалентными межмолекулярными силами.

[027] Используемый в данном документе термин "клатрат" относится к соединению включения, в котором "гостевая молекула" находится в клетке, образованной молекулой-хозяином или решеткой молекул-хозяев.

[028] Если не указано иное, термин "сокристалл" или "со-кристалл", используемый в данном документе, относится к кристаллическому материалу, состоящему из двух или более нелетучих соединений, связанных друг с другом в кристаллической решетке посредством нековалентных взаимодействий.

[029] Используемый в данном документе термин "пролекарство", если не указано иное, означает производное соединения, которое может гидролизоваться, окисляться или иным образом вступать в реакцию в биологических условиях (*in vitro* или *in vivo*) с получением данного соединения. Примеры пролекарств включают без ограничения производные соединений, описанных в данном документе (например, соединения 1), которые предусматривают биогидролизуемые фрагменты, такие как биогидролизуемые амиды, биогидролизуемые сложные эфиры, биогидролизуемые карбаматы, биогидролизуемые карбонаты, биогидролизуемые уреиды и биогидролизуемые аналоги фосфатов.

[030] "Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" относится к веществу, которое способствует введению активного средства субъекту, например, изменяя стабильность активного средства или изменяя абсорбцию субъектом после введения. Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, как правило, не оказывает на пациента значительного неблагоприятного токсикологического эффекта. Примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают,

например, воду, NaCl (в том числе солевые растворы), нормальные физиологические растворы, 1/₂-нормальный физиологический раствор, сахарозу, глюкозу, объемообразующие средства, буферы, связующие вещества, наполнители, разрыхлители, смазывающие средства, вещества для нанесения покрытий, подсластители, ароматизаторы, спирты, масла, желатины, углеводы, такие как амилоза или крахмал, сложные эфиры жирных кислот, гидроксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидин, красители и т. п. Специалисту в данной области техники будет понятно, что другие фармацевтические вспомогательные вещества, известные в данной области техники, являются применимыми в настоящем изобретении и предусматривают те из них, которые перечислены, например, в Handbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe R.C., Shesky P.J., and Quinn M.E., 6th Ed., The Pharmaceutical Press, RPS Publishing (2009). Термины "объемообразующее средство" и "буфер" используются в соответствии с их общепринятым и обычным значением в данной области техники.

[031] Используемый в данном документе термин "приблизительно", если не указано иное, если используется в связи с дозами, количествами или весовым процентом ингредиентов композиции или лекарственной формы, то означает дозу, количество или весовой процент, которые признаются обычными специалистами в данной области техники как обеспечивающие фармакологический эффект, эквивалентный эффекту, полученному от охватываемой указанной дозы, количества или весового процента. В частности термин "приблизительно" подразумевает дозу, количество или весовой процент в пределах 30%, 25%, 20%, 15%, 10% или 5% от охватываемой указанной дозы, количества или весового процента.

[032] Используемый в данном документе термин "парентеральный", если не указано иное, предусматривает подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, интрасиновиальную, интрастернальную, интратекальную, внутрипеченочную, внутриочаговую и внутричерепную инъекцию или методики инфузии.

[033] Используемый в данном документе термин "единичная доза", если не указано иное, относится к физически дискретной единице состава, подходящей для субъекта, подлежащего лечению (например, для однократной дозы), при этом каждая единица содержит предварительно определенное количество активного средства, выбранного для получения требуемого терапевтического эффекта (подразумевается, что для достижения требуемого или оптимального эффекта может потребоваться множество

доз), необязательно вместе с фармацевтически приемлемым носителем, который может быть представлен в предварительно определенном количестве. Единичная доза может представлять собой, например, объем жидкости (например, приемлемого носителя), содержащий предварительно определенное количество одного или нескольких терапевтических средств, предварительно определенное количество одного или нескольких терапевтических средств в твердой форме, состав с замедленным высвобождением или устройство для доставки лекарственных средств, содержащее предварительно определенное количество одного или нескольких терапевтических средств, и т. д. Следует понимать, что единичная доза может содержать различные компоненты в дополнение к терапевтическому средству(средствам). Например, могут быть включены приемлемые носители (например, фармацевтически приемлемые носители), разбавители, стабилизаторы, буферы, консерванты и т. п., как описано *infra*. Однако следует понимать, что решение об общем ежедневном применении состава по настоящему изобретению будет приниматься лечащим врачом в рамках здравого медицинского суждения. Конкретный уровень эффективной дозы для любого конкретного субъекта или организма может зависеть от множества факторов, включая нарушение, подлежащее лечению, и тяжесть нарушения; активность конкретного применяемого активного соединения; конкретную применяемую композицию; возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол и рацион субъекта; время введения и скорость выведения конкретного применяемого активного соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства и/или дополнительные средства используемые в комбинации или одновременно с конкретным применяемым соединением(соединениями), и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

[034] Используемые в данном документе термины "вводить" или "введение" относятся к акту физической доставки субъекту вещества в форме, в которой оно существует вне организма. Введение предусматривает все формы, известные из уровня техники, для доставки терапевтических средств, в том числе без ограничения местную, мукозальную доставку, инъекции, интрадермальную, внутривенную, внутримышечную доставку или другой способ физической доставки, описанный в данном документе или известный из уровня техники (например, имплантация субъекту устройства для медленного высвобождения, такого как осмотический мининасос; липосомные составы; буккальное, подъязычное, небное введение, введение через десны, назальное,

вагинальное, ректальное, внутриартериальное, интраперитонеальное, внутрижелудочковое, внутричерепное или трансдермальное введение).

Термин "совместное введение" означает, что соединения, композиции или средства, описанные в данном документе, вводят одновременно с введением одного или нескольких дополнительных соединений, композиций или средств, включая, например, противораковое средство, сразу перед их введением или сразу после их введения. Подразумевается, что совместное введение предусматривает одновременное или последовательное введение соединений, композиций или средств отдельно или в комбинации (более одного соединения или средства). Совместное введение предусматривает введение двух соединений, композиций или средств одновременно, примерно одновременно (например, в течение приблизительно 1, 5, 10, 15, 20 или 30 минут друг от друга) или последовательно в любом порядке. Таким образом, совместное введение может предусматривать введение одного активного средства (например, соединения, описанного в данном документе) в течение 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 или 24 часов после введения второго активного средства. Совместное введение также можно осуществлять посредством совместного составления, например, с получением единичной лекарственной формы, содержащей оба активных средства. Активные средства могут быть составлены раздельно. В таких случаях активные средства смешивают и включают вместе в конечную форму единицы дозирования. В качестве альтернативы, совместное введение, как описано в данном документе, может предусматривать введение двух отдельных стандартных лекарственных форм по меньшей мере двух отдельных активных средств (например, соединения 1 и второго активного средства, описанного в данном документе).

[036] Используемый в данном документе термин "один раз в сутки" означает, что терапевтическое соединение, такое как соединение 1, вводят один раз или больше одного раза в сутки в течение определенного периода времени. Подразумевается, что термин "непрерывный" означает, что терапевтическое соединение, такое как соединение 1, вводят один раз в сутки в течение беспрерывного периода времени, составляющего от по меньшей мере 10 дней до 52 недель. Подразумевается, что используемые в данном документе термины "прерывистый" или "прерывисто" означают прекращение и начало с любыми регулярными или нерегулярными интервалами. Например, прерывистое введение соединения 1 представляет собой введение в течение от одного до шести дней в неделю, введение в циклах (например, введение один раз в сутки в течение от одного

до десяти последовательных дней 28-дневного цикла, затем период отдыха без введения в течение остальных дней 28-дневного цикла или введение один раз в сутки в течение от двух до восьми последовательных недель, затем период отдыха без введения в течение до одной недели) или введение один раз в двое суток. Подразумевается, что используемый в данном документе термин "цикличность" означает, что терапевтическое соединение, такое как соединение 1, вводят один раз в сутки или непрерывно, но с периодом отдыха.

[037] "Циклическая терапия" относится к режиму или терапии, которая предусматривает период введения, описанный в данном документе, и период отдыха, описанный в данном документе.

[038] Используемый в данном документе термин "период введения" относится к периоду времени, в течение которого субъекту непрерывно или активно вводят соединение или композицию, описанную в данном документе.

[039] Используемый в данном документе термин "период отдыха" относится к периоду времени, часто следующему за периодом введения, когда субъекту не вводят соединение или композицию, описанную в данном документе (например, прекращение лечения). В определенных вариантах осуществления "период отдыха" относится к периоду времени, когда субъекту не вводят одно средство или прекращают лечение с применением конкретного соединения. В таких вариантах осуществления субъекту можно вводить второе терапевтическое средство (например, средство, отличное от соединения или композиции, введенных в предыдущий период введения).

[040] "Эффективное количество" представляет собой количество, достаточное для достижения эффекта, ради которого его вводят (например, для лечения заболевания или снижения степени проявления одного или нескольких симптомов заболевания или состояния). Таким образом, введение субъекту "количества" соединения, описанного в данном документе, относится к введению "количества, эффективного" для достижения требуемого терапевтического результата. Таким образом, "терапевтически эффективное количество" соединения, описанного в данном документе, для целей данного документа определяется такими соображениями, которые известны из уровня техники. Термин "терапевтически эффективное количество" композиции, описанной в данном документе, относится к количеству композиции, которое при введении является достаточным для лечения одного или нескольких симптомов заболевания, описанного в данном документе, (например, AML). Введение соединения, описанного в данном документе,

может быть определено согласно таким факторам, как, например, стадия заболевания, возраст, пол и вес индивидуума. Терапевтически эффективное количество также относится к любым токсическим или вредным эффектам соединения 1, которые перевешиваются терапевтически благоприятными эффектами.

[041]Используемые в данном документе термины "лечить", "осуществление лечения" и "лечение", если не указано иное, относятся к устранению или уменьшению интенсивности проявления заболевания или нарушения или одного или нескольких симптомов, ассоциированных с заболеванием или нарушением. В определенных вариантах осуществления эти термины относятся к минимизации распространения или ухудшения заболевания или нарушения в результате введения одного или нескольких профилактических или терапевтических средств пациенту с таким заболеванием или нарушением. В некоторых вариантах осуществления данные термины относятся к предусмотренного в введению соединения, данном документе, дополнительным активным средством или без него после начала проявления симптомов конкретного заболевания. В одном варианте осуществления заболевание представляет собой острый миелобластный лейкоз (АМL). В одном варианте осуществления АМL может быть рецидивирующим, рефрактерным или резистентным к по меньшей мере одному средству противораковой терапии.

[042] Используемые данном документе термины "предупреждать", "осуществление предупреждения" и "предупреждение", если не указано иное, относятся к предупреждению возникновения, рецидива или распространения заболевания или нарушения или одного или нескольких его симптомов. В определенных вариантах осуществления данные термины относятся к лечению с применением соединения, предусмотренного в данном документе, или его введению, с другим дополнительным активным соединением или без него до начала проявления симптомов, особенно подверженным развития заболеваний или нарушений, пациентам, риску предусмотренных в данном документе. Данные термины охватывают подавление или ослабление симптома конкретного заболевания. В определенных осуществления пациенты с семейным анамнезом заболевания, в частности, являются кандидатами для применения режимов предупреждения. Кроме того, пациенты, которые имеют в анамнезе рецидивирующие симптомы, также являются потенциальными кандидатами для предупреждения. В связи с этим термин "предупреждение" может использоваться взаимозаменяемо с термином "профилактическое лечение". В одном

варианте осуществления заболевание представляет собой AML. В одном варианте осуществления AML может быть рецидивирующим, рефрактерным или резистентным к по меньшей мере одному средству противораковой терапии.

[043] Используемые данном документе термины "контролировать", В и "контроль", если не указано иное, относятся к "осуществление контроля" предупреждению или замедлению прогрессирования, распространения или усугубления заболевания или нарушения или одного или нескольких их симптомов. Часто благоприятные эффекты, которые пациент получает от профилактического и/или терапевтического средства, не приводят к излечению заболевания или нарушения. В этом отношении термин "осуществление контроля" охватывает лечение пациента, страдал конкретным заболеванием, В попытке предупредить минимизировать рецидив заболевания или удлинить время, в течение которого сохраняется ремиссия. В одном варианте осуществления заболевание представляет собой АМL. В одном варианте осуществления АМL может быть рецидивирующим, рефрактерным или резистентным к по меньшей мере одному средству противораковой терапии.

[044] Используемый в данном документе термин "ремиссия" представляет собой снижение проявления или исчезновение признаков и симптомов рака, например, множественной миеломы. При частичной ремиссии исчезают некоторые, но не все признаки и симптомы рака. При полной ремиссии все признаки и симптомы рака исчезают, хотя рак все еще может оставаться в организме.

[045] Термины "субъект", "пациент", "субъект, нуждающийся в этом" и "пациент, нуждающийся в этом" используются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к живому организму, страдающему одним или несколькими из описанных в данном документе заболеваний (например, AML), которые можно лечить посредством введения описанной в данном документе композиции. Неограничивающие примеры организмов включают людей, других млекопитающих, крупный рогатый скот, крыс, мышей, собак, обезьян, коз, овец, коров, оленей и других животных, отличных от млекопитающих. В вариантах осуществления субъектом является человек. Возраст субъекта-человека может составлять от приблизительно 1 года до приблизительно 100 лет. В вариантах осуществления субъекты в данном документе могут быть охарактеризованы наличием заболевания, подлежащего лечению (например, "субъект с AML" или "субъект с лейкозом").

[046] В одном варианте осуществления у субъекта имеется АМL, в том числе, например, АМL следующих подтипов. Термин "острый миелогенный или миелоидный лейкоз" относится гематологическим состояниям, характеризующимся пролиферацией и накоплением преимущественно недифференцированных или минимально дифференцированных миелоидных клеток в костном мозге, и предусматривает подтипы, классифицируемые либо согласно системе классификации FAB (французской, американской, британской), либо согласно системе классификации WHO. Как описано в данном документе, AML предусматривает следующие подтипы на основании классификации FAB: M0 (минимально дифференцированный AML); M1 (AML с минимальным созреванием); M2 (AML с созреванием); M3 (острый промиелоцитарный лейкоз); М4 (острый миеломоноцитарный лейкоз); М4 (еоѕ острый миеломоноцитарный лейкоз с эозинофилией); М5 (острый моноцитарный лейкоз); М6 (острый эритроидный лейкоз) и М7 (острый мегакариобластный лейкоз). Как описано в данном документе, АМL предусматривает следующие подтипы на основании классификации WHO: AML с рецидивирующими генетическими аномалиями (AML с транслокацией между хромосомами 8 и 21); AML с транслокацией или инверсией в хромосоме 16; AML с транслокацией между хромосомами 9 и 11; APL (M3) с транслокацией между хромосомами 15 и 17; AML с транслокацией между хромосомами 6 и 9; AML с транслокацией или инверсией в хромосоме 3); АМL (мегакариобластный) с транслокацией между хромосомами 1 и 22; AML с изменениями, связанными с миелодисплазией; AML, связанный с предшествующей химиотерапией или облучением (АМL, связанный с влиянием алкилирующего средства; AML, связанный с влиянием ингибитора топоизомеразы II); иначе не классифицируемый AML (AML, который не попадает в вышеуказанные категории, т. е. минимально дифференцированный AML (M0); AML с минимальным созреванием (М1); АМL с созреванием (М2); острый миеломоноцитарный лейкоз (М4); острый моноцитарный лейкоз (М5); острый эритроидный лейкоз (М6); острый мегакариобластный лейкоз (М7); острый базофильный лейкоз; острый панмиелоз с фиброзом); миелоидная саркома (также известная как гранулоцитарная саркома, хлорома или экстрамедуллярная миелобластома) и недифференцированные и бифенотипические острые лейкозы (также известные как острые лейкозы со смешанным фенотипом). https://www.cancer.org/cancer/acute-myelo id-leukemia/detectiondiagnosis-staging/how-classified.html, дата последнего доступа 25 мая 2017 г.).

[047] В определенных вариантах осуществления группы риска развития AML на основании цитогенетики описаны ниже.

Статус риска	Цитогенетика	Молекулярные аномалии ^а	
Низкий риск	Кор-связывающий фактор:	Нормальная цитогенетика:	
	inv(16) ^{b,c,d} , или t(16;16) ^{b,c,d} , или	Мутация в NPM1 в отсутствие	
	t(8;21) ^{b,d} , или t(15;17) ^d	мутации в FLT3-ITD или	
		отдельная биаллельная мутация в	
		СЕВРА	
Промежуточный	Нормальная цитогенетика	Кор-связывающий фактор с	
риск	+8 отдельно	мутацией в с-КІТ ^b	
	t(9;11)		
	другое не определено		
Высокий риск	Комплекс (≥ 3 клональных	Нормальная цитогенетика:	
	хромосомных аномалий)	с мутацией в FLT3-ITD ^f	
	Моносомный кариотип	мутация в ТР53	
	-5, 5q-, -7, 7q-		
	11q23 - не t(9;11)		
	inv(3), $t(3;3)$		
	t(6;9)		
	t(9;22) ^e		

^а Молекулярные аномалии, включенные в эту таблицу, отражают аномалии, для которых доступны валидированные анализы в стандартизированных коммерческих лабораториях.

^b Новые данные указывают на то, что наличие мутаций в КІТ у пациентов с t(8;21) и, в меньшей степени, с inv(16) свидетельствует о более высоком риске рецидива. Эти пациенты рассматриваются как пациенты с промежуточным риском и должны быть рассмотрены для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HSCT) или клинических испытаний, если они доступны. Другие цитогенетические аномалии в дополнение к этим результатам не влияют на статус риска.

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

^d Другие цитогенетические аномалии в дополнение к этим результатам не влияют на улучшение статуса риска.

^е Острый миелоидный лейкоз (AML) Philadelphia+ t(9;22) контролируют как миелоидный бластный криз при хроническом миелоидном лейкозе (CML) с добавлением ингибиторов тирозинкиназ.

[048] Термин "рецидивирующий" относится к ситуации, когда у пациентов, у которых была ремиссия лейкоза после терапии, наблюдается возвращение клеток лейкоза в костный мозг и снижение количества нормальных клеток крови.

[049] Термин "рефрактерный или резистентный" относится к обстоятельству, при котором у пациентов даже после интенсивного лечения имеются остаточные клетки лейкоза в их костном мозге.

[050] Термин "устойчивость к лекарственным средствам" относится к состоянию, когда заболевание не отвечает на лечение определенным лекарственным средствами устойчивость к лекарственным средствам может быть либо врожденной, что означает, что заболевание никогда не отвечало на конкретное лекарственное средство или лекарственные средства, либо она может быть приобретенной, что означает, что заболевание перестает отвечать на конкретное лекарственное средство или лекарственные средства, на которые заболевание ранее отвечало. В определенных вариантах осуществления устойчивость к лекарственным средствам является врожденной. В определенных вариантах осуществления устойчивость к лекарственным средствам является приобретенной.

Используемый в данном документе термин "терапевтически эффективное [051] количество" соединения, если не указано иное, представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтического эффекта при лечении или контроле заболевания или нарушения, или для задержки или минимизации одного или нескольких симптомов, ассоциированных с заболеванием или нарушением. Терапевтически эффективное количество соединения означает количество терапевтического средства, отдельно или в комбинации с другими средствами терапии, которое обеспечивает терапевтическую пользу при лечении или контроле заболевания или нарушения. Термин "терапевтически эффективное количество" может охватывать количество, которое улучшает всю терапию, ослабляет или устраняет симптомы или причины заболевания другого нарушения или повышает терапевтическую эффективность терапевтического средства.

[052] Используемый в данном документе термин "профилактически эффективное количество" соединения, если не указано иное, означает количество,

достаточное для предупреждения заболевания или нарушения или предупреждения его рецидива. Профилактически эффективное количество соединения означает количество терапевтического средства, отдельно или в комбинации с другими средствами, которое обеспечивает профилактическую пользу при предупреждении заболевания. Термин "профилактически эффективное количество" может охватывать количество, которое улучшает всю профилактику или повышает профилактическую эффективность другого профилактического средства.

[053] Как используется в данном документе, статус по шкале ECOG относится к функциональному статусу по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) (Oken M, *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5(6):649-655), как показано ниже.

Показатель	Описание		
0	Полностью активен, способен осуществлять все функции, которые был		
	способен осуществлять до заболевания, без ограничений		
1	Ограничен в отношении физической нагрузки, но является амбулаторным		
	пациентом и способен выполнять легкую или сидячую работу, например,		
	легкую работу по дому, работу в офисе.		
2	Амбулаторный пациент и способен к самообслуживанию, но не способен		
	выполнять какие-либо активности, связанные с работой. Находится в		
	состоянии бодрствования более приблизительно 50% активного времени		
	суток.		
3	Способен лишь к ограниченному самообслуживанию, прикован к постели		
	или креслу более 50% активного времени суток.		
4	Полностью недееспособен. Не способен к какому-либо		
	самообслуживанию. Полностью прикован к постели или креслу		
5	Мертв		

[054] В случае лейкоза, в частности АМL, ответ на лечение можно оценивать на основании Критериев ответа согласно Международной рабочей группе по АМL (Cheson *et al. J Clin Oncol* 2003; 21(24):4642-9).

[055] Гематологический ответ согласно критериям IWG по AML:

Критерий	Время	Нейтроф	Тромбо	Бластные	Другое
ответа	оценивани	илы	циты	клетки	
	Я	(мкл)	(мкл)	костного	
				мозга (%)	
Оценивание	7-10 дней	NA	NA	< 5	
раннего лечения	после				
	терапии				
Морфологическо	Варьируетс	NA	NA	< 5	EMD
е состояние без	я в				согласно
лейкоза	зависимост				проточной
	и от				цитометрии
	протокола				
Морфологическа	Варьируетс	≥ 1000	≥100000	< 5	EMD c
яCR	я в				трансфузией
	зависимост				
	и от				
	протокола				
Цитогенетическа	Варьируетс	≥ 1000	≥100000	< 5	Цитогенетика
я CR (CRc)	я в				_
	зависимост				нормальная,
	и от				EMD
	протокола				
Молекулярная	Варьируетс	≥ 1000	≥100000	< 5	Молекулярна
CR (CRm)	я в				я —
	зависимост				отрицательна
	и от				я, EMD
	протокола				
Морфологическа	Варьируетс	Удовлетво	ряет всем к	ритериям CR, з	а исключением
я CR с неполным	я в	остаточной	й нейтро	пении (< 1	000/мкл) или
восстановлением	зависимост	тромбоцит	опении (<	100000/мкл).	
крови (CRi)	и от				
	протокола				

Критерий	Время	Нейтроф	Тромбо	Бластные	Другое
ответа	оценивани	илы	циты	клетки	
	Я	(мкл)	(мкл)	костного	
				мозга (%)	
Частичная	Варьируетс	≥ 1000	≥100000	Снижение на	Уровень
ремиссия	я в			≥ 50, что	бластных
	зависимост			приводит к	клеток \leq 5%,
	и от			уровням от 5	если
	протокола			до 25	положительн
					ый результат
					теста в
					отношении
					наличия
					палочек
					Ауэра
Рецидив после	Варьируетс	Повторное появление лейкозных бластных клеток в			
CR	я в	периферической крови или $\geq 5\%$ бластных клеток в			
	зависимост	костном мозге, не связанное с какой-либо другой			
	и от	причиной (например, регенерация костного мозга			
	протокола	после консолидирующей терапии).			

[056] Расшифровка сокращений: CR = полная ремиссия; EMD = экстрамедуллярное заболевание; IWG = Международная рабочая группа; NA = не применимо.

Соединение

[057] Соединение 1 представляет собой 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид, характеризующийся структурой:

или его стереоизомеры или смесь стереоизомеров, изотопологи, фармацевтически приемлемые соли, таутомеры, сольваты, гидраты, сокристаллы, клатраты или полиморфы. В определенных вариантах осуществления соединение 1

относится к 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамиду.

[058] Соединение 1 может быть получено согласно способам, описанным в патенте США № 9499514, раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Соединение также можно синтезировать согласно другим способам, очевидным специалистам в данной области техники.

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

[060] В определенных вариантах осуществления соединение 1 является аморфным. В определенных вариантах осуществления соединение 1 является кристаллическим. В определенных вариантах осуществления соединение 1 находится в кристаллической форме, описанной в патенте США № 10189808, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[061] Твердые формы соединения 1 можно получать согласно способам, описанным в раскрытии патента США № 10189808. Твердые формы также можно получать согласно другим способам, очевидным специалистам в данной области техники.

[062] В одном варианте осуществления соединение 1 представляет собой полиморфную форму А, форму В, форму С, форму D, форму Е или аморфную форму 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида. Полиморфы 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида кратко описаны в данном документе.

Составы на основе соединения 1

[063] Иллюстративные составы, содержащие соединение 1, описаны в патентах США №№ 9499514 и 10052315; публикациях США №№ 2019/003018 А1 и 2020/0206212 А1, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления составы на основе соединения 1 для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат твердую форму 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-

ил)метил)-2,2-дифторацетамида. В одном варианте осуществления составы на основе соединения 1 для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат аморфную форму 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида.

[064] В определенных вариантах осуществления составы для применения в предусмотренных в данном документе способах представляют собой лиофилизированные составы. В определенных вариантах осуществления составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, представляют собой восстановленные составы, полученные в фармацевтически приемлемом растворителе с получением фармацевтически приемлемого раствора.

Состав Іа

[065] В одном варианте осуществления составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат соединение 1 в количестве, составляющем приблизительно 0,05-0,2%, цитратный буфер в количестве, составляющем приблизительно 3-6%, и гидроксипропил-β-циклодекстрин (HPBCD) в количестве, составляющем приблизительно 92-98%, в пересчете на общий вес состава.

[066] В одном варианте осуществления составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат соединение 1 в количестве, составляющем приблизительно 0,05-0,2%, цитратный буфер в количестве, составляющем приблизительно 3-6%, и сульфобутиловый эфир-бета-циклодекстрин в количестве, составляющем приблизительно 92-98%, в пересчете на общий вес состава.

[067] В одном варианте осуществления составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат соединение 1 в количестве, составляющем приблизительно 0,05-0,2%, цитратный буфер в количестве, составляющем приблизительно 3-6%, HPBCD в количестве, составляющем приблизительно 92-98%, и не более чем приблизительно 1% диметилсульфоксида в пересчете на общий вес состава.

[068] В одном варианте осуществления составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат соединение 1 в количестве, составляющем приблизительно 0,05-0,2%, цитратный буфер в количестве, составляющем приблизительно 3-6%, сульфобутиловый эфир-бета-циклодекстрин в количестве, составляющем приблизительно 92-98%, и не более чем приблизительно 1% диметилсульфоксида в пересчете на общий вес состава.

[069] В одном варианте осуществления составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат соединение 1 в количестве, составляющем приблизительно 0,08-0,15%, цитратный буфер в количестве, составляющем приблизительно 3-6%, и HPBCD в количестве, составляющем приблизительно 94-96%, в пересчете на общий вес состава.

[070] В одном варианте осуществления составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат соединение 1 в количестве, составляющем приблизительно 0,08-0,15%, цитратный буфер в количестве, составляющем приблизительно 3-6%, и сульфобутиловый эфир-бета-циклодекстрин в количестве, составляющем приблизительно 94-96%, и в пересчете на общий вес состава.

[071] В одном варианте осуществления составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат соединение 1 в количестве, составляющем приблизительно 0,08-0,15%, цитратный буфер в количестве, составляющем приблизительно 3-6%, HPBCD в количестве, составляющем приблизительно 94-96%, и не более чем приблизительно 1% диметилсульфоксида в пересчете на общий вес состава.

[072] В одном варианте осуществления составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат соединение 1 в количестве, составляющем приблизительно 0,08-0,15%, цитратный буфер в количестве, составляющем приблизительно 3-6%, сульфобутиловый эфир-бета-циклодекстрин в количестве, составляющем приблизительно 94-96%, и не более чем приблизительно 1% диметилсульфоксида в пересчете на общий вес состава.

[073] В определенных вариантах осуществления состав для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержит композицию, описанную в таблице 1.

Состав Ib

[074] В одном варианте осуществления составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат соединение 1 в количестве, составляющем приблизительно 0,01-0,15%, гидроксипропил-β-циклодекстрин в количестве, составляющем приблизительно 99,1-99,99%. В одном варианте осуществления составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат соединение 1 в количестве, составляющем приблизительно 0,01-0,15%, гидроксипропил-β-циклодекстрин в количестве, составляющем приблизительно

99,1-99,99%, и не более чем приблизительно 0,5% муравьиной кислоты в пересчете на общий вес состава.

[075] В другом аспекте составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат соединение 1 в количестве, составляющем приблизительно 1 мг, и HPBCD в количестве, составляющем приблизительно 800 мг, во флаконе объемом 20 см³.

[076] В другом аспекте составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат соединение 1 в количестве, составляющем приблизительно 1 мг, HPBCD в количестве, составляющем приблизительно 800 мг, и муравьиную кислоту в количестве, составляющем приблизительно 0,9 мг, во флаконе объемом 20 см³

Состав Іс

[077] В одном варианте осуществления составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат соединение 1 в количестве, составляющем приблизительно 0,01-0,08%, и HPBCD в количестве, составляющем приблизительно 99,40-99,99%, в пересчете на общий вес состава.

[078] В одном варианте осуществления составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат соединение 1 в количестве, составляющем приблизительно 0,01-0,08%, HPBCD в количестве, составляющем приблизительно 99,40-99,99%, и не более чем приблизительно 0,5% муравьиной кислоты в пересчете на общий вес состава.

[079] В другом аспекте составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат соединение 1 в количестве, составляющем приблизительно 1 мг, и HPBCD в количестве, составляющем приблизительно 1875 мг, во флаконе объемом 20 см³.

[080] В другом аспекте составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат соединение 1 в количестве, составляющем приблизительно 1 мг, HPBCD в количестве, составляющем приблизительно 1875 мг, и муравьиную кислоту в количестве, составляющем приблизительно 2,1-3,8 мг, во флаконе объемом 20 см³.

Составы без сорастворителя

[081] В одном варианте осуществления составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат соединение 1 в количестве,

составляющем приблизительно 0,15-0,5%, цитратный буфер в количестве, составляющем от приблизительно 15% до приблизительно 35%, и HPBCD в количестве, составляющем от приблизительно 92% до приблизительно 98%, в пересчете на общий вес состава. В одном варианте осуществления цитратный буфер содержит безводную лимонную кислоту и безводный цитрат натрия.

[082] В одном варианте осуществления составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат соединение 1 в количестве, составляющем приблизительно 0,25-0,30%, цитратный буфер в количестве, составляющем приблизительно 30-32%, и HPBCD в количестве, составляющем приблизительно 67-69%, в пересчете на общий вес состава.

[083] В одном варианте осуществления составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат соединение 1 в количестве, составляющем приблизительно 0,30-0,33%, цитратный буфер в количестве, составляющем приблизительно 17-18%, и HPBCD в количестве, составляющем приблизительно 80-85%, в пересчете на общий вес состава.

Составы с маннитом

[084] В определенных вариантах осуществления составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат приблизительно 1,0-1,3% соединения 1, приблизительно 9,0-12,0% цитратного буфера и приблизительно 85,0-90,0% маннита в пересчете на общий вес лиофилизированного состава.

[085] В определенных вариантах осуществления составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, представляют собой лиофилизированные составы, содержащие приблизительно 1,0-1,3% соединения 1, от приблизительно 4,0% до приблизительно 7,5% моногидрата лимонной кислоты, приблизительно 3,0-5,5% дигидрата цитрата натрия и приблизительно 85,0-90,0% маннита в пересчете на общий вес лиофилизированного состава.

[086] В одном аспекте состав для применения в способах в данном документе предусмотрен во флаконе объемом 20 см³, который содержит по сути соединение 1 в количестве, которое обеспечивает от приблизительно 0,9 мг до приблизительно 1,1 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, приблизительно 75-82 мг маннита, от приблизительно 4 мг до приблизительно 6,5 мг моногидрата лимонной кислоты и от приблизительно 3,5 мг до приблизительно 5,5 мг дигидрата цитрата натрия.

[087] В одном аспекте состав для применения в способах в данном документе предусмотрен во флаконе объемом 20 см³, который содержит по сути соединение 1 в количестве, которое обеспечивает приблизительно 1,0 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, приблизительно 80,0 мг маннита, приблизительно 5,2 мг моногидрата лимонной кислоты и приблизительно 4,4 мг дигидрата цитрата натрия.

Составы с человеческим альбумином

[088] В одном варианте осуществления состав применения для предусмотренных способах содержит приблизительно 0,03-0,25% соединения 1, приблизительно 30,00-90,00% человеческого альбумина, приблизительно 20,00-60,00% сахарозы и приблизительно 1,00-8,00% лимонной кислоты в пересчете на общий вес состава. В определенных вариантах осуществления состав дополнительно содержит приблизительно 1,00-9,00% хлорида натрия в пересчете на общий вес состава. В осуществления определенных вариантах состав дополнительно содержит приблизительно 0,50-2,50% N-ацетилтриптофаната натрия в пересчете на общий вес состава. В определенных вариантах осуществления состав дополнительно содержит приблизительно 0,3-1,2% каприлата натрия в пересчете на общий вес состава.

[089] В варианте осуществления состав одном для применения предусмотренных способах содержит приблизительно 0,08-0,12% соединения 1, приблизительно 40,00-55,00% человеческого альбумина, приблизительно 10,00-55,00% сахарозы, приблизительно 3,00-4,50% лимонной кислоты, приблизительно 1,50-2,50% 0,80-1,50% N-ацетилтриптофаната хлорида натрия, приблизительно приблизительно 0,50-1,00% каприлата натрия, приблизительно 0,30-0,50% муравьиной кислоты и приблизительно 0,20-0,60% уксусной кислоты в пересчете на общий вес состава.

[090] В осуществления одном варианте состав применения для В предусмотренных способах содержит приблизительно 0,08-0,12% соединения 1, приблизительно 40,00-55,00% человеческого альбумина, приблизительно 10,00-25,00% трегалозы, приблизительно 15-30% маннита, приблизительно 3,00-4,50% лимонной кислоты, приблизительно 1,50-2,50% хлорида натрия, приблизительно 0,80-1,50% Nацетилтриптофаната натрия, приблизительно 0,50-1,00% каприлата приблизительно 0,30-0,50% муравьиной кислоты и приблизительно 0,20-0,60% уксусной кислоты в пересчете на общий вес состава.

Иллюстративные составы

[091] В одном варианте осуществления составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, состоят по сути из соединения 1 в количестве, составляющем приблизительно 0,05-0,25%, и HPBCD в количестве, составляющем приблизительно 99,75-99,95%, в пересчете на общий вес состава.

[092] В одном варианте осуществления составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, состоят по сути из соединения 1 в количестве, составляющем приблизительно 0,05-0,25%, и HPBCD в количестве, составляющем приблизительно 99,75-99,99%, в пересчете на общий вес состава.

[093] В одном варианте осуществления составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, состоят по сути из соединения 1 в количестве, составляющем приблизительно 0,05-0,25%, и сульфобутилового эфира-бетациклодекстрина в количестве, составляющем приблизительно 99,75-99,95%, в пересчете на общий вес состава.

[094] В одном аспекте состав во флаконе объемом 20 см³ содержит соединение 1 в количестве, которое обеспечивает 1 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, 800 мг НРВСО и приблизительно 0,6 мг муравьиной кислоты, как описано в данном документе. В одном варианте осуществления состав во флаконе объемом 20 см³ восстанавливают с помощью 4,5 мл стерильной воды для инъекций.

[095] В одном аспекте состав во флаконе объемом 20 см³ состоит по сути из соединения 1 в количестве, которое обеспечивает 1 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, 800 мг НРВСО и приблизительно 0,6 мг муравьиной кислоты, как описано в данном документе. В одном варианте осуществления состав во флаконе объемом 20 см³ восстанавливают с помощью 4,5 мл стерильной воды для инъекций.

[096] В одном аспекте состав во флаконе объемом 20 см³ состоит из соединения 1 в количестве, которое обеспечивает 1 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, 800 мг НРВСО и приблизительно 0,6 мг муравьиной кислоты, как описано в данном документе. В одном варианте осуществления состав во флаконе объемом 20 см³ восстанавливают с помощью 4,5 мл стерильной воды для инъекций.

[097] В одном аспекте состав во флаконе объемом 20 см³ содержит соединение 1 в количестве, которое обеспечивает 1 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, 800 мг сульфобутилового эфира-бета-циклодекстрина и приблизительно 0,6 мг муравьиной кислоты, как описано в данном документе. В одном варианте осуществления состав во флаконе объемом 20 см³ восстанавливают с помощью 4,5 мл стерильной воды для инъекций.

[098] В одном аспекте состав во флаконе объемом 20 см³ состоит по сути из соединения 1 в количестве, которое обеспечивает 1 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, 800 мг сульфобутилового эфира-бета-циклодекстрина и приблизительно 0,6 мг муравьиной кислоты, как описано в данном документе. В одном варианте осуществления состав во флаконе объемом 20 см³ восстанавливают с помощью 4,5 мл стерильной воды для инъекций.

[099] В одном аспекте состав во флаконе объемом 20 см³ состоит из соединения 1 в количестве, которое обеспечивает 1 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, 800 мг сульфобутилового эфира-бета-циклодекстрина и приблизительно 0,6 мг муравьиной кислоты, как описано в данном документе. В одном варианте осуществления состав во флаконе объемом 20 см³ восстанавливают с помощью 4,5 мл стерильной воды для инъекций.

[0100] В одном аспекте состав во флаконе объемом 20 см³ содержит соединение 1 в количестве, которое обеспечивает 1 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, 1875 мг НРВСО и приблизительно 2,1-3,8 мг муравьиной кислоты, как описано в данном документе. В одном варианте осуществления состав во флаконе объемом 20 см³ восстанавливают с помощью 12,5 мл нормального физиологического раствора для инъекций.

[0101] В одном аспекте состав во флаконе объемом 20 см³ состоит по сути из соединения 1 в количестве, которое обеспечивает 1 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, 1875 мг НРВСО и приблизительно 2,1-3,8 мг муравьиной кислоты, как описано в данном документе. В одном варианте осуществления состав во флаконе объемом 20 см³

восстанавливают с помощью 12,5 мл нормального физиологического раствора для инъекций.

[0102] В одном аспекте состав во флаконе объемом 20 см³ состоит из соединения 1 в количестве, которое обеспечивает 1 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, 1875 мг НРВСО и приблизительно 2,1-3,8 мг муравьиной кислоты, как описано в данном документе. В одном варианте осуществления состав во флаконе объемом 20 см³ восстанавливают с помощью 12,5 мл нормального физиологического раствора для инъекций.

[0103] В одном варианте осуществления составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат соединение 1 в количестве, составляющем приблизительно 0,05-0,25% в пересчете на общий вес твердых веществ, и НРВСО в количестве, составляющем приблизительно 99,1-99,9% в пересчете на общий вес твердых веществ, и разбавитель.

[0104] В одном варианте осуществления составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат соединение 1 в количестве, составляющем приблизительно 0,05-0,25% в пересчете на общий вес твердых веществ, и HPBCD в количестве, составляющем приблизительно 99,75-99,95% в пересчете на общий вес твердых веществ, и разбавитель.

[0105] В одном варианте осуществления составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, состоят по сути из соединения 1 в количестве, составляющем приблизительно 0,05-0,25% в пересчете на общий вес твердых веществ, и HPBCD в количестве, составляющем приблизительно 99,75-99,95% в пересчете на общий вес твердых веществ, и разбавителя.

[0106] В одном аспекте составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат соединение 1 в количестве, которое обеспечивает 1 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, 800 мг НРВСD, приблизительно 0,6 мг муравьиной кислоты и приблизительно 4,5 мл разбавителя.

[0107] В одном аспекте составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, состоят из соединения 1 в количестве, которое обеспечивает 1 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-

дифторацетамида, 800 мг НРВСD, приблизительно 0,6 мг муравьиной кислоты и приблизительно 4,5 мл разбавителя.

[0108] В одном варианте осуществления составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат соединение 1 в количестве, составляющем приблизительно 0,01-0,08% в пересчете на общий вес твердых веществ, и HPBCD в количестве, составляющем приблизительно 99,50-99,99% в пересчете на общий вес твердых веществ, и разбавитель.

[0109] В одном варианте осуществления составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат соединение 1 в количестве, составляющем приблизительно 0,01-0,08% в пересчете на общий вес твердых веществ, и HPBCD в количестве, составляющем приблизительно 99,50-99,99% в пересчете на общий вес твердых веществ, и разбавитель.

[0110] В одном варианте осуществления составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, состоят по сути из соединения 1 в количестве, составляющем приблизительно 0,01-0,08% в пересчете на общий вес твердых веществ, и HPBCD в количестве, составляющем приблизительно 99,50-99,99% в пересчете на общий вес твердых веществ, и разбавителя.

[0111] В одном аспекте составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержат соединение 1 в количестве, которое обеспечивает 1 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, 800 мг НРВСD, приблизительно 0,6 мг муравьиной кислоты и приблизительно 4,5 мл разбавителя.

[0112] В одном аспекте составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, состоят из соединения 1 в количестве, которое обеспечивает 1 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, 800 мг НРВСD, приблизительно 0,6 мг муравьиной кислоты и приблизительно 4,5 мл разбавителя.

[0113] В определенных вариантах осуществления состав для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержит композицию, описанную в таблице 1.

Таблица 1. Композиции на основе составов Ia и Ib

Состав Іа*	Состав Ib
1,05 мг/флакон	1,0 мг/флакон
18,6 мг/флакон	-
18,4 мг/флакон	-
840 мг/флакон	800 мг/флакон
Частично удаляется при	(-
высушивании	
-	Частично удаляется при
	высушивании
Удаляется при	Удаляется при
высушивании	высушивании
	1,05 мг/флакон 18,6 мг/флакон 18,4 мг/флакон 840 мг/флакон Частично удаляется при высушивании -

^{*} с 5% избытком

[0114] В определенных вариантах осуществления состав для применения в способах, предусмотренных в данном документе, содержит композицию, описанную в таблице 2.

Таблица 2

	Состав Іс	
Соединение 1	1,0 мг/флакон	
Kleptose HPB (HP-β-CD), для	1875 мг/флакон	
парентерального применения		
Муравьиная кислота (в технологическом	Частично удаляется при	
растворителе)	высушивании	
Вода для инъекций (в технологических	Удаляется при высушивании	
средах)		

[0115] В определенных вариантах осуществления составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, являются лиофилизированными, и лиофилизированный состав после восстановления характеризуется значением рН, составляющим приблизительно 2,5-4. В определенных вариантах осуществления

лиофилизированный состав после восстановления характеризуется значением рН, составляющим приблизительно 2,5-3,5. В определенных вариантах осуществления лиофилизированный состав после восстановления характеризуется значением рН, составляющим приблизительно 3,0-3,6. В одном варианте осуществления лиофилизированный состав после восстановления характеризуется значением рН, составляющим приблизительно 2,5, 3, 3,2, 3,4, 3,6, 3,8 или 4. В одном варианте осуществления лиофилизированный состав после восстановления характеризуется значением рН, составляющим приблизительно 2,5, 2,8, 3, 3,2, 3,4, 3,6, 3,8 или 4.

[0116] В определенных вариантах осуществления лиофилизированный состав после восстановления характеризуется осмоляльностью, составляющей приблизительно 260-290 мОсм/кг. В определенных вариантах осуществления лиофилизированный после восстановления характеризуется осмоляльностью, состав составляющей приблизительно 280 мОсм/кг. В определенных вариантах осуществления лиофилизированный состав после восстановления характеризуется осмоляльностью, составляющей приблизительно 260-370 мОсм/кг. В определенных осуществления лиофилизированный состав после восстановления характеризуется осмоляльностью, составляющей приблизительно 360 мОсм/кг. В определенных лиофилизированный вариантах осуществления состав после восстановления характеризуется осмоляльностью, составляющей приблизительно 350-450 мОсм/кг. В лиофилизированный определенных вариантах осуществления состав после восстановления характеризуется осмоляльностью, составляющей приблизительно 416 мОсм.

[0117] В определенных вариантах осуществления лиофилизированный состав восстанавливают полунормальным физиологическим раствором (стерильным 0,45% раствором хлорида натрия для инъекций), и после восстановления он характеризуется осмоляльностью, составляющей приблизительно 280-320 мОсм/кг. В определенных вариантах осуществления лиофилизированный состав восстанавливают полунормальным физиологическим раствором (стерильным 0,45% раствором хлорида натрия для инъекций), и после восстановления он характеризуется значением рН, составляющим 3,0-3,2, и осмоляльностью, составляющей приблизительно 280-320 мОсм/кг. В определенных вариантах осуществления лиофилизированный состав восстанавливают с помощью 4,5 мл полунормального физиологического раствора (стерильного 0,45% раствора хлорида натрия для инъекций), и после восстановления он

характеризуется значением рН, составляющим 3,0-3,2, и осмоляльностью, составляющей приблизительно 280-320 мОсм/кг. В одном варианте осуществления восстановленный раствор с необходимой дозой разбавляют нормальным физиологическим раствором (стерильным 0,9% раствором хлорида натрия для инъекций) в инфузионном пакете до объема 50 мл для 30-минутного внутривенного введения.

[0118]В определенных вариантах осуществления лиофилизированный состав восстанавливают нормальным физиологическим раствором, и после восстановления он характеризуется осмоляльностью, составляющей приблизительно 440 мОсм/кг. В одном варианте осуществления восстановленный раствор с необходимой дозой разбавляют нормальным физиологическим раствором до объема 50 мл с получением дозированного раствора, характеризующегося осмоляльностью, составляющей приблизительно 310-380 мОсм/кг. В одном варианте осуществления восстановленный раствор с необходимой дозой разбавляют нормальным физиологическим раствором до объема 50 мл с раствора, получением дозированного характеризующегося осмоляльностью, составляющей приблизительно 310-355 мОсм/кг. В одном варианте осуществления восстановленный раствор c необходимой дозой разбавляют нормальным физиологическим раствором до объема 50 мл с получением дозированного раствора, характеризующегося осмоляльностью, составляющей приблизительно 317-371 мОсм/кг. В одном варианте осуществления восстановленный раствор с необходимой дозой разбавляют нормальным физиологическим раствором до объема 50 мл с получением дозированного раствора, характеризующегося осмоляльностью, составляющей приблизительно 317 мОсм/кг. В одном варианте осуществления восстановленный раствор с необходимой дозой разбавляют нормальным физиологическим раствором до объема 50 мл с получением дозированного раствора, характеризующегося осмоляльностью, составляющей приблизительно 371 мОсм/кг. В одном варианте осуществления осмоляльность дозированного раствора составляет не более 352 мОсм/кг. В одном варианте осуществления осмоляльность дозированного раствора, содержащего дозу, составляющую 4,8 мг соединения 1, составляет 352 мОсм/кг.

[0119] В одном аспекте составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, предусмотрены во флаконе объемом 20 см³, который содержит соединение 1 в количестве, которое обеспечивает 1 мг 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида, и

объемообразующее средство, как описано в данном документе. В одном варианте осуществления состав дополнительно содержит не более приблизительно 5 мг муравьиной кислоты в качестве остаточного растворителя. В одном варианте осуществления состав дополнительно содержит не более приблизительно 4 мг муравьиной кислоты в качестве остаточного растворителя. В одном варианте осуществления состав дополнительно содержит не более приблизительно 3 мг муравьиной кислоты в качестве остаточного растворителя. В одном варианте осуществления состав дополнительно содержит не более приблизительно 2 мг муравьиной кислоты в качестве остаточного растворителя. В одном варианте осуществления состав дополнительно содержит не более приблизительно 1,5 мг муравьиной кислоты в качестве остаточного растворителя. В одном варианте осуществления состав дополнительно содержит не более приблизительно 1 мг муравьиной кислоты в качестве остаточного растворителя. В одном варианте осуществления состав дополнительно содержит не более приблизительно 0,8 мг муравьиной кислоты в качестве остаточного растворителя. В одном варианте осуществления состав содержит от приблизительно 0,4 мг до приблизительно 1,5 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 1 мг или от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 0,9 мг муравьиной кислоты в качестве остаточного растворителя. В одном варианте осуществления состав содержит приблизительно приблизительно 0,6 мг, приблизительно 0,8 мг, приблизительно 1 мг или приблизительно 1,5 мг муравьиной кислоты в качестве остаточного растворителя. В одном варианте осуществления состав содержит муравьиную кислоту в качестве остаточного растворителя в количестве от приблизительно 1,0 мг/мг соединения 1 до приблизительно 1,8 мг/мг соединения 1, от приблизительно 2,1 мг/мг соединения 1 до приблизительно 3,8 мг/мг соединения 1 или от приблизительно 3,9 мг/мг соединения 1 до приблизительно 4,9 мг/мг соединения 1.

[0120] Составы на основе соединения 1 в способах, предусмотренных в данном документе, можно вводить пациенту, нуждающемуся в этом, с применением стандартных терапевтических способов доставки соединения 1, в том числе без ограничения способов, описанных в данном документе. В одном варианте осуществления составы, предусмотренные в данном документе, восстанавливают в фармацевтически приемлемом растворителе с получением фармацевтически

приемлемого раствора, где раствор вводят (например, посредством внутривенной инъекции) пациенту.

[0121] В одном аспекте составы для применения в способах, предусмотренных в данном документе, представляют собой лиофилизированные составы, и данные лиофилизированные составы подходят для восстановления подходящим разбавителем до соответствующей концентрации перед введением. В одном варианте осуществления лиофилизированный состав стабилен при комнатной температуре. В одном варианте осуществления лиофилизированный состав стабилен при комнатной температуре в течение до приблизительно 24 месяцев. В одном варианте осуществления лиофилизированный состав стабилен при комнатной температуре в течение до приблизительно 24 месяцев, до приблизительно 18 месяцев, до приблизительно 12 месяцев, до приблизительно 3 месяцев или до приблизительно 1 месяца. В одном варианте осуществления лиофилизированный состав стабилен при хранении в условиях ускоренных испытаний при 40°C/75% RH в течение до приблизительно 12 месяцев, до приблизительно 6 месяцев или до приблизительно 3 месяцев.

[0122]Лиофилизированный состав для применения в предусмотренных в данном документе способах можно восстанавливать для парентерального введения пациенту с применением любого фармацевтически приемлемого разбавителя. Такие разбавители включают без ограничения стерильную воду для инъекций (SWFI), 5% декстрозу в воде (D5W) или систему сорастворителей. Любое количество разбавителя можно использовать для восстановления лиофилизированного состава таким образом, чтобы был получен подходящий раствор для инъекций. Соответственно, количество разбавителя должно быть достаточным для растворения лиофилизированного состава. В одном варианте осуществления 1-5 мл или 1-4 мл разбавителя используют для восстановления лиофилизированного состава с получением конечной концентрации, составляющей приблизительно 0,05-0,3 мг/мл или приблизительно 0,15-0,25 мг/мл соединения 1. В определенных вариантах осуществления конечная концентрация соединения 1 в восстановленном растворе составляет приблизительно 0,25 мг/мл. В определенных вариантах осуществления конечная концентрация соединения 1 в восстановленном растворе составляет приблизительно 0,20 мг/мл. В определенных вариантах осуществления объем разбавителя для восстановления варьируется от 3 мл до 5 мл с получением конечной концентрации, составляющей 0,15-0,3 мг/мл. В

определенных вариантах осуществления в зависимости от необходимой дозы для восстановления можно использовать несколько флаконов.

Восстановленные растворы лиофилизированного состава можно хранить и [0123]использовать в течение до приблизительно 24 часов, приблизительно 12 часов или приблизительно 8 часов. В одном варианте осуществления восстановленный водный раствор стабилен при комнатной температуре в течение приблизительно 1-24, 2-20, 2-15, 2-10 часов восстановления. В одном варианте осуществления после восстановленный водный раствор стабилен при комнатной температуре в течение до приблизительно 20, 15, 12, 10, 8, 6, 4 или 2 часов после восстановления. В некоторых вариантах осуществления раствор используют в течение 8 часов после получения. В некоторых вариантах осуществления раствор используют в течение 5 часов после получения. В некоторых вариантах осуществления раствор используют в течение 1 часа после получения.

Венетоклакс

[0124] Венетоклакс представляет собой селективный ингибитор ВСL-2 для перорального применения: 4-[4-[[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогексен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(оксан-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид, также известный как VENCLEXTA® и АВТ-199.

[0125] VENCLEXTA® одобрен для лечения взрослых пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом (CLL) или мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомой (SLL). Венетоклакс также одобрен в комбинации с азацитидином, децитабином или низкими дозами цитарабина для лечения недавно диагностированного AML у взрослых в возрасте 75 лет и старше или имеющих сопутствующие заболевания, которые препятствуют применению интенсивной индукционной химиотерапии. Он поставляется в виде таблеток для перорального применения с дозами 10 мг, 50 мг и 100 мг. Венетоклакс вводят пациентам с CLL или SLL по схеме наращивания дозы один раз в неделю в течение 5 недель до рекомендуемой суточной дозы 400 мг. Для лечения АМL доза венетоклакса зависит от средства в комбинации.

[0126] Венетоклакс продемонстрировал активность в виде одиночного средства в ранних клинических исследованиях у 32 субъектов с R/R AML (Konopleva *et al.*, *Cancer Discov* 2016; 6(10):1106-1117). Ступенчатое введение доз применяли для снижения риска развития синдрома лизиса опухоли, который не возникал. Общая частота ответа в этом

исследовании составила 19% (два CR [6%] и четыре пациента с CRi [13%]), все ответы наблюдались у пациентов, ранее подвергавшихся лечению.

[0127] В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, включают введение венетоклакса перорально один раз в сутки (QD) в дни 1-28 каждого 28-дневного цикла. В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, включают один или несколько циклов введения, где цикл 1 предусматривает наращивание дозы венетоклакса с дозировкой 100 мг в день 1, 200 мг в день 2 и 400 мг в день 3, и введение 400 мг венетоклакса в последующие дни, и введение венетоклакса в последующих циклах в дозе 400 мг в сутки в дни 1-28. Дополнительные варианты осуществления циклической терапии подробно обсуждаются в другом месте данного документа.

Азацитидин

[0128] Азацитидин представляет собой 4-амино-1- β -D-рибофуранозил-s-триазин-2(1H)-он, также известный как VIDAZA® (Celgene Corporation). VIDAZA® одобрен для лечения пациентов с MDS с повышенным риском. Он поставляется в стерильной форме для восстановления в виде суспензии для подкожной инъекции или восстановления в виде раствора с дополнительным разбавлением для внутривенной инфузии. Флаконы с VIDAZA® содержат 100 мг азацитидина и 100 мг маннита в виде стерильного лиофилизированного порошка. Одобренная схема введения доз представляет собой подкожную инъекцию два раза в сутки или однократную внутривенную инфузию один раз в сутки в течение семи последовательных дней 28-дневного цикла лечения.

[0129] Азацитидин для перорального применения эффективен и безопасен для пациентов с миелодиспластическим синдромом (MDS) с низким риском и острым миелоидным лейкозом (AML). В одном варианте осуществления азацитидин вводят в дозе 75 мг/м² в дни 1-7 (вводят внутривенно или подкожно) 28-дневного цикла в способах, предусмотренных в данном документе.

Гилтеритиниб

[0130] Гилтеритиниб является ингибитором тирозинкиназы: 2-пиразинкарбоксамид, 6-этил-3-[[3-метокси-4-[4-(4-метил-1-пиперазинил)-1-пиперидинил]фенил]амино]-5-[(тетрагидро-2H-пиран- 4-ил)амино]-, (2E)-2-бутендиоат (2:1), также известный как XOSPATA® и ASP2215. XOSPATA® одобрен для лечения взрослых пациентов с рецидивирующим или рефрактерным AML с мутацией в гене FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3).

[0131] Гилтеритиниб поставляется в виде таблеток по 120 мг для перорального введения.

[0132] В одном варианте осуществления гилтеритиниб вводят в дозе 120 мг перорально один раз в сутки в дни 1-28 в 28-дневном цикле в способах, предусмотренных в данном документе.

Квизартиниб

[0133] Квизартиниб является ингибитором FLT3: N-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-N'-{4-[7-(2-морфолин-4-ил-этокси)имидазо[2,1-b][1,3]бензотиазол-2-ил]фенил}мочевина (также известен как AC220). Квизартиниб в настоящее время разрабатывается для лечения AML.

Способы применения соединения 1

[0134] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, осуществления контроля и/или снижения интенсивности проявления АМL, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения 1 в комбинации с 1) терапевтически эффективными количествами венетоклакса и азацитидина или 2) терапевтически эффективным количеством ингибитора FLT-3. В одном варианте осуществления ингибитор FLT-3 представляет собой гилтеритиниб или АС-220.

[0135] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, осуществления контроля и/или снижения интенсивности проявления АМL, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения 1 в комбинации с 1) терапевтически эффективными количествами венетоклакса и азацитидина или 2) терапевтически эффективным количеством гилтеритиниба. В данном документе предусмотрено соединение 1 для применения в таких способах лечения, предупреждения, осуществления контроля и/или снижения интенсивности проявления АМL, где терапевтически эффективное количество соединения 1 вводят в комбинации с 1) терапевтически эффективными количествами и азацитидина или 2) терапевтически эффективными гилтеритиниба.

[0136] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, осуществления контроля и/или снижения интенсивности проявления АМL, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения 1 в комбинации с 1) терапевтически эффективными

количествами венетоклакса и азацитидина или 2) терапевтически эффективным количеством AC-220. В данном документе предусмотрено соединение 1 для применения в таких способах лечения, предупреждения, осуществления контроля и/или снижения интенсивности проявления AML, где терапевтически эффективное количество соединения 1 вводят в комбинации с 1) терапевтически эффективными количествами и азацитидина или 2) терапевтически эффективным количеством AC-220.

[0137] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения пациентов, которые ранее подвергались лечению AML, но не отвечают на средства терапии АМL, а также пациентов, которые ранее не подвергались лечению. Также охватываются способы лечения пациентов независимо от возраста пациента, хотя некоторые заболевания или нарушения более распространены в определенных возрастных группах. Кроме того, охватываются способы лечения пациентов, которые подвергались хирургическому вмешательству в попытке лечения рассматриваемого заболевания или состояния, а также пациентов, которые не подвергались хирургическому вмешательству. Поскольку пациенты с AML характеризуются гетерогенными клиническими проявлениями и различными клиническими исходами, лечение, назначаемое пациенту, может варьироваться в зависимости от его/ее прогноза. Квалифицированный клиницист сможет определить без излишнего легко экспериментирования специфические вторичные средства, типы хирургического вмешательства и типы стандартной терапии без применения лекарственных средств, которые можно эффективно использовать для лечения отдельного пациента с АМL.

[0138] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы улучшения функционального статуса по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ЕСОС) пациента с АМL, включающие введение пациенту эффективного количества соединения 1 в комбинации с 1) венетоклаксом и азацитидином или 2) гилтеритинибом. В данном документе предусмотрено соединение 1 для применения в способах улучшения функционального статуса по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ЕСОС) пациента с АМL, включающих введение пациенту эффективного количества соединения 1 в комбинации с 1) венетоклаксом и азацитидином или 2) гилтеритинибом.

[0139] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения, осуществления контроля и/или снижения интенсивности проявления АМL. В одном варианте осуществления АМL представляет

собой рецидивирующий или рефрактерный АМL. В одном варианте осуществления АМС представляет собой недавно диагностированный АМС. В другом варианте осуществления AML классифицируется согласно FAB как M0/1. В другом варианте осуществления AML классифицируется согласно FAB как M2. В другом варианте осуществления AML классифицируется согласно FAB как M3. В другом варианте осуществления AML классифицируется согласно FAB как M4. В другом варианте осуществления AML классифицируется согласно FAB как M5. В одном варианте осуществления AML представляет собой AML с по меньшей мере одной рецидивирующей генетической аномалией (например, AML с транслокацией между хромосомами 8 и 21; AML с транслокацией или инверсией в хромосоме 16; AML с транслокацией между хромосомами 9 и 11; APL (M3) с транслокацией между хромосомами 15 и 17; AML с транслокацией между хромосомами 6 и 9; AML с транслокацией или инверсией в хромосоме 3); АМС (мегакариобластный) с транслокацией между хромосомами 1 и 22; AML с изменениями, связанными с миелодисплазией; АМL, связанный с предшествующей химиотерапией или облучением (например, AML, связанный с влиянием алкилирующего средства, или AML, связанный с влиянием ингибитора топоизомеразы II); иначе не классифицируемый AML (например, AML, который не попадает в вышеуказанные категории, т. е. минимально дифференцированный AML (M0); AML с минимальным созреванием (M1); AML с созреванием (М2); острый миеломоноцитарный лейкоз (М4); острый моноцитарный лейкоз (М5); острый эритроидный лейкоз (М6); острый мегакариобластный лейкоз (М7); острый базофильный лейкоз или острый панмиелоз с фиброзом); миелоидную саркому (также известную как гранулоцитарная саркома, хлорома или экстрамедуллярная миелобластома) или недифференцированные и бифенотипические острые лейкозы (также известные как острые лейкозы со смешанным фенотипом). В одном варианте осуществления AML характеризуется мутантным аллелем IDH2. В одном аспекте этого варианта осуществления мутантный аллель IDH2 содержит мутацию R140X. В другом аспекте этого варианта осуществления мутация R140X представляет собой мутацию R140Q. В другом аспекте этого варианта осуществления мутация R140X представляет собой мутацию R140W. В другом аспекте этого варианта осуществления мутация R140X представляет собой мутацию R140L. В другом аспекте этого варианта осуществления мутантный аллель IDH2 содержит мутацию R172X. В другом аспекте этого варианта осуществления мутация R172X представляет собой мутацию R172K. В другом аспекте

этого варианта осуществления мутация R172X представляет собой мутацию R172G. В одном варианте осуществления AML характеризуется мутантным аллелем FLT3. В одном варианте осуществления AML характеризуется мутантным вариантом FLT3-ITD. [0140]В одном варианте осуществления AMLпредставляет рецидивирующий AML после аллогенной HSCT. В одном варианте осуществления AML представляет собой второй или более поздний рецидивирующий АМL. В одном варианте осуществления AML является рефрактерным в отношении первичного индукционного лечения или повторного индукционного лечения. В определенных вариантах осуществления АМL является рефрактерным в отношении по меньшей мере одного средства индукционной/повторной индукционной или консолидирующей терапии. В одном варианте осуществления АМL является рефрактерным в отношении гипометилирующего средства (НМА) или рецидивирующим после его применения. Как используется в данном документе, безрезультатность НМА определяется как первичное прогрессирование или отсутствие клинической пользы после как минимум 6 циклов или неспособность переносить НМА вследствие токсичности. В одном варианте осуществления АМL рецидивирует в течение 1 года после первичного лечения (за исключением AML со статусом низкого риска).

В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен [0141] способ достижения морфологического состояния без лейкоза у пациента с АМL, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1 в комбинации с 1) терапевтически эффективным количеством венетоклакса и терапевтически эффективным количеством азацитидина или 2) терапевтически эффективным количеством гилтеритиниба. В данном документе предусмотрено соединение 1 для применения в способе достижения морфологического состояния без лейкоза у пациента с АМL, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1 в комбинации с 1) эффективным терапевтически количеством венетоклакса терапевтически эффективным количеством азацитидина или 2) терапевтически эффективным количеством гилтеритиниба.

[0142] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ достижения полной морфологической ремиссии у пациента с AML, где способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения 1 в комбинации с 1) терапевтически эффективным количеством венетоклакса и

терапевтически эффективным количеством азацитидина или 2) терапевтически эффективным количеством гилтеритиниба. В данном документе предусмотрено соединение 1 для применения в способе достижения полной морфологической ремиссии у пациента с АМL, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1 в комбинации с 1) терапевтически эффективным количеством венетоклакса и терапевтически эффективным количеством азацитидина или 2) терапевтически эффективным количеством гилтеритиниба.

[0143] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ достижения полной морфологической ремиссии у пациента с AML, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1 в комбинации с 1) терапевтически эффективным количеством венетоклакса и терапевтически эффективным количеством азацитидина или 2) терапевтически эффективным количеством гилтеритиниба. В данном документе предусмотрено соединение 1 для применения в способе достижения полной морфологической ремиссии у пациента с AML, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1 в комбинации с 1) терапевтически эффективным количеством венетоклакса и терапевтически эффективным количеством азацитидина или 2) терапевтически эффективным количеством гилтеритиниба.

[0144] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ достижения полной цитогенетической ремиссии (CRc) у пациента с AML, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1 в комбинации с 1) терапевтически эффективным количеством венетоклакса и терапевтически эффективным количеством азацитидина или 2) терапевтически эффективным количеством гилтеритиниба.

[0145] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ достижения полной молекулярной ремиссии (CRm) у пациента с AML, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1 в комбинации с 1) терапевтически эффективным количеством венетоклакса и терапевтически эффективным количеством азацитидина или 2) терапевтически эффективным количеством гилтеритиниба. В данном документе предусмотрено соединение 1 для применения в способе достижения полной молекулярной ремиссии (CRm) у пациента с AML, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1 в комбинации с 1)

терапевтически эффективным количеством венетоклакса и азацитидина или 2) терапевтически эффективным количеством гилтеритиниба.

В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ достижения полной молекулярной ремиссии (CRm) у пациента с AML, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1 в комбинации с 1) терапевтически эффективным количеством венетоклакса и терапевтически эффективным количеством азацитидина или 2) терапевтически эффективным количеством гилтеритиниба. В данном документе предусмотрено соединение 1 для применения в способе достижения полной молекулярной ремиссии (CRm) у пациента с AML, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1 в комбинации с 1) эффективным венетоклакса терапевтически количеством И терапевтически эффективным количеством азацитидина или 2) терапевтически эффективным количеством гилтеритиниба.

[0147] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ достижения полной морфологической ремиссии с неполным восстановлением крови (CRi) у пациента с AML, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1 в комбинации с 1) терапевтически эффективным количеством венетоклакса и терапевтически эффективным количеством гилтеритиниба. В данном документе предусмотрено соединение 1 для применения в способе достижения полной морфологической ремиссии с неполным восстановлением крови (CRi) у пациента с AML, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1 в комбинации с 1) терапевтически эффективным количеством венетоклакса и терапевтически эффективным количеством азацитидина или 2) терапевтически эффективным количеством азацитидина или 2)

[0148] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ достижения частичной ремиссии (PR) у пациента с AML, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1 в комбинации с 1) терапевтически эффективным количеством венетоклакса и терапевтически эффективным количеством азацитидина или 2) терапевтически эффективным количеством гилтеритиниба. В данном документе предусмотрено соединение 1 для применения в способе достижения частичной ремиссии у пациента с

АМL, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1 в комбинации с 1) терапевтически эффективным количеством венетоклакса и терапевтически эффективным количеством азацитидина или 2) терапевтически эффективным количеством гилтеритиниба.

[0149] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ достижения полной ремиссии (СR) у пациента с АМL, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1 в комбинации с 1) терапевтически эффективным количеством венетоклакса и терапевтически эффективным количеством азацитидина или 2) терапевтически эффективным количеством гилтеритиниба. В данном документе предусмотрено соединение 1 для применения в способе достижения полной ремиссии (СR) у пациента с АМL, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1 в комбинации с 1) терапевтически эффективным количеством венетоклакса и терапевтически эффективным количеством азацитидина или 2) терапевтически эффективным количеством азацитидина или 2)

[0150] В определенных вариантах осуществления терапевтически профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от приблизительно 0,005 до приблизительно 20 мг в сутки, от приблизительно 0,05 до 20 мг в сутки, от приблизительно 0,01 до приблизительно 10 мг в сутки, от приблизительно 0,01 до приблизительно 7 мг в сутки, от приблизительно 0,01 до приблизительно 5 мг в сутки, от приблизительно 0,01 до приблизительно 3 мг в сутки, от приблизительно 0,05 до приблизительно 10 мг в сутки, от приблизительно 0,05 до приблизительно 7 мг в сутки, от приблизительно 0,05 до приблизительно 5 мг в сутки, от приблизительно 0,05 до приблизительно 3 мг в сутки, от приблизительно 0,1 до приблизительно 15 мг в сутки, от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мг в сутки, от приблизительно 0,1 до приблизительно 7 мг в сутки, от приблизительно 0,1 до приблизительно 5 мг в сутки, от приблизительно 0,1 до приблизительно 3 мг в сутки, от приблизительно 0,5 до приблизительно 10 мг в сутки, от приблизительно 0,05 до приблизительно 5 мг в сутки, от приблизительно 0,5 до приблизительно 3 мг в сутки, от приблизительно 0,5 до приблизительно 2 мг в сутки, от приблизительно 0,3 до приблизительно 10 мг в сутки, от приблизительно 0,3 до приблизительно 8,5 мг в сутки, от приблизительно 0,3 до приблизительно 8,1 мг в сутки, от приблизительно 0,6 до приблизительно 10 мг в сутки или от приблизительно 0,6 до приблизительно 5 мг в сутки. В одном варианте

осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от приблизительно 0,005 до приблизительно 20 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от приблизительно 0,05 до 20 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 10 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 7 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 5 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 3 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от приблизительно 0,05 до приблизительно 10 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от приблизительно 0,05 до приблизительно 7 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от приблизительно 0,05 до приблизительно 5 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от приблизительно 0,05 до приблизительно 3 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 15 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 7 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 5 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 3 мг в сутки. В одном варианте осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество соединения 1 составляет

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

В [0151] определенных терапевтически вариантах осуществления или профилактически эффективное количество составляет приблизительно 0.1. приблизительно 0,2, приблизительно 0,5, приблизительно 1, приблизительно 1,2 мг, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9 или приблизительно 10 мг в сутки. В некоторых таких вариантах осуществления профилактически эффективное терапевтически или количество составляет приблизительно 0,5, приблизительно 0,6, приблизительно 0,75, приблизительно 1, приблизительно 1,2 мг, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6 или приблизительно 7 мг в сутки. В некоторых таких вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет приблизительно 0,6, приблизительно 1,2, приблизительно 1,8, приблизительно 2, приблизительно 2,4, приблизительно 3, приблизительно 3,6 или приблизительно 4,5 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет приблизительно 0,1 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления

терапевтически или профилактически эффективное количество составляет приблизительно 0,2 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически профилактически эффективное или количество составляет приблизительно 0,5 в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически профилактически эффективное или количество составляет приблизительно 1 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет приблизительно 1,2 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет приблизительно 2 мг в сутки. В определенных осуществления терапевтически или профилактически вариантах эффективное количество составляет приблизительно 3 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет приблизительно 3,6 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления профилактически эффективное терапевтически или количество приблизительно 4 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет приблизительно 4,5 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет приблизительно 5 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически количество составляет приблизительно 6 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет приблизительно 7 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет приблизительно 8 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет приблизительно 9 мг в сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет приблизительно 10 мг в сутки.

[0152] В одном варианте осуществления рекомендуемый диапазон суточной дозы соединения 1 для состояний, описанных в данном документе, находится в диапазоне от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 10 мг в сутки, предпочтительно вводимых в виде однократной дозы один раз в сутки или в виде разделенных доз в течение суток. В некоторых вариантах осуществления дозировка находится в диапазоне от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 10 мг в сутки. В других вариантах

осуществления дозировка находится в диапазоне от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 мг в сутки. Конкретные дозы в сутки предусматривают 0,1, 0,2, 0,5, 0,6, 1, 1,2, 1,5, 1,8, 2, 2,4, 2,5, 3, 3,5, 3,6, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 или 10 мг в сутки. В одном варианте осуществления доза в сутки составляет 0,1 мг в сутки. В одном варианте осуществления доза в сутки составляет 0,2 мг в сутки. В одном варианте осуществления доза в сутки составляет 0,5 мг в сутки. В одном варианте осуществления доза в сутки составляет 0,6 мг в сутки. В одном варианте осуществления доза в сутки составляет 1 мг в сутки. В одном варианте осуществления доза в сутки составляет 1,2 мг в сутки. В одном варианте осуществления доза в сутки составляет 1,5 мг в сутки. В одном варианте осуществления доза в сутки составляет 1,8 мг в сутки. В одном варианте осуществления доза в сутки составляет 2 мг в сутки. В одном варианте осуществления доза в сутки составляет 2,4 мг в сутки. В одном варианте осуществления доза в сутки составляет 2,5 мг в сутки. В одном варианте осуществления доза в сутки составляет 3 мг в сутки. В одном варианте осуществления доза в сутки составляет 3,5 мг в сутки. В одном варианте осуществления доза в сутки составляет 3,6 мг в сутки. В одном варианте осуществления доза в сутки составляет 4 мг в сутки. В одном варианте осуществления доза в сутки составляет 4,5 мг в сутки. В одном варианте осуществления доза в сутки составляет 5 мг в сутки. В одном варианте осуществления доза в сутки составляет 5,5 мг в сутки. В одном варианте осуществления доза в сутки составляет 6 мг в сутки. В одном варианте осуществления доза в сутки составляет 6,5 мг в сутки. В одном варианте осуществления доза в сутки составляет 7 мг в сутки. В одном варианте осуществления доза в сутки составляет 7,5 мг в сутки. В одном варианте осуществления доза в сутки составляет 8 мг в сутки. В одном варианте осуществления доза в сутки составляет 8,5 мг в сутки. В одном варианте осуществления доза в сутки составляет 9 мг в сутки. В одном варианте осуществления доза в сутки составляет 9,5 мг в сутки. В одном варианте осуществления доза в сутки составляет 10 мг в сутки.

[0153] В конкретном варианте осуществления рекомендуемая начальная дозировка может составлять 0,1, 0,5, 0,6, 0,7, 1, 1,2, 1,5, 1,8, 2, 2,4, 2,5, 3, 3,5, 3,6, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5 или 7 мг в сутки. В другом варианте осуществления рекомендуемая начальная дозировка может составлять 0,1, 0,5, 0,6, 1, 1,2, 1,8, 2, 2,4, 3, 3,6, 4, 4,5 или 5 мг в сутки. Доза может быть увеличена до 7, 8, 9 или 10 мг/сутки.

[0154] В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от приблизительно 0,001 до

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

вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 1 мг/кг/сутки. В определенных вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,05 мг/кг/сутки.

[0155] Вводимая доза также может быть выражена в единицах, отличных от мг/кг/сутки. Например, дозы для парентерального введения могут быть выражены как мг/м²/сутки. Специалист в данной области техники явно знает, как преобразовать дозы из мг/кг/сутки в мг/м²/сутки с учетом либо роста, либо веса субъекта, либо и того, и другого. (см. www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm). Например, доза 1 мг/кг/сутки для человека массой 65 кг примерно эквивалентна 38 мг/м²/сутки.

В определенных вариантах осуществления количество вводимого [0156] соединения 1 является достаточным для обеспечения концентрации соединения в плазме крови в равновесном состоянии в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 500 мкМ, от приблизительно 0,002 до приблизительно 200 мкМ, от приблизительно 0,005 до приблизительно 100 мкМ, от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мкМ, от приблизительно 1 до приблизительно 50 мкМ, от приблизительно 0,02 до приблизительно 25 мкМ, от приблизительно 0,05 до приблизительно 20 мкМ, от приблизительно 0,1 до приблизительно 20 мкМ, от приблизительно 0,5 до приблизительно 20 мкМ или от приблизительно 1 до приблизительно 20 мкМ. В определенных вариантах осуществления количество вводимого соединения 1 является достаточным для обеспечения концентрации соединения в плазме крови в равновесном состоянии в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 500 мкМ, от приблизительно 0,002 до приблизительно 200 мкМ, от приблизительно 0,005 до приблизительно 100 мкМ, от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мкМ, от приблизительно 1 до приблизительно 50 мкМ, от приблизительно 0,02 до приблизительно 25 мкМ, от приблизительно 0,05 до приблизительно 20 мкМ, от приблизительно 0,1 до приблизительно 20 мкМ, от приблизительно 0,5 до приблизительно 20 мкМ или от приблизительно 1 до приблизительно 20 мкМ.

[0157] В других вариантах осуществления количество вводимого соединения 1 является достаточным для обеспечения концентрации соединения в плазме крови в равновесном состоянии в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 100 нМ, от

приблизительно 5 до приблизительно 50 нМ, от приблизительно 10 до приблизительно 100 нМ, от приблизительно 10 до приблизительно 50 нМ или от приблизительно 50 до приблизительно 100 нМ. В других вариантах осуществления количество вводимого соединения 1 является достаточным для обеспечения концентрации соединения в плазме крови в равновесном состоянии в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 100 нМ. В других вариантах осуществления количество вводимого соединения 1 является достаточным для обеспечения концентрации соединения в плазме крови в равновесном состоянии в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 50 нМ. В других вариантах осуществления количество вводимого соединения 1 является достаточным для обеспечения концентрации соединения в плазме крови в равновесном состоянии в диапазоне от приблизительно 10 до приблизительно 100 нМ. В других вариантах осуществления количество вводимого соединения 1 является достаточным для обеспечения концентрации соединения в плазме крови в равновесном состоянии в диапазоне от приблизительно 10 до приблизительно 50 нМ. В других вариантах осуществления количество вводимого соединения 1 является достаточным для обеспечения концентрации соединения в плазме крови в равновесном состоянии в диапазоне от приблизительно 50 до приблизительно 100 нМ.

[0158] Используемый в данном документе термин "концентрация в плазме крови в равновесном состоянии" представляет собой концентрацию, достигаемую после периода введения соединения 1, предусмотренного в данном документе. Как только достигается равновесное состояние, на кривой зависимости концентрации твердой формы в плазме крови от времени появляются незначительные пики и впадины.

[0159] В определенных вариантах осуществления количество вводимого соединения 1 является достаточным для обеспечения максимальной концентрации (пиковой концентрации) соединения в плазме крови в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 500 мкМ, от приблизительно 0,002 до приблизительно 200 мкМ, от приблизительно 0,005 до приблизительно 100 мкМ, от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мкМ, от приблизительно 1 до приблизительно 50 мкМ, от приблизительно 0,02 до приблизительно 25 мкМ, от приблизительно 0,05 до приблизительно 20 мкМ, от приблизительно 20 мкМ, от приблизительно 1 до приблизительно 0,5 до приблизительно 20 мкМ или от приблизительно 1 до приблизительно 20 мкМ. В определенных вариантах осуществления количество

вводимого соединения 1 является достаточным для обеспечения максимальной концентрации (пиковой концентрации) соединения в плазме крови в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 500 мкМ. В определенных вариантах осуществления количество вводимого соединения 1 является достаточным для обеспечения максимальной концентрации (пиковой концентрации) соединения в плазме крови в диапазоне от приблизительно 0,002 до приблизительно 200 мкМ. В определенных вариантах осуществления количество вводимого соединения 1 является достаточным для обеспечения максимальной концентрации (пиковой концентрации) соединения в плазме крови в диапазоне от приблизительно 0,005 до приблизительно 100 мкМ. В определенных вариантах осуществления количество вводимого соединения 1 является достаточным для обеспечения максимальной концентрации (пиковой концентрации) соединения в плазме крови в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мкМ. В определенных вариантах осуществления количество вводимого соединения 1 является достаточным для обеспечения максимальной концентрации (пиковой концентрации) соединения в плазме крови в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 50 мкМ. В определенных вариантах осуществления количество вводимого соединения 1 является достаточным для обеспечения максимальной концентрации (пиковой концентрации) соединения в плазме крови в диапазоне от приблизительно 0,02 до приблизительно 25 мкМ. В определенных вариантах осуществления количество вводимого соединения 1 является достаточным для обеспечения максимальной концентрации (пиковой концентрации) соединения в плазме крови в диапазоне от приблизительно 0,05 до приблизительно 20 мкМ. В определенных вариантах осуществления количество вводимого соединения 1 является достаточным для обеспечения максимальной концентрации (пиковой концентрации) соединения в плазме крови в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 20 мкМ. В определенных вариантах осуществления количество вводимого соединения 1 является достаточным для обеспечения максимальной концентрации (пиковой концентрации) соединения в плазме крови в диапазоне от приблизительно 0,5 до приблизительно 20 мкМ. В определенных вариантах осуществления количество вводимого соединения 1 является достаточным для обеспечения максимальной концентрации (пиковой концентрации) соединения в плазме крови в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 20 мкМ.

[0160] В определенных вариантах осуществления количество вводимого соединения 1 является достаточным для обеспечения минимальной концентрации (остаточной концентрации) соединения в плазме крови в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 500 мкМ, от приблизительно 0,002 до приблизительно 200 мкМ, от приблизительно 0,005 до приблизительно 100 мкМ, от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мкМ, от приблизительно 1 до приблизительно 50 мкМ, от приблизительно 0,01 до приблизительно 25 мкМ, от приблизительно 0,01 до приблизительно 20 мкМ, от приблизительно 0,02 до приблизительно 20 мкМ, от приблизительно 0,02 до приблизительно 20 мкМ или от приблизительно 0,01 до приблизительно 20 мкМ. В определенных вариантах осуществления количество вводимого соединения 1 является достаточным для обеспечения минимальной концентрации (остаточной концентрации) соединения в плазме крови в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 500 мкМ. В определенных вариантах осуществления количество вводимого соединения 1 является достаточным для обеспечения минимальной концентрации (остаточной концентрации) соединения в плазме крови в диапазоне от приблизительно 0,002 до приблизительно 200 мкМ. В определенных вариантах осуществления количество вводимого соединения 1 является достаточным для обеспечения минимальной концентрации (остаточной концентрации) соединения в плазме крови в диапазоне от приблизительно 0,005 до приблизительно 100 мкМ. В определенных вариантах осуществления количество вводимого соединения 1 является достаточным для обеспечения минимальной концентрации (остаточной концентрации) соединения в плазме крови в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мкМ. В определенных вариантах осуществления количество вводимого соединения 1 является достаточным для обеспечения минимальной концентрации соединения в плазме крови (остаточной концентрации) в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 50 мкМ, от приблизительно 0,01 до приблизительно 25 мкМ. В определенных вариантах осуществления количество вводимого соединения 1 является достаточным для обеспечения минимальной концентрации (остаточной концентрации) соединения в плазме крови в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 20 мкМ. В определенных вариантах осуществления количество вводимого соединения 1 является достаточным для обеспечения минимальной концентрации (остаточной концентрации) соединения в плазме крови в диапазоне от приблизительно 0,02 до приблизительно 20 мкМ. В

определенных вариантах осуществления количество вводимого соединения 1 является достаточным для обеспечения минимальной концентрации (остаточной концентрации) соединения в плазме крови в диапазоне от приблизительно 0,02 до приблизительно 20 мкМ. В определенных вариантах осуществления количество вводимого соединения 1 является достаточным для обеспечения минимальной концентрации (остаточной концентрации) соединения в плазме крови в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 20 мкМ.

В определенных вариантах осуществления количество вводимого [0161] соединения 1 является достаточным для обеспечения площади под кривой (AUC) соединения в диапазоне от приблизительно 100 до приблизительно 100000 нг*ч/мл, от приблизительно 1000 до приблизительно 50000 нг*ч/мл, от приблизительно 5000 до приблизительно 25000 нг*ч/мл или от приблизительно 5000 до приблизительно 10000 нг*ч/мл. В определенных вариантах осуществления количество вводимого соединения 1 является достаточным для обеспечения площади под кривой (AUC) соединения в диапазоне от приблизительно 100 до приблизительно 100000 нг*ч/мл. В определенных вариантах осуществления количество вводимого соединения 1 является достаточным для обеспечения площади под кривой (AUC) соединения в диапазоне от приблизительно 1000 до приблизительно 50000 нг*ч/мл. В определенных вариантах осуществления количество вводимого соединения 1 является достаточным для обеспечения площади под кривой (AUC) соединения в диапазоне от приблизительно 5000 до приблизительно 25000 нг*ч/мл. В определенных вариантах осуществления количество вводимого соединения 1 является достаточным для обеспечения площади под кривой (AUC) соединения в диапазоне от приблизительно 5000 до приблизительно 10000 нг*ч/мл.

[0162] В определенных вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению посредством одного из способов, предусмотренных в данном документе, не подвергался противораковой терапии до введения соединения 1. В определенных вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению посредством одного из способов, предусмотренных в данном документе, подвергался противораковой терапии до введения соединения 1. В определенных вариантах осуществления у пациента, подлежащего лечению посредством одного из способов, предусмотренных в данном документе, развилась устойчивость к лекарственным средствам в отношении противораковой терапии.

[0163] Предусмотренные в данном документе способы охватывают лечение пациента независимо от возраста пациента, хотя некоторые заболевания или нарушения более распространены в определенных возрастных группах.

[0164]Соединение 1 можно вводить один раз в сутки (QD) или разделить на несколько суточных доз, таких как два раза в сутки (BID), три раза в сутки (TID) и четыре раза в сутки (QID). Кроме того, введение может быть непрерывным (т. е. один раз в сутки на протяжении последовательных дней или каждый день), дробным, например, в циклах (т. е. включая дни, недели или месяцы отдыха без введения лекарственного средства). Подразумевается, что используемый в данном документе термин "один раз в сутки" означает, что терапевтическое соединение вводят один раз или больше одного раза в сутки, например, в течение определенного периода времени. Подразумевается, что термин "непрерывный" означает, что терапевтическое соединение вводят один раз в сутки в течение беспрерывного периода времени, составляющего от по меньшей мере 10 дней до 52 недель. Подразумевается, что используемые в данном документе термины "прерывистый" или "прерывисто" означают прекращение и начало с любыми регулярными или нерегулярными интервалами. Например, прерывистое введение соединения 1 представляет собой введение в течение от одного до шести дней в неделю, введение в циклах (например, введение один раз в сутки в течение от одного до десяти последовательных дней 28-дневного цикла, затем период отдыха без введения в течение остальных дней 28-дневного цикла или введение один раз в сутки в течение от двух до восьми последовательных недель, затем период отдыха без введения в течение до одной недели) или введение один раз в двое суток. Циклическая терапия с помощью соединения 1 обсуждается в другом месте данного документа.

[0165] В некоторых вариантах осуществления частота введения находится в диапазоне от приблизительно суточной дозы до приблизительно месячной дозы. В определенных вариантах осуществления введение осуществляют один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки, четыре раза в сутки, один раз в два дня, два раза в неделю, один раз в неделю, один раз в три недели или один раз в четыре недели. В одном варианте осуществления соединение 1 вводят один раз в сутки. В другом варианте осуществления соединение 1 вводят два раза в сутки. В еще одном варианте осуществления соединение в данном документе, вводят три раза в сутки. В еще одном варианте осуществления соединение 1, предусмотренное в данном документе, вводят четыре раза в сутки. В еще одном варианте осуществления

соединение 1, предусмотренное в данном документе, вводят один раз в два дня. В еще одном варианте осуществления соединение 1, предусмотренное в данном документе, вводят два раза в неделю. В еще одном варианте осуществления соединение 1, предусмотренное в данном документе, вводят один раз в неделю. В еще одном варианте осуществления соединение 1, предусмотренное в данном документе, вводят один раз в две недели. В еще одном варианте осуществления соединение 1, предусмотренное в данном документе, вводят один раз в три недели. В еще одном варианте осуществления соединение 1, предусмотренное в данном документе, вводят один раз в четыре недели.

[0166] В определенных вариантах осуществления соединение 1 вводят один раз в сутки на протяжении от одного дня до шести месяцев, от одной недели до трех месяцев, от одной недели до четырех недель, от одной недели до трех недель или от одной недели до двух недель. В определенных вариантах осуществления соединение 1 вводят один раз в сутки в течение одной недели, двух недель, трех недель или четырех недель. В одном варианте осуществления соединение 1 вводят один раз в сутки в течение 1 дня. В одном варианте осуществления соединение 1 вводят один раз в сутки в течение 2 дней. В одном варианте осуществления соединение 1 вводят один раз в сутки в течение 3 дней. В одном варианте осуществления соединение 1 вводят один раз в сутки в течение 4 дней. В одном варианте осуществления соединение 1 вводят один раз в сутки в течение 5 дней. В одном варианте осуществления соединение 1 вводят один раз в сутки в течение 6 дней. В одном варианте осуществления соединение 1 вводят один раз в сутки в течение одной недели. В одном варианте осуществления соединение 1 вводят один раз в сутки в течение до 10 дней. В другом варианте осуществления соединение 1 вводят один раз в сутки в течение двух недель. В другом варианте осуществления соединение 1 вводят один раз в сутки в течение трех недель. В другом варианте осуществления соединение 1 вводят один раз в сутки в течение четырех недель.

Комбинированная терапия

[0167] В одном варианте осуществления комбинации соединения 1 с венетоклаксом и азацитидином и соединения 1 с гилтеритинибом вводят пациенту с раком в комбинации с одним или несколькими дополнительными средствами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3, ингибиторов mTOR, ингибиторов сплайсосомы, ингибиторов BET, ингибиторов SMG1, ингибиторов ERK, ингибиторов LSD1, миметиков BH3, ингибиторов топоизомеразы и ингибиторов RTK, и необязательно в комбинации с лучевой терапией, процедурами переливания крови или

хирургическим вмешательством. В данном документе раскрыты примеры дополнительных активных средств.

[0168]Используемый термин "в комбинации" данном документе предусматривает применение более чем одного средства терапии (например, одного или нескольких профилактических и/или терапевтических средств). Однако применение термина "в комбинации" не ограничивает порядок, в котором средства терапии (например, профилактические и/или терапевтические средства) вводят пациенту с заболеванием или нарушением. Например, "в комбинации" может предусматривать введение в виде смеси, одновременное введение с применением отдельных составов и последовательное введение в любом порядке. "Последовательный" означает, что между процедурами введения активных средств прошло определенное время. Например, "последовательный" может означать, что между процедурами введения отдельных активных средств прошло более 10 минут. Тогда период времени может составлять более 10 минут, более 30 минут, более 1 часа, более 3 часов, более 6 часов или более 12 часов. Например, первое средство терапии (например, профилактическое или терапевтическое средство, такое как соединение 1, предусмотренное в данном документе) можно вводить до (например, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель до) введения субъекту дополнительного средства терапии (например, профилактического или терапевтического средства), одновременно с его введением или после (например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель после) его введения. В данном документе также рассматривается тройная терапия.

[0169] В одном варианте осуществления введение пациенту соединения 1 с 1) венетоклаксом и азацитидином или 2) гилтеритинибом и одним или несколькими дополнительными активными средствами может происходить одновременно или последовательно одним и тем же или разными путями введения. Пригодность конкретного пути введения, применяемого для конкретного активного средства, будет зависеть от самого активного средства (например, можно ли его вводить перорально без разложения перед попаданием в кровоток) и вида рака, подлежащего лечению.

[0170] В одном варианте осуществления введение пациенту соединения 1 с 1) венетоклаксом и азацитидином или 2) гилтеритинибом может происходить одновременно или последовательно одним и тем же или разными путями введения. Пригодность конкретного пути введения, применяемого для конкретного активного средства, будет зависеть от самого активного средства (например, можно ли его вводить перорально без разложения перед попаданием в кровоток).

[0171] Путь введения соединения 1 не зависит от пути введения венетоклакса, азацитидина, гилтеритиниба и дополнительного средства терапии.

[0172] В одном варианте осуществления дополнительное активное средство вводят внутривенно или подкожно один или два раза в сутки в количестве от приблизительно 1 до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 5 до приблизительно 50 мг, от приблизительно 10 до приблизительно 350 мг или от приблизительно 50 до приблизительно 200 мг. Конкретное количество дополнительного активного средства будет зависеть от конкретного используемого средства, типа заболевания, подлежащего лечению и/или контролю, тяжести и стадии заболевания, а также количества соединения 1 и любых необязательных дополнительных активных средств, одновременно вводимых пациенту.

[0173] В предусмотренных в данном документе способах можно использовать один или несколько дополнительных активных ингредиентов или средств. Дополнительные активные средства могут представлять собой крупные молекулы (например, белки) или малые молекулы (например, синтетические неорганические, металлоорганические или органические молекулы).

[0174]Примеры активных средств, представляющих собой крупные молекулы, без ограничения гемопоэтические включают факторы роста, цитокины моноклональные и поликлональные антитела, в частности терапевтические антитела к раковым антигенам. Типичными активными средствами, представляющими собой крупные молекулы, являются биологические молекулы, такие как встречающиеся в природе, синтетические или рекомбинантные белки. Белки, которые особенно применимы в способах и композициях, предусмотренных в данном документе, включают белки. которые стимулируют выживание и/или пролиферацию клеток-предшественников гемопоэтических И иммунологически активных гематопоэтических клеток in vitro или in vivo. Другие применимые белки стимулируют деление и дифференцировку коммитированных эритроидных предшественников в клетках *in vitro* или *in vivo*. Конкретные белки включают без ограничения интерлейкины, такие как IL-2 (включая рекомбинантный IL-II ("rIL2") и IL-2, полученный с применением вируса оспы канареек), IL-10, IL-12 и IL-18; интерфероны, такие как интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, интерферон альфа-n1, интерферон альфа-n3, интерферон бета-Ia и интерферон гамма-Ib; GM-CF и GM-CSF, а также EPO.

В определенных вариантах осуществления GM-CSF, G-CSF, SCF или EPO [0175]вводят подкожно в течение приблизительно пяти дней в четырех- или шестинедельном цикле в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 750 мг/м 2 /сутки, от приблизительно 25 до приблизительно 500 мг/м 2 /сутки, от приблизительно 50 до приблизительно 250 мг/м²/сутки или от приблизительно 50 до приблизительно 200 мг/м²/сутки. В определенных вариантах осуществления GM-CSF можно вводить в количестве от приблизительно 60 до приблизительно 500 мкг/м² внутривенно в течение 2 часов или от приблизительно 5 до приблизительно 12 мкг/м²/сутки подкожно. В определенных вариантах осуществления G-CSF можно вводить подкожно в исходном количестве, составляющем приблизительно 1 мкг/кг/сутки, и количество можно корректировать в зависимости от повышения общих уровней гранулоцитов. Поддерживающую дозу G-CSF можно вводить подкожно в количестве, составляющем приблизительно 300 (у пациентов с меньшей массой) или 480 мкг. В определенных вариантах осуществления ЕРО можно вводить подкожно в количестве 10000 единиц 3 раза в неделю.

[0176] Конкретные белки, которые можно использовать в способах и композициях, включают без ограничения филграстим, который продается в США под торговым наименованием Neupogen® (Amgen, Tayзeнд-Оукс, Калифорния); сарграмостим, который продается в США под торговым наименованием Leukine® (Ітминех, Сиэтл, Вашингтон), и рекомбинантный ЕРО, который продается в США под торговым наименованием Ероgen® (Аmgen, Таузенд-Оукс, Калифорния).

[0177] Рекомбинантные и мутантные формы GM-CSF можно получать, как описано в патентах США №№ 5391485; 5393870 и 5229496; все из которых включены в данный документ посредством ссылки. Рекомбинантные и мутантные формы G-CSF можно получать, как описано в патентах США №№ 4810643; 4999291; 5528823 и 5580755; содержание которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0178] Для применения в способах, предусмотренных в данном документе, также предусмотрены нативные, встречающиеся в природе и рекомбинантные белки. Кроме того, охватываются мутантные варианты и производные (например, модифицированные формы) встречающихся в природе белков, которые проявляют *in vivo* по меньшей мере некоторую фармакологическую активность белков, на основе которых они получены. Примеры мутантных вариантов включают без ограничения белки, которые содержат один аминокислотных остатков, которые отличаются или несколько ОТ соответствующих остатков во встречающихся в природе формах белков. Термин "мутантные варианты" также охватывает белки, в которых отсутствуют углеводные фрагменты, обычно присутствующие в их встречающихся в природе формах (например, негликозилированные формы). Примеры производных включают без ограничения пегилированные производные и слитые белки, такие как белки, образованные посредством слияния IgG1 или IgG3 с белком или активной частью белка, представляющими интерес. См., например, Penichet, M.L. and Morrison, S.L., J. Immunol. Methods 248:91-101 (2001).

[0179] Антитела, которые можно использовать в комбинации с соединением 1, предусматривают моноклональные и поликлональные антитела. Примеры антител включают без ограничения трастузумаб (Herceptin®), ритуксимаб (Rituxan®), бевацизумаб (AvastinTM), пертузумаб (OmnitargTM), тозитумомаб (Bexxar®), эдреколомаб (Panorex®) и G250. В определенных вариантах осуществления соединение 1 комбинируют или используют в комбинации с антителами к TNF-α и/или антителами к EGFR, такими как, например, Erbitux® или панитумумаб.

[0180] Активные средства, представляющие собой крупные молекулы, можно вводить в форме противораковых вакцин. Например, вакцины, которые секретируют или вызывают секрецию цитокинов, таких как IL-2, G-CSF и GM-CSF, можно использовать в предусмотренных способах и фармацевтических композициях. См., например, Emens, L.A., et al., Curr. Opinion Mol. Ther. 3(1):77-84 (2001).

[0181] Дополнительные активные средства, которые представляют собой малые молекулы, также можно использовать для облегчения неблагоприятных эффектов, ассоциированных с введением соединения 1. Однако, как и некоторые крупные молекулы, считается, что многие из них способны обеспечивать синергический эффект при введении (например, до, после или одновременно) с соединением 1. Примеры дополнительных активных средств, представляющих собой малые молекулы, включают

без ограничения противораковые средства, антибиотики, иммуносупрессивные средства и стероиды.

[0182] В определенных вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой ингибитор HSP, ингибитор протеасомы, ингибитор FLT3 или ингибитор mTOR. В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR представляет собой ингибитор киназы mTOR.

[0183]Примеры противораковых средств, которые можно использовать в описанных в данном документе способах, включают без ограничения акларубицин; гидрохлорид акодазола; акронин; адозелезин; альдеслейкин; алтретамин; амбомицин; ацетат аметантрона; амсакрин; анастрозол; антрамицин; аспарагиназу; асперлин; азетепу; азотомицин; батимастат; бензодепу; бикалутамид; гидрохлорид бисантрена; димезилат биснафида; бизелезин; сульфат блеомицина; бреквинар натрия; бусульфан; кактиномицин; калустерон; карацемид; бропиримин; карбетимер; карбоплатин; кармустин; гидрохлорид карубицина; карзелезин; цедефингол; целекоксиб (ингибитор СОХ-2); хлорамбуцил; циролемицин; цисплатин; кладрибин; клофарабин; мезилат криснатола; циклофосфамид; Ага-С; дакарбазин; дактиномицин; гидрохлорид даунорубицина; децитабин; дексормаплатин; дезагуанин; мезилат дезагуанина; диазиквон; доцетаксел; доксорубицин; гидрохлорид доксорубицина; дролоксифен; цитрат дролоксифена; пропионат дромостанолона; дуазомицин; эдатрексат; гидрохлорид эфлорнитина; элсамитруцин; энлоплатин; энпромат; эпипропидин; гидрохлорид эпирубицина; эрбулозол; гидрохлорид эзорубицина; эстрамустин; эстрамустинфосфат натрия; этанидазол; этопозид; фосфат этопозида; этоприн; гидрохлорид фадрозола; фазарабин; фенретинид; флоксуридин; фосфат флударабина; фторурацил; флуроцитабин; фосквидон; фостриецин натрия; гемцитабин; гидрохлорид гемцитабина; гидроксимочевину; гидрохлорид идарубицина; ифосфамид; илмофозин; ипроплатин; иринотекан; гидрохлорид иринотекана; ацетат ланреотида; летрозол; лейпролида; гидрохлорид лиарозола; лометрексол натрия; гидрохлорид лосоксантрона; масопрокол; майтанзин; гидрохлорид мехлорэтамина; ацетат мегестрола; ацетат меленгестрола; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрия; метоприн; метуредепу; митиндомид; митокарцин; митокромин; митогиллин; митомалцин; митомицин; митоспер; митотан; гидрохлорид митоксантрона; микофеноловую кислоту; нокодазол; ногаламицин; омацетаксин; ормаплатин; оксисуран; паклитаксел; пегаспаргазу; пелиомицин; пентамустин; сульфат

пепломицина; перфосфамид; пипоброман; пипосульфан; гидрохлорид пироксантрона; пликамицин; пломестан; порфимер натрия; порфиромицин; преднимустин; гидрохлорид прокарбазина; пуромицин; гидрохлорид пуромицина; пиразофурин; рибоприн; сафингол; гидрохлорид сафингола; семустин; симтразен; сорафениб; спарфосат натрия; спарсомицин; гидрохлорид спирогермания; спиромустин; спироплатин; стрептонигрин; стрептозоцин; сулофенур; талисомицин; текогалан натрия; таксотер; тегафур; гидрохлорид телоксантрона; темопорфин; тенипозид; тероксирон; тестолактон; тиамиприн; тиогуанин; тиотепу; тиазофурин; тирапазамин; цитрат торемифена; ацетат фосфат трицирибина; триметрексат; глюкуронат трестолона; триметрексата; трипторелин; гидрохлорид тубулозола; урациловый иприт; уредепу; вапреотид; вертепорфин; сульфат винбластина; сульфат винкристина; виндезин; сульфат виндезина; сульфат винепидина; сульфат винглицината; сульфат винлейрозина; тартрат винорелбина; сульфат винрозидина; сульфат винзолидина; ворозол; зениплатин; зиностатин и гидрохлорид зорубицина.

[0184]Другие противораковые лекарственные средства, которые могут быть включены в способы в данном документе, включают без ограничения 20-эпи-1,25дигидроксивитамин D3; 5-этинилурацил; абиратерон; акларубицин; ацилфулвен; адеципенол; адозелезин; альдеслейкин; антагонисты ALL-TK; алтретамин; амбамустин; амидокс; амифостин; аминолевулиновую кислоту; амрубицин; амсакрин; анагрелид; анастрозол; андрографолид; ингибиторы ангиогенеза; антагонист D; антагонист G; антареликс; антидорсализующий морфогенетический белок-1; антиандроген, применяемый при карциноме предстательной железы; антиэстроген; антинеопластон; антисмысловые олигонуклеотиды; глицинат афидиколина; модуляторы генов апоптоза; регуляторы апоптоза; апуриновую кислоту; ara-CDP-DL-PTBA; аргининдезаминазу; асулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатирозин; производные баккатина III; баланол; батимастат; антагонисты ВСК/АВL; бензохлорины; бензоилстауроспорин; производные беталактама; бета-алетин; бетакламицин B; бетулиновую кислоту; ингибитор bFGF; бикалутамид; бисантрен; бисазиридинилспермин; биснафид; бистратен А; бизелезин; брефлат; бропиримин; будотитан; бутионин сульфоксимин; кальципотриол; кальфостин C; камптотецина; капецитабин; карбоксамидаминотриазол; производные карбоксиамидотриазол; CaRest M3; CARN 700; ингибитор хрящевого происхождения; карцелезин; ингибиторы казеинкиназы (ICOS); кастаноспермин; цекропин В;

цетрореликс; хлорины; сульфонамид хлорхиноксалина; цикапрост: цис-порфирин; кладрибин; аналоги кломифена; клотримазол; коллисмицин А; коллисмицин В; комбретастатин А4; аналог комбретастатина; конагенин; крамбесцидин 816; криснатол; криптофицин 8; производные криптофицина А; курацин А; циклопентантрахиноны; циклоплатам; ципемицин; Ага-С окфосфат; цитолитический фактор; цитостатин; дакликсимаб; децитабин; дегидродидемнин В; дезлорелин; дексифосфамид; дексразоксан; дексверапамил; диазиквон; дидемнин В; дидокс; дигидро-5-азацитидин; 9-; диэтилнорспермин; дигидротаксол, диоксамицин; дифенилспиромустин; доцетаксел; докозанол; доласетрон; доксифлуридин; доксорубицин; дролоксифен; дронабинол; дуокармицин SA; эбселен; экомустин; эдельфозин; эдреколомаб; эфлорнитин; элемен; эмитефур; эпирубицин; эпристерид; аналог эстрамустина; агонисты эстрогенов; антагонисты эстрогенов; этанидазол; фосфат этопозида; эксеместан; фадрозол; фазарабин; фенретинид; филграстим; финастерид; флезеластин; флуастерон; флударабин; флавопиридол; гидрохлорид фтордаунорубицина; форфенимекс; форместан; фостриецин; фотемустин; тексафирин гадолиния; нитрат галлия; галоцитабин; ганиреликс; ингибиторы желатиназы; гемцитабин; ингибиторы глутатиона; гепсульфам; херегулин; гексаметиленбисацетамид; гиперицин; ибандроновую кислоту; идарубицин; идоксифен; идрамантон; илмофозин; иломастат; иматиниб (например, Gleevec®); имиквимод; иммуностимулирующие пептиды; ингибитор рецептора инсулин-подобного фактора роста агонисты интерферона; интерфероны; интерлейкины; иобенгуан; йододоксорубицин; ипомеанол, 4-; ироплакт; ирсогладин; изобенгазол; изогомогаликондрин В; итасетрон; джасплакинолид; кахалалид F; триацетат ламелларина-N; ланреотид; лейнамицин; ленограстим; сульфат лентинана; лептолстатин; летрозол; лейкоз-подавляющий фактор; лейкоцитарный интерферон; лейпролид + эстроген + прогестерон; лейпрорелин; левамизол; лиарозол; аналог линейного полиамина; липофильный дисахаридный пептид; липофильные соединения платины; лиссоклинамид 7; лобаплатин; ломбрицин; лометрексол; лонидамин; лосоксантрон; локсорибин; луртотекан; тексафирин лютеция; лизофиллин; литические пептиды; майтанзин; манностатин А; маримастат; масопрокол; маспин; ингибиторы матрилизина; ингибиторы металлопротеиназ матрикса; меногарил; мербарон; метрелин; метиониназу; метоклопрамид; ингибитор МІГ; мифепристон; милтефозин; миримостим; митогуазон; митолактол; аналоги митомицина; митонафид;

митотоксин, фактор роста фибробластов сапорин; митоксантрон; мофаротен; молграмостим; эрбитукс, хорионический гонадотропин человека; монофосфориловый липид A + sk клеточной стенки микобактерий; мопидамол; противораковое средство на основе ипритов; микапероксид В; экстракт клеточной стенки микобактерий; мириапорон; N-ацетилдиналин; N-замещенные бензамиды; нафарелин; нагрестип; налоксон + пентазоцин; напавин; нафтерпин; нартограстим; недаплатин; неморубицин; неридроновую кислоту; нилутамид; низамицин; модуляторы на основе оксида азота; нитроксидный антиоксидант; нитруллин; облимерсен (Genasense[®]); O^6 -бензилгуанин; октреотид; окиценон; олигонуклеотиды; онапристон; ондансетрон; ондансетрон; орацин; индуктор цитокинов для перорального применения; ормаплатин; осатерон; оксалиплатин; оксауномицин; паклитаксел; аналоги паклитаксела; производные паклитаксела; палауамин; пальмитоилризоксин; памидроновую кислоту; панакситриол; паномифен; парабактин; пазеллиптин; пегаспаргазу; пельдезин; пентосан полисульфат натрия; пентостатин; пентрозол; перфлуброн; перфосфамид; периллиловый спирт; феназиномицин; фенилацетат; ингибиторы фосфатаз; пицибанил; гидрохлорид пилокарпина; пирарубицин; пиритрексим; плацетин А; плацетин В; ингибитор активатора плазминогена; комплекс платины; соединения платины; платинотриаминовый комплекс; порфимер натрия; порфиромицин; преднизон; пропилбис-акридон; простагландин Ј2; ингибиторы протеасом; иммуномодулятор на основе белка А; ингибитор протеинкиназы С; ингибиторы протеинкиназы С ингибиторы микроводорослей; протеинтирозинфосфатаз; ингибиторы пуриннуклеозидфосфорилазы; пурпурины; пиразолоакридин; конъюгат пиридоксилированного гемоглобина и полиоксиэтилена; антагонисты raf; ралтитрексед; рамосетрон; ингибиторы фарнезилпротеинтрансферазы ras; ингибиторы ras; ингибитор ras-GAP; деметилированный ретеллиптин; этидронат рения Re 186; ризоксин; рибозимы; ретинамид RII; рохитукин; ромуртид; рохинимекс; рубигинон B1; рубоксил; сафингол; саинтопин; SarCNU; саркофитол A; сарграмостим; миметики Sdi 1; семустин; ингибитор 1, полученный из стареющих клеток; смысловые олигонуклеотиды; ингибиторы трансдукции сигнала; сизофиран; собузоксан; борокаптат натрия; фенилацетат натрия; солверол; соматомедин-связывающий белок; спарфозиновую кислоту; спикамицин D; спиромустин; спленопентин; спонгистатин 1; скваламин; стипиамид; ингибиторы стромелизина; сульфинозин; сверхактивный антагонист вазоактивных интестинальных пептидов; сурадисту; сурамин; свайнсонин;

таллимустин; тамоксифен метиодид; тауромустин; тазаротен; текогалан натрия; теллурапирилий; ингибиторы теломеразы; темопорфин; тетрахлордекаоксид; тетразомин; талибластин; тиокоралин; тромбопоэтин; миметик тромбопоэтина; тималфазин; агонист рецептора тимопоэтина; тимотринан; тиреостимулирующий гормон; этилэтиопурпурин олова; тирапазамин; бихлорид торемифен; ингибиторы титаноцена; топсентин; трансляции; третиноин; триацетилуридин; трицирибин; триметрексат; трипторелин; трописетрон; туростерид; ингибиторы тирозинкиназ; тирфостины; ингибиторы UBC; убенимекс; ингибирующий фактор роста из урогенитального синуса; антагонисты рецептора урокиназы; вапреотид; вариолин В; веларезол; верамин; вердины; вертепорфин; винорелбин; винксалтин; витаксин; ворозол; занотерон; зениплатин; зиласкорб и циностатин стималамер.

[0185] В определенных вариантах осуществления дополнительное средство выбрано из одного или нескольких ингибиторов контрольных точек. В одном варианте осуществления в предусмотренных в данном документе способах используют один ингибитор контрольных точек. В другом варианте осуществления в предусмотренных в данном документе способах используют два ингибитора контрольных точек. В еще одном варианте осуществления в предусмотренных в данном документе способах используют три или более ингибиторов контрольных точек.

[0186] Используемый в данном документе термин "ингибитор контрольных точек иммунного ответа" или "ингибитор контрольных точек" относится к молекулам, которые полностью или частично снижают, подавляют, или модулируют активность одного или нескольких белков контрольных точек, или препятствуют их активности. Без ограничения какой-либо конкретной теорией, белки контрольных точек регулируют активацию или функцию Т-клеток. Известны многочисленные белки контрольных точек, такие как СТLА-4 и его лиганды CD80 и CD86, и PD-1 с его лигандами PD-L1 и PD-L2 (Pardoll, *Nature Reviews Cancer*, 2012, 12, 252-264). Эти белки, по-видимому, ответственны за костимулирующие или ингибирующие взаимодействия Т-клеточных ответов. Белки контрольных точек иммунного ответа, по-видимому, регулируют и поддерживают аутотолерантность, а также продолжительность и амплитуду физиологических иммунных ответов. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа предусматривают антитела или являются производными антител.

[0187] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор СТLА-4. В одном варианте осуществления ингибитор

СТLА-4 представляет собой антитело к СТLА-4. Примеры антител к СТLА-4 включают без ограничения антитела, описанные в патентах США №№ 5811097; 5811097; 5855887; 6051227; 6207157; 6682736; 6984720 и 7605238, все из которых включены в данный документ во всей своей полноте. В одном варианте осуществления антитело к СТLА-4 представляет собой тремелимумаб (также известный как тицилимумаб или СР-675206). В другом варианте осуществления антитело к СТLА-4 представляет собой ипилимумаб (также известный как МDX-010 или MDX-101). Ипилимумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG, которое связывается с СТLА-4. Ипилимумаб продается под торговым наименованием Yervoy^{ТМ}.

[0188] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1/PD-L1. Примеры ингибиторов PD-1/PD-L1 включают без ограничения ингибиторы, описанные в патентах США №№ 7488802; 7943743; 8008449; 8168757; 8217149 и публикациях патентных заявок согласно РСТ №№ WO2003042402, WO2008156712, WO2010089411, WO2010036959, WO2011066342, WO2011159877, WO2011082400 и WO2011161699, все из которых включены в данный документ во всей своей полноте.

[0189] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1. В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой антитело к PD-1. В одном варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой BGB-A317, ниволумаб (также известный как ONO-4538, BMS-936558 или MDX1106) или пембролизумаб (также известный как MK-3475, SCH 900475 или ламбролизумаб). В одном варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб. Ниволумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG4 к PD-1 и продается под торговым наименованием OpdivoTM. В другом варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4 и продается под торговым наименованием Keytruda^{тм}. В еще одном варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой СТ-011, гуманизированное антитело. Антитело СТ-011, введенное отдельно, не показало ответа при лечении рецидива АМL. В еще одном варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой АМР-224, слитый белок. В другом варианте осуществления антитело к РD-1 представляет собой BGB-A317. BGB-A317 представляет собой моноклональное антитело, в котором специально сконструирована способность связывать Fc-гаммарецептор I, и которое характеризуется уникальным профилем связывания с PD-1 с высокой аффинностью и превосходной специфичностью к мишени.

[0190] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор PD-L1. В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой антитело к PD-L1. В одном варианте осуществления антитело к PD-L1 представляет собой MEDI4736 (дурвалумаб). В другом варианте осуществления антитело к PD-L1 представляет собой BMS-936559 (также известное как MDX-1105-01). В еще одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб (также известный как MPDL3280A и Tecentriq®).

[0191] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор PD-L2. В одном варианте осуществления ингибитор PD-L2 представляет собой антитело к PD-L2. В одном варианте осуществления антитело к PD-L2 представляет собой rHIgM12B7A.

[0192] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3). В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой IMP321, растворимый слитый белок Ig (Brignone *et al.*, *J. Immunol.*, 2007, 179, 4202-4211). В другом варианте осуществления

ингибитор LAG-3 представляет собой BMS-986016.

[0193] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор В7. В одном варианте осуществления ингибитор В7 представляет собой ингибитор В7-Н3 или ингибитор В7-Н4. В одном варианте осуществления ингибитор В7-Н3 представляет собой МGA271, антитело к В7-Н3 (Loo et al., Clin. Cancer Res., 2012, 3834).

[0194] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор ТІМЗ (Т-клеточный иммуноглобулиновый и муциновый домен 3) (Fourcade *et al.*, *J. Exp. Med.*, 2010, 207, 2175-86; Sakuishi *et al.*, *J. Exp. Med.*, 2010, 207, 2187-94).

[0195] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой агонист ОХ40 (CD134). В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой антитело к ОХ40. В одном варианте

осуществления антитело к OX40 представляет собой антитело к OX-40. В другом варианте осуществления антитело к OX40 представляет собой MEDI6469.

[0196] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой агонист GITR. В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой антитело к GITR. В одном варианте осуществления антитело к GITR представляет собой TRX518.

[0197] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой агонист CD137. В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой антитело к CD137. В одном варианте осуществления антитело к CD137 представляет собой урелумаб. В другом варианте осуществления антитело к CD137 представляет собой PF-05082566.

[0198] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой агонист CD40. В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой антитело к CD40. В одном варианте осуществления антитело к CD40 представляет собой CF-870893.

[0199] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой рекомбинантный человеческий интерлейкин-15 (rhIL-15).

[0200] В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор IDO. В одном варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой INCB024360. В другом варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой индоксимод.

[0201] В определенных вариантах осуществления средства комбинированной терапии, предусмотренные в данном документе, содержат два или более ингибиторов контрольных точек, описанных в данном документе (включая ингибиторы контрольных точек одного и того же или другого класса). Более того, средства комбинированной терапии, описанные в данном документе, можно использовать в комбинации с дополнительными активными средствами, описанными в данном документе, если это подходит для лечения заболеваний, описанных в данном документе, и понятно из уровня техники.

[0202] В определенных вариантах осуществления соединение 1 можно использовать в комбинации с одной или несколькими иммунными клетками, экспрессирующими на своей поверхности один или несколько химерных антигенных рецепторов (CAR) (например, модифицированной иммунной клеткой). Как правило,

САR содержат внеклеточный домен из первого белка, например, антигенсвязывающего белка), трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен. В определенных вариантах осуществления, как только внеклеточный домен связывается с белком-мишенью, таким как опухолеассоциированный антиген (ТАА) или опухолеспецифический антиген (TSA), посредством внутриклеточного сигнального домена генерируется сигнал, который активирует иммунную клетку, например, для нацеливания и уничтожения клетки, экспрессирующей белок-мишень.

[0203] Внеклеточные домены: внеклеточные домены САR связываются с представляющим интерес антигеном. В определенных вариантах осуществления внеклеточный домен САR предусматривает рецептор или часть рецептора, которые связываются с указанным антигеном. В определенных вариантах осуществления внеклеточный домен предусматривает или представляет собой антитело или его антигенсвязывающую часть. В конкретных вариантах осуществления внеклеточный домен предусматривает или представляет собой одноцепочечный Fv-домен (scFv). Одноцепочечный Fv-домен может содержать, например, V_L , связанную с V_H гибким линкером, где указанные V_L и V_H происходят из антитела, которое связывает указанный антиген.

[0204] В определенных вариантах осуществления антиген, распознаваемый внеклеточным доменом полипептида, описанного в данном документе, представляет собой опухолеассоциированный антиген (ТАА) или опухолеспецифический антиген (TSA). В различных конкретных вариантах осуществления опухолеассоциированный антиген или опухолеспецифический антиген представляет собой без ограничения Her2, антиген стволовых клеток предстательной железы (PSCA), альфа-фетопротеин (AFP), карциноэмбриональный антиген (СЕА), раковый антиген-125 (СА-125), СА19-9, кальретинин, MUC-1, антиген созревания В-клеток (BCMA), эпителиальный мембранный белок (ЕМА), эпителиальный опухолевый антиген (ЕТА), тирозиназу, антиген, ассоциированный с меланомой-24 (MAGE), CD19, CD22, CD27, CD30, CD34, CD45, CD70, CD99, CD117, EGFRvIII (вариант III эпидермального фактора роста), мезотелин, РАР (простатическую кислую фосфатазу), простеин, TARP (белок, представляющий собой Т-клеточный рецептор гамма, синтезирующийся с альтернативной рамки считывания), Trp-p8, STEAPI (трансмембранный эпителиальный антиген предстательной железы 1, пронизывающий мембрану шесть раз), хромогранин, цитокератин, десмин, глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), белок жидкости,

образующийся при макрокистозной болезни (GCDFP-15), антиген HMB-45, белок мелан-А (антиген меланомы, распознаваемый Т-лимфоцитами; MART-I), мио-D1, мышечно-специфический актин (MSA), нейрофиламент, нейрон-специфическую енолазу (NSE), плацентарную щелочную фосфатазу, синаптофизис, тиреоглобулин, тиреоидный транскрипционный фактор-1, димерную форму изофермента пируваткиназы типа M2 (опухоль M2-PK), аномальный белок гаѕ или аномальный белок р53. В определенных других вариантах осуществления ТАА или TSA, распознаваемые внеклеточным доменом CAR, представляют собой интегрин ανβ3 (CD61), галактин или Ral-B.

[0205] В определенных вариантах осуществления ТАА или TSA, распознаваемые внеклеточным доменом CAR, представляют собой раковый/тестикулярный (СТ) антиген, например, BAGE, CAGE, CTAGE, FATE, GAGE, HCA661, HOM-TES-85, MAGEA, MAGEB, MAGEC, NA88, NY-ES0-1, NY-SAR-35, OY-TES-1, SPANXBI, SPA17, SSX, SYCPI или ТРТЕ.

[0206] В определенных других вариантах осуществления ТАА или TSA, распознаваемые внеклеточным доменом CAR, представляют собой углевод или ганглиозид, например, fuc-GMI, GM2 (онкофетальный антиген-иммуногенный-1; OFA-I-1); GD2 (OFA-I-2), GM3, GD3 и т. п.

[0207] В определенных других вариантах осуществления ТАА или TSA, распознаваемые внеклеточным доменом САР, представляют собой альфа-актинин-4, Bage-l, BCR-ABL, слитый белок Bcr-Abl, бета-катенин, CA 125, CA 15-3 (CA 27.29\BCAA), CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, Casp-8, cdc27, cdk4, cdkn2a, CEA, coa-1, слитый белок dek-can, EBNA, EF2, антигены вируса Эпштейна-Барр, слитый белок ETV6-AML1, HLA-A2, HLA-A1l, hsp70-2, KIAA0205, Mart2, Mum-1, 2 и 3, нео-РАР, миозин класса I, OS-9, слитый белок pml-RARa, PTPRK, K-ras, N-ras, триозофосфатизомеразу, Gage 3, 4, 5, 6, 7, GnTV, Herv-K-mel, Lage-1, NA-88, NY-Eso-1/Lage-2, SP17, SSX-2, TRP2-Int2, gp100 (Pmel17), тирозиназу, TRP-1, TRP-2, MAGE-I, MAGE-3, RAGE, GAGE-1, GAGE-2, p15(58), RAGE, SCP-1, Hom/Mel-40, PRAME, p53, HRas, HER-2/neu, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, антигены Е6 и Е7 папилломавируса человека (HPV), TSP-180, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6, p185erbB2, p180erbB-3, c-met, nm-23H1, PSA, TAG-72-4, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, 13-катенин, Mum-1, p16, TAGE, PSMA, CT7, теломеразу, 43-9F, 5T4, 791Tgp72, 13HCG, BCA225, BTAA, CD68\KP1, C0-029, FGF-5, G250, Ga733 (EpCAM), HTgp-175, M344,

MA-50, MG7-Ag, MOV18, NB\70K, NY-C0-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90, TAAL6, TAG72, TLP или TPS.

[0208] В различных конкретных вариантах осуществления опухолеассоциированный антиген или опухолеспецифический антиген представляет собой AML-ассоциированный опухолевый антиген, как описано в S. Anguille et al, *Leukemia* (2012), 26, 2186-2196.

[0209] Специалистам в данной области техники известны другие опухолеассоциированные и опухолеспецифические антигены.

[0210] Рецепторы, антитела и scFv, которые связываются с TSA и TAA, пригодные для конструирования химерных антигенных рецепторов, известны из уровня техники, как и нуклеотидные последовательности, которые их кодируют.

[0211] В определенных конкретных вариантах осуществления антиген, распознаваемый внеклеточным доменом химерного антигенного рецептора, представляет собой антиген, обычно не считающийся TSA или TAA, но, тем не менее, ассоциированный с опухолевыми клетками или повреждением, вызванным опухолью. В определенных вариантах осуществления, например, антиген представляет собой, например, фактор роста, цитокин или интерлейкин, например, фактор роста, цитокин или интерлейкин, ассоциированный с ангиогенезом или васкулогенезом. Такие факторы роста, цитокины или интерлейкины могут предусматривать, например, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF), фактор роста, полученный из тромбоцитов (PDGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), инсулинподобный фактор роста (IGF) или интерлейкин-8 (IL-8). Опухоли также могут создавать гипоксическую среду рядом с опухолью. Таким образом, в других конкретных вариантах осуществления антиген представляет собой фактор, ассоциированный с гипоксией, например, HIF-1α, HIF-1β, HIF-2α, HIF-2β, HIF-3α или HIF-3β. Опухоли локальное повреждение нормальной ткани, также могут вызывать вызывая высвобождение молекул, известных как молекулы, представляющие молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMP, также известные как алармины). Таким образом, в определенных других конкретных вариантах осуществления антиген представляет собой DAMP, например, белок теплового шока, хроматин-ассоциированный белок 1 высокомобильной группы (HMGB 1), S100A8 (MRP8, кальгранулин A), S100A9 (MRP14, кальгранулин B), сывороточный амилоид A (SAA), или может представлять собой дезоксирибону клеиновую кислоту, аденозинтрифосфат, мочевую кислоту или гепаринсульфат.

Трансмембранный домен: в определенных вариантах осуществления внеклеточный домен CAR присоединен к трансмембранному домену полипептида линкерной, спейсерной шарнирной посредством или полипептидной последовательности, например, последовательности из CD28 или последовательности из CTLA4. Трансмембранный домен можно получать из трансмембранного домена любого трансмембранного белка, или трансмембранный домен может происходить из него, и может предусматривать весь такой трансмембранный домен или его часть. В конкретных вариантах осуществления трансмембранный домен можно получать, например, из CD8, CD16, рецептора цитокина и рецептора интерлейкина или рецептора фактора роста и т. п, или может происходить из них.

[0213] Внутриклеточные сигнальные домены: в определенных вариантах осуществления внутриклеточный домен CAR представляет собой или предусматривает внутриклеточный домен или мотив белка, который экспрессируется на поверхности Тклеток и запускает активацию и/или пролиферацию указанных Т-клеток. Такой домен или мотив способен передавать первичный сигнал о связывании антигена, который необходим для активации Т-лимфоцита в ответ на связывание антигена с внеклеточной частью САК. Как правило, этот домен или мотив содержит или представляет собой ІТАМ (иммунорецепторный активирующий мотив на основе тирозина). ІТАМсодержащие полипептиды, подходящие для САР, предусматривают, например, дзетацепь CD3 (CD3ζ) или ее ITAM-содержащие части. В конкретном варианте осуществления внутриклеточный домен представляет собой внутриклеточный домен СD3ζ. В сигнальный других конкретных вариантах осуществления внутриклеточный домен происходит из цепи рецептора лимфоцитов, белка из комплекса TCR/CD3, субъединицы рецептора Fe или субъединицы рецептора IL-2. В определенных вариантах осуществления CAR дополнительно содержит один или несколько костимулирующих доменов или мотивов, например, как часть внутриклеточного домена полипептида. Один или несколько костимулирующих доменов или мотивов могут представлять собой или могут содержать одну или несколько из костимулирующей полипептидной последовательности CD27, костимулирующей полипептидной последовательности CD28, костимулирующей полипептидной последовательности OX40 (CD134), костимулирующей полипептидной последовательности 4-1BB (CD137),

или костимулирующей полипептидной последовательности индуцируемого Тклеточного костимулятора (ICOS), или другого костимулирующего домена или мотива, или любую их комбинацию.

[0214] CAR также может содержать мотив выживания Т-клеток. Мотив Т-клеток любую полипептидную выживания может представлять собой последовательность или мотив, который способствует выживанию Т-лимфоцитов после стимуляции антигеном. В определенных вариантах осуществления мотив выживания Тклеток представляет собой CD3, CD28, внутриклеточный сигнальный домен рецептора IL-7 (IL-7R), внутриклеточный сигнальный домен рецептора IL-12, внутриклеточный сигнальный домен рецептора ІL-15, внутриклеточный сигнальный домен рецептора ІL-21 или внутриклеточный сигнальный домен рецептора трансформирующего фактора роста β (TGFβ), или получен из них.

Модифицированные иммунные клетки, экспрессирующие CAR, могут [0215] являться, например, Т-лимфоцитами (Т-клетками, например, СD4+ Т-клетками или CD8+ Т-клетками), цитотоксическими лимфоцитами (CTL) или естественными (NK). Т-лимфоциты, используемые в композициях предусмотренных в данном документе, могут являться наивными Т-лимфоцитами или МНС-рестриктированными Т-лимфоцитами. В определенных вариантах осуществления Т-лимфоциты представляют собой лимфоциты, инфильтрирующие опухоль (TIL). В определенных вариантах осуществления Т-лимфоциты были выделены из биоптата опухоли или были размножены из Т-лимфоцитов, выделенных из биоптата опухоли. В определенных других вариантах осуществления Т-клетки были выделены или размножены из Т-лимфоцитов, выделенных из периферической крови, пуповинной крови или лимфы. Иммунные клетки, подлежащие применению для получения модифицированных иммунных клеток, экспрессирующих CAR, можно выделять с применением принятых в данной области техники рутинных способов, например, сбора крови с последующим аферезом и необязательно выделением или сортировкой клеток, опосредованными антителами.

[0216] Модифицированные иммунные клетки предпочтительно являются аутологичными по отношению к индивидууму, которому должны быть введены модифицированные иммунные клетки. В определенных других вариантах осуществления модифицированные иммунные клетки являются аллогенными по отношению к индивидууму, которому должны быть введены модифицированные

иммунные клетки. Если для получения модифицированных Т-лимфоцитов используются аллогенные Т-лимфоциты или NK-клетки, предпочтительно отбирать Тлимфоциты или NK-клетки, которые будут снижать вероятность реакции трансплантат против хозяина (GVHD) у индивидуума. Например, в определенных вариантах осуществления для получения модифицированных Т-лимфоцитов отбирают вирусспецифические Т-лимфоциты; лимфоциты ожидается, что такие будут характеризоваться значительно сниженной нативной способностью связываться с любыми реципиентными антигенами и, таким образом, активироваться ими. В определенных вариантах осуществления степень опосредованного реципиентом отторжения аллогенных Т-лимфоцитов можно снизить посредством совместного введения хозяину одного или нескольких иммуносупрессивных средств, например, циклоспорина, такролимуса, сиролимуса, циклофосфамида и т. п.

[0217] Т-лимфоциты, например, немодифицированные Т-лимфоциты или Т-лимфоциты, экспрессирующие CD3 и CD28, или содержащие полипептид, содержащий сигнальный домен CD3ζ и костимулирующий домен CD28, можно размножать с применением антител к CD3 и CD28, например, антител, прикрепленных к гранулам; см., например, патенты США №№ 5948893; 6534055; 6352694; 6692964; 6887466 и 6905681.

[0218]Модифицированные иммунные клетки, например, модифицированные Тлимфоциты, могут необязательно содержать "суицидный ген" или "предохранитель", который позволяет при необходимости уничтожить практически все модифицированные иммунные клетки. Например, модифицированные Т-лимфоциты в определенных вариантах осуществления могут содержать ген тимидинкиназы HSV (HSV-TK), который вызывает гибель модифицированных Т-лимфоцитов при контакте с ганцикловиром. В другом варианте осуществления модифицированные Т-лимфоциты содержат индуцируемую каспазу, например, индуцируемую каспазу 9 (icaspase9), например, слитый белок, полученный из каспазы 9 и белка, связывающего FK506 обеспечивающий применении человека, димеризацию при специфического фармацевтического препарата, представляющего собой малую молекулу. См. Straathof et al., Blood 105(11):4247-4254 (2005).

[0219] Конкретные дополнительные активные средства, применимые в способах, включают без ограничения ритуксимаб, облимерсен (Genasense®), ремикад, доцетаксел, целекоксиб, мелфалан, стероиды, гемцитабин, цисплатин, темозоломид, этопозид,

циклофосфамид, темодар, карбоплатин, прокарбазин, глиадел, тамоксифен, топотекан, метотрексат, Arisa®, таксол, таксотер, фторурацил, лейковорин, иринотекан, кселоду, интерферон-альфа, пегилированный интерферон-альфа (например, PEG INTRON-A), капецитабин, цисплатин, тиотепу, флударабин, карбоплатин, липосомальный даунорубицин, Ara-C, доксетаксол, пацилитаксел, винбластин, IL-2, GM-CSF, дакарбазин, винорелбин, золедроновую кислоту, палмитронат, биаксин, бусульфан, преднизон, бисфосфонат, триоксид мышьяка, винкристин, доксорубицин (Doxil®), паклитаксел, ганцикловир, адриамицин, эстрамустинфосфат натрия (Emcyt®), сулиндак и этопозид.

[0220] В определенных вариантах осуществления способов, предусмотренных в данном документе, применение дополнительного активного средства может быть изменено или отложено в ходе введения предусмотренного в данном документе соединения 1 или вскоре после него по усмотрению практикующего специалиста в данной области. В определенных вариантах осуществления субъекты, подлежащие введению соединения 1 отдельно или в комбинации с другими средствами терапии, могут проходить поддерживающее лечение, включая противорвотные средства, миелоидные факторы роста и процедуры переливания тромбоцитов, если это необходимо. В некоторых вариантах осуществления субъектам, подлежащим введению соединения 1, можно вводить фактор роста в качестве дополнительного активного средства согласно решению практикующего специалиста в данной области. В некоторых вариантах осуществления предусмотрено введение соединения 1 в комбинации с эритропоэтином или дарбэпоэтином (аранеспом).

[0221] В одном аспекте способы, предусмотренные в данном документе, включают введение соединения 1 с 1) венетоклаксом и азацитидином или 2) гилтеритинибом в комбинации с по меньшей мере одним из энасидениба, триоксида мышьяка, флударабина, карбоплатина, даунорубицина, циклофосфамида, цитарабина, доксорубицина, идарубицина, гидрохлорида митоксантрона, тиогуанина, винкристина, мидостаурина и/или топотекана пациентам с АМL, включая рефрактерный или рецидивирующий АМL или АМL высокого риска.

[0222] В одном аспекте способы, предусмотренные в данном документе, включают введение соединения 1 с 1) венетоклаксом и азацитидином или 2) гилтеритинибом пациентам с AML в комбинации с одним или несколькими дополнительными средствами, выбранными из ингибиторов JAK, ингибиторов FLT3,

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

[0223] В одном варианте осуществления соединение 1 вводят один раз в сутки в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 20 мг, от приблизительно 1 до приблизительно 1 до приблизительно 1 до приблизительно 10 мг или от приблизительно 1 до приблизительно 15 мг, до возникновения неблагоприятного эффекта, ассоциированного с введением пациенту противоракового лекарственного средства, в ходе или после него. В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, включают введение соединения 1 с 1) венетоклаксом и азацитидином или 2) гилтеритинибом, а также дополнительное введение специфических средств, таких как гепарин, аспирин, кумадин или G-CSF, для предотвращения неблагоприятных эффектов, которые ассоциированы с противораковыми лекарственными средствами, таких как без ограничения нейтропения или тромбоцитопения.

[0224] В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, включают введение соединения 1 с 1) венетоклаксом и азацитидином или 2) гилтеритинибом пациентам с AML с заболеваниями и нарушениями, ассоциированными с нежелательным ангиогенезом или характеризующимися им, в комбинации с дополнительными активными ингредиентами, включая без ограничения противораковые лекарственные средства, противовоспалительные средства, антигистаминные средства, антибиотики и стероиды.

[0225] В одном варианте осуществления способы, предусмотренные в данном документе, включают дополнительное введение средства для лечения, предупреждения, контроля и/или снижения интенсивности проявления гипотензии, связанной с введением соединения 1, пациентам с АМL. Иллюстративные средства для лечения гипотензии, связанной с введением соединения, описаны в заявке США № 17/089359. Такие средства включают без ограничения агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1, блокатор интерлейкина-1β и сосудосуживающее средство. В одном варианте осуществления агонистом глюкокортикоидных рецепторов является преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, кортизол, триамцинолон, бетаметазон или дексаметазон. В одном варианте осуществления агонистом глюкокортикоидных рецепторов является преднизон, преднизолон,

метилпреднизолон, гидрокортизон, кортизон, кортизол, триамцинолон, бетаметазон или дексаметазон. В одном варианте осуществления агонистом глюкокортикоидных рецепторов является дексаметазон. В одном варианте осуществления антагонистом рецептора IL-1 является анакинра. В одном варианте осуществления блокатором IL-1 является канакинумаб. В одном варианте осуществления способы включают введение пациенту одного сосудосуживающего средства в низкой дозе. В одном варианте осуществления способы дополнительно включают введение пациенту одного или нескольких сосудосуживающих средств в высокой дозе. Неограничивающие примеры сосудосуживающих средств включают эпинефрин, изопротеренол, фенилэфрин, норэпинефрин, добутамин, эфедрин, дроксидопу, дофамин и другие, известные из уровня техники.

В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в [0226] данном документе, дополнительно включают введение одной или нескольких добавок на основе кальция, кальцитриола или витамина D с соединением 1. В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, включают введение добавки на основе кальция, кальцитриола и витамина D до лечения соединением 1. В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, включают введение добавки на основе кальция, кальцитриола и витамина D перед введением первой дозы соединения 1 в каждом цикле. В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, включают введение добавки на основе кальция, кальцитриола и витамина D до по меньшей мере 3 дней перед лечением соединением 1. В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, включают введение добавки на основе кальция, кальцитриола и витамина D перед введением первой дозы соединения 1 в каждом цикле. В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, включают введение добавки на основе кальция, кальцитриола и витамина D до по меньшей мере 3 дней перед введением первой дозы соединения 1 в каждом цикле. В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, включают введение добавки на основе кальция, кальцитриола и витамина D перед введением первой дозы соединения 1 в каждом цикле и продолжение введения после введения последней дозы соединения 1 в каждом цикле. В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, включают введение добавки на основе кальция, кальцитриола и витамина D

до по меньшей мере 3 дней перед введением первой дозы соединения 1 в каждом цикле и продолжение введения до по меньшей мере 3 дней после введения последней дозы соединения 1 в каждом цикле (например, до по меньшей мере дня 8, если соединение 1 вводят в дни 1-5). В одном варианте осуществления способы, предусмотренные в данном документе, включают введение добавки на основе кальция, кальцитриола и витамина D до по меньшей мере 3 дней перед введением в день 1 каждого цикла и продолжение введения до \geq 3 дней после введения последней дозы соединения 1 в каждом цикле (например, до \geq дня 8, если соединение 1 вводят в дни 1-5, до \geq дня 13, если соединение 1 вводят в дни 1-3 и дни 8-10).

[0227] В определенных вариантах осуществления добавку на основе кальция вводят для доставки по меньшей мере 1200 мг элементарного кальция в сутки в разделенных дозах. В определенных вариантах осуществления добавку на основе кальция вводят в виде карбоната кальция в дозе 500 мг, вводимой три раза в сутки перорально (РО).

[0228] В определенных вариантах осуществления добавку на основе кальцитриола вводят для доставки 0,25 мкг кальцитриола (РО) один раз в сутки.

[0229] В определенных вариантах осуществления добавку на основе витамина D вводят для доставки от приблизительно 500 МЕ до приблизительно 50000 МЕ витамина D один раз в сутки. В определенных вариантах осуществления добавку на основе витамина D вводят для доставки приблизительно 1000 ME витамина D один раз в сутки. В определенных вариантах осуществления добавку на основе витамина D вводят для доставки приблизительно 50000 МЕ витамина D один раз в неделю. В определенных вариантах осуществления добавку на основе витамина D вводят для доставки приблизительно 1000 ME витамина D2 или D3 один раз в сутки. В определенных вариантах осуществления добавку на основе витамина D вводят для доставки приблизительно 500 ME витамина D один раз в сутки. В определенных вариантах осуществления добавку на основе витамина D вводят для доставки приблизительно 50000 МЕ витамина D один раз в неделю. В определенных вариантах осуществления добавку на основе витамина D вводят для доставки приблизительно 20000 ME витамина D один раз в неделю. В определенных вариантах осуществления добавку на основе витамина D вводят для доставки приблизительно 1000 ME витамина D2 или D3 один раз в сутки. В определенных вариантах осуществления добавку на основе витамина D вводят для доставки приблизительно 50000 ME витамина D2 или D3 один раз в неделю.

В определенных вариантах осуществления добавку на основе витамина D вводят для доставки приблизительно 20 000 МЕ витамина D2 или D3 один раз в неделю.

[0230] В определенных вариантах осуществления соединение 1 и агонист глюкокортикоидного рецептора, антагонист рецептора интерлейкина-1 или блокатор интерлейкина-1β вводят в комбинации с доксетаксолом пациентам с немелкоклеточным раком легкого, которые ранее подвергались лечению с применением карбо/VP-16 и лучевой терапии.

Применение с трансплантационной терапией

[0231] Соединение 1 можно использовать для снижения риска развития реакции трансплантат против хозяина (GVHD). Таким образом, в данном документе охватывается способ лечения, предупреждения и/или контроля AML, который включает введение соединения 1 в сочетании с трансплантационной терапией.

[0232] Как известно специалистам в данной области, лечение AML часто основывается на стадиях и механизме заболевания. Например, поскольку на определенных стадиях заболевания развивается неизбежная лейкозная трансформация, может потребоваться трансплантация стволовых клеток периферической крови, препарата гемопоэтических стволовых клеток или костного мозга. Комбинированное применение соединения 1 и трансплантационной терапии обеспечивает уникальный и неожиданный синергизм. В частности, соединение 1 проявляет иммуномодулирующую активность, которая может обеспечивать аддитивные или синергические эффекты при одновременном применении с трансплантационной терапией у пациентов с АМL.

Соединение 1 может работать в комбинации с трансплантационной [0233] терапией, снижая степень осложнений, ассоциированных с инвазивной процедурой трансплантации, и риск развития GVHD. В данном документе охватывается способ лечения, предупреждения и/или контроля АМL, который предусматривает введение пациенту (например, человеку) соединения 1 до трансплантации пуповинной крови, плацентарной крови, стволовых клеток периферической крови, гемопоэтических стволовых клеток или костного мозга, в ходе трансплантации или после нее. Некоторые примеры стволовых клеток, пригодных для применения в предусмотренных в данном документе способах, раскрыты в патенте США № 7498171, раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Циклическая терапия

[0234] В определенных вариантах осуществления соединение 1 вводят пациенту с АМL циклически. Циклическая терапия предусматривает введение активного средства в течение определенного периода времени с последующим отдыхом в течение определенного периода времени и повторением этого последовательного введения. Циклическая терапия может снизить развитие устойчивости к одному или нескольким средствам терапии, не допустить или снизить степень проявления побочных эффектов одного из средств терапии и/или повысить эффективность лечения.

[0235] В определенных вариантах осуществления соединение 1 вводят один раз в сутки в виде однократной или разделенной дозы в течение четырех-шестинедельного цикла с периодом отдыха, составляющего приблизительно одну неделю или две недели. В определенных вариантах осуществления соединение 1 вводят один раз в сутки в виде однократной или разделенных доз на протяжении от одного до десяти последовательных дней 28-дневного цикла, затем следует период отдыха без введения в течение оставшейся части 28-дневного цикла. Циклический способ позволяет дополнительно повысить частоту, количество и продолжительность циклов введения доз. Таким образом, в определенных вариантах осуществления в данном документе охватывается введение соединения 1 в течение большего количества циклов, чем обычно, если его вводят отдельно. В определенных вариантах осуществления соединение 1 вводят в течение большего количества циклов, что обычно вызывает дозолимитирующую токсичность у пациента, которому также не вводят второй активный ингредиент.

[0236] В одном варианте осуществления соединение 1 вводят один раз в сутки и непрерывно в течение трех или четырех недель для введения дозы от приблизительно 0,1 до приблизительно 20 мг/сут с последующим перерывом в одну или две недели.

[0237] В другом варианте осуществления соединение 1 вводят внутривенно, а второй активный ингредиент вводят перорально, при этом введение соединения 1 происходит за 30-60 минут до введения второго активного ингредиента в ходе цикла от четырех до шести недель. В определенных вариантах осуществления комбинацию соединения 1 и второго активного ингредиента вводят посредством внутривенной инфузии в течение приблизительно 90 минут в каждом цикле. В определенных вариантах осуществления один цикл предусматривает введение от приблизительно 0,1 до приблизительно 150 мг/сутки соединения 1 и от приблизительно 50 до приблизительно 200 мг/м²/сутки второго активного ингредиента один раз в сутки в

течение трех - четырех недель, а затем одну или две недели отдыха. В определенных вариантах осуществления количество циклов, в ходе которых пациент проходит комбинаторное лечение, находится в диапазоне от приблизительно одного до приблизительно 24 циклов, от приблизительно двух до приблизительно 16 циклов или от приблизительно четырех до приблизительно трех циклов.

[0238]В одном варианте осуществления предусмотренная в данном документе циклическая терапия предусматривает введение соединения 1 в цикле лечения, который предусматривает период введения до 5 дней с последующим периодом отдыха. В одном осуществления варианте цикл лечения предусматривает период введения, составляющий 5 дней, за которым следует период отдыха. В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает период введения, составляющий до 10 дней, за которым следует период отдыха. В одном варианте осуществления период отдыха составляет от приблизительно 10 дней до приблизительно 40 дней. В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает период введения до 10 дней, за которым следует период отдыха от приблизительно 10 дней до приблизительно 40 дней. В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает период введения до 10 дней, за которым следует период отдыха от приблизительно 23 дней до приблизительно 37 дней. В одном варианте осуществления период отдыха составляет от приблизительно 23 дней до приблизительно 37 дней. В одном варианте осуществления период отдыха составляет 23 дня. В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает период введения, составляющий до 10 дней, за которым следует период отдыха, составляющий 23 дня. В одном варианте осуществления период отдыха составляет 37 дней. В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает период введения, составляющий до 10 дней, за которым следует период отдыха, составляющий 37 дней.

[0239] В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение соединения 1 в дни 1-5 28-дневного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение соединения 1 в дни 1-10 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение в дни 1-5 42-дневного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение в дни 1-10 42-дневного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение в дни 1-5 и 15-19 28-дневного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение в дни 1-3 и 8-10 28-дневного цикла.

[0240] В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение соединения 1 в дни 1-21 28-дневного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение в дни 1-5 7-дневного цикла. В другом варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение в дни 1-7 7-дневного цикла.

[0241] Любой цикл лечения, описанный в данном документе, можно повторять в течение по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более циклов. В определенных случаях описанный в данном документе цикл лечения предусматривает от 1 до приблизительно 24 циклов, от приблизительно 2 до приблизительно 16 циклов или от приблизительно 2 до приблизительно 4 циклов. В определенных случаях описанный в данном документе цикл лечения предусматривает от 1 до приблизительно 2 циклов. В определенных случаях описанный в данном документе цикл лечения предусматривает от 1 до приблизительно 3 циклов. В определенных случаях описанный в данном документе цикл лечения предусматривает от 1 до приблизительно 4 циклов. В определенных случаях описанный в данном документе цикл лечения предусматривает от 1 до приблизительно 5 циклов. В определенных случаях описанный в данном документе цикл лечения предусматривает от 1 до приблизительно 6 циклов. В определенных случаях описанный в данном документе цикл лечения предусматривает от 1 до приблизительно 7 циклов. В определенных случаях описанный в данном документе цикл лечения предусматривает от 1 до приблизительно 8 циклов. В определенных случаях описанный в данном документе цикл лечения предусматривает от 1 до приблизительно 9 циклов. В определенных случаях описанный в данном документе цикл лечения предусматривает от 1 до приблизительно 10 циклов. В определенных случаях описанный в данном документе цикл лечения предусматривает от 4 до приблизительно 6 циклов. В определенных вариантах осуществления все циклы 1-10 представляют собой 28дневные циклы. В определенных вариантах осуществления цикл 1 представляет собой 42-дневный цикл, а циклы 2-10 являются 28-дневными циклами. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 вводят в течение от 1 до 13 циклов, составляющих 28 дней (например, приблизительно 1 год). В определенных случаях циклическая терапия не ограничена количеством циклов, и терапию продолжают до прогрессирования заболевания. Циклы могут в определенных случаях предусматривать изменение продолжительности периодов введения и/или периодов отдыха, описанных в данном документе.

[0242] В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение соединения 1 при величине дозировки, составляющей приблизительно 0,3 мг/сутки, 0,6 мг/сутки, 1,2 мг/сутки, 1,8 мг/сутки, 2 мг/сутки, 2,4 мг/сутки, 3 мг/сутки, 3,6 мг/сутки, 5,4 мг/сутки, 7,2 мг/сутки, 8,1 мг/сутки, 9,0 мг/сутки, 10,0 мг/сутки, 10,8 мг/сутки, 12,2 мг/сутки или 20 мг/сутки, с введением один раз в сутки. В одном варианте осуществления цикл лечения предусматривает введение соединения 1 при величине дозировки, составляющей приблизительно 0,6 мг/сутки, 1,2 мг/сутки, 1,8 мг/сутки, 2 мг/сутки, 2,4 мг/сутки, 3 мг/сутки или 3,6 мг/сутки, с введением один раз в сутки. В некоторых таких вариантах осуществления цикл лечения предусматривает введение соединения 1 при величине дозы, составляющей приблизительно 0,6 мг, 1,2 мг, 1,8 мг, 2 мг, 2,4 мг, 3 мг или 3,6 мг, в дни 1-3 28-дневного цикла. В других вариантах осуществления цикл лечения предусматривает введение соединения 1 при величине дозы, составляющей приблизительно 0,6 мг, 1,2 мг, 1,8 мг, 2 мг, 2,4 мг, 5 мг или 3,6 мг, в дни 1-3 28-дневного цикла. В других вариантах осуществления цикл лечения предусматривает введение соединения 1 при величине дозы, составляющей приблизительно 0,6 мг, 1,2 мг, 1,8 мг, 2 мг, 2,4 мг, 8 мг или 3,6 мг, в дни 4-3 28-дневного цикла. В других вариантах осуществления цикл лечения предусматривает введение соединения 1 при величине дозировки, составляющей приблизительно 0,6 мг/сутки, 1,2 мг/сутки, 1,8 мг/сутки, 2 мг/сутки, 2,4 мг/сутки, 3 мг/сутки, 3,6 мг/сутки, 5,4 мг/сутки, 7,2 мг/сутки, 8,1 мг/сутки, 9,0 мг/сутки или 10,0 мг/сутки, в дни 1-5 28-дневного цикла.

[0243] Соединение 1 можно вводить в одинаковом количестве для всех периодов введения в цикле лечения. В качестве альтернативы, в одном варианте осуществления соединение вводят в различных дозах в периоды введения.

[0244] В одном варианте осуществления соединение 1 вводят субъекту в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в течение по меньшей мере 5 дней в 28-дневном цикле. В одном варианте осуществления состав на основе соединения 1, предусмотренный в данном документе, вводят субъекту в цикле, где цикл предусматривает введение состава в дни 1-5 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления состав вводят для доставки соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в дни 1-5 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления состав вводят для доставки соединения 1 в дозе от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 5 мг в дни 1-5 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления состав вводят для доставки соединения 1 в дозе от приблизительно 0,5

мг до приблизительно 10 мг в дни 1-5 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления состав на основе соединения 1, предусмотренный в данном документе, вводят субъекту в цикле, где цикл предусматривает введение состава в дни 1-5 и 15-19 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления состав вводят для доставки соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в дни 1-5 и 15-19 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления состав вводят для доставки соединения 1 в дозе от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 5 мг в дни 1-5 и 15-19 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления состав вводят для доставки соединения 1 в дозе от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 10 мг в дни 1-5 и 15-19 28-дневного цикла.

В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен [0245] способ лечения АМL посредством введения субъекту соединения 1 в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в течение по меньшей мере 5 дней в 28-дневном цикле. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения АМL посредством введения субъекту соединения 1, предусмотренного в данном документе, в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в дни 1-5 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения АМL посредством введения субъекту соединения 1, предусмотренного в данном документе, в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 5 мг в дни 1-5 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения АМL посредством введения субъекту соединения 1, предусмотренного в данном документе, в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 5 мг в дни 1-5 28-дневного цикла. В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения АМL посредством введения субъекту соединения 1, предусмотренного в данном документе, в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг в дни 1-5 и 15-19 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения АМL посредством введения субъекту соединения 1, предусмотренного в данном документе, в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 5 мг в дни 1-5 и 15-19 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения АМL посредством введения субъекту соединения 1, предусмотренного в данном документе, в цикле, где цикл предусматривает введение соединения 1 в дозе от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 5 мг в дни 1-5 и 15-19 28-дневного цикла.

[0246] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения АМL посредством введения субъекту соединения 1, венетоклакса и азацитидина в одном или нескольких 28-дневных циклах. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения АМL посредством введения субъекту соединения 1, венетоклакса и азацитидина в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 циклах, где каждый цикл представляет собой 28-дневный цикл. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения АМL посредством введения субъекту соединения 1, венетоклакса и азацитидина в 4-6 циклах, где каждый цикл представляет собой 28-дневный цикл.

[0247] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения АМL посредством введения субъекту соединения 1, венетоклакса и азацитидина в одном или нескольких 28-дневных циклах, где цикл 1 предусматривает введение соединения 1 один раз в сутки в дни 4-8, азацитидина в дни 1-7 и венетоклакса один раз в сутки в дни 1-28, и последующие циклы предусматривают введение соединения 1 один раз в сутки в дни 1-5. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения АМL посредством введения субъекту соединения 1, венетоклакса и азацитидина в одном или нескольких 28-дневных циклах, где цикл 1 предусматривает введение соединения 1 один раз в сутки в дни 4-8, азацитидина в дни 1-7 и венетоклакса один раз в сутки в дни 1-28, и последующие циклы предусматривают введение соединения 1 один раз в сутки в дни 1-5, азацитидина в дни 1-7 и венетоклакса один раз в сутки в дни 1-5, азацитидина в дни 1-7 и венетоклакса один раз в сутки в дни 1-5.

[0248] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения АМL посредством введения субъекту соединения 1, венетоклакса и азацитидина в одном или нескольких 28-дневных циклах, где цикл 1 предусматривает введение 1,2 мг соединения 1 один раз в сутки в дни 4-8, 75 мг/м² азацитидина в дни 1-7 и возрастающей до 400 мг дозы венетоклакса один раз в сутки в дни 1-28, и последующие циклы предусматривают введение 1,2 мг соединения 1 один раз в сутки в дни 1-5, 75 мг/м² азацитидина в дни 1-7 и 400 мг венетоклакса один раз в сутки в дни 1-

28. В одном варианте осуществления введение возрастающей дозы венетоклакса предусматривает введение дозы 100 мг в день 1, 200 мг в день 2 и 400 мг в день 3.

[0249] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения АМL посредством введения субъекту соединения 1, венетоклакса и азацитидина в одном или нескольких 28-дневных циклах, где цикл 1 предусматривает введение 2 мг соединения 1 один раз в сутки в дни 4-8, 75 мг/м² азацитидина в дни 1-7 и возрастающей до 400 мг дозы венетоклакса один раз в сутки в дни 1-28, и последующие циклы предусматривают введение 2 мг соединения 1 один раз в сутки в дни 1-5, 75 мг/м² азацитидина в дни 1-7 и 400 мг венетоклакса один раз в сутки в дни 1-28. В одном варианте осуществления введение возрастающей дозы венетоклакса предусматривает введение дозы 100 мг в день 1, 200 мг в день 2 и 400 мг в день 3.

[0250] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения АМL посредством введения субъекту соединения 1, венетоклакса и азацитидина в одном или нескольких 28-дневных циклах, где цикл 1 предусматривает введение 3 мг соединения 1 один раз в сутки в дни 4-8, 75 мг/м² азацитидина в дни 1-7 и возрастающей до 400 мг дозы венетоклакса один раз в сутки в дни 1-28, и последующие циклы предусматривают введение 3 мг соединения 1 один раз в сутки в дни 1-5, 75 мг/м² азацитидина в дни 1-7 и 400 мг венетоклакса один раз в сутки в дни 1-28. В одном варианте осуществления введение возрастающей дозы венетоклакса предусматривает введение дозы 100 мг в день 1, 200 мг в день 2 и 400 мг в день 3.

[0251] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения АМL посредством введения субъекту соединения 1 и ингибитора FLT3 в одном или нескольких 28-дневных циклах, где каждый цикл предусматривает введение соединения 1 один раз в сутки в дозе, составляющей приблизительно 1,2 мг, 2 мг или 3 мг, в дни 1-5 и ингибитора FLT3 один раз в сутки в дни 1-28. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения АМL посредством введения субъекту соединения 1 и ингибитора FLT3 в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 циклах, где каждый цикл представляет собой 28-дневный цикл. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения АМL посредством введения субъекту соединения 1 и ингибитора FLT3 в 4-6 циклах, где каждый цикл представляет собой 28-дневный цикл.

[0252] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения AML посредством введения субъекту соединения 1 и гилтеритиниба в

одном или нескольких 28-дневных циклах, где каждый цикл предусматривает введение 1,2 мг соединения 1 один раз в сутки в дни 1-5 и 120 мг гилтеритиниба один раз в сутки в дни 1-28. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения АМL посредством введения субъекту соединения 1 и гилтеритиниба в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 циклах, где каждый цикл представляет собой 28-дневный цикл. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения АМL посредством введения субъекту соединения 1 и гилтеритиниба в 4-6 циклах, где каждый цикл представляет собой 28-дневный цикл.

[0253] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения АМL у субъекта посредством введения субъекту соединения 1 и гилтеритиниба в одном или нескольких 28-дневных циклах, где каждый цикл предусматривает введение 2 мг соединения 1 один раз в сутки в дни 1-5 и 120 мг гилтеритиниба один раз в сутки в дни 1-28.

[0254] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения АМL у субъекта посредством введения субъекту соединения 1 и гилтеритиниба в одном или нескольких 28-дневных циклах, где каждый цикл предусматривает введение 3 мг соединения 1 один раз в сутки в дни 1-5 и 120 мг гилтеритиниба один раз в сутки в дни 1-28.

Популяция пациентов

[0255] В определенных вариантах осуществления способов, предусмотренных в данном документе, субъектом является животное, предпочтительно млекопитающее, более предпочтительно примат, отличный от человека. В конкретных вариантах осуществления субъектом является человек. Субъект может быть субъектом мужского или женского пола.

[0256] Субъекты, особенно подходящие для способов, предусмотренных в данном документе, предусматривают пациентов-людей с AML.

[0257] В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется более высокой, чем в норме, популяцией бластных клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется популяцией бластных клеток, составляющей по меньшей мере 10%. В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется популяцией бластных клеток, составляющей от 10 до 15%. В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется популяцией бластных клеток, составляющей по меньшей мере 15%. В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется

популяцией бластных клеток, составляющей от 15 до 20%. В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется популяцией бластных клеток, составляющей по меньшей мере 20%. В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется популяцией бластных клеток, составляющей приблизительно 10-15%, приблизительно 15-20% или приблизительно 20-25%. В других вариантах осуществления субъект характеризуется популяцией бластных клеток, составляющей менее 10%. В контексте способов, описанных в данном документе, подходящие субъекты, характеризующиеся популяцией бластных клеток, составляющей менее 10%, предусматривают субъектов, которые по любой причине, согласно мнению практикующего специалиста в данной области, нуждаются в лечении соединением, предусмотренным в данном документе, отдельно или в комбинации со вторым активным средством.

В некоторых вариантах осуществления субъекта подвергают лечению на [0258] основании показателя функционального статуса субъекта в отношении лейкоза по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG). Функциональный статус согласно ЕСОС можно оценивать по шкале от 0 до 5, где 0 означает отсутствие симптомов; 1 означает наличие симптомов, но пациент подвергается только амбулаторному лечению; 2 означает наличие симптомов и < 50% времени нахождения в постели в течение суток; 3 означает наличие симптомов и > 50% времени нахождения в постели, при этом пациент не прикован к постели; 4 означает, что пациент прикован к постели, и 5 означает смерть. В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется показателем функционального статуса согласно EGOG, составляющим 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется показателем функционального статуса согласно EGOG, составляющим 0. В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется показателем функционального статуса согласно EGOG, составляющим 1. В других вариантах осуществления субъект характеризуется показателем функционального статуса согласно EGOG, составляющим 2.

[0259] В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, охватывают лечение субъектов, которые ранее не подвергались лечению лейкоза. В некоторых вариантах осуществления субъект не подвергался аллогенной трансплантации костного мозга. В некоторых вариантах осуществления субъект не подвергался трансплантации стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект не проходил лечение гидроксимочевиной. В некоторых

вариантах осуществления субъект не подвергался лечению какими-либо исследуемыми продуктами, предназначенными для лечения лейкоза. В некоторых вариантах осуществления субъект не подвергался лечению системными глюкокортикоидами.

[0260] В других вариантах осуществления способы охватывают лечение субъектов, которые ранее подвергались лечению или в настоящее время подвергаются лечению лейкоза. Например, субъект, возможно, ранее подвергался лечению или в настоящее время подвергается лечению со стандартным режимом лечения лейкоза. Субъект мог подвергаться лечению со стандартным режимом лечения лейкоза, известным практикующему специалисту в данной области. В определенных вариантах осуществления субъект ранее подвергался лечению с по меньшей мере одним режимом индукционной/повторной индукционной или консолидирующей терапии АМL. В некоторых вариантах осуществления субъект подвергался аутологичной трансплантации костного мозга или трансплантации стволовых клеток в качестве части консолидирующей терапии. В некоторых вариантах осуществления трансплантация костного мозга или стволовых клеток проводилась за по меньшей мере 3 месяца до лечения согласно способам, предусмотренным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления субъект подвергался лечению гидроксимочевиной. В некоторых вариантах осуществления лечение гидроксимочевиной проводилось не позднее, чем за 24 часа до лечения согласно способам, предусмотренным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее подвергался индукционной или консолидирующей терапии с применением цитарабина (Ara-C). В некоторых вариантах осуществления субъект подвергался лечению системными глюкокортикостероидами. В некоторых вариантах осуществления лечение глюкокортикостероидами проводилось не позднее, чем за 24 часа до лечения согласно способам, описанным в данном документе. В других вариантах осуществления способы охватывают лечение субъектов, которые ранее подвергались лечению рака, но не отвечают на стандартные средства терапии.

[0261] Также охватываются способы лечения субъектов с рецидивирующим или рефрактерным лейкозом. В некоторых вариантах осуществления у субъекта был диагностирован рецидивирующий или рефрактерный подтип AML, как определено согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (WHO). Рецидивирующее или рефрактерное заболевание может представлять собой AML de novo или вторичный AML, например, AML, ассоциированный с терапией (t-AML).

[0262] В некоторых вариантах осуществления предусмотренные в данном документе способы используют для лечения лейкоза, характеризующегося наличием мутантного аллеля IDH2. В одном варианте осуществления мутантный аллель IDH2 представляет собой IDH2 с мутацией R140Q или R172K.

[0263] В некоторых вариантах осуществления предусмотренные в данном документе способы используют для лечения АМL, характеризующегося наличием мутантного аллеля IDH2. В одном варианте осуществления мутантный аллель IDH2 представляет собой IDH2 с мутацией R140Q или R172K.

[0264] В некоторых вариантах осуществления предусмотренные в данном документе способы используют для лечения AML, характеризующегося наличием мутантного аллеля FLT3. В одном варианте осуществления мутантный аллель FLT3 представляет собой FLT3-ITD.

[0265] Также охватываются способы лечения субъекта независимо от возраста субъекта, хотя некоторые заболевания или нарушения более распространены в определенных возрастных группах. В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта составляет по меньшей мере 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта составляет более 18, 25, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 или 70 лет. В других вариантах осуществления возраст субъекта составляет менее 65 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта составляет менее 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта составляет менее 18, 15, 12, 10, 9, 8 или 7 лет.

102661 В некоторых вариантах осуществления данные способы могут найти применение у субъектов в возрасте по меньшей мере 50 лет, хотя более молодые субъекты также могут извлечь пользу из данного способа. В других вариантах осуществления возраст субъектов составляет по меньшей мере 55, по меньшей мере 60, по меньшей мере 65 и по меньшей мере 70 лет. В другом варианте осуществления у субъекта имеется АМL с неблагоприятной цитогенетикой. «Неблагоприятная цитогенетика» определяется как любой недиплоидный кариотип или 3 хромосомные аномалии или больше. В другом варианте осуществления возраст субъектов составляет по меньшей мере 60 лет, и у них имеется АМL с неблагоприятной цитогенетикой. В другом варианте осуществления возраст субъектов составляет 60-65 лет и у них имеется АМL с неблагоприятной цитогенетикой. В другом варианте осуществления возраст субъектов составляет 65-70 лет и у них имеется АМL с неблагоприятной цитогенетикой.

[0267] В определенных вариантах осуществления у субъекта, который подвергался лечению, в анамнезе не было инфаркта миокарда в течение трех месяцев лечения согласно способам, предусмотренным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления у субъекта в анамнезе не было острого нарушения мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атаки в течение трех месяцев лечения согласно способам, предусмотренным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления субъект не испытывал тромбоэмболического события, включая тромбоз глубоких вен или легочную эмболию, в течение 28 дней лечения согласно способам, предусмотренным в данном документе. В других вариантах осуществления субъект не неконтролируемого диссеминированного испытывал или не испытывает внутрисосудистого свертывания крови.

AML [0268] Поскольку субъекты характеризуются гетерогенными клиническими проявлениями и различными клиническими исходами, лечение, назначаемое пациенту, может варьироваться в зависимости от его/ее прогноза. Квалифицированный клиницист сможет легко определить без излишнего экспериментирования специфические вторичные средства, типы хирургического вмешательства и типы стандартной терапии без применения лекарственных средств, которые можно эффективно использовать для лечения отдельного субъекта с АМL.

[0269] В одном варианте осуществления у субъекта с АМL имеется впервые диагностированный АМL, определенный согласно классификации WHO, и возраст субъекта составляет ≥ 75 лет. В одном варианте осуществления у субъекта с АМL имеется рефрактерный АМL, определенный согласно классификации WHO, и возраст субъекта составляет ≥ 18 лет, и у него не было CR или CRi после индукционной и повторной индукционной терапии с интенсивной химиотерапией (режимы, предусматривающие применение антрациклина и цитарабина). В одном варианте осуществления у субъекта с АМL не был достигнут ответ после 2 циклов терапии первой линии с применением венетоклакса и НМА.

[0270] В одном варианте осуществления возраст субъекта с AML составляет ≥ 18 лет, и у субъекта имеется FLT3-ITD-положительный (по результатам теста, одобренного FDA) рецидивирующий или рефрактерный AML, определенный согласно классификации WHO, и субъект является неподходящим для применения других установленных средств терапии. В одном варианте осуществления у субъекта с AML наблюдается первый или более поздний рецидив. В одном варианте осуществления у

субъекта с АМL возник рецидив после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HSCT). В одном варианте осуществления субъект с АМL является рефрактерным в отношении первичного индукционного лечения или повторного индукционного лечения. В одном варианте осуществления субъект с АМL является рефрактерным или испытывает рецидив после лечения с применением НМА (безрезультатность НМА определяется как первичное прогрессирование или отсутствие клинической пользы после как минимум 6 циклов или неспособность переносить НМА вследствие токсичности). В одном варианте осуществления субъект с АМL ранее не проходил лечение с применением гилтеритиниба.

[0271] Следует понимать, что в данном документе рассматривается каждая подходящая комбинация соединений, предусмотренных в данном документе, с одним или несколькими из вышеупомянутых соединений и необязательно с одним или несколькими дополнительными фармакологически активными веществами.

Оценка активности

[0272] Стандартные физиологические, фармакологические и биохимические процедуры доступны для тестирования соединений с целью идентификации тех из них, которые обладают требуемой активностью. Такие анализы предусматривают, например, клеточные анализы, включая анализы, описанные в разделе «Примеры».

[0273] Варианты осуществления, предусмотренные в данном документе, можно понять в более полной мере со ссылкой на следующие примеры. Эти примеры предназначены для иллюстрации фармацевтических композиций и лекарственных форм, предусмотренных в данном документе, но никоим образом не ограничивают их.

ПРИМЕРЫ

[0274] Следующие примеры представлены в качестве иллюстрации, а не для ограничения. Следующие сокращения используются в описаниях и примерах.

SWFI – стерильная вода для инъекций

WFI – вода для инъекций

D5W - 5% декстроза в воде

HРβCD или HРВCD – гидроксипропил-бета-циклодекстрин

CD – циклодекстрин

DMSO – диметилсульфоксид

ITD – внутренняя тандемная дупликация

RLU – относительные единицы люминесценции (регистрация количества живых клеток).

[0275] "Соединение 1 в разделе "Примеры" в данном документе относится к полиморфной форме С 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида.

Пример 1. Комбинированная обработка клеток AML KG-1 соединением 1 и венетоклаксом

[0276] Клетки КG-1 высевали в 384-луночные планшеты и обрабатывали с титрованием соединения 1 (0-1000 нМ) в комбинации с титрованием венетоклакса (0-3333 нМ). Жизнеспособность клеток измеряли посредством анализа CellTiter-Glo через 3 дня после обработки соединениями. Кинетику апоптоза фиксировали посредством анализа активации каспазы 3/7 и визуализировали с помощью системы для анализа живых клеток IncuCyte.

[0277] Соединение 1 демонстрировало синергизм с венетоклаксом *in vitro* в клетках линии AML FLT3-ITD (KG-1), о чем свидетельствовала повышенная потеря жизнеспособности и индукция более интенсивного и раннего апоптоза. На фигуре 1 продемонстрирован синергизм доза-ответ между соединением 1 и венетоклаксом в клетках AML линии KG-1, измеренный по сдвигу EC₅₀ в более низкий диапазон. На фигуре 2 продемонстрировано, что комбинация соединения 1 и венетоклакса потенцирует апоптоз в клетках AML линии KG-1. На фигуре 3 продемонстрировано, что комбинация соединения 1 и венетоклакса запускает более ранний апоптоз в клетках AML линии KG-1 по сравнению с отдельными средствами.

Пример 2. Комбинированная обработка клеток AML FLT3-ITD соединением 1 и ингибитором FLT3

[0278] Клетки AML FLT3-ITD линий MOLM-13 и MV4-11 высевали в 384-луночные планшеты и обрабатывали с титрованием соединением соединения 1 (0-1000 нМ) в комбинации с титрованием ингибиторов FLT3, включая гилтеритиниб и AC220 (при 0-1000 нМ). Жизнеспособность клеток измеряли посредством анализа CellTiter-Glo через 3 дня после обработки соединениями.

[0279] Соединение 1 демонстрировало синергизм с ингибитором FLT3 гилтеритинибом *in vitro* в линиях клеток AML FLT3-ITD (MOLM-13 и MV-4-11), о чем свидетельствовала повышенная потеря жизнеспособности. На фигуре 4 продемонстрирован синергизм доза-ответ между соединением 1 и венетоклаксом в

линии клеток MOLM-13, измеренный по сдвигу EC_{50} в более низкий диапазон. На фигуре 5 продемонстрирован синергизм доза-ответ между соединением 1 и венетоклаксом в линии клеток MV-4-11, измеренный по сдвигу EC_{50} в более низкий диапазон.

[0280] На фигуре 6 продемонстрирована улучшенная выживаемость для комбинации соединения 1 и ингибитора FLT3 AC220 (квизартиниба) на модели PDX с мутацией FLT3 ITD.

Пример 3. Открытое многогрупповое испытание исследовательской фазы 1b по оценке безопасности и эффективности соединения 1 в комбинации с противолейкозными средствами у субъектов с острым миелоидным лейкозом

[0281] Первичные цели:

[0282] Оценить безопасность и определить максимальную переносимую дозу (МТD) и рекомендуемую дозу, а также схему введения в фазе 2 (RP2D) для соединения 1 в качестве комбинированной терапии у взрослых субъектов с AML.

[0283] Вторичные цели:

[0284] Оценить предварительную эффективность соединения 1 в комбинации, определяемую как частота достижения полной ремиссии (CR/CRh), общая частота ответа (любая CR + частичная ремиссия [PR] + морфологическое состояние без лейкоза [MLFS]), продолжительность ремиссии, время до достижения ремиссии, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость.

[0285] Охарактеризовать фармакокинетические (РК) профили соединения 1 при применении в комбинациях

[0286] Дизайн исследования. Это открытое многогрупповое параллельное многокогортное многоцентровое исследование фазы 1b для определения безопасности, переносимости, PK и эффективности соединения 1 в комбинации с противолейкозными средствами, используемыми для лечения AML. Соединение 1 будет назначаться в виде комбинированной терапии субъектам с впервые диагностированным (ND), или рецидивирующим, или рефрактерным (R/R) AML, как подробно описано ниже. Данный протокол предназначен для оценивания различных комбинаций лекарственных средств с соединением 1 в виде отдельных групп в течение срока действия протокола с применением одних и тех же целей. Каждая комбинация будет оцениваться отдельно (т. е. сравнение комбинаций не предполагается) для целей, дизайна испытания и статистического анализа.

[0287] Исследование будет состоять из 2 частей: определение дозы (часть А) и расширение когорт, получающих определенную дозу (часть В). Расширение когорт, получающих определенную дозу, можно осуществлять в одной или нескольких группах.

[0288] Часть А

[0289]В ходе определения дозы и части определения схемы введения комитет по анализу безопасности (SRC), в состав которого входят медицинские наблюдатели, врач, определяющий безопасность применения лекарственных средств, статистик, научный проводящий клинические исследования, И исследователи, будет сотрудник, рекомендовать решения о повышении/снижении дозы, а также дозу и схему введения для части В (расширение когорт, получающих определенную дозу) для каждой группы на основании комплексной оценки безопасности, данных РК и PD и информации о предварительной эффективности. Будет применяться дизайн определения дозы с доверительным интервалом Байеса (mTPI-2) (Guo et al., Contemp Clin Trials 2017; 58:23-33) для помощи в принятии решений о повышении/снижении дозы комбинации с соединением 1, при этом окончательные решения принимает SRC. В случае непереносимости начальной дозы (DL1) SRC может рекомендовать более низкую дозу (DL-1).

[0290] В исследование могут быть включены две группы лечения (каждая группа оценивается независимо):

[0291] группа А: соединение 1 в комбинации с венетоклаксом и азацитидином

[0292] группа В: соединение 1 в комбинации с гилтеритинибом

[0293] Другие комбинации соединения 1 и противолейкозных средств могут быть исследованы при последующих изменениях протокола.

[0294] Все субъекты в пределах каждого уровня дозы в группе будут наблюдаться в течение 28 дней после введения первой дозы исследуемого средства лечения перед началом введения дозы при следующем уровне дозы. Начальная доза (DL1) соединения 1 будет составлять 2,0 мг при введении посредством внутривенной инфузии, проводимой один раз в сутки в течение 5 дней подряд по 28-дневной схеме введения на основании предварительных результатов исследования Compound 1-AML-001 (NCT02848001). Соединение 1 можно вводить в разных дозах и/или по разным схемам введения.

[0295] Решение об оценке дополнительных субъектов в пределах когорты дозы, меньших шагах повышения дозы, альтернативных схемах введения дозы или

объявлении МТD также будет приниматься по усмотрению SRC на основании их обзора доступных данных по безопасности и, в зависимости от обстоятельств, данных по PK, PD и эффективности. Все решения, принятые на собраниях SRC, включая схему введения доз, будут официально задокументированы (в протоколе собрания SRC) и распространены во всех центрах в письменном виде. Повышение дозы, снижение дозы, изменение схемы введения доз или расширение существующих когорт доз не начнется до того, как в принимающие участие центры будет отправлено уведомление о соответствующем(соответствующих) решении(решениях) SRC.

[0296] Часть В

[0297] Расширенные когорты для каждой отдельной группы можно начать организовывать, как только будет показано, что доза является переносимой, и SRC выберет дозу/схему введения для части В. Это расширение может приниматься в отношении МТD или более низкой дозы, определенной SRC для конкретной группы, получающей комбинацию, для дальнейшей оценки эффективности и безопасности. Выбор групп, получающих комбинацию, для расширения когорт, получающих определенную дозу, будет основываться (без ограничения) на общем профиле безопасности, предварительных положительных сигналах эффективности и доступных данных по РК/PD.

[0298] В исследование будет включено примерно по 15 субъектов на когорту для дальнейшей оценки безопасности и оценки предварительной эффективности при введении на уровне МТО или ниже для каждой группы в части В, чтобы подтвердить RP2D. Предварительные данные по эффективности будут анализироваться описательно, и данные субъектов в группе, подвергавшейся лечению при той же дозе и схеме введения в части А и части В, могут быть объединены.

[0299] МТО может представлять собой RP2D, однако RP2D ниже МТО также может определяться данными по PK, PD, а также данными по безопасности и предварительной эффективности, в зависимости от обстоятельств. Решение об определении RP2D будет приниматься SRC.

[0300] Исследование будет проводиться в соответствии с Международной конференцией по гармонизации (ICH) на основании Надлежащей клинической практики (GCP).

[0301] Исследуемая популяция. В данное исследование может быть включено до примерно 66 субъектов (2 группы определения дозы [~ 18 субъектов в каждой] + 2

расширенные когорты [по 15 субъектов в каждой] или примерно 33 субъекта в каждой группе). Включение в исследование будет происходить в Соединенных Штатах (США), Европе и/или Канаде. Для части В могут быть добавлены дополнительные центры.

[0302] Группа А, часть А: 1) Субъекты с впервые диагностированным АМL у взрослых в возрасте 75 лет или старше или с сопутствующими заболеваниями, которые препятствуют применению интенсивной индукционной химиотерапии, или 2) первичным рефрактерным АМL у взрослых в возрасте 18 лет или старше (т. е. субъекты, у которых не была достигнута СR или CRi после интенсивной индукционной и повторной индукционной химиотерапии), или 3) АМL у взрослых в возрасте 18 лет или старше, которые получали венетоклакс в комбинации с гипометилирующим средством, но у которых ответ не был достигнут после по меньшей мере 2 циклов терапии.

[0303] Группа А, часть В: субъекты с впервые диагностированным АМL у взрослых в возрасте 75 лет или старше или с сопутствующими заболеваниями, которые препятствуют применению интенсивной индукционной химиотерапии.

[0304] Группа В, части А и В: субъекты в возрасте 18 лет или старше с R/R AML, положительным по мутации в гене fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3), которые ранее не проходили лечение гилтеритинибом. Пациентов следует лечить гилтеритинибом после подтверждения наличия мутации в FLT3, выявленной с помощью утвержденного диагностического теста (т. е. FLT3-ITD [внутренние тандемные дупликации] и мутации D835 и I836 в тирозинкиназном домене [TKD]).

[0305] Продолжительность исследования. Ожидается, что общая продолжительность исследования составит примерно 3-4 года.

Ожидается, что период включения и оценки субъектов в части исследования, относящейся к повышению дозы (часть A), составит примерно 12 месяцев.

Ожидается, что период включения в часть В исследования составит примерно 10 месяцев.

Ожидается, что завершение активного лечения и последующее наблюдение после окончания лечения займут еще от 12 до 24 месяцев.

[0306] Окончание испытания определяется либо как дата последнего визита последнего субъекта для завершения последующего наблюдения после окончания лечения, либо как дата получения последней точки данных от последнего субъекта, которая требуется для первичного, вторичного и/или исследовательского анализа, как

предварительно установлено в протоколе, в зависимости от того, что наступит позже.

[0307] Исследование будет закрыто максимум через 2 года после того, как последний субъект завершит лечение.

[0308] Исследуемые средства лечения. Спонсор назначит субъектам уровень дозы в части А и когорту в части В на основании соответствия субъекта требованиям и наличия свободных мест.

[0309] Все исследуемые продукты (IP), поставляемые компанией Celgene, должны иметь соответствующую маркировку для применения в исследованиях согласно положениям соответствующего органа здравоохранения страны. Субъекты, включенные в исследование в странах, где исследуемые средства лечения (т. е. венетоклакс, азацитидин или гилтеритиниб) являются коммерчески доступными, могут получить коммерчески доступный продукт в аптеке их местной больницы или у лицензированного дистрибьютора.

[0310] Компания Celgene будет предоставлять исследуемые средства лечения для стран, где расходные материалы не являются коммерчески доступными или не являются легкодоступными.

[0311] После подтверждения соответствия требованиям субъекты будут включены в исследование и начнут лечение в соответствующей группе.

Группа А: доза венетоклакса будет вводиться перорально один раз в сутки при 400 мг (после 3-дневного наращивания дозы, 100 мг, 200 мг, 400 мг), и доза азацитидина будет вводиться при 75 мг/м2 в дни 1-7 (при введении IV или подкожно). Днями введения дозы соединения 1 будут дни 4-8 в цикле 1 и дни 1-5 в более поздних циклах.

Группа В: гилтеритиниб будет вводиться в одобренной дозе 120 мг перорально один раз в сутки. Днями введения дозы соединения 1 будут дни 1-5.

[0312] Субъекты дадут согласие на сбор и определение результатов относительно наличия конкретных мутаций при AML. В группе В будет доступно централизованное лабораторное тестирование в отношении наличия конкретных мутаций при AML, и результаты должны быть доступны до того, как субъекту можно будет вводить дозу. Анализ генных мутаций с применением утвержденного анализа (например, одобренного FDA анализа мутаций LeukoStrat CDx FLT3) в периферической крови (или костном мозге, если уровень бластных клеток в периферической крови слишком низкий) является подходящим для включения в группу В (для субъектов, у которых доступны

недавно [т. е. в течение последнего года] полученные результаты гематопатологического тестирования и тестирования в отношении наличия генных мутаций по месту жительства с применением аспирата костного мозга и/или образцов периферической крови с момента рецидива, эти результаты могут быть использованы для скрининга, если ожидаются результаты тестирования в отношении наличия мутаций в центральной лаборатории и существует срочная клиническая необходимость в начале лечения. Статус мутации будет подтвержден посредством ретроспективных анализов в центральной лаборатории с применением анализа, одобренного FDA).

[0313] Соединение 1 будет вводиться внутривенно (например, 30 ± 5 минут) один раз в сутки в течение 5 дней подряд в каждом 28-дневном цикле лечения. Субъекты будут подвергаться тщательному мониторингу на протяжении всего введения соединения 1 и в течение 1 часа после каждого введения. Кроме того, субъекты будут госпитализированы в стационар во время наращивания дозы венетоклакса (только группа А) в случае каждого введения соединения 1 и в течение по меньшей мере 72 часов после введения последней дозы соединения 1 в цикле 1. Если циклов ≥ 2, то субъекты будут либо госпитализированы В стационар, либо будут подвергаться лечению/мониторингу в отделении ограниченного пребывания (LSU) по усмотрению исследователя на протяжении всего периода введения соединения 1. Субъектов с гипокальциемией ≥ 2 степени следует лечить в стационаре во время лечения соединением 1 в последующих циклах (исключение может быть сделано для субъектов с гипокальциемией 2 степени продолжительностью менее 24 часов, которые восстанавливаются без IV введения кальция [например, глюконата кальция или хлорида кальция], после обсуждения с медицинским наблюдателем из Celgene). Субъекты, которым повышают дозу, будут госпитализированы в стационар в первом цикле введения более высокой дозы. Все субъекты должны будут начать прием добавки на основе кальция, кальцитриола и витамина D за по меньшей мере 3 дня до введения первой дозы соединения 1 в каждом цикле и продолжать до ≥ 3 дней после введения последней дозы соединения 1 в каждом цикле (например, \geq до дня 8, если соединение 1 вводят в дни 1-5). Введение добавок может быть продолжено, если возникает гипокальциемия.

[0314] Чтобы получить оптимальную пользу от лечения, исследователи должны стремиться лечить пациентов в течение по меньшей мере 4-6 циклов, хотя субъекты могут выбывать из протокола раньше, если они демонстрируют документально

подтвержденный рецидив после CR или PR, прогрессирование заболевания, неприемлемое нежелательное явление(явления), сопутствующее недомогание, которое препятствует дальнейшему введению средства лечения, имеет место решение исследователя об исключении субъекта, отзыв согласия субъекта, беременность субъекта, несоблюдение требований приема исследуемого средства лечения или процедур или административные причины.

[0315] Субъекты, прекратившие прием одного исследуемого средства лечения в группе, принимающей комбинацию, по причинам, отличным от рецидива или резистентного заболевания, могут продолжать прием комбинации лекарственных средств до тех пор, пока не проявятся признаки рецидива или резистентного заболевания, или до тех пор, пока они не смогут переносить лечение вследствие нежелательного явления, если субъекты получают пользу по мнению исследователя. Максимальная продолжительность лечения не превысит 2 лет.

[0316] Обзор ключевых оценок эффективности. Первичной переменной эффективности является частота достижения полной ремиссии (CRR), определяемая как СR плюс CRh. Ответ на лечение будет оцениваться исследователями согласно Критериям ответа AML Европейской сети по изучению лейкозов (ELN) (Dohner et al., Blood 2017; 129:424-427). Критерии ответа AML будут обобщены по категориям наилучших общих ответов: CRR и частоте объективного ответа (ORR). ORR предусматривает все ответы с CR (т. е. CRMRD-, морфологическая CR, цитогенетическая CR, молекулярная CR и морфологическая CR с неполным восстановлением крови [CRi] или CR с частичным гематологическим восстановлением [CRh]), MLFS и PR.

[0317] Оценки эффективности предусматривают:

Клинические данные (например, физикальные осмотры, конституциональные симптомы),

Общие анализы крови и мазки периферической крови,

Исследование костного мозга (биопсия и/или аспирация)

[0318] Субъектов будут оценивать в отношении эффективности в конце циклов 1, 2 и 4. После этого состояние субъектов будут подвергать мониторингу в отношении статуса заболевания с применением общего анализа крови (СВС) и мазка периферической крови (РВS) один раз в 8 недель в течение первого года, затем один раз в 12 недель в течение 2-го года или до прогрессирования заболевания (или рецидива).

Субъектам в CR не требуются прохождение дополнительных процедур аспирации костного мозга, если нет клинических показаний (например, рецидива), и визит в конце лечения (ЕОТ). Все субъекты, подвергавшиеся лечению, будут включены в анализы эффективности.

[0319] Если лечение прекращено по причинам, отличным от прогрессирования заболевания, начала новой противораковой терапии или отзыва согласия на прохождение всех стадий исследования, субъекты будут продолжать прохождение процедур оценивания заболевания согласно конкретной схеме до прогрессирования и/или начала введения новых системных средств противораковой терапии. Для субъектов, которые прекратили исследуемое лечение вследствие рецидива, или прогрессирования, или начала новой противораковой терапии, последующее наблюдение можно осуществлять посредством визитов в центр или телефонных звонков.

[0320] Субъекты будут подвергаться последующему наблюдению в течение как минимум 2 лет до тех пор, пока они не умрут, не будут потеряны для последующего наблюдения, не отзовут согласие на дальнейший сбор данных или до закрытия исследования.

[0321] Основными переменными эффективности будут CRR (CR/CRh) и ORR. Будут обобщены другие показатели клинической активности, включая общую выживаемость (OS), выживаемость без прогрессирования (PFS), продолжительность ремиссии и время до достижения ремиссии.

[0322] Вторичные и исследовательские конечные точки предусматривают оценку PD соединения 1 и прогностических биомаркеров в крови и/или костном мозге, а также исследование взаимосвязей PK, PD, токсичности и активности.

[0323] Обзор ключевых оценок безопасности. Оценки безопасности предусматривают:

Мониторинг нежелательных явлений (АЕ)

Физикальное обследование

Показатели жизненно важных функций/вес

Функциональный статус согласно Восточной объединенной онкологической группе (ECOG)

Лабораторные оценки безопасности (включая гематологию и клиническую химию, исследования свертывания крови и анализ мочи)

Кардиологический мониторинг: электрокардиограммы (ECG) в 12 отведениях, оценки фракции выброса левого желудочка (LVEF)

Сопутствующие лекарственные препараты, процедуры и средства терапии Тестирование на беременность (для женщин с детородным потенциалом [FCBP])

[0324] Субъекты во время инфузий будут подвергаться тщательному мониторингу соответствующим образом обученным персоналом с необходимыми средствами экстренной реанимации, доступными для лечения потенциальных инфузионных реакций.

[0325] SRC будет продолжать регулярно анализировать данные по безопасности на протяжении всего исследования и давать рекомендации по продолжению исследования и изменениям дозы исследуемых средств лечения.

[0326] Обзор ключевых фармакокинетических оценок РК-профили соединения 1 будут определяться при серийных процедурах сбора крови.

[0327] Обзор фармакодинамических оценок

[0328] Фармакодинамические биомаркеры будут исследоваться в крови и/или костном мозге на исходном уровне и в ходе приема исследуемого средства лечения.

[0329] Статистические способы. Основными задачами данного исследования являются оценка безопасности и оценка переносимости лечения соединением 1 в комбинации, включая определение R2PD у субъектов с AML. Каждая комбинация будет оцениваться отдельно (т. е. не предполагается сравнение комбинаций). Будет применяться дизайн определения дозы с доверительным интервалом Байеса, модифицированный интервальный способ-2 определения вероятности проявления токсичности (mTPI-2) (Guo et al., Contemp Clin Trials 2017; 58:23-33) для помощи в принятии решений о повышении/снижении дозы комбинации с соединением 1 в части А, при этом окончательные решения принимает SRC. Таблица решений для всех оптимальных решений будет предварительно рассчитана на основании предположения, что степень токсичности (рТ) наиболее высокой дозы (МТD) ниже целевого уровня 0,3 или близка к нему с эквивалентным интервалом (0,25, 0,35) для учета переменных при оценивании токсичности.

[0330] Для части В предварительные данные по эффективности будут анализироваться описательно, и данные субъектов в группе, подвергавшейся лечению при той же дозе и схеме введения в части А и части В, могут быть объединены.

[0331] Статистический анализ будет проводиться по уровню дозы (часть А) и когорте дозы (часть В) по мере необходимости или в зависимости от обстоятельств. Субъекты, подвергавшиеся лечению с RP2D и схемой при расширении когорт, получающих определенную дозу, могут быть объединены с субъектами, подвергающимися лечению при сопоставимой дозе и со схемой при расширении когорт, получающих определенную дозу, для анализов безопасности. Анализ эффективности будет осуществляться повторно для популяции, подвергающейся лечению, и популяций, оцениваемых в отношении эффективности (субъекты, которые прошли по меньшей мере один цикл приема исследуемого средства лечения и одну процедуру оценки заболевания в ходе исследования), при этом результат с применением популяции, подвергающейся лечению, будет считаться первичным.

[0332] Данные, полученные в ходе исследования, будут обобщены по предрасположенности, демографическим и исходным характеристикам, воздействию, эффективности, безопасности, РК и PD. Категориальные данные будут обобщены по частотным распределениям (количеству и процентным количествам субъектов), а непрерывные данные будут обобщены посредством описательной статистики (среднее значение, стандартное отклонение, медиана, минимум и максимум).

[0333] Первичной переменной эффективности является CRR (CR/CRh). Дополнительные переменные эффективности, подлежащие анализу, предусматривают ORR, время до достижения ремиссии, продолжительность ремиссии, PFS и OS. Будут представлены точечные оценки и 2-сторонние 95% доверительные интервалы (CI) для CR или ORR. Для конечных точек, определяемых временем до наступления события, будут выполняться анализы выживаемости Каплана-Мейера.

[0334] Все обобщения данных по безопасности будут проводиться с применением субъектов, получающих по меньшей мере одну дозу любого исследуемого средства лечения (популяция, подвергающаяся лечению).

[0335] Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения (TEAE), будут обобщены с применением оценивания согласно версии 5.0 Общих терминологических критериев нежелательных явлений (СТСАЕ) Национального института рака (NCI). Частота ТЕАЕ будет занесена в таблицу по классу систем органов и предпочтительному термину Медицинского словаря нормативно-правовой деятельности (MedDRA). ТЕАЕ степени 3 или выше, ТЕАЕ, приводящие к прекращению приема исследуемого средства лечения или к смерти, ТЕАЕ, связанные с исследуемым лекарственным средством, и

серьезные AE (SAE) будут занесены в отдельную таблицу. Будут обобщены изменения по сравнению с исходным уровнем выбранных лабораторных аналитов, показателей жизненно важных функций и ECG в 12 отведениях.

[0336] Все представления данных, связанных с биомаркерами, будут основаны на субъектах, подвергавшихся лечению, с по меньшей мере одной исходной оценкой и одной оценкой в ходе исследования, если не указано иное. Описательная статистика будет представлена для исходного уровня и изменения по сравнению с исходным уровнем непрерывных конечных точек оценки биомаркеров по когорте дозы и в целом.

[0337] Можно оценить исследование взаимосвязей РК, PD, безопасности и активности.

[0338] В ходе части А (определение дозы) будет включено примерно 18 субъектов на группу, получающую комбинацию. В ходе части В (расширение когорт, получающих определенную дозу) будет включено примерно 15 субъектов на когорту.

[0339] Критерии включения. Для включения в исследование субъекты должны соответствовать следующим критериям:

- 1. Субъект должен понять и добровольно подписать ICF до проведения любых оценок/процедур, связанных с исследованием.
- 2. Субъект желает и способен соблюдать график визитов в ходе исследования и другие требования протокола.

3. Группа А (соединение 1 + венетоклакс/азацитидин):

- а. Части A и В: впервые диагностированный AML, определенный согласно классификации WHO, и возраст ≥ 75 лет на момент подписания ICF, или субъект не является подходящим для проведения интенсивной химиотерапии, ИЛИ
- b. Часть А: рефрактерный AML, определенный согласно классификации
 WHO, и возраст ≥ 18 лет на момент подписания ICF, при этом у субъекта
 - i. не была достигнута CR или CRi после индукционной и повторной индукционной терапии с интенсивной химиотерапией (режимы, предусматривающие применение антрациклина и цитарабина), ИЛИ
 - ii. не был достигнут ответ после 2 циклов терапии первой линии с применением венетоклакса и НМА

4. Группа В (соединение 1 + гилтеритиниб):

- а. Возраст субъекта составляет ≥ 18 лет на момент подписания ICF.
- b. FLT3-ITD-положительный (по результатам теста, одобренного FDA) рецидивирующий или рефрактерный AML, определенный согласно классификации WHO, и субъект является неподходящим для применения других установленных средств терапии:
 - і. испытывает ранний или поздний рецидив или
 - ii. рецидив после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HSCT) или
 - iii. является рефрактерным в отношении начального индукционного или повторного индукционного лечения, или
 - iv. является рефрактерным или испытывает рецидив после лечения с применением НМА (безрезультатность НМА определяется как первичное прогрессирование или отсутствие клинической пользы после как минимум 6 циклов или неспособность переносить НМА вследствие токсичности)
- с. Ранее не подвергался лечению гилтеритинибом
- 5. Субъект характеризуется функциональным статусом согласно Восточной объединенной онкологической группе (ECOG), составляющим 0, 1 или 2.
- 6. Субъект должен характеризоваться следующими лабораторными показателями скрининга:
 - Скорректированный уровень кальция в сыворотке крови или уровень свободного (ионизированного) кальция в сыворотке крови в пределах нормы (WNL).
 - о Скорректированный уровень Са (мг/дл) = общий уровень Са (мг/дл) 0.8 (альбумин [r/дл] 4)
 - Общее количество белых клеток крови (WBC) < 25 х 10^9 /л до введения исследуемых средств лечения. Лечение гидроксимочевиной для достижения данного уровня разрешено, но прием гидроксимочевины следует прекратить ко дню 1.
 - Уровни калия и магния в пределах нормы или корректируются добавками.
 - Уровни аспартатаминотрансферазы (ACT)/сывороточной глутаматоксалоацетат-трансаминазы (SGOT) и аланинаминотрансферазы (AЛT)/сывороточной глутамат-пируват-трансаминазы (SGPT)

- \leq 2,5 х верхняя граница нормы (ULN), если не рассматриваются как связанные с лейкозным поражением органов.
- Уровень мочевой кислоты ≤ 7,5 мг/дл (446 мкмоль/л). Допускается предшествующее и/или одновременное лечение гипоурикемическими средствами (например, аллопуринолом, расбуриказой).
- Уровень общего билирубина в сыворотке крови ≤ 1,5 х ULN, если не рассматривается как связанный с синдромом Жильбера (например, генной мутацией в UGT1A1) или лейкозным поражением органов
- Расчетный клиренс креатинина сыворотки крови ≥ 60 мл/мин при расчете с применением уравнения Кокрофта-Голта. Измеренный клиренс креатинина в моче, собранной в течение 24 часов, приемлем при наличии клинических показаний.
- INR < 1,5 x ULN, и PTT < 1,5 x ULN.
- 7. Женщина с детородным потенциалом (FCBP) является женщиной, которая: 1) достигла менархе в определенный момент времени, 2) не подвергалась гистерэктомии или двусторонней овариэктомии или 3) не находилась в естественной постменопаузе (аменорея после терапии рака не исключает детородного потенциала) в течение по меньшей мере 24 последовательных месяцев (т. е. у нее были менструации в любое время в течение предшествующих 24 последовательных месяцев) и должна:
 - а. характеризоваться двумя отрицательными результатами тестов на 25 беременность (c минимальной чувствительностью мМЕ/мл), подтвержденными исследователем до начала исследуемой терапии. Она должна согласиться на постоянное тестирование на беременность в ходе исследования и после окончания исследуемой терапии. Это применимо, даже если субъект практикует полное воздержание* от гетеросексуальных контактов.
 - b. либо взять обязательство полного воздержания* от гетеросексуальных контактов (что должно пересматриваться ежемесячно и подтверждаться документально), либо дать согласие на применение высокоэффективных средств контрацепции и быть способной соблюдать данные требования без перерыва за 28 дней до начала применения исследуемого продукта, в ходе исследуемой терапии (включая перерывы во введении доз) и в течение 28

дней после прекращения приема соединения 1 или дольше, если это требуется для каждого соединения в комбинации и/или согласно местному законодательству.

- Для группы А, принимающей комбинацию, сроки увеличиваются до 30 дней после введения последней дозы венетоклакса и до 3 месяцев после введения последней дозы азацитидина
- Для группы В, принимающей комбинацию, сроки увеличиваются до 6 месяцев после введения последней дозы гилтеритиниба
- 8. Женщины без детородного потенциала (FNCBP) являются любыми женщинами, которые не соответствуют приведенному выше определению FCBP, и должны:
 - а. подтвердить, что они понимают информацию о вредных воздействиях, которые соединение 1 может причинить нерожденному ребенку, и о необходимых мерах предосторожности, ассоциированных с применением соединения 1.
- 9. Субъект мужского пола должен практиковать полное воздержание* (которое должно пересматриваться ежемесячно) или дать согласие на применение презерватива во время полового контакта с беременной женщиной или женщиной с детородным потенциалом во время участия в исследовании, во время перерывов во введении доз и в течение по меньшей мере 90 дней после прекращения приема соединения 1 или дольше, если это требуется для каждого соединения и/или согласно местному законодательству, даже если он перенес успешную вазэктомию.
 - а. Для группы А, принимающей комбинацию, сроки увеличиваются до 90 дней после введения последней дозы венетоклакса и до 6 месяцев после введения последней дозы азацитидина
 - b. Для группы B, принимающей комбинацию, сроки увеличиваются до 6 месяцев после введения последней дозы гилтеритиниба
- * Полное воздержание допустимо, если оно соответствует предпочтительному и обычному образу жизни субъекта. Периодическое воздержание (например, календарный, овуляционный, симптотермальный, постовуляционный способы) и прерванный половой акт не являются приемлемыми способами контрацепции
- **[0340] Критерии исключения.** Наличие любого из следующего приведет к недопущению включения субъекта в исследование:

- 1. Подозрение на наличие или наличие у субъекта острого промиелоцитарного лейкоза на основании морфологии, иммунофенотипа, молекулярного анализа или кариотипа.
- 2. Субъект проходил системную противораковую терапию (включая исследуемую терапию) или лучевую терапию за < 28 дней или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что короче, до начала введения исследуемого средства лечения
 - а. Исключением являются субъекты группы A с резистентным заболеванием после 2 циклов введения венетоклакса/HMA. Эти субъекты могут продолжать принимать стандартную дозу венетоклакса во время периода скрининга без перерыва. Эти субъекты не должны получать HMA в течение 21 дня до их первой дозы в данном испытании.
- 3. Пациенты с предшествующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (HSCT), которые, по мнению исследователя, не полностью восстановились от влияния последней трансплантации (например, побочных эффектов, связанных с трансплантацией)
- 4. Предшествующая аллогенная HSCT со стандартной или пониженной интенсивностью кондиционирования за ≤ 6 месяцев до введения дозы
- 5. Субъект, проходящий системную иммуносупрессивную терапию после HSCT во время скрининга или с клинически значимой реакцией трансплантат против хозяина (GVHD). Применение стероидов для местного введения при постоянной кожной или глазной GVHD разрешено
- 6. Субъект характеризуется устойчивой клинически значимой негематологической токсичностью, возникшей вследствие применения предшествующих средств терапии, которая не восстановилась до < 2 степени
- 7. У субъекта имеется лейкоз центральной нервной системы (CNS) или подозрение на его наличие. Оценка спинномозговой жидкости требуется только в том случае, если в ходе скрининга подозревается поражение CNS лейкозом.
- 8. У субъекта имеются непосредственно угрожающие жизни тяжелые осложнения лейкоза, такие как диссеминированная/неконтролируемая инфекция, неконтролируемое кровотечение, пневмония с гипоксией или шоком и/или диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. Субъект должен быть афебрильным в течение по меньшей мере 72 часов.

- 9. Постоянное лечение хроническими терапевтическими дозами антикоагулянтов (например, варфарина, низкомолекулярного гепарина, ингибиторов фактора Ха).
- 10. В анамнезе сопутствующие вторичные виды рака, требующие активного постоянного системного лечения.
- 11. Известно, что субъект является сероположительным или характеризуется активной инфекцией вирусом иммунодефицита человека (HIV) или активной инфекцией вирусом гепатита В (HBV) или вирусом гепатита С (HCV).
- 12. Известно, что у субъекта имеется дисфагия, синдром короткой кишки, гастропарез или другие состояния, которые ограничивают поглощение или всасывание в желудочно-кишечном тракте лекарственных средств, вводимых перорально
- 13. Нарушения или состояния, нарушающие нормальный гомеостаз кальция или препятствующие приему добавок на основе кальция, в том числе:
 - а. Любое известное состояние, нарушающее всасывание кальция.
 - b. Клинические признаки гипо- или гиперпаратиреоза.
 - с. Терапия бисфосфонатами или деносумабом в течение последних 4 недель до начала приема соединения 1.
 - d. Активные или недавние камни в почках (≤ 1 года до начала приема соединения 1).
 - е. Уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови < 12 нг/мл (30 нмоль/л).
- 14. У субъекта имеется неконтролируемая гипертензия (систолическое кровяное давление [BP] > 180 мм рт. ст. или диастолическое BP > 100 мм рт. ст.) или гипотензия (систолическое BP < 90 мм рт. ст. или диастолическое BP < 60 мм рт. ст.), или BP не было стабильным в течение по меньшей мере 1 месяца до лечения
- 15. Нарушение функции сердца или клинически значимые заболевания сердца, включая любое из следующего:
 - а. Фракция выброса левого желудочка (LVEF) составляет < 45% по данным многопроекционного радиоизотопного (MUGA) сканирования или эхокардиограммы (ECHO).
 - b. Полная блокада левой ножки пучка Гиса или бифасцикулярная блокада.
 - с. Врожденный синдром удлиненного интервала QT.

- d. Устойчивые или клинически значимые желудочковые аритмии.
- е. QTcF \geq 470 мс (группа A) или > 450 мс (группа B) на скрининговой электрокардиограмме (ECG) (среднее значение после трехкратной регистрации, проведенной за \geq 72 часа до дня 1).
- f. Нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда за ≤ 6 месяцев до начала введения исследуемых средств лечения или нестабильная аритмия.
- g. Статус нетрудоспособности вследствие сердечно-сосудистых заболеваний согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, соответствующий классу ≥ 2. Класс 2 определяется как заболевание сердца, при котором пациенты чувствуют себя комфортно в состоянии покоя, но обычная физическая активность приводит к усталости, пальпитациям, одышке или стенокардической боли.
- 16. Субъектом является беременная или кормящая женщина
- 17. Известно, что у субъекта имеется гиперчувствительность к любому из компонентов или любому из вспомогательных веществ (например, гиперчувствительность к манниту для группы В) назначенных исследуемых средств лечения или подозрение на ее наличие
- 18. Известно, что у субъекта имеется аллергия/гиперчувствительность к добавкам на основе кальция, кальцитриола и/или витамина D или любому из их ингредиентов.
- 19. У субъекта имеется какое-либо серьезное медицинское состояние, отклонение в лабораторных показателях или психическое заболевание, которое препятствовало бы участию субъекта в исследовании
- 20. У субъекта имеется любое состояние, включая наличие отклонений в лабораторных показателях, которое подвергает субъекта неприемлемому риску, если он/она будет участвовать в исследовании
- 21. У субъекта имеется любое состояние, которое мешает способности интерпретировать данные, полученные в ходе исследования
- 22. Дополнительные критерии исключения для субъектов на основании запланированных групп, принимающих комбинацию:
 - а. Для группы А, принимающей комбинацию (венетоклакс/азацитидин):
 - Получал сильные или умеренные ингибиторы или индукторы СҮРЗА или ингибиторы Р-gp в течение 7 дней до начала приема первой дозы венетоклакса.

- Субъект употреблял грейпфрут, продукты из грейпфрутов, померанцы (включая мармелад, содержащий померанцы) или карамболу в течение 3 дней до приема первой дозы венетоклакса и до приема последней дозы венетоклакса.
- b. Для группы B, принимающей комбинацию (гилтеритиниб): субъекту требуется лечение с применением P-gp в комбинации и сильного индуктора цитохрома P450 (СҮР)3A.

[0341] Описанные выше варианты осуществления предназначены только для примера, и специалисты в данной области техники узнают или смогут установить, используя не более чем рутинное экспериментирование, многочисленные эквиваленты конкретных соединений, материалов и процедур. Считается, что все такие эквиваленты входят в объем настоящего изобретения и охватываются прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

- 1. Способ лечения, предупреждения, осуществления контроля и/или снижения интенсивности проявления острого миелоидного лейкоза у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида или его стереоизомера или смеси стереоизомеров, фармацевтически приемлемой соли, таутомера, пролекарства на его основе, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа (соединения 1) в комбинации с 1) терапевтически эффективным количеством венетоклакса и терапевтически эффективным количеством азацитидина или 2) терапевтически эффективным количеством ингибитора FLT3.
- 2. Способ по п. 1, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения 1 в комбинации с терапевтически эффективным количеством венетоклакса и терапевтически эффективным количеством азацитидина.
 - 3. Способ по п. 1, где ингибитор FLT3 представляет собой гилтеритиниб.
- 4. Способ по любому из пп. 1-3, где острый миелоидный лейкоз представляет собой рефрактерный или рецидивирующий острый миелоидный лейкоз.
- 5. Способ по любому из пп. 1-4, где терапевтически эффективное количество соединения 1 составляет от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 10 мг.
- 6. Способ по любому из пп. 1-5, где терапевтически эффективное количество соединения 1 составляет приблизительно 0,3 мг, 0,6 мг, 1,2 мг, 1,8 мг, 2 мг, 2,4 мг, 3 мг/сутки, 3,6 мг, 4,5 мг/сутки, 5,4 мг или 8,1 мг.
- 7. Способ по любому из пп. 1-2 и пп. 5-6, где терапевтически эффективное количество венетоклакса составляет приблизительно 400 мг.
- 8. Способ по любому из пп. 1-2 и пп. 5-6, где терапевтически эффективное количество азацитидина составляет приблизительно 75 мг/м².
- 9. Способ по любому из п. 1, п. 3 и пп. 5-6, где терапевтически эффективное количество гилтеритиниба составляет приблизительно 120 мг.
- 10. Способ по любому из пп. 1-9, где способ включает один или несколько циклов лечения.
- 11. Способ по п. 10, где каждый цикл лечения представляет собой 28-дневный цикл.

- 12. Способ по любому из пп. 1-11, где соединение 1 вводят один раз в сутки в дни 1-5 28-дневного цикла лечения.
- 13. Способ по любому из пп. 1-11, где соединение 1 вводят один раз в сутки в дни 4-8 28-дневного цикла лечения.
- 14. Способ по п. 12 или п. 13, где цикл лечения повторяют по меньшей мере один раз.
 - 15. Способ по п. 14, где цикл лечения повторяют 2-6 раз.
- 16. Способ по п. 1 или п. 2, где способ включает введение субъекту соединения 1, венетоклакса и азацитидина в течение двух или более 28-дневных циклов следующим образом:

цикл 1 предусматривает введение 1,2 мг соединения 1 один раз в сутки в дни 4-8,75 мг/м² азацитидина в дни 1-7,100 мг венетоклакса в день 1,200 мг венетоклакса в день 2 и 400 мг венетоклакса в дни 3-28, и

последующие циклы предусматривают введение 1,2 мг соединения 1 один раз в сутки в дни 1-5, 75 мг/м 2 азацитидина в дни 1-7 и 400 мг венетоклакса один раз в сутки в дни 3-28.

17. Способ по п. 1 или п. 2, где способ включает введение субъекту соединения 1, венетоклакса и азацитидина в течение двух или более 28-дневных циклов следующим образом:

цикл 1 предусматривает введение 2 мг соединения 1 один раз в сутки в дни 4-8, 75 мг/м^2 азацитидина в дни 1-7, 100 мг венетоклакса в день 1, 200 мг венетоклакса в день 2 и 400 мг венетоклакса в дни 3-28, и

последующие циклы предусматривают введение 2 мг соединения 1 один раз в сутки в дни 1-5, 75 мг/м 2 азацитидина в дни 1-7 и 400 мг венетоклакса один раз в сутки в дни 3-28.

18. Способ по п. 1 или п. 2, где способ включает введение субъекту соединения 1, венетоклакса и азацитидина в течение двух или более 28-дневных циклов следующим образом:

цикл 1 предусматривает введение 3 мг соединения 1 один раз в сутки в дни 4-8, 75 мг/м^2 азацитидина в дни 1-7, 100 мг венетоклакса в день 1, 200 мг венетоклакса в день 2 и 400 мг венетоклакса в дни 3-28, и

последующие циклы предусматривают введение 3 мг соединения 1 один раз в сутки в дни 1-5, 75 мг/м^2 азацитидина в дни 1-7 и 400 мг венетоклакса один раз в сутки в дни 3-28.

- 19. Способ по п. 1 или п. 3, где способ включает введение субъекту соединения 1 и гилтеритиниба в течение одного или нескольких 28-дневных циклов, при этом каждый цикл предусматривает введение 1,2 мг соединения 1 один раз в сутки в дни 1-5 и 120 мг гилтеритиниба в дни 1-28.
- 20. Способ по п. 1 или п. 3, где способ включает введение субъекту соединения 1 и гилтеритиниба в течение одного или нескольких 28-дневных циклов, при этом каждый цикл предусматривает введение 2 мг соединения 1 один раз в сутки в дни 1-5 и 120 мг гилтеритиниба в дни 1-28.
- 21. Способ по п. 1 или п. 3, где способ включает введение субъекту соединения 1 и гилтеритиниба в течение одного или нескольких 28-дневных циклов, при этом каждый цикл предусматривает введение 3 мг соединения 1 один раз в сутки в дни 1-5 и 120 мг гилтеритиниба в дни 1-28.
- 22. Способ по любому из пп. 1-21, где способ включает введение одной или нескольких добавок на основе кальция, кальцитриола или витамина D.
- 23. Способ по любому из пп. 1-22, где способ включает введение одной или нескольких добавок на основе кальция, кальцитриола или витамина D до введения соединения 1.
- 24. Способ по любому из пп. 1-23, где способ включает введение одной или нескольких добавок на основе кальция, кальцитриола или витамина D за по меньшей мере 3 дня до введения соединения 1 в день 1 цикла.
- 25. Способ по любому из пп. 22-23, где у пациента нет нарушения, нарушающего нормальный гомеостаз кальция или препятствующего приему добавки на основе кальция.
- 26. Способ по любому из пп. 1-25, дополнительно включающий введение терапевтически эффективного количества дополнительного активного средства или средства поддерживающей терапии.
- 27. Способ по п. 26, где дополнительное активное средство выбрано из группы, состоящей из гемопоэтического фактора роста, цитокина, противоракового средства, антибиотика, ингибитора сох-2, иммуномодулирующего средства, иммуносупрессивного средства, кортикостероида или его фармакологически активного

мутантного варианта или производного и терапевтического антитела, которое специфически связывается с раковым антигеном.

- 28. Способ по любому из пп. 1-27, дополнительно включающий введение второго дополнительного активного средства, выбранного из группы, состоящей из агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1, блокатора интерлейкина-1β и сосудосуживающего средства.
- 29. Соединение для применения в способе лечения, предупреждения, осуществления контроля и/или снижения интенсивности проявления острого миелоидного лейкоза у пациента, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида или его стереоизомера или смеси стереоизомеров, фармацевтически приемлемой соли, таутомера, пролекарства на его основе, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа (соединения 1) в комбинации с 1) терапевтически эффективным количеством венетоклакса и терапевтически эффективным количеством азацитидина или 2) терапевтически эффективным количеством ингибитора FLT3.
- 30. Соединение для применения в способе по п. 29, где способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения 1 в комбинации с терапевтически эффективным количеством венетоклакса и терапевтически эффективным количеством азацитидина.
- 31. Соединение для применения в способе по п. 29, где ингибитор FLT3 представляет собой гилтеритиниб.
- 32. Соединение для применения в способе по любому из пп. 29-31, где острый миелоидный лейкоз представляет собой рефрактерный или рецидивирующий острый миелоидный лейкоз.
- 33. Соединение для применения в способе по любому из пп. 29-32, где терапевтически эффективное количество соединения 1 составляет от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 10 мг.
- 34. Соединение для применения в способе по любому из пп. 29-33, где терапевтически эффективное количество соединения 1 составляет приблизительно 0,3 мг, 0,6 мг, 1,2 мг, 1,8 мг, 2 мг, 2,4 мг, 3 мг/сутки, 3,6 мг, 4,5 мг/сутки, 5,4 мг или 8,1 мг.

- 35. Соединение для применения в способе по любому из пп. 29-30 и пп. 32-34, где терапевтически эффективное количество венетоклакса составляет приблизительно 400 мг.
- 36. Соединение для применения в способе по любому из пп. 29-30 и пп. 32-34, где терапевтически эффективное количество азацитидина составляет приблизительно 75 мг/м².
- 37. Соединение для применения в способе по любому из пп. 29, 31 и пп. 32-34, где терапевтически эффективное количество гилтеритиниба составляет приблизительно 120 мг.
- 38. Соединение для применения в способе по любому из пп. 29-37, где способ включает один или несколько циклов лечения.
- 39. Соединение для применения в способе по п. 38, где каждый цикл лечения представляет собой 28-дневный цикл.
- 40. Соединение для применения в способе по любому из пп. 29-39, где соединение 1 вводится один раз в сутки в дни 1-5 28-дневного цикла лечения.
- 41. Соединение для применения в способе по любому из пп. 29-40, где соединение 1 вводится один раз в сутки в дни 4-8 28-дневного цикла лечения.
- 42. Соединение для применения в способе по п. 40 или п. 41, где цикл лечения повторяется по меньшей мере один раз.
- 43. Соединение для применения в способе по п. 42, где цикл лечения повторяется 2-6 раз.
- 44. Соединение для применения в способе по п. 29 или п. 30, где способ включает введение субъекту соединения 1, венетоклакса и азацитидина в течение двух или более 28-дневных циклов следующим образом:

цикл 1 предусматривает введение 1,2 мг соединения 1 один раз в сутки в дни 4-8, 75 мг/м² азацитидина в дни 1-7, 100 мг венетоклакса в день 1,200 мг венетоклакса в день 2 и 400 мг венетоклакса в дни 3-28, и

последующие циклы предусматривают введение 1,2 мг соединения 1 один раз в сутки в дни 1-5, 75 мг/м 2 азацитидина в дни 1-7 и 400 мг венетоклакса один раз в сутки в дни 3-28.

45. Соединение для применения в способе по п. 29 или п. 30, где способ включает введение субъекту соединения 1, венетоклакса и азацитидина в течение двух или более 28-дневных циклов следующим образом:

цикл 1 предусматривает введение 2 мг соединения 1 один раз в сутки в дни 4-8, 75 мг/m^2 азацитидина в дни 1-7, 100 мг венетоклакса в день 1, 200 мг венетоклакса в день 2 и 400 мг венетоклакса в дни 3-28, и

последующие циклы предусматривают введение 2 мг соединения 1 один раз в сутки в дни 1-5, 75 мг/м 2 азацитидина в дни 1-7 и 400 мг венетоклакса один раз в сутки в дни 3-28.

46. Соединение для применения в способе по п. 29 или п. 30, где способ включает введение субъекту соединения 1, венетоклакса и азацитидина в течение двух или более 28-дневных циклов следующим образом:

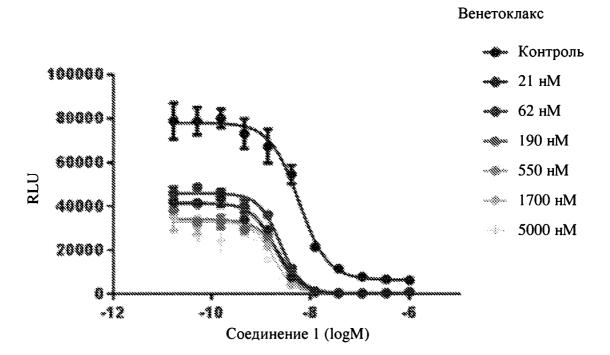
цикл 1 предусматривает введение 3 мг соединения 1 один раз в сутки в дни 4-8, 75 мг/м^2 азацитидина в дни 1-7, 100 мг венетоклакса в день 1, 200 мг венетоклакса в день 2 и 400 мг венетоклакса в дни 3-28, и

последующие циклы предусматривают введение 3 мг соединения 1 один раз в сутки в дни 1-5, 75 мг/м 2 азацитидина в дни 1-7 и 400 мг венетоклакса один раз в сутки в дни 3-28.

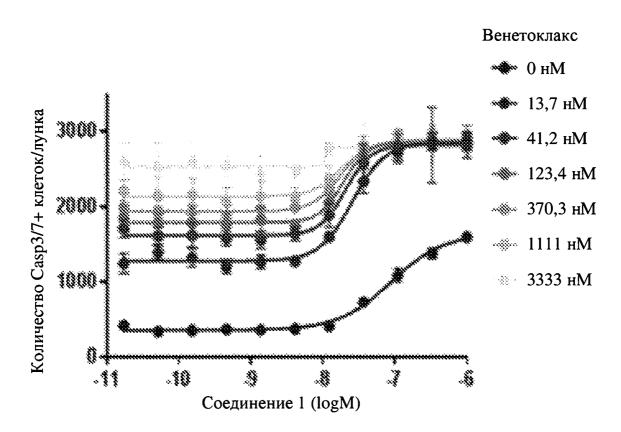
- 47. Соединение для применения в способе по п. 29 или п. 31, где способ включает введение субъекту соединения 1 и гилтеритиниба в течение одного или нескольких 28-дневных циклов, при этом каждый цикл предусматривает введение 1,2 мг соединения 1 один раз в сутки в дни 1-5 и 120 мг гилтеритиниба в дни 1-28.
- 48. Соединение для применения в способе по п. 29 или п. 31, где способ включает введение субъекту соединения 1 и гилтеритиниба в течение одного или нескольких 28-дневных циклов, при этом каждый цикл предусматривает введение 2 мг соединения 1 один раз в сутки в дни 1-5 и 120 мг гилтеритиниба в дни 1-28.
- 49. Соединение для применения в способе по п. 29 или п. 31, где способ включает введение субъекту соединения 1 и гилтеритиниба в течение одного или нескольких 28-дневных циклов, при этом каждый цикл предусматривает введение 3 мг соединения 1 один раз в сутки в дни 1-5 и 120 мг гилтеритиниба в дни 1-28.
- 50. Соединение для применения в способе по любому из пп. 29-49, где способ включает введение одной или нескольких добавок на основе кальция, кальцитриола или витамина D.
- 51. Соединение для применения в способе по любому из пп. 29-49, где способ включает введение одной или нескольких добавок на основе кальция, кальцитриола или витамина D до введения соединения 1.

- 52. Соединение для применения в способе по любому из пп. 29-49, где способ включает введение одной или нескольких добавок на основе кальция, кальцитриола или витамина D за по меньшей мере 3 дня до введения соединения 1 в день 1 цикла.
- 53. Соединение для применения в способе по любому из пп. 50-52, где у пациента нет нарушения, нарушающего нормальный гомеостаз кальция или препятствующего приему добавки на основе кальция.
- 54. Соединение для применения в способе по любому из пп. 1-53, где способ дополнительно включает введение терапевтически эффективного количества другого дополнительного активного средства или средства поддерживающей терапии.
- 55. Соединение для применения в способе по п. 54, где другое дополнительное активное средство выбрано из гемопоэтического фактора роста, цитокина, противоракового средства, антибиотика, ингибитора сох-2, иммуномодулирующего средства, иммуносупрессивного средства, кортикостероида или его фармакологически активного мутантного варианта или производного и терапевтического антитела, которое специфически связывается с раковым антигеном.
- 56. Соединение для применения в способе по любому из пп. 1-55, где способ включает введение второго дополнительного активного средства, выбранного из группы, состоящей из агониста глюкокортикоидного рецептора, антагониста рецептора интерлейкина-1, блокатора интерлейкина-1β и сосудосуживающего средства.

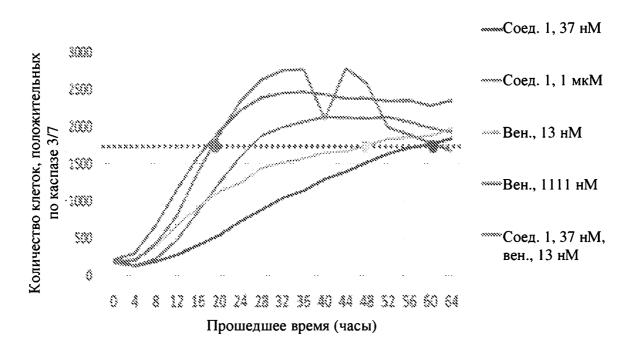
Фиг. 1



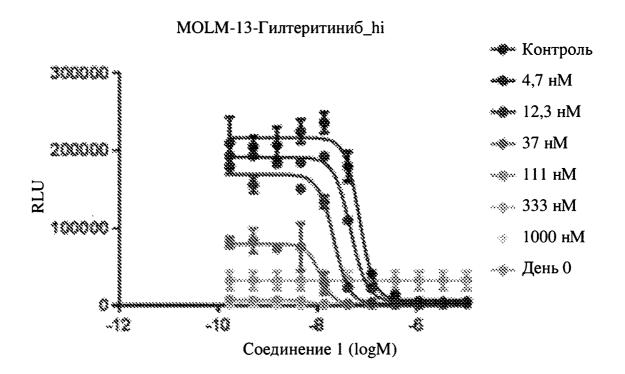
Фиг. 2



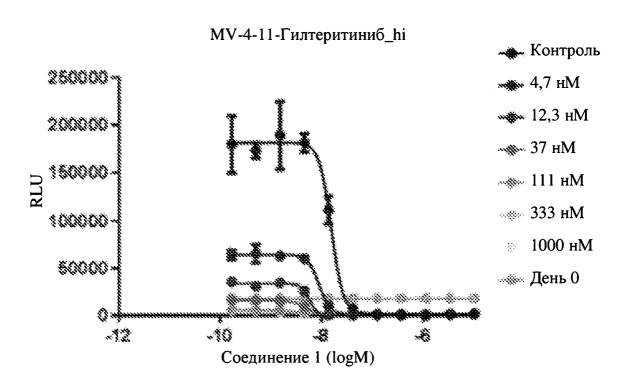
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

