

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391786 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.09

(51) Int. Cl. A61K 31/192 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.12.17

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АХОНДРОПЛАЗИИ

(31) 63/127,576

(32) 2020.12.18

(33) US

(86) PCT/US2021/064033

(87) WO 2022/133212 2022.06.23

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

(72) Изобретатель:

Паникуччи Риккардо, Арэнджио
Сьюзан, Дамбковски Карл, Хендерсон
Майкл, Рогофф Даниэла, Монтэйт
Майкл, Чжан Лихуа (US)

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

(57) В настоящем документе представлены способы лечения скелетной дисплазии, такой как гипохондроплазия или ахондроплазия, у педиатрического пациента путем введения пациенту инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли. Также предусмотрены мини-таблетки, содержащие монофосфат инфигратиниба и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество для применения в лечении скелетной дисплазии, такой как гипохондроплазия или ахондроплазия, у педиатрических пациентов.

A1

202391786

202391786

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420 - 578537ЕА/061

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АХОНДРОПАЗИИ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на патент США №63/127576, поданной 18 декабря 2020 г., раскрытие которой включено в настоящий документ посредством ссылки полностью для всех целей.

Уровень техники

[0002] Скелетные дисплазии могут оказывать влияние на развитие костей, рост хрящей и неврологическую функцию. Некоторые скелетные дисплазии, включая ахондроплазию (АСН) и гипохондроплазию (НСН), являются формами карликовости. Ахондроплазия (АСН) является наиболее распространенной несмертельной формой скелетной дисплазии, поражающей от 1 из 15000 до 1 из 30 000 индивидуумов (Horton WA, Hall JG, Hecht JT., Achondroplasia. Lancet, 2007, 370, 162-72; Waller DK, Correa A, Vo TM, Wang Y, Hobbs C, Langlois PH, et al., US. Am. J. Med. Genet. A., 2008, 146A(18), 2385-2389). Люди с АСН имеют низкий рост, вырастают в среднем приблизительно до 4 футов (~ 125 см) в высоту и склонны к серьезным сопутствующим заболеваниям, включая апноэ во сне, хронический средний отит с кондуктивной тугоухостью, стеноз позвоночника, ожирение и, в некоторых случаях, сужение большого затылочного отверстия, что может потребовать срочного хирургического вмешательства. НСН аналогичен АСН и характеризуется менее выраженными физикальными признаками; однако на пациентов с НСН также могут оказать влияние более серьезные неврологические проблемы, включая умственную отсталость от легкой до умеренной степени тяжести или затруднения с обучением.

[0003] АСН характеризуется дефектной эндохондральной оссификацией в результате мутаций приобретения функции в гене рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) 3. Эти мутации, 99% из которых представляют собой мутации G380R (Bellus GA, Hefferon TW,

Ortiz de Luna RI, Hecht JT, Horton WA, Machado M, et al., Am. J. Hu. Genet., 56, 368-373, 1995), заставляют рецептор находиться в постоянно активном состоянии, нарушая пролиферацию и дифференцировку хондроцитов в зоне роста и тем самым подавляя линейный рост костей (Unger S, Bonafé L, Gouze D., Curr. Osteoporos. Rep., 2017, 15, 53-60). Ключевым фенотипом АСН является непропорционально низкий рост с ризомелией (укороченные проксимальные отделы конечностей).

[0004] Приблизительно 80% случаев являются результатом впервые обнаруженных мутаций (Ornitz DM, Legeai-Mallet L., Dev. Dyn., 2017, 246, 291-309). Диагноз обычно ставится при рождении, хотя его можно допустить на основании УЗИ на поздних сроках беременности.

[0005] В Северной Америке, Европе или Австралии отсутствуют одобренные методы лечения АСН или НСН, а также отсутствует общепризнанный консенсус в отношении лечения (Unger). Современные способы лечения представляют собой нецелевые неэффективные или болезненные вмешательства, направленные на профилактику или лечение осложнений АСН (Справочный документ FDA. Joint meeting of the Pediatric Advisory Committee and Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee. 11 мая 2018 г. Доступно по адресу: [https:// www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/](https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/); Unger).

[0006] После лечения рекомбинантным гормоном роста человека (r-hGH) не было выявлено явных эффектов роста. Было отмечено увеличение скорости роста (увеличение роста от -5,0 до -4,0 стандартных отклонений за 5 лет), однако не было установлено явных преимуществ длительного лечения (Miccoli M, Bertelloni S, Massart F., Horm. Res. Paediatr., 2016, 86, 27-34); как правило, это не рекомендуемый вариант лечения АСН (Horton; FDA).

[0007] Процедуры по удлинению конечности могут увеличить рост на 15-30 см (увеличение длины костного сегмента приблизительно на 20%), однако указанные процедуры болезненны, часто требуются повторные процедуры, а также имеют высокий уровень осложнений (Horton). Кроме того, эти процедуры могут нарушить скорость роста

зоны роста, а косметический эффект длинных ног и коротких рук может не подходить для некоторых пациентов (FDA). Клиницисты, рассматривающие возможность удлинения конечностей, обычно требуют психологической оценки и требуют, чтобы дети были достаточно взрослыми, чтобы дать согласие на процедуру (Wright MJ, Irving MD., Arch. Dis. Child., 2012, 97(2), 129-134).

[0008] Таким образом, остается неудовлетворенная потребность в разработке новых способов терапии для лечения детей со скелетными дисплазиями, такими как ахондроплазия и гипохондроплазия.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

[0009] В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения скелетной дисплазии с применением ингибитора FGFR, а именно инфигратиниба.

[0010] Согласно одному аспекту в настоящем документе предусмотрены способы лечения скелетной дисплазии, такой как гипохондроплазия или ахондроплазия, у нуждающегося в таком лечении педиатрического пациента, способ обычно включает пероральное ежедневное введение педиатрическому пациенту от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,51 мг/кг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

[0011] Согласно некоторым вариантам осуществления способ включает введение педиатрическому пациенту от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,3 мг/кг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления способ включает введение педиатрическому пациенту от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,15 мг/кг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления способ включает введение педиатрическому пациенту от приблизительно 0,015 мг/кг до приблизительно 0,13 мг/кг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления способ включает введение педиатрическому пациенту приблизительно 0,016 мг/кг, приблизительно 0,032 мг/кг, приблизительно 0,064 мг/кг,

приблизительно 0,128 мг/кг, приблизительно 0,256 мг/кг или приблизительно 0,51 мг/кг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

[0012] Согласно другому аспекту в настоящем документе предусмотрены способы лечения пациента педиатрического возраста, страдающего скелетной дисплазией, такой как гипохондроплазия или ахондроплазия, причем способ, обычно включает ежесуточное пероральное введение пациенту от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 8 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

[0013] Согласно некоторым вариантам осуществления способ включает введение педиатрическому пациенту от приблизительно 1 мг до приблизительно 7 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

[0014] Согласно некоторым вариантам осуществления у педиатрического пациента имеется мутация FGFR3. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация FGFR3 представляет собой мутацию G380R.

[0015] Согласно некоторым вариантам осуществления инфигратиниб или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде мини-таблеток, каждая из которых содержит приблизительно 0,1 мг или приблизительно 1 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

[0016] Согласно некоторым вариантам осуществления инфигратиниб присутствует в минитаблетках в виде монофосфата инфигратиниба. Согласно некоторым вариантам осуществления монофосфат инфигратиниба присутствует в безводной кристаллической форме. Согласно некоторым вариантам осуществления безводная кристаллическая форма монофосфата инфигратиниба характеризуется пиком рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) (2 тета) при $15,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

[0017] Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически

приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается повышенная скорость роста по сравнению с исходным уровнем. Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается увеличение абсолютной скорости роста.

[0018] Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается увеличение, по сравнению с исходным уровнем, антропометрических показателей, выбранных из группы, состоящей из роста в положении стоя, роста в положении сидя, длины верхней и нижней части руки, длины бедра, высоты колена, размаха рук и их сочетания. Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается абсолютное увеличение антропометрических показателей, выбранных из группы, состоящей из роста в положении стоя, роста в положении сидя, длины верхней и нижней части руки, длины бедра, высоты колена, размаха рук, а также их сочетания.

[0019] Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается снижение массы тела по сравнению с исходным уровнем. Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается абсолютное снижение массы тела.

[0020] Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается пропорциональное увеличение окружности головы по сравнению с исходным уровнем. Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически

приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается абсолютное пропорциональное увеличение окружности головы.

[0021] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается нормализация коэффициента пропорциональности тела по сравнению с исходным уровнем. Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается абсолютная нормализация коэффициента пропорциональности тела. Согласно некоторым вариантам осуществления коэффициент пропорциональности тела выбран из группы, состоящей из отношения сегментов верхней части к нижней части тела, отношения плеча к предплечью, отношения длины бедра к голени, отношения размаха рук к росту в положении стоя, отношения окружности головы к росту в положении стоя и их сочетаний.

[0022] Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается увеличение, по сравнению с исходным уровнем, биомаркера костного метаболизма, выбранного из группы, состоящей из фрагмента деградации коллагена типа X, маркера коллагена X и их сочетания.

[0023] Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается увеличение подвижности по сравнению с исходным уровнем.

[0024] Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается снижение количества эпизодов отита среднего уха по сравнению с исходным уровнем.

[0025] Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически

приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается снижение количества эпизодов и/или тяжести апноэ во сне по сравнению с исходным уровнем.

[0026] Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается повышение качества жизни, причем качество жизни оценивается с использованием опросника оценки качества жизни детей (Pediatric Quality of Life Inventory).

[0027] Согласно некоторым вариантам осуществления возраст педиатрического пациента не превышает 12 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления возраст педиатрического пациента составляет от 3 до 11 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления возраст педиатрического пациента меньше 8 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления возраст педиатрического пациента составляет 8 лет или больше.

[0028] Согласно другому аспекту в настоящем документе предусмотрены минитаблетки для пероральной доставки приблизительно 1 мг инфигратиниба, причем минитаблетки обычно содержат монофосфат инфигратиниба в количестве, достаточном для доставки приблизительно 1 мг инфигратиниба, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0029] Согласно другому аспекту в настоящем документе предусмотрены минитаблетки для пероральной доставки приблизительно 0,1 мг инфигратиниба, причем минитаблетки обычно содержат монофосфат инфигратиниба в количестве, достаточном для доставки приблизительно 0,1 мг инфигратиниба, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0030] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество выбрано из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы, поливинилпирролидона, сшитого поливинилпирролидона, стеарата магния, кроскармеллозы натрия и их сочетаний.

[0031] Согласно другому аспекту в настоящем документе предусмотрены минитаблетки для пероральной доставки, содержащие: от приблизительно 1% масс./масс. до приблизительно 20% масс./масс. монофосфата инфигратиниба; и от приблизительно 30% масс./масс. до приблизительно 95% масс./масс. наполнителя.

[0032] Согласно некоторым вариантам осуществления наполнитель выбран из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, лактозы, маннита и их сочетаний. Согласно некоторым вариантам осуществления наполнитель содержит микрокристаллическую целлюлозу и маннит.

[0033] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит от приблизительно 5% масс./масс. до приблизительно 10% масс./масс. связывающего вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления связывающее вещество выбрано из группы, состоящей из сахара, желатина, натуральной камеди, сорбита, мальтодекстрина, альгината, производного альгината, поливинилпирролидона, целлюлозы, производного целлюлозы и их сочетаний.

[0034] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит от приблизительно 5% масс./масс. до приблизительно 10% масс./масс. разрыхлителя. Согласно некоторым вариантам осуществления разрыхлитель выбран из группы, состоящей из крахмала, производного крахмала, глины, сшитой целлюлозы, сшитого производного целлюлозы, сшитого поливинилпирролидона и их сочетаний.

[0035] Согласно другому аспекту в настоящем документе предусмотрены минитаблетки для перорального введения, содержащие: от приблизительно 1% масс./масс. до приблизительно 20% масс./масс. монофосфата инфигратиниба; от приблизительно 30% масс./масс. до приблизительно 60% масс./масс. маннита; и от приблизительно 30% масс./масс. до приблизительно 45% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы.

[00365] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка содержит от приблизительно 10% масс./масс. до приблизительно 20% масс./масс. монофосфата инфигратиниба. Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка содержит от приблизительно 1% масс./масс. до приблизительно 5% масс./масс. монофосфата инфигратиниба.

[0037] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка содержит от приблизительно 30% масс./масс. до приблизительно 45% масс./масс. маннита. Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка содержит от приблизительно 45% до приблизительно 60% масс./масс. маннита. Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка содержит от приблизительно 35% масс./масс. до приблизительно 40% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы.

[0038] Согласно другому аспекту в настоящем документе предусмотрены минитаблетки для пероральной доставки, причем минитаблетки содержат: от приблизительно 10% масс./масс. до приблизительно 20% масс./масс. инфигратиниба монофосфата; от приблизительно 30% масс./масс. до приблизительно 45% масс./масс. маннита; и от приблизительно 30% масс./масс. до приблизительно 40% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы.

[0039] Согласно другому аспекту в настоящем документе предусмотрены минитаблетки для пероральной доставки, содержащие: от приблизительно 1% масс./масс. до приблизительно 5% масс./масс. монофосфата инфигратиниба; от приблизительно 45 до приблизительно 60% масс./масс. маннита; и от приблизительно 30% масс./масс. до приблизительно 40% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы.

[0040] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит от приблизительно 5% масс./масс. до приблизительно 10% масс./масс. поливинилпирролидона. Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит от приблизительно 5% масс./масс. до приблизительно 10% масс./масс. сшитого поливинилпирролидона. Согласно некоторым вариантам осуществления

содержит от приблизительно 2% масс./масс. до приблизительно 6% масс./масс. кроскармеллозы натрия.

[0041] Согласно другому аспекту в настоящем документе предусмотрены минитаблетки для перорального введения, причем минитаблетки содержат: приблизительно 1,2 мг монофосфата инфигратиниба; от приблизительно 3 мг до приблизительно 4 мг маннита; и от приблизительно 2 мг до приблизительно 4,4 мг микрокристаллической целлюлозы.

[0042] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит от приблизительно 0,6 мг до приблизительно 0,8 мг поливинилпирролидона. Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 0,7 мг сшитого поливинилпирролидона.

[0043] Согласно другому аспекту в настоящем документе предусмотрены минитаблетки для перорального введения, содержащие: приблизительно 0,12 мг монофосфата инфигратиниба; от приблизительно 3 мг до приблизительно 4 мг маннита; и от приблизительно 2 мг до приблизительно 3 мг микрокристаллической целлюлозы.

[0044] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит от приблизительно 0,4 мг до приблизительно 0,6 мг поливинилпирролидона. Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 0,5 мг сшитого поливинилпирролидона. Согласно некоторым вариантам осуществления содержит от приблизительно 0,2 мг до приблизительно 0,4 мг кроскармеллозы натрия.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

[0045] Как в целом описано в настоящем документе, настоящее изобретение предусматривает способы лечения скелетной дисплазии, например гипохондроплазии или ахондроплазии, у нуждающегося в таком лечении педиатрического пациента. Способы обычно включают

введение эффективного количества инфигратиниба (например, от 0,01 миллиграмма на килограмм (мг/кг) до приблизительно 0,51 мг/кг) педиатрическому пациенту. Кроме того, предусмотрена минитаблетка для доставки эффективного количества инфигратиниба педиатрическому пациенту, например, в случае, когда минитаблетка содержит монофосфат инфигратиниба и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ (например, наполнитель, связывающее вещество, разрыхлитель, смазывающее вещество).

Определения

[0046] Для облегчения понимания настоящего изобретения ряд терминов и фраз определен ниже.

[0047] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют значение, аналогичное тому, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Аббревиатуры, используемые в настоящем документе, имеют свои обычные значения в области химии и биологии. Химические структуры и формулы, изложенные в настоящем документе, построены в соответствии со стандартными правилами химической валентности, известными в области химии.

[0048] По всему описанию в случае, если композиции и наборы описываются как имеющие, включающие или содержащие определенные компоненты, или в случае, если процессы и способы описываются как включающие или включающие определенные стадии, предполагается, что, кроме того, существуют композиции и наборы по настоящему изобретению, которые по существу состоят или состоят из перечисленных компонентов, и что существуют процессы и способы в соответствии с настоящим изобретением, которые по существу состоят или состоят из указанных стадий обработки.

[0049] В заявке, там, где говорится, что элемент или компонент включен и/или выбран из списка перечисленных элементов или компонентов, следует понимать, что элемент или компонент может быть любым из перечисленных элементов или компонентов, или элемент

или компонент могут быть выбраны из группы, состоящей из двух или более перечисленных элементов или компонентов.

[0050] Кроме того, следует учесть, что элементы и/или признаки композиции или способа, описанные в настоящем документе, могут комбинироваться различными способами без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения в явном или не явном виде в настоящем документе. Например, в случае, если делается ссылка на конкретное соединение, это соединение можно использовать согласно некоторым вариантам осуществления композиций по настоящему изобретению и/или в способах по настоящему изобретению, если из контекста не следует иное. Другими словами, в настоящей заявке варианты осуществления описаны и изображены таким образом, чтобы можно было написать и проиллюстрировать заявку, выраженную ясно и в сжатом виде, однако предполагается и будет ясно, что варианты осуществления могут быть по-разному скомбинированы или разделены без отрыва от настоящих идей и изобретения(й). Например, предполагается, что все признаки, описанные и проиллюстрированные в настоящем документе, могут применяться ко всем аспектам изобретения(й), описанным и проиллюстрированным в настоящем документе.

[0051] Формы единственного числа используются в настоящем изобретении для обозначения одного или более одного (т.е., по меньшей мере, одного) грамматического объекта в единственном числе, только если контекст не является соответствующим. Например, "элемент" означает один элемент или более одного элемента.

[0052] Термин "и/или" используется в настоящем изобретении для обозначения либо "и", либо "или", если не указано иное.

[0053] Следует понимать, что выражение "по меньшей мере, один из" включает индивидуально каждый из перечисленных объектов после выражения и различные сочетания двух или более перечисленных объектов, если иное не следует из контекста, и применения. Выражение "и/или" в связи с тремя или более перечисляемыми объектами следует понимать как имеющее аналогичное значение, если иное не следует из контекста.

[0054] Применение термина "включать", "включает", "включая", "иметь", "имеет", "имеющий", "содержать", "содержит" или "содержащий", включая их грамматические эквиваленты, следует понимать в целом как допускающий изменения и не ограничивающий, например, не исключающий дополнительные неуказанные элементы или стадии, если иное специально не указано или не понимается из контекста.

[0055] Если термин "приблизительно" применяется перед количественным значением, настоящее изобретение также включает само конкретное количественное значение, если специально не указано иное. Используемый в настоящем документе термин "приблизительно" относится к отклонению $\pm 10\%$ от номинального значения, если не указано иное или не следует из контекста.

[0056] В различных местах настоящего описания переменные или параметры описаны в группах или в диапазонах. В частности, предполагается, что описание включает любую отдельную подкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, целое число в диапазоне от 0 до 40 специально предназначено для индивидуального описания 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 и 40, и целое число в диапазоне от 1 до 20 специально предназначено для индивидуального описания 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20.

[0057] Применение любых примеров или вводного слова перед примером в настоящем документе, например, "такой как" или "включая", предназначено только для лучшей иллюстрации настоящего изобретения и не устанавливает ограничение объема изобретения, за исключением случаев, когда это требуется. Никакая формулировка в описании не должна истолковываться как указывающая на какой-либо не заявленный элемент как существенный для практического применения настоящего изобретения.

[0058] В общем случае, композиции с указанием процентного содержания являются массовыми, если не указано иное. Кроме того,

если переменная не сопровождается определением, то имеет значение предыдущее определение переменной.

[0059] Применяемый в настоящем документе термин "фармацевтическая композиция" или "фармацевтический состав" относится к сочетанию активного вещества со вспомогательным веществом, инертным или активным, что делает композицию или состав особенно подходящим для диагностического или терапевтического применения *in vivo* или *ex vivo*.

[0060] "Фармацевтически приемлемый" означает одобренный или подлежащий одобрению регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или соответствующим агентством в странах, помимо Соединенных Штатов, или который указан в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у животного, более конкретно, у человека.

[0061] Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к любой соли кислой или основной группы, которая может присутствовать в соединении по настоящему изобретению (например, инфигратиниб), и указанная соль совместима с фармацевтическим введением.

[0062] Как известно специалистам в данной области техники, "соли" соединений могут быть получены из неорганических или органических кислот и оснований. Примеры кислот включают, но ими не ограничиваются, соляную, бромистоводородную, серную, азотную, хлорную, фумаровую, малеиновую, фосфорную, гликолевую, молочную, салициловую, янтарную, толуол-*p*-сульфоновую, винную, уксусную, лимонную, метансульфоновую, этансульфоновую, муравьиную, бензойную, малоновую, нафталин-2-сульфоновую и бензолсульфоновую кислоты. Другие кислоты, такие как щавелевая, хотя сами по себе не являются фармацевтически приемлемыми, могут применяться для получения солей, применяемых в качестве промежуточных продуктов при получении описанных в настоящем документе соединений и их фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты.

[0063] Примеры оснований включают, но ими не ограничиваются, гидроксиды щелочных металлов (например, натрия и калия), гидроксиды щелочноземельных металлов (например, магния и кальция), аммиак и соединения формулы NW_4^+ , где W представляет собой C_{1-4} -алкил и т.п.

[0064] Примеры солей включают, но ими не ограничиваются, ацетат, адипат, альгинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, fumarat, флукогептаноат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, тиоцианат, тозилат, ундеканоат и т.п. Другие примеры солей включают анионы соединений по настоящему изобретению, связанные с подходящим катионом, таким как Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , NH_4^+ и NW_4^+ (где W может представлять собой C_{1-4} алкильную группу) и т.п.

[0065] Для терапевтического применения соли соединения по настоящему изобретению являются фармацевтически приемлемыми. Однако соли кислот и оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также могут найти применение, например, при получении или очистке фармацевтически приемлемого соединения.

[0066] Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" относится к веществу, которое способствует введению активного вещества субъекту и/или его абсорбции у субъекта, и может быть включено в композиции по настоящему изобретению, не вызывая значительного неблагоприятного токсикологического воздействия на пациента. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают воду, NaCl, физиологические растворы, такие как забуференный фосфатом физиологический раствор, эмульсии (например, такие как эмульсии типа "масло в воде" или

“вода в масле”), лактат Рингера, стандартный раствор сахарозы, стандартный раствор глюкозы, связующие вещества, наполнители, разрыхлители, смазывающие вещества, покрытия, подсластители, ароматизаторы, растворы солей (например, раствор Рингера), спирты, масла, желатины, углеводы, такие как лактоза, амилоза или крахмал, сложные эфиры жирных кислот, гидроксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидин и красители и тому подобное. Такие препараты можно стерилизовать и, при желании, смешивать со вспомогательными веществами, такими как смазывающие вещества, консерванты, стабилизаторы, смачивающие вещества, эмульгаторы, соли для воздействия на осмотическое давление, буферы, красители и/или ароматические вещества и т.п., которые не взаимодействуют вредным образом с соединениями изобретения. Примеры вспомогательных веществ см. в Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA (1975).

[0067] Термин “AUC” относится к площади под кривой время/концентрация в плазме после введения фармацевтической композиции. $AUC_{0-\text{бесконечность}}$ обозначает площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени, от времени 0 до бесконечности; AUC_{0-t} обозначает площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени, от времени 0 до времени t . Следует учесть, что значения AUC могут быть определены известными в данной области способами.

[0068] “Субъект”, которому предполагается введение, включает, но ими не ограничивается, человека (т.е. мужчину или женщину любой возрастной группы, например, педиатрического субъекта (например, младенца, ребенка, подростка) или взрослого субъекта (например, молодой совершеннолетний, взрослый среднего возраста или пожилой взрослый)) и/или животное, отличное от человека, например, млекопитающее, такое как приматы (например, яванские макаки, макаки-резусы), крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, грызуны, кошки и/или собаки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является человек. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является животное, отличное от

человека. Термины "субъект" и "пациент" используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

[0069] Термин " $C_{\max}$ " относится к максимальной концентрации терапевтического средства (например, инфигратиниба) в крови (например, плазме) после введения фармацевтической композиции.

[0070] Термин " $t_{\max}$ " относится ко времени в часах, когда достигается $C_{\max}$ после введения фармацевтической композиции, содержащей терапевтическое средство (например, инфигратиниб).

[0071] Используемый в настоящем документе термин "твердая лекарственная форма" означает фармацевтическую дозу(ы) в твердой форме, например таблетки, капсулы, гранулы, порошки, саше, восстанавливаемые порошки, ингаляторы сухого порошка и жевательные таблетки.

[0072] Используемый в настоящем документе термин "введение" означает пероральное введение, введение в виде суппозитория, местный контакт, внутривенное введение, парентеральное введение, внутрибрюшинное введение, внутримышечное введение, внутриочаговое введение, интратекальное введение, внутричерепное введение, интраназальное введение или подкожное введение, или имплантация субъекту устройства с замедленным высвобождением лекарственного средства, например, мини-осмотического насоса. Введение осуществляют любым способом, включая парентеральный и чресслизистый (например, буккальный, подъязычный, небный, десневой, назальный, вагинальный, ректальный или чрескожный). Парентеральное введение включает, например, внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, внутрикожное, подкожное, внутрибрюшинное, внутрижелудочковое и внутричерепное введение. Другие способы доставки включают, но ими не ограничиваются, применение липосомальных композиций, внутривенное вливание, трансдермальные пластыри и т. д. Под "совместным введением" подразумевается, что описанную в настоящем документе композицию вводят одновременно, непосредственно перед или непосредственно после введения одного или нескольких дополнительных средств терапии (например, противоопухолевое средство,

химиотерапевтическое средство или терапия нейродегенеративного заболевания). Инфигратиниб или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить отдельно или можно вводить пациенту совместно (например, с другим терапевтическим средством). Предполагается, что совместное введение включает одновременное или последовательное введение соединения по отдельности или в сочетании с одним или несколькими дополнительными средствами, например, одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Таким образом, при желании препараты также можно объединять с другими активными веществами (например, для снижения метаболической деградации).

[0073] Термины "заболевание", "расстройство" и "состояние" используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

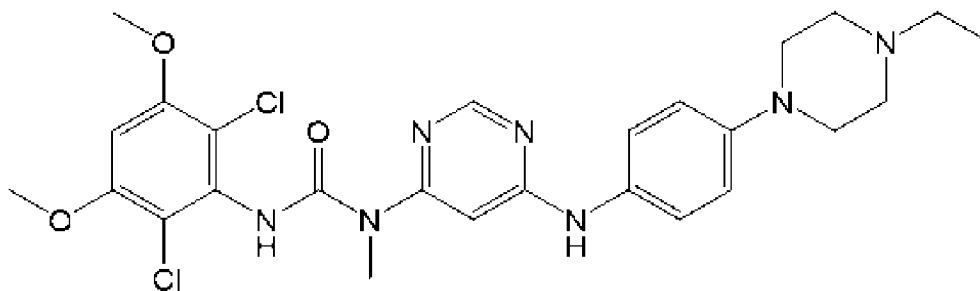
[0074] Используемые в настоящем документе и если не указано иное, термины "лечить", "лечение" и "терапия" предполагают действие, которое происходит в случае, когда субъект страдает от указанного заболевания, расстройства или состояния, которое уменьшает тяжесть заболевания, расстройства или состояния, или задерживает или замедляет прогрессирование заболевания, расстройства или состояния (например, "терапевтическое лечение"). Лечение может относиться к любым показателям положительного результата в улучшении заболевания, расстройства или состояния, включая любой объективный или субъективный параметр, такой как ослабление; ремиссия; ослабление симптомов или облегчение переносимости заболевания, расстройства или состояния пациентом; замедление темпов дегенерации или ухудшения здоровья; обеспечение менее ослабленного конечного состояния дегенерации; и/или улучшение физического или психического самочувствия пациента. Лечение или облегчение симптомов может основываться на объективных или субъективных параметрах, включая результаты медицинского осмотра, нейропсихиатрического обследования и/или психиатрической оценки. Лечение также может носить превентивный характер; то есть оно может включать профилактику заболевания, расстройства или состояния, профилактику появления одного или нескольких симптомов заболевания, расстройства или состояния и/или профилактику

обострения заболевания, расстройства или состояния. Профилактика заболевания, расстройства или состояния может включать полную защиту от заболевания и/или предотвращение прогрессирования заболевания (например, до более поздней стадии заболевания, расстройства или состояния). Например, профилактика заболевания может не означать полное устранение любого эффекта, связанного с заболеванием на любом уровне, однако может означать предотвращение симптомов заболевания, расстройства или состояния до клинически значимого или обнаруживаемого уровня.

[0075] В общем случае "эффективное количество" соединения относится к количеству, достаточному для того, чтобы вызвать желаемый биологический ответ, например, для лечения скелетной дисплазии, такой как гипохондроплазия или ахондроплазия. Как будет понятно специалистам в данной области, эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению может изменяться в зависимости от факторов, как таких желаемый биологический конечный показатель, фармакокинетика соединения, заболевание, которое лечат, а также возраст, масса, здоровье и состояние субъекта.

Инфигратиниб

[0076] Инфигратиниб, как показано в формуле (I), представляет собой селективный и АТФ-конкурентный пан-ингибитор киназы рецептора фактора роста фибробластов (FGFR), также известный как 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-[4-(4-этил-1-пиперазин-1-ил) фениламино] пиримидинил-4-ил}-1-метилмочевина. Инфигратиниб избирательно ингибирует киназную активность FGFR1, FGFR2 и FGFR3.



(I).

[0077] Способ химического синтеза инфигратиниба (включая пример 1, представленный в настоящем документе), несколько

кристаллических и аморфных форм инфигратиниба (включая безводную кристаллическую монофосфатную соль, описанную в настоящем документе) и способы получения указанных форм (включая пример 2, представленный в настоящем документе) были описаны в патенте США №9067896, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

[0078] Согласно одному аспекту в настоящем документе предложен инфигратиниб или его фармацевтически приемлемая соль для лечения скелетной дисплазии, такой как гипохондроплазия или ахондроплазия, у педиатрического пациента, нуждающегося в таком лечении.

[0079] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлена фармацевтически приемлемая соль инфигратиниба для лечения скелетной дисплазии, такой как гипохондроплазия или ахондроплазия, у нуждающегося в таком лечении педиатрического пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемая соль инфигратиниба представляет собой монофосфатную соль. Монофосфатная соль инфигратиниба может также обозначаться как BGJ398, фосфат инфигратиниба и монофосфат инфигратиниба.

[0080] Согласно некоторым вариантам осуществления монофосфатная соль инфигратиниба представляет собой безводную кристаллическую монофосфатную соль. Согласно некоторым вариантам осуществления безводная кристаллическая монофосфатная соль имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму (XRPD), включающую характеристический пик при углах 2θ приблизительно $15,0^\circ$ или $15,0^\circ \pm 0,2^\circ$. Согласно некоторым вариантам осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма безводной кристаллической монофосфатной соли дополнительно содержит один или несколько характеристических пиков, выбранных из пиков при углах 2θ приблизительно $13,7^\circ \pm 0,2^\circ$, приблизительно $16,8^\circ \pm 0,2^\circ$, приблизительно $21,3^\circ \pm 0,2^\circ$ и приблизительно $22,4^\circ \pm 0,2^\circ$. Согласно некоторым вариантам осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма безводной кристаллической монофосфатной соли

дополнительно содержит один или несколько характеристических пиков, выбранных из пиков при углах 2θ приблизительно $9,2^\circ$, приблизительно $9,6^\circ$, приблизительно $18,7^\circ$, приблизительно $20,0^\circ$, приблизительно $22,9^\circ$ и приблизительно $27,2^\circ$. Согласно некоторым вариантам осуществления безводная кристаллическая монофосфатная соль имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую, по меньшей мере, три характеристических пика, выбранных из пиков при углах 2θ приблизительно $13,7^\circ$, приблизительно 15° , приблизительно $16,8^\circ$, приблизительно $21,3^\circ$ и приблизительно $22,4^\circ$. Согласно некоторым вариантам осуществления порошковая рентгеновская дифрактограмма безводной кристаллической монофосфатной соли может содержать один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или одиннадцать характеристических пиков, выбранных от пиков при углах 2θ приблизительно $9,2^\circ$, приблизительно $9,6^\circ$, приблизительно $13,7^\circ$, приблизительно 15° , приблизительно $16,8^\circ$, приблизительно $18,7^\circ$, приблизительно $20,0^\circ$, приблизительно $21,3^\circ$, приблизительно $22,4^\circ$, приблизительно $22,9^\circ$ и приблизительно $27,2^\circ$.

Фармацевтические композиции

[0081] Согласно одному аспекту в настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие инфигратиниб или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для лечения скелетной дисплазии, такой как гипохондроплазия или ахондроплазия, у нуждающегося в таком лечении педиатрического пациента.

[0082] Согласно различным вариантам осуществления в настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие инфигратиниб и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для лечения скелетной дисплазии, такой как гипохондроплазия или ахондроплазия, у нуждающихся в таком лечении педиатрических пациентов.

[0083] Согласно различным вариантам осуществления в настоящем документе предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемую соль инфигратиниба и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество для лечения скелетной

дисплазии, такой как гипохондроплазия или ахондроплазия, у нуждающихся в таком лечении педиатрических пациентов. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемая соль инфигратиниба представляет собой монофосфат инфигратиниба.

[0084] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция представляет собой минитаблетку. Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка предназначена для пероральной доставки.

[0085] Согласно различным вариантам осуществления в настоящем документе предусмотрены минитаблетки для пероральной доставки инфигратиниба, содержащие монофосфат инфигратиниба и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетки перорально доставляют приблизительно 0,1 миллиграмма (мг) инфигратиниба. Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетки перорально доставляют приблизительно 1 мг инфигратиниба.

[0086] Согласно различным вариантам осуществления в настоящем документе предусмотрены минитаблетки для пероральной доставки приблизительно 0,1 мг инфигратиниба, содержащие монофосфат инфигратиниба и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0087] Согласно различным вариантам осуществления в настоящем документе предусмотрены минитаблетки для пероральной доставки приблизительно 1 мг инфигратиниба, содержащие монофосфат инфигратиниба и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0088] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество выбрано из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы, поливинилпирролидона, сшитого поливинилпирролидона, стеарата магния, кроскармеллозы натрия и их сочетания.

[0089] Согласно различным вариантам осуществления в настоящем документе предусмотрены минитаблетки для пероральной доставки, содержащие:

от приблизительно 1% масс./масс. до приблизительно 20% масс./масс. монофосфата инфигратиниба; и

от приблизительно 30% масс./масс. до приблизительно 95% масс./масс. наполнителя.

[0090] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка содержит от приблизительно 1% масс./масс. до приблизительно 20% масс./масс., от приблизительно 2% масс./масс. до приблизительно 20% масс./масс., от приблизительно 3% масс./масс. до приблизительно 20% масс./масс., от приблизительно 4% масс./масс. до приблизительно 20% масс./масс., от приблизительно 5% масс./масс. до приблизительно 20% масс./масс., от приблизительно 6% масс./масс. до приблизительно 20% масс./масс., от приблизительно 7% масс./масс. до приблизительно 20% масс./масс., от приблизительно 8% масс./масс. до приблизительно 20% масс./масс., от приблизительно 9% масс./масс. до приблизительно 20% масс./масс., от приблизительно 10% масс./масс. до приблизительно 20% масс./масс., от приблизительно 11% масс./масс. до приблизительно 20% масс./масс., от приблизительно 12% масс./масс. до приблизительно 20% масс./масс., от приблизительно 13% масс./масс. до приблизительно 20% масс./масс., от приблизительно 14% масс./масс. до приблизительно 20% масс./масс., от приблизительно 15% масс./масс. до приблизительно 20% масс./масс., от приблизительно 16% масс./масс. до приблизительно 20% масс./масс., от приблизительно 17% масс./масс. до приблизительно 20% масс./масс., от приблизительно 18% масс./масс. до приблизительно 20% масс./масс., от приблизительно 19% масс./масс. до приблизительно 20% масс./масс., от приблизительно 1% масс./масс. до приблизительно 19% масс./масс., от приблизительно 1% масс./масс. до приблизительно 18% масс./масс., от приблизительно 1% масс./масс. до приблизительно 17% масс./масс., от приблизительно 1% масс./масс.

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

до приблизительно 19% масс./масс., от приблизительно 16% масс./масс. до приблизительно 18% масс./масс., от приблизительно 16% масс./масс. до приблизительно 17% масс./масс., от приблизительно 17% масс./масс. до приблизительно 19% масс./масс., от приблизительно 17% масс./масс. до приблизительно 18% масс./масс. или от приблизительно 18% масс./масс. до приблизительно 19% масс./масс. инфигратиниба монофосфата. Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка содержит от приблизительно 1% масс./масс. до приблизительно 5% масс./масс. монофосфата инфигратиниба. Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка содержит от приблизительно 10% масс./масс. до приблизительно 20% масс./масс. монофосфата инфигратиниба.

[0091] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка содержит приблизительно 1% масс./масс., приблизительно 2% масс./масс., приблизительно 3% масс./масс., приблизительно 4% масс./масс., приблизительно 5% масс./масс., приблизительно 6% масс./масс., приблизительно 7% масс./масс., приблизительно 8% масс./масс., приблизительно 9% масс./масс., приблизительно 10% масс./масс., приблизительно 11% масс./масс., приблизительно 12% масс./масс., приблизительно 13% масс./масс., приблизительно 14% масс./масс., приблизительно 15% масс./масс., приблизительно 16% масс./масс., приблизительно 17% масс./масс., приблизительно 18% масс./масс., приблизительно 19% масс./масс., от приблизительно 20% масс./масс. монофосфата инфигратиниба.

[0092] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка содержит от приблизительно 30% масс./масс. до приблизительно 95% масс./масс., от приблизительно 35% масс./масс. до приблизительно 95% масс./масс., от приблизительно 40% масс./масс. до приблизительно 95% масс./масс., от приблизительно 45% масс./масс. до приблизительно 95% масс./масс., от приблизительно 50% масс./масс. до приблизительно 95% масс./масс., от приблизительно 55% масс./масс. до приблизительно 95% масс./масс., от приблизительно 60% масс./масс. до приблизительно 95% масс./масс., от приблизительно 65% масс./масс. до

[illegible]

[illegible]

приблизительно 90% масс./масс., от приблизительно 60% масс./масс. до приблизительно 85% масс./масс., от приблизительно 60% масс./масс. до приблизительно 80% масс./масс., от приблизительно 60% масс./масс. до приблизительно 75% масс./масс., от приблизительно 60% масс./масс. до приблизительно 70% масс./масс., от приблизительно 60% масс./масс. до приблизительно 65% масс./масс., от приблизительно 65% масс./масс. до приблизительно 90% масс./масс., от приблизительно 65% масс./масс. до приблизительно 85% масс./масс., от приблизительно 65% масс./масс. до приблизительно 80% масс./масс., от приблизительно 65% масс./масс. до приблизительно 75% масс./масс., от приблизительно 65% масс./масс. до приблизительно 70% масс./масс., от приблизительно 70% масс./масс. до приблизительно 90% масс./масс., от приблизительно 70% масс./масс. до приблизительно 85% масс./масс., от приблизительно 70% масс./масс. до приблизительно 80% масс./масс., от приблизительно 70% масс./масс. до приблизительно 75% масс./масс., от приблизительно 75% масс./масс. до приблизительно 90% масс./масс., от приблизительно 75% масс./масс. до приблизительно 85% масс./масс., от приблизительно 75% масс./масс. до приблизительно 80% масс./масс., от приблизительно 80% масс./масс. до приблизительно 90% масс./масс., от приблизительно 80% масс./масс. до приблизительно 85% масс./масс. или от приблизительно 80% масс./масс. до приблизительно 90% масс./масс. наполнителя.

[0093] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка содержит приблизительно 30% масс./масс., приблизительно 35% масс./масс., приблизительно 40% масс./масс., приблизительно 45% масс./масс., приблизительно 50% масс./масс., приблизительно 55% масс./масс., приблизительно 60% масс./масс., приблизительно 65% масс./масс., приблизительно 70% масс./масс., приблизительно 75% масс./масс., приблизительно 80% масс./масс., приблизительно 85% масс./масс., приблизительно 90% масс./масс. или приблизительно 95% масс./масс. наполнителя.

[0094] Согласно некоторым вариантам осуществления наполнитель выбран из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, лактозы, маннита и их сочетания.

[0095] Согласно некоторым вариантам осуществления наполнитель включает микрокристаллическую целлюлозу и маннит.

[0096] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит от приблизительно 5% масс./масс. до приблизительно 10% масс./масс., от приблизительно 6% масс./масс. до приблизительно 10% масс./масс., от приблизительно 7% масс./масс. до приблизительно 10% масс./масс., от приблизительно 8% масс./масс. до приблизительно 10% масс./масс., от приблизительно 9% масс./масс. до приблизительно 10% масс./масс., от приблизительно 5% масс./масс. до приблизительно 9% масс./масс., от приблизительно 5% масс./масс. до приблизительно 8% масс./масс., от приблизительно 5% масс./масс. до приблизительно 7% масс./масс., от приблизительно 5% масс./масс. до приблизительно 6% масс./масс., от приблизительно 6% масс./масс. до приблизительно 9% масс./масс., от приблизительно 6% масс./масс. до приблизительно 8% масс./масс., от приблизительно 6% масс./масс. до приблизительно 7% масс./масс., от приблизительно 7% масс./масс. до приблизительно 9% масс./масс., от приблизительно 7% масс./масс. до приблизительно 8% масс./масс. или от приблизительно 8% масс./масс. до приблизительно 9% масс./масс. связывающего вещества.

[0097] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит приблизительно 5% масс./масс., приблизительно 6% масс./масс., приблизительно 7% масс./масс., приблизительно 8% масс./масс., приблизительно 9% масс./масс. или приблизительно 10% масс./масс. связывающего вещества.

[0098] Согласно некоторым вариантам осуществления связывающее вещество выбрано из группы, состоящей из сахара (например, глюкозы, сахарозы), желатина, натуральной камеди (например, акации, трагаканта), сорбита, мальтодекстрина, альгината (например, альгинат натрия, производное альгината), поливинилпирролидона, целлюлозы (например, микрокристаллическая

целлюлоза), производного целлюлозы (например, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза) и их сочетания.

[0099] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит то приблизительно 5% масс./масс. до приблизительно 10% масс./масс., от приблизительно 6% масс./масс. до приблизительно 10% масс./масс., от приблизительно 7% масс./масс. до приблизительно 10% масс./масс., от приблизительно 8% масс./масс. до приблизительно 10% масс./масс., от приблизительно 9% масс./масс. до приблизительно 10% масс./масс., от приблизительно 5% масс./масс. до приблизительно 9% масс./масс., от приблизительно 5% масс./масс. до приблизительно 8% масс./масс., от приблизительно 5% масс./масс. до приблизительно 7% масс./масс., от приблизительно 5% масс./масс. до приблизительно 6% масс./масс., от приблизительно 6% масс./масс. до приблизительно 9% масс./масс., от приблизительно 6% масс./масс. до приблизительно 8% масс./масс., от приблизительно 6% масс./масс. до приблизительно 7% масс./масс., от приблизительно 7% масс./масс. до приблизительно 9% масс./масс., от приблизительно 7% масс./масс. до приблизительно 8% масс./масс. или от приблизительно 8% масс./масс. до приблизительно 9% масс./масс. разрыхлителя. Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит от приблизительно 5% масс./масс. до приблизительно 10% масс./масс. разрыхлителя.

[0100] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит приблизительно 5% масс./масс., приблизительно 6% масс./масс., приблизительно 7% масс./масс., приблизительно 8% масс./масс., приблизительно 9% масс./масс. или приблизительно 10% масс./масс. разрыхлителя.

[0101] Согласно некоторым вариантам осуществления разрыхлитель выбран из группы, состоящей из крахмала (например, картофельного, маисового и кукурузного крахмалов), производного крахмала (например, с низкой степенью замещения карбоксиметилкрахмалы и прежелатинизированные крахмалы), глины

(например, Veegum HV и бентонит), сшитой целлюлозы, сшитого производного целлюлозы (например, сшитая форма карбоксиметилцеллюлозы натрия), сшитого поливинилпирролидона и их сочетания.

[0102] Согласно различным вариантам осуществления в настоящем документе предусмотрены минитаблетки для пероральной доставки, содержащие:

от приблизительно 1% масс./масс. до приблизительно 20% масс./масс. монофосфата инфигратиниба;

от приблизительно 30% масс./масс. до приблизительно 60% масс./масс. маннита; и

от приблизительно 30% масс./масс. до приблизительно 45% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы.

[0103] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка содержит от приблизительно 30% масс./масс. до приблизительно 60% масс./масс., от приблизительно 35% масс./масс. до приблизительно 60% масс./масс., от приблизительно 40% масс./масс. до приблизительно 60% масс./масс., от приблизительно 45% масс./масс. до приблизительно 60% масс./масс., от приблизительно 50% масс./масс. до приблизительно 60% масс./масс., от приблизительно 55% масс./масс. до приблизительно 60% масс./масс., от приблизительно 30% масс./масс. до приблизительно 55% масс./масс., от приблизительно 30% масс./масс. до приблизительно 45% масс./масс., от приблизительно 30% масс./масс. до приблизительно 40% масс./масс., от приблизительно 30% масс./масс. до приблизительно 35% масс./масс., от приблизительно 35% масс./масс. до приблизительно 55% масс./масс., от приблизительно 35% масс./масс. до приблизительно 50% масс./масс., от приблизительно 35% масс./масс. до приблизительно 45% масс./масс., от приблизительно 35% масс./масс. до приблизительно 40% масс./масс., от приблизительно 40% масс./масс. до приблизительно 55% масс./масс., от приблизительно 40%

масс./масс. до приблизительно 50% масс./масс., от приблизительно 40% масс./масс. до приблизительно 45% масс./масс., от приблизительно 45% масс./масс. до приблизительно 55% масс./масс., от приблизительно 45% масс./масс. до приблизительно 50% масс./масс. или от приблизительно 50% масс./масс. до приблизительно 55% масс./масс. маннита. Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка содержит от приблизительно 30% масс./масс. до приблизительно 45% масс./масс. маннита. Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка содержит от приблизительно 45% масс./масс. до приблизительно 60% масс./масс. маннита.

[0104] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка содержит приблизительно 30% масс./масс., приблизительно 35% масс./масс., приблизительно 40% масс./масс., приблизительно 45% масс./масс., приблизительно 50% масс./масс., приблизительно 55% масс./масс. или приблизительно 60% масс./масс. маннита.

[0105] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка содержит от приблизительно 30% масс./масс. до приблизительно 45% масс./масс., от приблизительно 35% масс./масс. до приблизительно 45% масс./масс., от приблизительно 40% масс./масс. до приблизительно 45% масс./масс., от приблизительно 30% масс./масс. до приблизительно 40% масс./масс., от приблизительно 30% масс./масс. до приблизительно 35% масс./масс. или от приблизительно 35% масс./масс. до приблизительно 40% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы. Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка содержит от приблизительно 35% масс./масс. до приблизительно 40% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы.

[0106] Согласно различным вариантам осуществления в настоящем документе предусмотрены минитаблетки для пероральной доставки, содержащие:

от приблизительно 10% масс./масс. до приблизительно 20% масс./масс. монофосфата инфигратиниба;

от приблизительно 30% масс./масс. до приблизительно 45% масс./масс. маннита; и

от приблизительно 30% масс./масс. до приблизительно 40% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы.

[0107] Согласно различным вариантам осуществления в настоящем документе предусмотрены минитаблетки для пероральной доставки, содержащие:

от приблизительно 1% масс./масс. до приблизительно 5% масс./масс. монофосфата инфигратиниба;

от приблизительно 45% масс./масс. до приблизительно 60% масс./масс. маннита; и

от приблизительно 30% масс./масс. до приблизительно 40% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы.

[0108] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит от приблизительно 5% масс./масс. до приблизительно 10% масс./масс., от приблизительно 6% масс./масс. до приблизительно 10% масс./масс., от приблизительно 7% масс./масс. до приблизительно 10% масс./масс., от приблизительно 8% масс./масс. до приблизительно 10% масс./масс., от приблизительно 9% масс./масс. до приблизительно 10% масс./масс., от приблизительно 5% масс./масс. до приблизительно 9% масс./масс., от приблизительно 5% масс./масс. до приблизительно 8% масс./масс., от приблизительно 5% масс./масс. до приблизительно 7% масс./масс., от приблизительно 5% масс./масс. до приблизительно 6% масс./масс., от приблизительно 6% масс./масс. до приблизительно 9% масс./масс., от приблизительно 6% масс./масс. до приблизительно 8% масс./масс., от приблизительно 6% масс./масс. до приблизительно 7% масс./масс., от приблизительно 7% масс./масс. до приблизительно 9% масс./масс., от приблизительно 7% масс./масс. до приблизительно 8% масс./масс. или от приблизительно 8% масс./масс. до приблизительно 9% масс./масс. поливинилпирролидона. Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно

содержит от приблизительно 5% масс./масс. до приблизительно 10% масс./масс. поливинилпирролидона.

[0109] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит приблизительно 5% масс./масс., приблизительно 6% масс./масс., приблизительно 7% масс./масс., приблизительно 8% масс./масс., приблизительно 9% масс./масс. или приблизительно 10% масс./масс. поливинилпирролидона.

[0110] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит от приблизительно 5% масс./масс. до приблизительно 10% масс./масс., от приблизительно 6% масс./масс. до приблизительно 10% масс./масс., от приблизительно 7% масс./масс. до приблизительно 10% масс./масс., от приблизительно 8% масс./масс. до приблизительно 10% масс./масс., от приблизительно 9% масс./масс. до приблизительно 10% масс./масс., от приблизительно 5% масс./масс. до приблизительно 9% масс./масс., от приблизительно 5% масс./масс. до приблизительно 8% масс./масс., от приблизительно 5% масс./масс. до приблизительно 7% масс./масс., от приблизительно 5% масс./масс. до приблизительно 6% масс./масс., от приблизительно 6% масс./масс. до приблизительно 9% масс./масс., от приблизительно 6% масс./масс. до приблизительно 8% масс./масс., от приблизительно 7% масс./масс. до приблизительно 9% масс./масс., от приблизительно 7% масс./масс. до приблизительно 8% масс./масс. или от приблизительно 8% масс./масс. до приблизительно 9% масс./масс. сшитого поливинилпирролидона. Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит от приблизительно 5% масс./масс. до приблизительно 10% масс./масс. сшитого поливинилпирролидона.

[0111]	Согласно некоторым вариантам осуществления
минитаблетка	дополнительно содержит от приблизительно 2%
масс./масс. до приблизительно 6% масс./масс.,	от приблизительно 3%
масс./масс. до приблизительно 6% масс./масс.,	от приблизительно 4%
масс./масс. до приблизительно 6% масс./масс.,	от приблизительно 5%
масс./масс. до приблизительно 6% масс./масс.,	от приблизительно 2%

масс./масс. до приблизительно 5% масс./масс., от приблизительно 2% масс./масс. до приблизительно 4% масс./масс., от приблизительно 2% масс./масс. до приблизительно 3% масс./масс., от приблизительно 3% масс./масс. до приблизительно 5% масс./масс., от приблизительно 3% масс./масс. до приблизительно 4% масс./масс. или от приблизительно 4% масс./масс. до приблизительно 5% масс./масс. кроскармеллозы натрия. Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит от приблизительно 2% масс./масс. до приблизительно 6% масс./масс. кроскармеллозы натрия.

[0112] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит смазывающее вещество. Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит от приблизительно 0,25% масс./масс. до приблизительно 1% масс./масс., от приблизительно 0,5% масс./масс. до приблизительно 1% масс./масс., от приблизительно 0,75% масс./масс. до приблизительно 1% масс./масс., от приблизительно 0,25% масс./масс. до приблизительно 0,75% масс./масс., от приблизительно 0,25% масс./масс. до приблизительно 0,5% масс./масс. или от приблизительно 0,5% масс./масс. до приблизительно 0,75% масс./масс. смазывающего вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит от приблизительно 0,5% масс./масс. до приблизительно 0,75% масс./масс. смазывающего вещества.

[0113] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит приблизительно 0,25% масс./масс., приблизительно 0,3% масс./масс., приблизительно 0,35% масс./масс., приблизительно 0,4% масс./масс., приблизительно 0,45% масс./масс., приблизительно 0,5% масс./масс., приблизительно 0,55% масс./масс., приблизительно 0,6% масс./масс., приблизительно 0,65% масс./масс., приблизительно 0,7% масс./масс., приблизительно 0,75% масс./масс., приблизительно 0,8% масс./масс., приблизительно 0,85% масс./масс., приблизительно 0,9% масс./масс., приблизительно 0,95% масс./масс. или приблизительно 1% масс./масс. смазывающего вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит приблизительно 0,5% масс./масс.

смазывающего вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит приблизительно 0,75% масс./масс. смазывающего вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит приблизительно 1% масс./масс. смазывающего вещества.

[0114] Согласно некоторым вариантам осуществления смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

[0115] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит краситель.

[0116] Согласно различным вариантам осуществления в настоящем документе предусмотрены минитаблетки для пероральной доставки, содержащие:

приблизительно 1,2 мг монофосфата инфигратиниба;

от приблизительно 3 мг до приблизительно 4 мг маннита; и

от приблизительно 2 мг до приблизительно 4,4 мг микрокристаллической целлюлозы.

[0117] Согласно различным вариантам осуществления в настоящем документе предусмотрены минитаблетки для пероральной доставки, содержащие:

приблизительно 0,12 мг монофосфата инфигратиниба;

от приблизительно 3 мг до приблизительно 4 мг маннита; и

от приблизительно 2 мг до приблизительно 3 мг микрокристаллической целлюлозы.

[0118] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка содержит от приблизительно 3 мг до приблизительно 4 мг, от приблизительно 3,2 мг до приблизительно 4 мг, от приблизительно 3,4 мг до приблизительно 4 мг, от приблизительно 3,6 мг до приблизительно 4 мг, от приблизительно 3,8 мг до приблизительно 4 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 3,8 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 3,6 мг, от

[illegible]

приблизительно 3,4 мг до приблизительно 3,6 мг, от приблизительно 3,6 мг до приблизительно 4,2 мг, от приблизительно 3,6 мг до приблизительно 4 мг, от приблизительно 3,6 мг до приблизительно 3,8 мг, от приблизительно 3,8 мг до приблизительно 4,2 мг, от приблизительно 3,8 мг до приблизительно 4 мг или от приблизительно 4 мг до приблизительно 4,2 мг микрокристаллической целлюлозы.

[0121] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка содержит приблизительно 2 мг, приблизительно 2,2 мг, приблизительно 2,4 мг, приблизительно 2,6 мг, приблизительно 2,8 мг, приблизительно 3 мг, приблизительно 3,2 мг, приблизительно 3,4 мг, приблизительно 3,6 мг, приблизительно 3,8 мг, приблизительно 4 мг, приблизительно 4,2 мг или приблизительно 4,4 мг микрокристаллической целлюлозы.

[0122] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит от приблизительно 0,4 мг до приблизительно 0,6 мг, приблизительно 0,45 мг до приблизительно 0,6 мг, приблизительно 0,5 мг до приблизительно 0,6 мг, приблизительно 0,55 мг до приблизительно 0,6 мг, приблизительно 0,4 мг до приблизительно 0,55 мг, приблизительно 0,4 мг до приблизительно 0,5 мг, приблизительно 0,4 мг до приблизительно 0,45 мг, приблизительно 0,45 мг до приблизительно 0,55 мг, приблизительно 0,45 мг до приблизительно 0,5 мг или от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 0,55 мг поливинилпирролидона. Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит от приблизительно 0,4 мг до приблизительно 0,6 мг поливинилпирролидона.

[0123] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит приблизительно 0,4 мг, приблизительно 0,42 мг, приблизительно 0,44 мг, приблизительно 0,46 мг, приблизительно 0,48 мг, приблизительно 0,5 мг, приблизительно 0,52 мг, приблизительно 0,54 мг, приблизительно 0,56 мг, приблизительно 0,58 мг или приблизительно 0,6 мг поливинилпирролидона.

[0124] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 0,5 мг, от приблизительно 0,35 мг до приблизительно 0,5 мг, от приблизительно 0,4 мг до приблизительно 0,5 мг, от приблизительно 0,45 мг до приблизительно 0,5 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 0,45 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 0,4 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 0,35 мг, от приблизительно 0,35 мг до приблизительно 0,45 мг, от приблизительно 0,35 мг до приблизительно 0,4 мг или от приблизительно 0,4 мг до приблизительно 0,45 мг сшитого поливинилпирролидона. Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 0,5 мг сшитого поливинилпирролидона.

[0125] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит приблизительно 0,3 мг, приблизительно 0,32 мг, приблизительно 0,34 мг, приблизительно 0,36 мг, приблизительно 0,38 мг, приблизительно 0,4 мг, приблизительно 0,42 мг, приблизительно 0,44 мг, приблизительно 0,46 мг, приблизительно 0,48 мг или приблизительно 0,5 мг сшитого поливинилпирролидона.

[0126] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит от приблизительно 0,2 мг до приблизительно 0,4 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 0,4 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 0,4 мг, от приблизительно 0,35 мг до приблизительно 0,4 мг, от приблизительно 0,2 мг до приблизительно 0,35 мг, от приблизительно 0,2 мг до приблизительно 0,3 мг, от приблизительно 0,2 мг до приблизительно 0,25 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 0,35 мг, от приблизительно 0,25 мг до приблизительно 0,3 мг или от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 0,35 мг кроскармеллозы натрия. Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит от приблизительно 0,2 мг до приблизительно 0,4 мг кроскармеллозы натрия.

[0127] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит приблизительно 0,2 мг, приблизительно 0,22 мг, приблизительно 0,24 мг, приблизительно 0,26 мг, приблизительно 0,28 мг, приблизительно 0,3 мг, приблизительно 0,32 мг, приблизительно 0,34 мг, приблизительно 0,36 мг, приблизительно 0,38 мг или приблизительно 0,4 мг кроскармеллозы натрия.

[0128] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит от приблизительно 0,03 мг до приблизительно 0,09 мг, от приблизительно 0,04 мг до приблизительно 0,09 мг, от приблизительно 0,05 мг до приблизительно 0,09 мг, от приблизительно 0,06 мг до приблизительно 0,09 мг, от приблизительно 0,07 мг до приблизительно 0,09 мг, от приблизительно 0,08 мг до приблизительно 0,09 мг, от приблизительно 0,03 мг до приблизительно 0,08 мг, от приблизительно 0,03 мг до приблизительно 0,07 мг, от приблизительно 0,03 мг до приблизительно 0,06 мг, от приблизительно 0,03 мг до приблизительно 0,05 мг, от приблизительно 0,03 мг до приблизительно 0,04 мг, от приблизительно 0,04 мг до приблизительно 0,08 мг, от приблизительно 0,04 мг до приблизительно 0,07 мг, от приблизительно 0,04 мг до приблизительно 0,06 мг, от приблизительно 0,05 мг до приблизительно 0,08 мг, от приблизительно 0,05 мг до приблизительно 0,07 мг, от приблизительно 0,06 мг до приблизительно 0,08 мг, от приблизительно 0,06 мг до приблизительно 0,07 мг или от приблизительно 0,07 мг до приблизительно 0,08 мг стеарата магния.

[0129] Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит приблизительно 0,03 мг, приблизительно 0,035 мг, приблизительно 0,04 мг, приблизительно 0,045 мг, приблизительно 0,05 мг, приблизительно 0,055 мг, приблизительно 0,06 мг, приблизительно 0,065 мг, приблизительно

0,07 мг, приблизительно 0,075 мг, приблизительно 0,08 мг, приблизительно 0,085 мг, приблизительно 0,09 мг, приблизительно 0,095 мг или приблизительно 0,1 мг стеарата магния. Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит приблизительно 0,035 мг стеарата магния. Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит приблизительно 0,055 мг стеарата магния. Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит приблизительно 0,07 мг стеарата магния. Согласно некоторым вариантам осуществления минитаблетка дополнительно содержит приблизительно 0,085 мг стеарата магния.

[0130] Согласно некоторым вариантам осуществления монофосфат инфигратиниба присутствует в безводной кристаллической форме. Согласно некоторым вариантам осуществления безводная кристаллическая форма монофосфата инфигратиниба характеризуется пиком XRPD (2 тета) при $15,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

[0131] Хотя описания фармацевтических композиций, представленных в настоящем документе, в основном относятся к фармацевтическим композициям, которые подходят для введения человеку, специалисту в данной области должно быть понятно, что такие композиции обычно подходят для введения животным всех видов. Модификация фармацевтических композиций, подходящих для введения человеку, с целью сделать композиции пригодными для введения различным животным хорошо изучена, и ветеринарный фармаколог с обычной квалификацией может разработать и/или осуществить такую модификацию посредством обычных экспериментов. Общие рекомендации по составлению и/или производству фармацевтических композиций можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Способы применения и лечения

[0132] Скелетные дисплазии, оказывающие влияние на развитие костей и другие функции, включают, например, ахондроплазию и гипохондроплазию. Ахондроплазия (АЧН) является наиболее распространенной нелетальной формой скелетной дисплазии и

характеризуется дефективной эндохондральной оссификацией в результате приобретения функциональных мутаций в гене рецептора 3 фактора роста фибробластов (FGFR).

[0133] Согласно одному аспекту в настоящем документе предусмотрены способы лечения скелетной дисплазии, такой как гипохондроплазия или ахондроплазия, у педиатрического пациента, нуждающегося в таком лечении.

[0134] Согласно различным вариантам осуществления в настоящем документе предусмотрены способы лечения скелетной дисплазии, такой как гипохондроплазия или ахондроплазия, у нуждающегося в таком лечении педиатрического пациента, включающие ежедневное пероральное введение педиатрическому пациенту от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,51 мг /кг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

[0135] Согласно некоторым вариантам осуществления способ включает введение педиатрическому пациенту от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,51 мг/кг, от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 0,51 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 0,51 мг/кг, от приблизительно 0,15 мг/кг до приблизительно 0,51 мг/кг, от приблизительно 0,2 мг/кг до приблизительно 0,51 мг/кг, от приблизительно 0,25 мг/кг до приблизительно 0,51 мг/кг, от приблизительно 0,3 мг/кг до приблизительно 0,51 мг/кг, от приблизительно 0,35 мг/кг до приблизительно 0,51 мг/кг, от приблизительно 0,4 мг/кг до приблизительно 0,51 мг/кг, от приблизительно 0,45 мг/кг до приблизительно 0,51 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,45 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,4 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,35 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,3 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,25 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,2 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,15 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,1 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до

[illegible]

приблизительно 0,45 мг/кг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления способ включает введение педиатрическому пациенту от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,15 мг/кг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления способ включает введение педиатрическому пациенту от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,3 мг/кг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

[0136] Согласно некоторым вариантам осуществления способ включает введение педиатрическому пациенту от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,15 мг/кг, от приблизительно 0,015 мг/кг до приблизительно 0,15 мг/кг, от приблизительно 0,02 мг/кг до приблизительно 0,15 мг/кг, от приблизительно 0,025 мг/кг до приблизительно 0,15 мг/кг, от приблизительно 0,03 мг/кг до приблизительно 0,15 мг/кг, от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 0,15 мг/кг, от приблизительно 0,07 мг/кг до приблизительно 0,15 мг/кг, от приблизительно 0,09 мг/кг до приблизительно 0,15 мг/кг, от приблизительно 0,11 мг/кг до приблизительно 0,15 мг/кг, от приблизительно 0,13 мг/кг до приблизительно 0,15 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,13 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,11 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,09 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,07 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,05 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,025 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,02 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,015 мг/кг, от приблизительно 0,015 мг/кг до приблизительно 0,13 мг/кг, от приблизительно 0,015 мг/кг до приблизительно 0,11 мг/кг, от приблизительно 0,015 мг/кг до приблизительно 0,09 мг/кг, от приблизительно 0,015 мг/кг до приблизительно 0,07 мг/кг, от приблизительно 0,015 мг/кг до приблизительно 0,05 мг/кг, от приблизительно 0,015 мг/кг до приблизительно 0,03 мг/кг, от приблизительно 0,015 мг/кг до

приблизительно 0,025 мг/кг, от приблизительно 0,015 мг/кг до
 приблизительно 0,02 мг/кг, от приблизительно 0,02 мг/кг до
 приблизительно 0,13 мг/кг, от приблизительно 0,02 мг/кг до
 приблизительно 0,11 мг/кг, от приблизительно 0,02 мг/кг до
 приблизительно 0,09 мг/кг, от приблизительно 0,02 мг/кг до
 приблизительно 0,07 мг/кг, от приблизительно 0,02 мг/кг до
 приблизительно 0,05 мг/кг, от приблизительно 0,02 мг/кг до
 приблизительно 0,03 мг/кг, от приблизительно 0,02 мг/кг до
 приблизительно 0,025 мг/кг, от приблизительно 0,025 мг/кг до
 приблизительно 0,13 мг/кг, от приблизительно 0,025 мг/кг до
 приблизительно 0,11 мг/кг, от приблизительно 0,025 мг/кг до
 приблизительно 0,09 мг/кг, от приблизительно 0,025 мг/кг до
 приблизительно 0,07 мг/кг, от приблизительно 0,025 мг/кг до
 приблизительно 0,05 мг/кг, от приблизительно 0,025 мг/кг до
 приблизительно 0,03 мг/кг, от приблизительно 0,03 мг/кг до
 приблизительно 0,13 мг/кг, от приблизительно 0,03 мг/кг до
 приблизительно 0,11 мг/кг, от приблизительно 0,03 мг/кг до
 приблизительно 0,09 мг/кг, от приблизительно 0,03 мг/кг до
 приблизительно 0,07 мг/кг, от приблизительно 0,03 мг/кг до
 приблизительно 0,05 мг/кг, от приблизительно 0,05 мг/кг до
 приблизительно 0,13 мг/кг, от приблизительно 0,05 мг/кг до
 приблизительно 0,11 мг/кг, от приблизительно 0,05 мг/кг до
 приблизительно 0,09 мг/кг, от приблизительно 0,05 мг/кг до
 приблизительно 0,07 мг/кг, от приблизительно 0,07 мг/кг до
 приблизительно 0,13 мг/кг, от приблизительно 0,07 мг/кг до
 приблизительно 0,11 мг/кг, от приблизительно 0,07 мг/кг до
 приблизительно 0,09 мг/кг, от приблизительно 0,09 мг/кг до
 приблизительно 0,13 мг/кг, от приблизительно 0,09 мг/кг до
 приблизительно 0,11 мг/кг или от приблизительно 0,11 мг/кг до
 приблизительно 0,13 мг/кг инфигратиниба или его фармацевтически
 приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления способ
 включает введение педиатрическому пациенту от приблизительно 0,015
 мг/кг до приблизительно 0,13 мг/кг инфигратиниба или его
 фармацевтически приемлемой соли.

[0137] Согласно некоторым вариантам осуществления способ включает введение педиатрическому пациенту приблизительно 0,004 мг/кг, приблизительно 0,008 мг/кг, приблизительно 0,016 мг/кг, приблизительно 0,032 мг/кг, приблизительно 0,064 мг/кг, приблизительно 0,128 мг/кг, приблизительно 0,256 мг/кг или приблизительно 0,51 мг/кг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

[0138] Согласно различным вариантам осуществления в настоящем документе предусмотрены способы лечения педиатрического пациента, страдающего скелетной дисплазией, такой как гипохондроплазия или ахондроплазия, включающие ежедневное пероральное введение пациенту от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 8 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

[0139] Согласно некоторым вариантам осуществления способ включает введение от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 8 мг, от приблизительно 0,2 мг до приблизительно 8 мг, от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 8 мг, от приблизительно 0,4 мг до приблизительно 8 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 8 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 8 мг, от приблизительно 1,5 мг до приблизительно 8 мг, от приблизительно 2 мг до приблизительно 8 мг, от приблизительно 2,5 мг до приблизительно 8 мг, от приблизительно 3 мг до приблизительно 8 мг, от приблизительно 3,5 мг до приблизительно 8 мг, от приблизительно 4 мг до приблизительно 8 мг, от приблизительно 4,5 мг до приблизительно 8 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 8 мг, от приблизительно 5,5 мг до приблизительно 8 мг, от приблизительно 6 мг до приблизительно 8 мг, от приблизительно 6,5 мг до приблизительно 8 мг, от приблизительно 7 мг до приблизительно 8 мг, от приблизительно 7,5 мг до приблизительно 8 мг, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 7,5 мг, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 7 мг, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 6,5 мг, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 6 мг, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 5,5 мг, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 5 мг, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 4,5 мг, от приблизительно 0,1 мг до

[illegible]

[illegible]

[illegible]

мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 7 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 6,5 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 6 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 5,5 мг, от приблизительно 5,5 мг до приблизительно 7,5 мг, от приблизительно 5,5 мг до приблизительно 7 мг, от приблизительно 5,5 мг до приблизительно 6,5 мг, от приблизительно 5,5 мг до приблизительно 6 мг, от приблизительно 6 мг до приблизительно 7,5 мг, от приблизительно 6 мг до приблизительно 7 мг, от приблизительно 6 мг до приблизительно 6,5 мг, от приблизительно 6,5 мг до приблизительно 7,5 мг, от приблизительно 7 мг до приблизительно 7,5 мг или от приблизительно 7 мг до приблизительно 7,5 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления способ включает введение от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 7 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

[0140] Согласно некоторым вариантам осуществления способ включает введение приблизительно 0,1 мг, приблизительно 0,2 мг, приблизительно 0,3 мг, приблизительно 0,4 мг, приблизительно 0,5 мг, приблизительно 1 мг, приблизительно 1,5 мг, приблизительно 2 мг, приблизительно 2,5 мг, приблизительно 3 мг, приблизительно 3,5 мг, приблизительно 4 мг, приблизительно 4,5 мг, приблизительно 5 мг, приблизительно 5,5 мг, приблизительно 6 мг, приблизительно 6,5 мг, приблизительно 7 мг, приблизительно 7,5 мг или приблизительно 8 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

[0141] Согласно некоторым вариантам осуществления педиатрический пациент имеет мутацию FGFR3. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация FGFR3 представляет собой мутацию G380R.

[0142] Согласно некоторым вариантам осуществления инфигратиниб или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме минитаблетки. Согласно некоторым вариантам осуществления инфигратиниб или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме минитаблетки, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления инфигратиниб или его

фармацевтически приемлемую соль вводят в виде минитаблеток, каждая из которых содержит приблизительно 0,1 мг или приблизительно 1 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления инфигратиниба или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде минитаблеток, каждая из которых содержит 0,1 мг или 1 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

[0143] Согласно некоторым вариантам осуществления инфигратиниба присутствует в минитаблетках в виде монофосфата инфигратиниба. Согласно некоторым вариантам осуществления монофосфат инфигратиниба присутствует в безводной кристаллической форме. Согласно некоторым вариантам осуществления безводная кристаллическая форма монофосфата инфигратиниба характеризуется пиком XRPD (2 тета) при $15,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

[0144] Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается повышенная скорость роста по сравнению с исходным уровнем. Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95% или 100% увеличение скорости роста по сравнению с исходным уровнем.

[0145] Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается увеличение, по сравнению с исходным уровнем, антропометрического показателя, выбранного из группы, состоящей из роста в положении стоя, роста в положении сидя, длины верхней и нижней части руки, длины бедра, высоты колена, размаха рук и их сочетания. Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у

педиатрического пациента наблюдается 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95% или 100% увеличение, по сравнению с исходным уровнем, антропометрического показателя, выбранного из группы, состоящей из роста в положении стоя, роста в положении сидя, длины верхней и нижней части руки, длины бедра, высоты колена, размаха рук и их сочетания.

[0146] Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается абсолютное увеличение антропометрического показателя, выбранного из группы, состоящей из роста в положении стоя, роста в положении сидя, длины верхней и нижней части руки, длины бедра, высоты колена, размаха рук и их сочетания. Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается абсолютное увеличение на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95% или 100% антропометрического показателя, выбранного из группы, состоящей из роста в положении стоя, роста в положении сидя, длины верхней и нижней части руки, длины бедра, высоты колена, размаха рук и их сочетания.

[0147] Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается снижение массы тела по сравнению с исходным уровнем. Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается снижение массы на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19% или 20% по сравнению с исходным уровнем.

[0148] Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается абсолютное снижение массы. Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается абсолютное снижение массы на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19% или 20%.

[0149] Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается пропорциональное увеличение окружности головы по сравнению с исходным уровнем. Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается абсолютно пропорциональное увеличение окружности головы. Например, после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли тело может стать пропорциональным голове. В то же время, без лечения инфигратинибом или его фармацевтически приемлемой солью пациент может страдать макроэнцефалией.

[0150] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается нормализация соотношения измерения пропорций тела по сравнению с исходным уровнем. Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается абсолютная нормализация коэффициента пропорциональности тела. Например, после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли конечности могут стать более пропорциональными относительно туловища. В то же время, при отсутствии лечения инфигратинибом или его фармацевтически приемлемой солью конечности пациента могут быть непропорционально короткими относительно туловища.

[0151] Согласно некоторым вариантам осуществления коэффициент пропорциональности тела выбран из группы, состоящей из отношения сегментов верхней части к нижней части тела, отношения плеча к предплечью, отношения длины бедра к голени, отношения размаха рук к росту в положении стоя, отношения окружности головы к росту в положении стоя и их сочетаний.

[0152] Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается повышение, по сравнению с исходным уровнем, биомаркера костного метаболизма, выбранного из группы, состоящей из фрагмента деградации коллагена X типа, маркера коллагена X типа и их сочетаний. Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается увеличение на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95% или 100%, по сравнению с исходным уровнем, биомаркера костного метаболизма, выбранного из группы, состоящей из фрагмента деградации коллагена X типа, маркера коллагена X типа и их сочетания.

[0153] Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается увеличение подвижности по сравнению с исходным уровнем. Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается увеличение на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95% или 100% подвижности по сравнению с исходным уровнем.

[0154] Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается снижение

количества эпизодов отита среднего уха по сравнению с исходным уровнем. Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается снижение на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95% или 100% количества эпизодов отита среднего уха по сравнению с исходным уровнем.

[0155] Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается снижение количества эпизодов и/или тяжести апноэ во сне по сравнению с исходным уровнем. Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается уменьшение на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95% или 100% количество эпизодов и/или тяжести апноэ во сне по сравнению с исходным уровнем.

[0156] Согласно некоторым вариантам осуществления после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается повышение качества жизни, при этом качество жизни оценивается с использованием опросника оценки качества жизни детей (Pediatric Quality of Life Inventory).

[0157] Согласно некоторым вариантам осуществления возраст педиатрического пациента не превышает 2 года, не превышает 3 года, не превышает 4 года, не превышает 5 лет, не превышает 6 лет, не превышает 7 лет, не превышает 8 лет, не превышает 9 лет, не превышает 10 лет, не превышает 11 лет, не превышает 12 лет, не превышает старше 13 лет, не превышает 14 лет, не превышает 15 лет, не превышает 16 лет, не превышает 17 лет, не превышает 18 лет, не превышает 19 лет, не превышает 20 лет или не превышает 21 год.

Согласно некоторым вариантам осуществления возраст педиатрического пациента не превышает 12 лет.

[0158] Согласно некоторым вариантам осуществления возраст пациента составляет от 2 до 21 года, от 3 до 21 лет, от 4 до 21 года, от 5 до 21 года, от 6 до 21 года, от 7 до 21 года, от 8 до 21 года, от 9 до 21 года, от 10 до 21 года, от 11 до 21 года, от 12 до 21 года, от 13 до 21 года, от 14 до 21 года, от 15 до 21 года, от 16 до 21 года, от 17 до 21 года, от 18 до 21 года, от 19 до 21 года, от 20 до 21 года, от 2 до 20 лет, от 2 до 19 лет, от 2 до 18 лет, от 2 до 17 лет, от 2 до 16 лет, от 2 до 15 лет, от 2 до 14 лет, от 2 до 13 лет, от 2 до 12 лет, от 2 до 11 лет, от 2 до 10 лет, от 2 до 9 лет, от 2 до 8 лет, от 2 до 7 лет, от 2 до 6 лет, от 2 до 5 лет, от 2 до 4 лет, от 2 до 3 лет, от 3 до 20 лет, от 3 до 19 лет, от 3 до 18 лет, от 3 до 17 лет, от 3 до 16 лет, от 3 до 15 лет, от 3 до 14 лет, от 3 до 13 лет, от 3 до 12 лет, от 3 до 11 лет, от 3 до 10 лет, от 3 до 9 лет, от 3 до 8 лет, от 3 до 7 лет, от 3 до 6 лет, от 3 до 5 лет, от 3 до 4 лет, от 4 до 20 лет, от 4 до 19 лет, от 4 до 18 лет, от 4 до 17 лет, от 4 до 16 лет, от 4 до 15 лет, от 4 до 14 лет, от 4 до 13 лет, от 4 до 12 лет, от 4 до 11 лет, от 4 до 10 лет, от 4 до 9 лет, от 4 до 8 лет, от 4 до 7 лет, от 4 до 6 лет, от 4 до 5 лет, от 5 до 20 лет, от 5 до 19 лет, от 5 до 18 лет, от 5 до 17 лет, от 5 до 16 лет, от 5 до 15 лет, от 5 до 14 лет, от 5 до 13 лет, от 5 до 12 лет, от 5 до 11 лет, от 5 до 10 лет, от 5 до 9 лет, от 5 до 8 лет, от 5 до 7 лет, от 5 до 6 лет, от 6 до 20 лет, от 6 до 19 лет, от 6 до 18 лет, от 6 до 17 лет, от 6 до 16 лет, от 6 до 15 лет, от 6 до 14 лет, от 6 до 13 лет, от 6 до 12 лет, от 6 до 11 лет, от 6 до 10 лет, от 6 до 9 лет, от 6 до 8 лет, от 6 до 7 лет, от 7 до 20 лет, от 7 до 19 лет, от 7 до 18 лет, от 7 до 17 лет, от 7 до 16 лет, от 7 до 15 лет, от 7 до 14 лет, от 7 до 13 лет, от 7 до 12 лет, от 7 до 11 лет, от 7 до 10 лет, от 7 до 9 лет, от 7 до 8 лет, от 8 до 20 лет, от 8 до 19 лет, от 8 до 18 лет, от 8 до 17 лет, от 8 до 16 лет, от 8 до 15 лет, от 8 до 14 лет, от 8 до 13 лет, от 8 до 12 лет, от 8 до 11 лет, от 8 до 10 лет, от 8 до 9 лет, от 9 до 20 лет, от 9 до 19 лет, от 9 до 18 лет, от 9 до 17

лет, от 9 до 16 лет, от 9 до 15 лет, от 9 до 14 лет, от 9 до 13 лет, от 9 до 12 лет, от 9 до 11 лет, от 9 до 10 лет, от 10 до 20 лет, от 10 до 19 лет, от 10 до 18 лет, от 10 до 17 лет, от 10 до 16 лет, от 10 до 15 лет, от 10 до 14 лет, от 10 до 13 лет, от 10 до 12 лет, от 10 до 11 лет, от 11 до 20 лет, от 11 до 19 лет, от 11 до 18 лет, от 11 до 17 лет, от 11 до 16 лет, от 11 до 15 лет, от 11 до 14 лет, от 11 до 13 лет, от 11 до 12 лет, от 12 до 20 лет, от 12 до 19 лет, от 12 до 18 лет, от 12 до 17 лет, от 12 до 16 лет, от 12 до 15 лет, от 12 до 14 лет, от 12 до 13 лет, от 13 до 20 лет, от 13 до 19 лет, от 13 до 18 лет, от 13 до 17 лет, от 13 до 16 лет, от 13 до 15 лет, от 13 до 14 лет, от 14 до 20 лет, от 14 до 19 лет, от 14 до 18 лет, от 14 до 17 лет, от 14 до 16 лет, от 14 до 15 лет, от 15 до 20 лет, от 15 до 19 лет, от 15 до 18 лет, от 15 до 17 лет, от 15 до 16 лет, от 16 до 20 лет, от 16 до 19 лет, от 16 до 18 лет, от 16 до 17 лет, от 17 до 20 лет, от 17 до 19 лет, от 17 до 18 лет, от 18 до 20 лет, от 18 до 19 лет или от 19 до 20 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления возраст педиатрического пациента составляет от 3 до 11 лет.

[0159] Согласно некоторым вариантам осуществления возраст педиатрического пациента меньше 3 лет, меньше 4 лет, меньше 5 лет, меньше 6 лет, меньше 7 лет, меньше 8 лет, меньше 9 лет, меньше 10 лет, меньше 11 лет, меньше 12 лет, меньше 13 лет, меньше 14 лет, меньше 15 лет, меньше 16 лет, меньше 17 лет, меньше 18 лет, меньше 19 лет, меньше 20 лет или меньше 21 года. Согласно некоторым вариантам осуществления возраст педиатрического пациента меньше 8 лет.

[0160] Согласно некоторым вариантам осуществления педиатрический пациент находится в возрасте 2 лет или старше, 3 лет или старше, 4 лет или старше, 5 лет или старше, 6 лет или старше, 7 лет и старше, 8 лет и старше, 9 лет и старше, 10 лет и старше, 11 лет и старше, 12 лет и старше, 13 лет и старше, 14 лет или старше, 15 лет и старше, 16 лет и старше, 17 лет и старше, 18 лет и старше, 19 лет и старше, 20 лет и старше. Согласно некоторым вариантам осуществления возраст педиатрического пациента находится в возрасте 8 лет или старше.

[0161] Согласно некоторым вариантам осуществления способы, представленные в настоящем документе, дополнительно включают введение пациенту эффективного количества второго терапевтического средства.

Примеры

[0162] С целью более полного понимания описанного в настоящем документе изобретения, приведены следующие примеры. Примеры синтеза и биологические примеры, описанные в настоящей заявке, приведены для иллюстрации соединений, фармацевтических композиций и способов, представленных в настоящем документе, и никоим образом не должны рассматриваться как ограничивающие их объем.

Пример 1: Синтез 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-4-(4-этилпиперазин-1-ил)фениламинолпиримидин-4-ил}-1-метилмочевины (инфигратиниб)

Стадия А: Синтез N-4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)-N'-метилпиримидин-4,6-диамина

[0163] Смесь 4-(4-этилпиперазин-1-ил)-анилина (1 г, 4,88 ммоль), (6-хлорпиримидин-4-ил)-метил-амин (1,81 г, 12,68 ммоль, 1,3 экв.) и 4н раствора HCl в диоксане (15 мл) нагревали в герметичной пробирке до температуры 150°C в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли дихлорметаном (DCM) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой отделяли и экстрагировали DCM. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили (сульфатом натрия), фильтровали и концентрировали. Очистка остатка колоночной хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH, 93:7) с последующим растиранием в диэтиловом эфире давала указанное в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета: тандемная масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESI-MS): 313,2 [MH]⁺; t_R = 1,10 мин (градиент J); ТСХ: R_f = 0,21 (DCM/MeOH, 93:7).

Стадия В: Синтез 4-(4-этилпиперазин-1-ил)анилина

[0164] Суспензию 1-этил-4-(4-нитрофенил)пиперазина (6,2 г, 26,35 ммоль) и никеля Ренея (2 г) в MeOH (120 мл) перемешивали в течение 7 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали с получением 5,3 г указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества фиолетового цвета: ESI-MS: 206,1 [MH]⁺; ТСХ: R_f = 0,15 (DCM/MeOH + 1% NH₃водн., 9:1).

Стадия С: Синтез 1-этил-4-(4-нитрофенил)пиперазина

[0165] Смесь 1-бром-4-нитробензола (6 г, 29,7 ммоль) и 1-этилпиперазина (7,6 мл, 59,4 ммоль, 2 экв.) нагревали до 80°C в течение 15 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой и смесью DCM/MeOH, 9:1. Водный слой отделяли и экстрагировали смесью DCM/MeOH, 9:1. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили (сульфатом натрия), фильтровали и концентрировали. Очистка остатка колоночной хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH + 1% NH₃водн., 9:1) давала 6,2 г указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета: ESI-MS: 236,0 [MH]⁺; t_R = 2,35 мин (чистота: 100%, градиент J); ТСХ: R_f = 0,50 (DCM/MeOH + 1% NH₃водн., 9:1).

Стадия D: Синтез (6-хлорпиримидин-4-ил)метиламина

[0166] Это вещество получали модифицированным методом, опубликованным в литературе (J. Appl. Chem. 1955, 5, 358): К суспензии коммерчески доступного 4,6-дихлорпиримидина (20 г, 131,6 ммоль, 1,0 экв.) в изопропанол (60 мл) добавляли 33% метиламина в этаноле (40,1 мл, 328,9 ммоль, 2,5 экв.) с такой скоростью, чтобы внутренняя температура не поднималась выше 50°C. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем добавляли воду (50 мл) и образовавшуюся суспензию охлаждали на ледяной бане до 5°C. Выпавший в осадок продукт отфильтровывали, промывали охлажденной смесью изопропанол/вода 2:1 (45 мл) и водой. Собранный продукт сушили в вакууме в течение ночи при 45°C с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка: t_R = 3,57 мин (чистота: >99%, градиент A), ESI-MS: 144,3/146,2 [MH]⁺.

Стадия Е: Синтез 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-4-(4-этилпиперазин-1-ил)-фениламинолпиримидин-4-ил}-1-метилмочевины

Указанное в заголовке соединение получали добавлением 2,6-дихлор-3,5-диметоксифенилизоцианата (1,25 экв.) к раствору N-4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)-N'-метил-пиримидин-4,6-диамина (2,39 г, 7,7 ммоль, 1 экв.) в толуоле и перемешиванием реакционной смеси в течение 1,5 часов при кипячении с обратным холодильником. Очистка неочищенного продукта колоночной хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH + 1% NH₃водн., 95:5) давала указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета: tandemная масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESI-MS): 560,0/561,9 [MH]⁺; t_R = 3,54 мин (чистота: 100%, градиент J); ТСХ: R_f = 0,28 (DCM/MeOH + 1% NH₃водн., 95:5). Анализ: C₂₆H₃₁N₇O₃Cl₂, вычисл. С, 55,72%; Н, 5,57%; N, 17,49%; О, 8,56%; Cl, 12,65%. Найдено С, 55,96%; Н, 5,84%; N, 17,17%; О, 8,46%; Cl, 12,57%.

Пример 2: Синтез формы А монофосфатной соли 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-4-(4-этилпиперазин-1-ил)фениламинолпиримидин-4-ил}-1-метилмочевины (BGJ398)

[0168] В круглодонную колбу добавляли 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-(6-4-(4-этилпиперазин-1-ил)фениламинолпиримидин-4-ил)-1-метилмочевину (134 г, 240 ммоль) и изопропанол (IPA) (2000 мл). Суспензию перемешивали и нагревали до 50°C и к ней порциями добавляли раствор фосфорной кислоты (73,5 г, 750 ммоль) в воде (2000 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 30 минут и фильтровали через полипропиленовый фильтр. Фильтр промывали нагретой смесью изопропиловый спирт (IPA)/вода (1:1, 200 мл) и фильтраты объединяли. К этому прозрачному раствору добавляли IPA (6000 мл) и смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 20 минут, медленно охлаждали до комнатной температуры (25°C) и перемешивали в течение 24 часов. Продукт в виде соли белого цвета собирали фильтрованием, промывали изопропиловым спиртом (2×500 мл) и сушили в печи при температуре 60°C при пониженном давлении в течение двух дней с получением

безводной кристаллической монофосфатной соли (110 г). Выход 70%. Чистота >98% по данным ВЭЖХ. Анализ: $C_{26}H_{34}N_7O_7Cl_2P$, вычисл. С, 47,42%; Н, 5,20%; Н, 14,89%; О, 17,01%; Cl, 10,77%; Р, 4,70%. Найдено С, 47,40%; Н, 5,11%; Н, 14,71%; О, 17,18%; Cl, 10,73%; Р 4,87%.

Пример 3: Минитаблетки монофосфата инфигратиниба с дозой 0,1 мг и 1 мг

[0169] В следующем примере способ производства описан для всех приведенных в качестве примера доз.

[0170] Соответствующие количества ингредиентов представлены в формулах в примерах 3,1, 3,2, 3,3 и 3,4 ниже.

Производство минитаблеток

[0171]

Для минитаблеток с инфигратинибом 0,1 мг и 1,0 мг, композиции которых представлены в примере 3.1 (таблица 1) и примере 3.3 (таблица 3) соответственно, способ производства состоит из влажной грануляции, смешивания и прессование приведенной в качестве примера партии размером 5000 г со следующими стадиями:

- Добавление повидона в дозированную очищенную воду в контейнере и перемешивание до тех пор, пока повидон не растворится с образованием раствора связывающего вещества.

- Пропускание внутригранулярного маннита, микрокристаллической целлюлозы и кросповидона через сито №30. Маннит и микрокристаллическая целлюлоза используются в 4 порциях и 3 порциях соответственно.

- Загрузка маннита (порция 1) и микрокристаллической целлюлозы (порция 1) в гранулятор с высоким усилием сдвига и перемешивание в течение 5 минут при скорости вращения лопастей 100 об/мин.

- Пропускание измельченного фосфата инфигратиниба (BGJ398 API) и маннита (порция 2) через сито №60 для минитаблеток с

инфигратинибом 0,1 мг или через сито №50 для минитаблеток с инфигратинибом 1,0 мг.

- Добавление просеянного активного ингредиента (API), маннита (порция 2), указанного выше, и микрокристаллической целлюлозы (МСС) (порция 2) в гранулятор с высоким усилием сдвига и перемешивание в течение 5 минут при скорости вращения лопастей 100 об/мин.

- Добавление маннита (порция 3) в гранулятор с высоким усилием сдвига и перемешивание в течение 5 минут при скорости вращения лопастей 100 об/мин.

- Добавление оставшегося маннита, микрокристаллической целлюлозы и внутригранулярного кросповидона в гранулятор с высоким усилием сдвига и перемешивание в течение 5 минут при скорости вращения лопастей 150 об/мин.

- Включение гранулятора с высоким усилием сдвига со скоростью вращения лопастей 150 об/мин и распыление раствора связывающего вещества в течение приблизительно одной минуты.

- После завершения добавления раствора связывающего вещества перемешивание влажной массы в течение 30 секунд при скорости вращения лопастей 150 об/мин.

- Перемешивание влажной массы в течение еще 30 секунд при скорости вращения лопастей 150 об/мин и скорости вращения измельчителя 1500 об/мин.

- Сушка влажных гранул в сушилке с псевдоожиженным слоем соответствующего размера при температуре воздуха на входе приблизительно 60°C и объеме воздуха приблизительно 250 м³/ч до тех пор, пока потеря в массы при сушке (LOD) не составит менее 2%.

- Измельчение высушенных гранул на мельнице Quadro Comil с ситом 2A032R при скорости ~1500 об/мин.

- Просеивание экстрагранулированного кросповидона через сито №30 и FD&C Blue №1/Синего блестящего FCF алюминиевого лака через

сито №80 (FD&C Blue №1 только для минитаблеток с инфигратинибом 1,0 мг).

- Загрузка измельченных гранул, экстрагранулированного кросповидона и FD&C Blue №1/Синего блестящего FCF алюминиевого лака (FD&C Blue №1 только для минитаблеток инфигратиниба по 1,0 мг) в бункерный смеситель подходящего размера и перемешивание в течение 5 минут при скорости 26 об/мин.

- Добавление просеянного через сито №40 стеарата магния в смеситель, перемешивание в течение 5 минут при скорости 26 об/мин и выгрузка в виде конечной смеси.

- Прессование конечной смеси с помощью соответствующего пресса в минитаблетки с использованием круглого пуансона диаметром 2,2 мм.

Для минитаблеток с инфигратинибом 0,1 мг с композицией примера 3,1 (таблица 2) способ производства состоит из сухого смешивания и прессования приведенной в качестве примера партии размером 5000 г со следующими стадиями:

- Просеивание измельченного API через сито №50, дозирование просеянного API в контейнер с двойным полиэтиленовым мешком-вкладышем. Просеивание маннита, микрокристаллической целлюлозы, кроскармеллозы натрия через сито №30. Разделение просеянного маннита на 3 порции и микрокристаллической целлюлозы на 2 порции.

- Добавление маннита (порция 1) в мешок с просеянным измельченным API и перемешивание вручную в течение 1 минуты.

- Перенос вышеуказанной смеси в V-образный смеситель подходящего размера и перемешивание в течение 10 минут.

- Добавление просеянную микрокристаллическую целлюлозу (порция 1) в смеситель и перемешивание в течение 10 минут.

- Выгрузка и просеивание вышеуказанной смеси через сито №30 и загрузка смеси обратно в смеситель.

- Добавление просеянного маннита (порция 2) в смеситель и перемешивание в течение 10 минут.
- Выгрузка смеси и просеивание ее через сито №30 и загрузка смеси обратно в смеситель.
- Добавление просеянной микрокристаллической целлюлозы (порция 2) в смеситель и перемешивание в течение 10 минут.
- Выгрузка смеси из смесителя и просеивание смеси через сито №30, затем загрузка смеси обратно в смеситель.
- Добавление просеянной кроскармеллозы натрия в смеситель и перемешивание в течение 10 минут.
- Просеивание стеарата магния через сито №40 и загрузка его в смеситель. Смешивание в течение 3 минут при скорости 21 об/мин и выгрузка в виде окончательной смеси.
- Прессование конечной смеси в минитаблетки с использованием круглого пуансона диаметром 2 мм.

Для минитаблеток с инфигратинибом 1,0 мг с композицией, указанной в примерах 3, 4 (таблица 4), производственный процесс состоит из сухой грануляции, смешивания и прессования приведенной в качестве примера партии размером 5000 г со следующими стадиями:

- Просеивание измельченного API через сито №50, дозирование просеянного API в контейнер с двойным полиэтиленовым мешком-вкладышем. Просеивание внутригранулярной порции маннита, микрокристаллической целлюлозы, кроскармеллозы натрия через сито №30 и FD&C Blue №1/Синего блестящего FCF алюминиевого лака через сито №50 в подходящий контейнер с маркированным полиэтиленовым мешком-вкладышем отдельно.
- Загрузка внутригранулированной порции маннита, измельченного API, FD&C Blue №1/Синего блестящего FCF алюминиевого лака, микрокристаллической целлюлозы и кроскармеллозы натрия в V-смеситель соответствующего размера и перемешивание в течение 10 минут при скорости 21 об/мин.

- Выгрузка смеси и просеивание смеси через сито №30 в контейнер с мешком из полиэтилена низкой плотности. Загрузка просеянной смеси в смеситель и перемешивание в течение 5 минут при скорости 21 об/мин.

- Просеивание стеарата магния через сито №40 и собирание в поддон из нержавеющей стали. Добавление просеянного стеарата магния в смеситель. Перемешивание в течение 3 минут при скорости 21 об/мин.

- Гранулирование смеси через роликовый пресс с получением непрерывного потока ломких лент. Собираение измельченных гранул в тарированные контейнеры с двойным полиэтиленовым мешком-вкладышем.

- Просеивание экстрагранулярной порции микрокристаллической целлюлозы и кроскармеллозы натрия с помощью сита №30.

- Загрузка половины сухих гранул, экстрагранулированной микрокристаллической целлюлозы, экстрагранулированной кроскармеллозы натрия и остальных сухих гранул в соответствующий V-образный смеситель и смешивание в течение 7 минут при скорости 21 об/мин:

- Просеивание экстрагранулированного стеарата магния через сито №40, добавление в V-смеситель, смешивание в течение 5 минут при скорости 21 об/мин и выгрузка в виде готовой смеси.

- Прессование конечной смеси в минитаблетки с использованием круглого пуансона диаметром 2 мм.

Пример 3.1

Таблица 1: Композиция для дозировки 0,1 мг

Ингредиент	0,1 мг инфигратиниба	
	% масс./масс.	мг/табл.
Внутригранулярный		

Измельченный API BGJ398*	1,68	0,1175
Маннит	49,82	3,4875
Микrokристаллическая целлюлоза	35,00	2,45
Повидон	7,00	0,49
Кросповидон	4,00	0,28
Дистиллированная вода**	–	–
Экстрагранулированный		
Кросповидон	2,00	0,14
Стеарат магния	0,50	0,035
Общий	100	7,0

* солевой фактор 1,175; ** 28% масс./масс. очищенной воды согласно фармакопее США удаляется в процессе сушки

Пример 3.2

Таблица 2: Композиция для дозировки 0,1 мг

Компонент	% масс./масс.	мг/табл.
Измельченный API BGJ398*	1,68	0,1175
Маннит	57,57	4,0299
Микrokристаллическая целлюлоза	35,00	2,4500
Кроскармеллоза натрия	5,00	0,3500
Стеарат магния	0,75	0,0525
Всего	100,00	7,00

* солевой фактор 1,175.

Пример 3.3

Таблица 3: Композиция для дозировки 0,1 мг

Ингредиент	0,1 мг инфигратиниба	
	% масс./масс.	мг/табл.
Внутригранулярный		
Измельченный BGJ398 API*	10,68	1,175
Маннит	35,52	3,907
Микrokристаллическая целлюлоза	40,00	4,40
Повидон	7,00	0,77
Кросповидон	4,00	0,44
Дистиллированная вода**	–	–
Экстрагранулированный		
Кросповидон	2,00	0,22
FD&C Blue №1/Синий блестящий FCF Алюминиевый лак	0,05	0,006
Стеарат магния	0,75	0,083
Всего	100	11,0

* солевой фактор 1,175; ** 28% масс./масс. очищенной воды согласно фармакопеи США удаляется в процессе сушки

Пример 3.4

Таблица 4: Композиция для дозировки 0,1 мг

Компонент	% масс./масс.	мг/табл.
Внутригранулярный		

Измельченный BGJ398 API*	16,79	1,1750
Маннит	42,16	2,9515
Микрокристаллическая целлюлоза	25,00	1,7500
Кроскармеллоза натрия	3,50	0,2450
FD&C Blue №1/Синий блестящий FCF Алюминиевый лак	0,05	0,0035
Стеарат магния	0,50	0,0350
Экстрагранулированный		
Микрокристаллическая целлюлоза NF	10,00	0,700
Кроскармеллоза натрия	1,50	0,1050
Стеарат магния NF	0,50	0,0350
Всего	100,0	7,0

* солевой фактор 1,175.

Пример 4: Исследование перорального монофосфата инфигратиниба (BGJ398) у педиатрических пациентов с ахондроплазией

Цели

[0172] **Повышение дозы:** Первичная цель: Определить дозу перорального инфигратиниба на основе оценок безопасности и эффективности для детей с ахондроплазией (АСН) для применения в дальнейшем исследовании.

[0173] **Расширение когорты, получающей выбранную максимально переносимую дозу препарата:** Первичная цель: Предоставление предварительных доказательств эффективности перорального инфигратиниба для лечения АСН, оцениваемой по изменению по сравнению с исходным уровнем скорости роста у детей с АСН.

[0174] **Повышение дозы и расширение когорты, получающей выбранную максимально переносимую дозу препарата:** Вторичные цели: Оценить безопасность и переносимость перорального инфигратиниба у детей с АСН; оценить изменения антропометрических параметров по сравнению с исходным уровнем после перорального введения инфигратиниба; и оценить фармакокинетический и фармакодинамический (PK/PD) профиль инфигратиниба у детей с АСН после перорального введения инфигратиниба. Поисковая цель: оценить изменения тяжести заболевания АСН.

Методика

[0175] Оценить безопасность, переносимость и эффективность инфигратиниба, 1-3-селективного ингибитора тирозинкиназы рецептора фактора роста фибробластов (FGFR), у детей в возрасте от 3 до 11 лет с АСН, которым ранее вводили инфигратиниб в течение, по меньшей мере, 6 месяцев. Исследование включало повышение дозы при длительном лечении и расширение когорты, получающей выбранную максимально переносимую дозу препарата.

[0176] Повышение дозы при продленном лечении (лечение и последующее наблюдение в течение всего 18 месяцев): Пациенты, соответствующие критериям участия, в возрасте от 3 до 11 лет включены в когорты с возрастающей дозой из приблизительно 10 субъектов. Доля субъектов возраста <8 лет и ≥ 8 лет приблизительно выровнена между когортами.

[0177] Планировалось до 4 когорт. Каждая когорта начинает участие в исследовании после того, как предыдущая доза будет признана безопасной Комиссией по контролю данных (DRC) на основе заранее определенных критериев (см. "Повышение дозы в когорте" и "Снижение дозы в когорте" ниже). В Соединенных Штатах (США) субъекты зачисляются в когорты 3 и 4 (т. е. субъекты из США не зачисляются в когорты 1 или 2).

[0178] Субъектов в каждой когорте лечат и наблюдают в течение 6 месяцев с назначенной им дозой. После визитов в рамках исследования в течение 6 месяцев, субъекты продолжают лечение в

течение еще 12 месяцев (расширенный период лечения). С целью избежать длительного лечения с возможно неэффективной или субэффективной дозой, у субъектов в когортах 1 и 2 дозу повышают до следующего уровня дозы во время их визитов в рамках исследования в течение 6 и 12 месяцев, если не выявлено каких-либо проблем с безопасностью и их годовая скорость роста не повышается, по меньшей мере, на 25% по сравнению с исходным уровнем (допускается максимальное двойное повышение дозы) (не применимо в США). Повышение дозы происходит через 12 месяцев, если доза, определенная для дальнейшего исследования, не была определена к тому времени, когда субъект достигает 12 месяцев лечения. Доза субъектов во всех когортах может быть скорректирована в соответствии с дозой, определенной для дальнейшего исследования, в момент определения этой дозы. Доза, определенная для дальнейшего исследования, выбирается на основе тщательного анализа данных об эффективности и безопасности по повышению дозы после того, как все субъекты имели возможность завершить курс лечения инфигратинибом в течение 6 месяцев.

[0179] Расширение когорты, получающей выбранную максимально переносимую дозу препарата (всего 12 месяцев лечения):

С целью поддержания и подтверждения дозы/режима дозирования, определенного для дальнейшего исследования, 20 субъектов включены в расширение когорты, получающей выбранную максимально переносимую дозу препарата, и получают лечение инфигратинибом в установленной дозе в течение 12 месяцев.

[0180] Все субъекты:

После завершения мероприятий в рамках исследования все субъекты могут иметь возможность быть зачисленными для участия в открытом долгосрочном дополнительном исследовании (проводимом в соответствии с отдельным протоколом) для оценки безопасности и эффективности длительного применения инфигратиниба у детей с АСН.

Начальная доза и определение доз для других когорт

[0181] Начальная доза:

Начальная доза в этом исследовании фазы 2 основана на уровне наибольшей дозы без наблюдаемых нежелательных явлений (NOAEL) из исследования токсичности на неполовозрелых крысах с 10-кратным резервом безопасности. В США исследование начнется в когорте 3, соответствующей дозе, которая также учитывает оценку фармакологически активных доз на основе исследований, проведенных на мышинной модели, имеющей сходство с ахондроплазией.

[0182] Другие когорты по величине дозы:

Повышение дозы в когорте начинается после того, как безопасность предыдущей когорты подтверждается Комиссией по контролю данных (DRC). Каждая последующая доза в два раза превышает предыдущую дозу. В США доза в когорте 4 вдвое превышает дозу, вводимую в когорте 3.

Снижение дозы в когорте осуществляется по причинам безопасности на основе заранее определенных критериев (см. разделы "Повышение дозы в когорте" и "Снижение дозы в когорте" ниже).

Количество субъектов

[0183] В общей сложности было зачислено приблизительно 60 субъектов: 40 субъектов для фазы повышения дозы с длительным лечением и 20 субъектов в фазе расширения когорты, получающей выбранную максимально переносимую дозу препарата.

Диагноз и основные критерии включения в исследование

[0184] Критерии включения:

1. Информированное согласие, подписанное субъектом, родителем (родителями) или законным представителем (LAR) и подписанное субъектом информированное согласие несовершеннолетнего (если применимо).

2. Возраст от 3 до 11 лет (включительно) при скрининге.

3. Диагноз АСН, подтвержденный клинически и подтвержденный генетическим исследованием.

4. По меньшей мере, 6-месячный период оценки роста в исследовании PROPEL (протокол QBGJ398-001) перед включением в исследование.

5. Субъект может передвигаться и стоять без посторонней помощи.

6. Если девочке ≥ 10 лет, причем тест на беременность отрицательный.

7. При ведении половой жизни, субъект готов использовать высокоэффективный метод контрацепции во время приема исследуемого препарата и в течение 3 месяцев после приема последней дозы исследуемого препарата.

8. Субъекты и родитель (и) или LAR желают и могут осуществлять визиты исследования и процедуры исследования.

9. Способен проглотить пероральное лекарственное средство.

10. Желание прекратить потребление грейпфрутов, грейпфрутового сока, гибридов грейпфрутов, граната, карамбола, помело, помаранца или продуктов, содержащих сок этих фруктов; и не употребление их в течение 7 дней до получения первой дозы исследуемого препарата.

[0185] Критерии исключения:

1. Субъекты с гипохондроплазией или низким ростом/карликовостью, отличным от АСН (например, трисомия 21, псевдоахондроплазия, психосоциальный низкий рост).

2. Женщины имеющие менархе.

3. Стандартные отклонения роста < -2 или $> +2$ в отношении возраста и пола на основании справочных таблиц роста детей с АСН (Horton 1978).

4. Годовая скорость роста $\leq 1,5$ см/год за период ≥ 6 месяцев до скрининга.

5. Серьезное сопутствующее заболевание или состояние, которое, по мнению исследователя и/или спонсора, может исказить оценку эффективности или безопасности инфигратиниба, включая, но этим не ограничиваясь, следующее:

- Кардиологическое или сосудистое заболевание
- Значительные отклонения на электрокардиограмме, такие как признаки перенесенного ранее инфаркта миокарда, гипертрофия левого желудочка, уплощение волны Т (в частности в нижних отведениях) или более незначительные неспецифические изменения волн ST-T, QRS >90 мс, интервал QT скорректирован с помощью формулы Фридерича (QTcF) >440 мс, PR-интервал >170 мс; или полная блокада правой или левой ножки пучка Гиса
- Гипертиреоз
- Аномальные уровни гормонов щитовидной железы или недавно диагностированный гипотиреоз, который не был стабилен на фоне терапии в течение, по меньшей мере, 3 месяцев
- Неконтролируемый (HbA1c >9%) или инсулинозависимый сахарный диабет
- Надпочечниковая недостаточность
- Аутоиммунное воспалительное заболевание
- Воспалительное заболевание кишечника
- Тяжелое апноэ во сне, требующее хирургического вмешательства или нового применения аппарата ИВЛ (CPAP) (на основе скринингового исследования пациента во сне)

6. Значительные отклонения в результатах скрининговых лабораторных исследований, включая, но этим не ограничиваясь, следующее:

- a. Гемоглобин <10,0 г/дл.
- b. Общий билирубин >1,5× верхняя граница нормы (ULN).

c. АСТ/SGOT или ALT/SGPT $>2 \times$ ULN.

d. Расчетный или измеренный клиренс креатинина <60 мл/мин.

7. Текущие симптомы заболевания роговицы или сетчатки/кератопатии, включая, но ими не ограничиваясь, буллезную/лентовидную кератопатию, эрозию роговицы, воспаление/изъязвление или кератоконъюнктивит, подтвержденные офтальмологическим обследованием.

8. Присутствующие в анамнезе и/или текущие симптомы обширной эктопической кальцификации ткани.

9. Злокачественные новообразования в анамнезе.

10. Прием в настоящее время лекарственных средств, которые, как известно, удлиняют интервал QT/QTc (в течение 7 дней или 5 периодов полувыведения [в зависимости от того, что дольше] до визита для скрининга) или получение лечения препаратами, известными как сильные индукторы или ингибиторы CYP3A4, и лекарственных средств, повышающих концентрацию фосфора и/или кальция в сыворотке. Субъектам не разрешается принимать аналоги витамина D; лекарственные средства, которые изменяют значение pH желудочно-кишечного тракта, включая антациды, антагонисты H₂ (например, ранитидин) и ингибиторы протонной помпы (например, омепразол); или фермент-индуцирующие противоэпилептические препараты, включая карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал и примидон.

11. Текущие симптомы эндокринных изменений кальциево-фосфорного гомеостаза:

a. Неорганический фосфор вне пределов нормы.

b. Общий кальций сыворотки (скорректированный) вне пределов нормы.

12. Аллергия на какие-либо компоненты исследуемого препарата.

13. Лечение гормоном роста, инсулиноподобным фактором роста 1 (IGF-1) или анаболическими стероидами в течение предшествующих 6 месяцев или длительное лечение (>3 месяцев) в любое время.

14. Лечение аналогом натрийуретического пептида типа С (CNP), ловушкой лиганда фактора роста фибробластов (FGF) или лечение, направленное на ингибирование FGFR, в любое время.

15. Регулярное длительное лечение (≥ 3 недель) глюкокортикоидами в сверхфизиологических дозах (т.е. >15 мг/м²/день гидрокортизона или эквивалента) или лечение глюкокортикоидами в противовоспалительных дозах в течение более 3 недель в течение 6 месяцев после скринингового визита (низкие дозы ингаляционных стероидов при астме являются приемлемыми).

16. Лечение любым другим исследуемым продуктом или исследуемым медицинским устройством для лечения АСН или низкого роста (карликовости).

17. Предшествующее оперативное вмешательство по удлинению конечности или оперативное вмешательство для управления ростом.

18. Перелом в течение 6 месяцев после скрининга (вследствие потенциальных эффектов в отношении биомаркеров костной системы и морфологии кости).

Исследуемый препарат, доза и способ введения

[0186] Используются четыре когорты по величине дозы:

Когорта 1: 0,016 мг/кг

Когорта 2: 0,032 мг/кг

Когорта 3: 0,064 мг/кг

Когорта 4: 0,128 мг/кг.

[0187] В странах, кроме США, инфигратиниб предусмотрен для перорального введения с начальной дозой (группа 1) 0,016 мг/кг QD, что соответствует одной десятой неклинической наибольшей дозы без наблюдаемых нежелательных явлений (NOAEL). В США исследование

начинается с когорты 3 (0,064 мг/кг), что соответствует дозе, которая также учитывает оценку фармакологически активных доз на основе исследований, проведенных на мышинной модели, имеющей сходство с ахондроплазией.

Конечные показатели

[0188] **Повышение дозы: Основной конечный показатель**

Нежелательные явления, возникающие при лечении (TEAE), которые приводят к снижению дозы или прекращению лечения.

Изменение скорости роста по сравнению с исходным уровнем (в годовом исчислении до см/год). (Исходный уровень определяется как годовая скорость роста, полученная как минимум в течение 6 месяцев наблюдения в исследовании PROPEL.)

[0189] **Расширение когорты, получающей выбранную максимально переносимую дозу препарата: Основной конечный показатель**

Изменение скорости роста по сравнению с исходным уровнем (в годовом исчислении в см/год).

[0190] **Повышение дозы и расширение когорты, получающей выбранную максимально переносимую дозу препарата: Вторичные конечные показатели**

Оценка безопасности по частоте, типу, тяжести и причинно-следственной связи нежелательных явлений (AE), серьезных нежелательных явлений (SAE), результатам лабораторных исследований (анализ мочи, биохимия, гематология), клинически значимым изменениям жизненно важных функций, физикальному обследованию (включая офтальмологическую и стоматологическую оценки), электрокардиограмме и визуализации.

Абсолютная скорость роста (в годовом исчислении в см/год), выраженная численно и в виде Z-показателя по отношению к таблицам, не относящимся к ACH.

Абсолютный (выраженный как абсолютное значение и Z-показатель по отношению к АСН и не относящимся АСН стандартизированным педиатрическим кривым роста) и изменение антропометрических параметров по сравнению с исходным уровнем, включая пропорции тела. Антропометрические измерения могут включать, но этим не ограничиваясь, рост в положении стоя, рост в положении сидя, вес, окружность головы, длину верхней и нижней части руки, длину бедра, высоту колена и размах рук. Коэффициенты пропорциональности тела могут включать, но этим не ограничиваясь, отношение сегментов верхней части тела к нижней, отношение длины плеча к длине предплечья, отношение длины бедра к длине голени, отношение размаха рук к росту в положении стоя и отношение окружности головы к росту в положении стоя.

Фармакокинетические параметры (например, C_{max} и t_{max})

Изменения параметров PD (биомаркеры костного метаболизма, которые могут включать фрагмент деградации коллагена типа X, маркер коллагена X [СХМ]).

[0191] **Повышение дозы и расширение когорты, получающей выбранную максимально переносимую дозу препарата: Конечный поисковый показатель**

Изменения специфических для заболевания осложнений, таких как изменения подвижности (оценивается по диапазону движений в локтевом, тазобедренном и коленном суставах), изменения количества эпизодов отита среднего уха в год, изменения количества эпизодов и/или тяжести апноэ во сне и изменения качества жизни [QoL] по оценке PedsQL (краткий общий опросник для оценки качества жизни у детей, отчеты детей и родителей).

- Исходный диапазон движений и PedsQL будет соответствовать значениям, полученным при исходном посещении.

- Исходным уровнем для количества эпизодов отита среднего уха будет количество эпизодов, зарегистрированных в ходе исследования PROPEL [выраженный в виде эпизодов/год].

- Исходный уровень для апноэ во сне будет соответствовать полисомнограмме, выполненной при скрининге [для исключения тяжелого апноэ во сне].

Комиссия по контролю данных (DRC); Повышение дозы в когорте; Снижение дозы в когорте; Снижение дозы/прекращение лечения в отношении отдельного субъекта

[0192] Комиссия по контролю данных (DRC)

В данном исследовании задействована DRC, которая отслеживает безопасность субъектов и основные данные об эффективности, а также предоставляет рекомендации спонсору относительно повышения дозы, снижения дозы и/или расширения когорт по величине дозы.

Повышение дозы в когорте и понижение определяются DRC на основе метода байесовского оптимального интервала (BOIN) (Liu 2015) с целевым уровнем токсичности, составляющим 25%.

[0193] Повышение дозы в когорте

Каждая когорта вступает в исследование после того, как безопасность (ЭКГ, показатели жизнедеятельности, физические осмотры, оценка нежелательного явления, возникшего в ходе лечения (TEAE) и клинические лаборатории) когорты с предшествующей дозой была проверена и подтверждена комиссией DRC. Во время повышения дозы решение об открытии новой когорты с возрастающей дозой принимается DRC на основании анализа данных о безопасности приблизительно 10 субъектов в каждой группе после того, как они завершили лечение в течение как минимум 4 недель, и оценок безопасности. В случае, если, по меньшей мере, через 4 недели лечения $\leq 1/10$ субъектов соответствовали критерию снижения дозы/прекращения лечения (см. ниже: Снижение дозы/Прекращение лечения для отдельного субъекта), и DRC не выявила других проблем с безопасностью, следующая когорта по величине дозы вступает в исследование.

[0194] Снижение дозы в когорте

Необходимость снижения нагрузки в когорте определяется DRC на основе оценки безопасности и частоты TEAE, что приводит к снижению дозы/прекращению лечения у отдельного субъекта (см. ниже). В любой момент и после того, как 3 субъекта получают лечение в когорте, если $\geq 30\%$ субъектов в когорте соответствуют критериям снижения дозы /прекращения лечения, тогда включение в эту и/или любую когорту с более высокой дозой (если применимо) приостанавливается, и созывается DRC. DRC определяет, следует ли снизить дозу в когорте с текущей или более высокой дозой (т. е. субъекты в когорте с текущей дозой продолжают лечение следующей более низкой дозой для оценки эффективности) или можно ли продолжать лечение с той же дозой и/или если расширение когорты необходимо для продолжения оценки безопасности данного уровня дозы.

[0195] Снижение дозы/Прекращение лечения в отношении отдельного субъекта

Несмотря на то, что DRC отслеживает безопасность субъекта и рассматривает количество субъектов, отвечающих критериям снижения дозы/прекращения лечения, чтобы определить, может ли продолжаться повышение дозы в когорте или требуется снижение дозы на уровне когорты, изменения дозы у отдельного субъекта определяется исследователем.

Далее рассмотрены нежелательные явления (АЕ) при которых требуется снижение дозы/ прекращение лечения у отдельного субъекта:

1. Уровень фосфора $>4,5$ мг/дл (или скорректированный по возрасту верхний уровень нормы для отчетной лаборатории), подтвержденный повторным значением.

2. Уровень кальция $>10,7$ мг/дл (или скорректированный по возрасту верхний уровень нормы для отчетной лаборатории), подтвержденный повторным значением.

3. Связанное с лечением АЕ степени 2 или выше (по оценке исследователя).

4. Токсическое воздействие на роговицу степени 1 или выше.

Субъектам, у которых наблюдается хотя бы одно из вышеописанных АЕ, следует изменить дозу, как описано ниже:

- Прервать введение дозы отдельному субъекту до тех пор, пока
 - о Уровни фосфора и/или кальция не вернуться к нормальным значениям; или
 - о Связанные с лечением АЕ степени тяжести ≥ 2 не снизятся до уровня ниже степени 2
 - о Глазные патологические изменения не устранятся
- Повторно начать дозирование со следующего более низкого уровня дозы
- Если АЕ, которое привело к отмене дозы, не устраняется в течение 4 недель при адекватной поддерживающей терапии, лечение субъекта может быть прекращено

Прекращение лечения/Исключение субъекта из исследования или приема исследуемого препарата

[0196] Раннее исключение из исследования или приема исследуемого препарата может произойти по любой из следующих причин:

- Заявление субъекта (или родителя/LAR) или отзыв согласия.
- АЕ, которые привели к отмене дозы, не устранились в течение 4 недель при адекватной поддерживающей терапии.
- Исследователь считает, что прекращение приема исследуемого препарата или исследования отвечает интересам субъекта, включая, но этим не ограничиваясь, ухудшение непропорционального роста, развитие или ухудшение искривления большеберцовой кости, возникновение связанного с приемом инфигратиниба перелома кости и зоны роста, снижение диапазона движений локтевого сустава.

- Субъект достигает окончательного или почти окончательного роста, что определяется по шкале Таннера, определяющей стадию полового созревания, соответствующую ≥ 4 , а также скоростью роста $\leq 1,5$ см/год (Marshall 1969; Marshall 1970).

- Субъект имеет скорость роста $\leq 1,5$ см/год в течение, по меньшей мере, в течение 6 месяцев.

- У субъекта развивается клинически значимое состояние, которое может исказить оценку эффективности или безопасности или потребовать лечения запрещенными лекарствами, такими как аналоги витамина D; лекарства, которые изменяют значение pH желудочно-кишечного тракта, включая антациды, антагонисты H_2 (например, ранитидин) и ингибиторы протонной помпы (например, омепразол); или индуцирующие ферменты противосудорожные препараты, включая карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал и примидон и т.д. (см. Раздел 8.3 [основной протокол]).

- Беременность субъекта.
- Отклонение от протокола (на усмотрение Спонсора).
- Прекращение исследования Спонсором.
- Утрачен контакт с субъектом.

Статистические методы

[0197] Размер пробы

Правила повышения и снижения дозы основаны на дизайне BOIN с целевым уровнем токсичности 25%. Выбор границ интервала в таблице 10 (основной протокол) основан на максимальной токсичности 15% для субтерапевтической дозы и минимальной токсичности 35% для чрезмерно токсичной дозы. Кроме того, если существует вероятность $\geq 95\%$ того, что частота нежелательных явлений, возникающих при лечении (TEAE), которые приводят к снижению дозы или прекращению лечения, составляет $> 25\%$ на основе наблюдаемых данных, когорта с текущей дозой исключается из исследования; если первый уровень

дозы элиминируется, исследование может быть прекращено или более низкая доза может быть оценена в соответствии с рекомендацией DRC.

Выбор дозы для расширения когорты, получающей выбранную максимально переносимую дозу препарата, основан на оценке приблизительно 10 субъектов в когорте. Если истинная частота АЕ составляет 25%, у 10 субъектов в когорте наблюдается, по меньшей мере, одно АЕ с достоверностью 94,4%. Применительно к 10 субъектам в одной когорте, также существует 62,5% вероятность получения 95% доверительного интервала (CI) для скорости роста с полушириной, которая составляет не больше 1,5 см/год, при условии, что изменение скорости роста по сравнению с исходным уровнем соответствует нормальному распределению, а стандартное отклонение составляет 2 см/год.

В расширении когорты, получающей выбранную максимально переносимую дозу препарата, принимают участие приблизительно 20 субъектов, принимающих выбранный уровень дозы. Годовое увеличение скорости роста $\leq 0,5$ см/год считается клинически незначимым и используется в качестве нулевой гипотезы. Предполагая увеличение скорости роста на 2 см/год после начала лечения инфигратинибом со стандартным отклонением 2 см/год, 20 субъектов обеспечивают приблизительно 88,9% возможности, чтобы продемонстрировать, что лечение инфигратинибом может увеличить скорость роста $> 0,5$ см/год при одностороннем уровне значимости 0,025.

[0198] Повышение дозы

Для повышения дозировки все исследования осуществляются отдельно для каждой дозовой когорты исходя из исходно полученной дозы и общего количества. Текущие исследования осуществляются для обоснования обзоров комиссии DRC. Выбор дозы для изучения в фазе расширения когорты, получающей выбранную максимально переносимую дозу препарата, основан на тщательном анализе данных о безопасности и эффективности после того, как все субъекты имели возможность завершить курс лечения инфигратинибом в течение 6 месяцев.

[0199] Расширение когорты, получающей выбранную максимально переносимую дозу препарата

Субъекты, принимающие участие в фазе расширения когорты, получающей выбранную максимально переносимую дозу препарата, подвергаются исследованию как на безопасность, так и на эффективность. Эти данные используются для того, чтобы сделать вывод об изменении скорости роста по сравнению с исходным уровнем. Текущие исследования могут быть выполнены, а окончательное исследование расширения когорты, получающей выбранную максимально переносимую дозу препарата, проводится после того, как все субъекты имеют возможность завершить лечение в течение 12 месяцев в фазе расширения когорты, получающей выбранную максимально переносимую дозу препарата.

[0200] Статистический анализ

Все анализы безопасности выполнялись посредством популяции для анализа безопасности, определяемой как субъекты, получившие, по меньшей мере, одну дозу исследуемого препарата. Анализы на основе конечных показателей параметров роста выполнялись в отношении субъектов, которые имеют исходную и, по меньшей мере, одну оценку параметра роста после исходного уровня.

Кратко излагались базовые и демографические переменные. В сводках по безопасности представлены АЕ, зарегистрированные до даты введения последней дозы +30 дней. Кратко излагались и перечислялись все ТЕАЕ. Кратко излагались нежелательные явления, которые привели к снижению дозы или прекращению лечения. Кратко излагались лабораторные показатели, изменения болезнь-специфичных осложнений и оперативные вмешательства.

Для субъектов, включенных в исследование повышения дозы, изменение скорости роста в годовом исчислении по сравнению с исходным уровнем, помимо массы, роста, окружности головы и пропорций тела, определяемых на исходном уровне и после исходного уровня; а также изменения этих параметров кратко излагались на основе оценок в течение первых 6 месяцев. Для оценок, проведенных

через 6 месяцев, сводные показатели представлялись с 6-месячными интервалами на основе первоначально полученной дозы.

Для субъектов, принимающих участие в фазе расширения когорты, получающей выбранную максимально переносимую дозу препарата, изменение скорости роста в годовом исчислении по сравнению с исходным уровнем проверялись с использованием одновыборочного t -критерия для оценки того, соответствует ли увеличение $> 0,5$ см/год. Описательная статистика, включая 95% доверительные интервалы, также предоставлялась для параметров скорости роста, помимо массы тела, роста, окружности головы и пропорций тела, измеренных на исходном уровне и после исходного уровня; а также изменения этих параметров по сравнению с исходным уровнем.

Также предоставлялась описательная статистика для изучения связи между биомаркерами и скоростью роста. Оценки болезнью-специфичных осложнений кратко излагались на основе посещений.

Включение признаков посредством ссылки

[0201] Настоящая заявка относится к различным выданным патентам, опубликованным патентным заявкам, журнальным статьям и другим публикациям, каждая из которых включена в настоящее описание посредством ссылки. В случае противоречия между любой из включенных ссылок и настоящим описанием, описание будет иметь преимущественную силу. Кроме того, любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения, относящийся к известному уровню техники, может быть явным образом исключен из любого одного или нескольких пунктов формулы изобретения. Поскольку предполагается, что такие варианты осуществления известны специалистам в данной области техники, они могут быть исключены, даже если это исключение прямо не указано в настоящем документе. Любой конкретный вариант осуществления может быть исключен из любого пункта формулы изобретения по любой причине, независимо от того, относится ли он к предыдущему уровню техники.

Эквиваленты

[0202] Настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах без отступления от его сущности или существенных признаков. Таким образом, вышеприведенные варианты осуществления во всех аспектах следует рассматривать как иллюстративные, а не ограничивающие изобретение, описанное в настоящем документе. Объем изобретения, таким образом, определяется прилагаемой формулой изобретения, а не предшествующим описанием, и предполагается, что все изменения, подпадающие под значение и диапазон эквивалентности формулы изобретения, включены в формулу изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения ахондроплазии или гипохондроплазии у педиатрического пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий ежедневное пероральное введение педиатрическому пациенту от приблизительно 0,01 миллиграмма на килограмм (мг/кг) до приблизительно 0,51 мг/кг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п. 1, включающий введение педиатрическому пациенту инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли в дозе, составляющей от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,3 мг/кг.

3. Способ по п. 1, включающий введение педиатрическому пациенту инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли в дозе, составляющей от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,15 мг/кг.

4. Способ по п. 1, включающий введение педиатрическому пациенту инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли в дозе, составляющей от приблизительно 0,015 мг/кг до приблизительно 0,13 мг/кг.

5. Способ по п. 1, включающий введение педиатрическому пациенту инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли в дозе, составляющей приблизительно 0,016 мг/кг, приблизительно 0,032 мг/кг, приблизительно 0,064 мг/кг, приблизительно 0,128 мг/кг, приблизительно 0,256 мг/кг или приблизительно 0,51 мг/кг.

6. Способ лечения педиатрического пациента, страдающего ахондроплазией или гипохондроплазией, включающий ежедневное пероральное введение пациенту от 0,1 мг до приблизительно 8 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

7. Способ по п. 6, включающий введение педиатрическому пациенту от приблизительно 1 мг до приблизительно 7 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

8. Способ по любому из пп. 1-7, причем у педиатрического пациента присутствует мутация FGFR3.

9. Способ по п. 8, причем мутация FGFR3 представляет собой мутацию G380R.

10. Способ по любому из пп. 1-9, причем инфигратиниб или его

фармацевтически приемлемую соль вводят в виде минитаблеток, каждая из которых содержит 0,1 мг или приблизительно 1 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

11. Способ по п. 10, причем инфигратиниб присутствует в минитаблетках в виде монофосфата инфигратиниба.

12. Способ по п. 11, причем монофосфат инфигратиниба присутствует в безводной кристаллической форме.

13. Минитаблетка по п. 12, причем безводная кристаллическая форма монофосфата инфигратиниба характеризуется пиком рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) (2 тета) при $15,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

14. Способ по любому из пп. 1-13, причем после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается повышенная скорость роста по сравнению с исходным уровнем.

15. Способ по любому из пп. 1-13, причем после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается увеличение абсолютной скорости роста.

16. Способ по любому из пп. 1-13, причем после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли педиатрическому пациенту наблюдается увеличение, по сравнению с исходным уровнем, антропометрического показателя, выбранного из группы, состоящей из роста в положении стоя, роста в положении сидя, длины верхней и нижней части руки, длины бедра, высоты колена, размаха рук и их сочетания.

17. Способ по любому из пп. 1-13, причем после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли педиатрическому пациенту наблюдается абсолютное увеличение антропометрического показателя, выбранного из группы, состоящей из роста в положении стоя, роста в положении сидя, длины верхней и нижней части руки, длины бедра, высоты колена, размаха рук и их сочетания.

18. Способ по любому из пп. 1-13, причем после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается снижение массы тела по

сравнению с исходным уровнем.

19. Способ по любому из пп. 1-13, причем после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается абсолютное снижение массы.

20. Способ по любому из пп. 1-13, причем после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается пропорциональное увеличение окружности головы по сравнению с исходным уровнем.

21. Способ по любому из пп. 1-13, причем после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается абсолютно пропорциональное увеличение окружности головы.

22. Способ по любому из пп. 1-13, причем после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается нормализация коэффициента пропорциональности тела по сравнению с исходным уровнем.

23. Способ по любому из пп. 1-13, причем после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается абсолютная нормализация коэффициента пропорциональности тела.

24. Способ по п.22 или 23, причем коэффициент пропорциональности тела выбран из группы, состоящей из отношения сегментов верхней части к нижней части тела, отношения плеча к предплечью, отношения длины бедра к голени, отношения размаха рук к росту в положении стоя, отношения окружности головы к росту в положении стоя и их сочетаний.

25. Способ по любому из пп. 1-13, причем после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается повышение по сравнению с исходным уровнем биомаркера костного метаболизма, выбранного из группы, состоящей из фрагмента деградации коллагена X типа, маркера коллагена X и их сочетаний.

26. Способ по любому из пп. 1-13, причем после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой

соли у педиатрического пациента наблюдается увеличение подвижности по сравнению с исходным уровнем.

27. Способ по любому из пп. 1-13, причем после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается снижение количества эпизодов отита среднего уха по сравнению с исходным уровнем.

28. Способ по любому из пп. 1-13, причем после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается снижение количества эпизодов и/или тяжести апноэ во сне по сравнению с исходным уровнем.

29. Способ по любому из пп. 1-13, причем после ежедневного введения дозы инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли у педиатрического пациента наблюдается повышение качества жизни, причем качество жизни оценивается с использованием с использованием опросника оценки качества жизни детей (Pediatric Quality of Life Inventory).

30. Способ по любому из пп. 1-29, причем возраст педиатрического пациента не превышает 12 лет.

31. Способ по любому из пп. 1-30, причем возраст педиатрического пациента составляет от 3 до 11 лет.

32. Способ по любому из пп. 1-30, причем возраст педиатрического пациента меньше 8 лет.

33. Способ по любому из пп. 1-29, причем возраст пациента составляет 8 лет или больше.

34. Минитаблетка для перорального введения 1 мг инфигратиниба, содержащая:

монофосфат инфигратиниба в количестве, достаточном для доставки 1 мг инфигратиниба, и

фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

35. Минитаблетка для перорального введения 0,1 мг инфигратиниба, содержащая:

монофосфат инфигратиниба в количестве, достаточном для доставки 0,1 мг инфигратиниба, и

фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

36. Минитаблетка по п. 34 или 35, причем фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество выбрано из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы, поливинилпирролидона, сшитого поливинилпирролидона, стеарата магния, кроскармеллозы натрия и их сочетаний.

37. Минитаблетка для перорального введения, содержащая:
от приблизительно 1% масс./масс. до приблизительно 20% масс./масс. монофосфата инфигратиниба; и
от приблизительно 30% масс./масс. до приблизительно 95% масс./масс. наполнителя.

38. Минитаблетка по п. 37, причем наполнитель выбран из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, лактозы, маннита и их сочетаний.

39. Минитаблетка по п. 37 или 38, причем наполнитель содержит микрокристаллическую целлюлозу и маннит.

40. Минитаблетка по любому из пп. 37-39, дополнительно содержащая от приблизительно 5% масс./масс. до приблизительно 10% масс./масс. связывающего вещества.

41. Минитаблетка по п. 40, причем связывающее вещество выбрано из группы, состоящей из сахара, желатина, натуральной камеди, сорбита, мальтодекстрина, альгината, производного альгината, поливинилпирролидона, целлюлозы, производного целлюлозы и их сочетаний.

42. Минитаблетка по любому из пп. 37-41, дополнительно содержащая от приблизительно 5% масс./масс. до приблизительно 10% масс./масс. разрыхлителя.

43. Минитаблетка по п. 40, причем разрыхлитель выбран из группы, состоящей из крахмала, производного крахмала, глины, сшитой целлюлозы, сшитого производного целлюлозы, сшитого поливинилпирролидона и их сочетаний.

44. Минитаблетка для перорального введения, содержащая:
от приблизительно 1% масс./масс. до приблизительно 20% масс./масс. монофосфата инфигратиниба;
от приблизительно 30% масс./масс. до приблизительно 60% масс./масс. маннита; и
от приблизительно 30% масс./масс. до приблизительно 45%

масс./масс. микрокристаллической целлюлозы.

45. Минитаблетка по п. 44, содержащая от приблизительно 10% масс./масс. до приблизительно 20% масс./масс. монофосфата инфигратиниба.

46. Минитаблетка по п. 44, содержащая от приблизительно 1% масс./масс. до приблизительно 5% масс./масс. монофосфата инфигратиниба.

47. Минитаблетка по п. 44, содержащая от приблизительно 30% масс./масс. до приблизительно 45% масс./масс. маннитола.

48. Минитаблетка по п. 44, содержащая от приблизительно 45% масс./масс. до приблизительно 60% масс./масс. маннитола.

49. Минитаблетка по любому из пп. 44-48, содержащая от приблизительно 35% масс./масс. до приблизительно 40% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы.

50. Минитаблетка для перорального введения, содержащая:

от приблизительно 10% масс./масс. до приблизительно 20% масс./масс. монофосфата инфигратиниба;

от приблизительно 30% масс./масс. до приблизительно 45% масс./масс. маннита; и

от приблизительно 30% масс./масс. до приблизительно 40% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы.

51. Минитаблетка для перорального введения, содержащая:

от приблизительно 1% масс./масс. до приблизительно 5% масс./масс. монофосфата инфигратиниба;

от приблизительно 45% масс./масс. до приблизительно 60% масс./масс. маннита; и

от приблизительно 30% масс./масс. до приблизительно 40% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы.

52. Минитаблетка по п. 50 или 51, дополнительно содержащая приблизительно от 5% масс./масс. до приблизительно 10% масс./масс. поливинилпирролидона.

53. Минитаблетка по любому из пп. 50-52, дополнительно содержащая от приблизительно 5% масс./масс. до приблизительно 10% масс./масс. сшитого поливинилпирролидона.

54. Минитаблетка по любому из пп. 50-53, дополнительно содержащая от приблизительно 2% масс./масс. до приблизительно 6%

масс./масс. кроскармеллозы натрия.

55. Минитаблетка для перорального введения, содержащая:
приблизительно 1,2 мг инфигратиниба монофосфата;
от приблизительно 3 мг до приблизительно 4 мг маннита; и
от приблизительно 2 мг до приблизительно 4,4 мг
микрокристаллической целлюлозы.

56. Минитаблетка по п. 55, дополнительно содержащая от
приблизительно 0,6 мг до приблизительно 0,8 мг
поливинилпирролидона.

57. Минитаблетка по п. 55, дополнительно содержащая от
приблизительно 0,5 мг до приблизительно 0,7 мг сшитого
поливинилпирролидона.

58. Минитаблетка для перорального введения, содержащая:
приблизительно 0,12 мг монофосфата инфигратиниба;
от приблизительно 3 мг до приблизительно 4 мг маннита; и
от приблизительно 2 мг до приблизительно 3 мг
микрокристаллической целлюлозы.

59. Минитаблетка по п. 58, дополнительно содержащая от
приблизительно 0,4 мг до приблизительно 0,6 мг
поливинилпирролидона.

60. Минитаблетка по п. 58 или 59, дополнительно содержащая от
приблизительно 0,3 мг до приблизительно 0,5 мг сшитого
поливинилпирролидона.

61. Минитаблетка по любому из пп. 55-60, дополнительно
содержащая от приблизительно 0,2 мг до приблизительно 0,4 мг
кроскармеллозы натрия.

62. Минитаблетка по любому из пп. 34-61, причем монофосфат
инфигратиниба присутствует в безводной кристаллической форме.

63. Минитаблетка по п.62, причем безводная кристаллическая
форма монофосфата инфигратиниба характеризуется пиком
рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) (2 тета) при $15,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.