

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201890956 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2018.09.28

(51) Int. Cl. *A61K 31/4439* (2006.01)  
*C07H 19/06* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2016.10.14

---

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

---

(31) 62/242,267; 62/255,253

(32) 2015.10.15; 2015.11.13

(33) US

(86) PCT/US2016/057036

(87) WO 2017/066566 2017.04.20

(71) Заявитель:

АДЖИОС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,  
ИНК. (US)

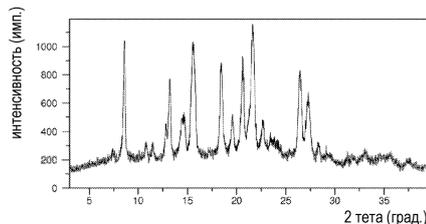
(72) Изобретатель:

Агреста Сэмюэл В. (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Представлены способы и композиции для лечения раковых заболеваний у пациентов, имеющих IDH1 мутацию, с использованием комбинации ингибитора мутантного IDH1 фермента и индукционной и консолидационной терапии AML.



A1

201890956

201890956

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-549542EA/085

### КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

#### Заявление об установлении приоритета

Настоящая заявка испрашивает приоритет из заявки U.S.S.N. 62/242267, поданной 15 октября 2015 года, и U.S.S.N. 62/255253, поданной 13, ноября 2015 года, каждая из которых включена в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте.

#### Область, к которой относится изобретение

[0001] В настоящей заявке представлены комбинированные терапии для лечения острого миелоидного лейкоза. В одном варианте осуществления терапии включают лечение ингибитором IDH1 и индукционную и консолидационную терапию.

#### Предпосылки создания изобретения

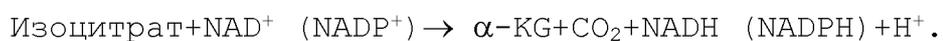
[0002] Исоцитратдегидрогеназы (IDHs) катализируют окислительное декарбоксилирование изоцитрата в 2-оксоглутарат (т.е.  $\alpha$ -кетоглутарат). Эти ферменты относятся к двум разным подклассам, один из которых использует NAD(+) в качестве акцептора электронов, а другой NADP(+). Были сообщения о пяти изоцитратдегидрогеназах: три NAD(+)-зависимые изоцитратдегидрогеназы, которые локализованы в митохондриальном матриксе, и две NADP(+)-зависимые изоцитратдегидрогеназы, одна из которых является митохондриальной, а другая преимущественно цитозольной. Каждый NADP(+)-зависимый изофермент является гомодимером.

[0003] IDH1 (изоцитратдегидрогеназа 1 (NADP+), цитозольная) также известна как IDH; IDP; IDCD; IDPC или PICD. Белок, кодируемый этим геном, представляет собой NADP(+)-зависимую изоцитратдегидрогеназу, обнаруженную в цитоплазме и пероксисомах. Она содержит PTS-1 пероксисомальную направляющую сигнальную последовательность. Присутствие этого фермента в пероксисомах предполагает роли в регенерации NADPH для интрапероксисомальных восстановлений, таких как преобразование 2,4-диеноил-CoAs в 3-еноил-CoAs, а также в пероксисомальных

реакциях, которые потребляют 2-оксоглутарат, а именно, в альфа-гидроксилировании фитановой кислоты. Цитоплазматический фермент играет существенную роль в продукции цитоплазматического NADPH.

[0004] Ген IDH1 человека кодирует белок, состоящий из 414 аминокислот. Нуклеотидную и аминокислотную последовательности для человеческого IDH1 можно найти в GenBank под номером NM\_005896.2 и NP\_005887.2, соответственно. Нуклеотидная и аминокислотная последовательности для IDH1 также описаны, например, в Nekrutenko et al., Mol. Biol. Evol. 15: 1674-1684(1998); Geisbrecht et al., J. Biol. Chem. 274:30527-30533(1999); Wiemann et al., Genome Res. 11:422-435(2001); The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004); Lubec et al., Submitted (DEC-2008) to UniProtKB; Kullmann et al., Submitted (JUN-1996) to the EMB L/GenBank/DB J databases; и Sjoebloom et al, Science 314:268-274(2006).

[0005] Не-мутантный, например, дикого типа IDH1 катализирует окислительное декарбоксилирование изоцитрата в  $\alpha$ -кетоглутарат с восстановлением, таким образом, NAD<sup>+</sup> (NADP<sup>+</sup>) до NADH (NADPH), например, в прямой реакции:



[0006] Было обнаружено, что мутации IDH1, присутствующие в некоторых раковых клетках, приводят к новой способности фермента катализировать NADH-зависимое восстановление  $\alpha$ -кетоглутарата в R(-)-2-гидроксиглутарат (2HG). Считается, что продукция 2HG способствует образованию и прогрессированию рака (Dang, L et al, Nature 2009, 462:739-44).

[0007] Разработка селективных ингибиторов IDH1 мутантного фермента обеспечила возможность терапевтической пользы для AML пациентов, имеющих IDH1 мутацию. Это привело к успешным ответам в клинике с уменьшенной популяцией бластов и благоприятным эффектом на дифференцированные функциональные клетки крови. Однако генетическая нагрузка присутствует у пациентов даже с хорошим общим ответом. Поэтому существует потребность в улучшенных терапиях для лечения острого миелоидного лейкоза с IDH1 мутациями.

### Сущность изобретения

[0008] В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлены способы лечения острого миелоидного лейкоза (AML), характеризующегося присутствием мутантного аллеля IDH1, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора мутантного IDH1 и индукционной и консолидационной терапии. В одном варианте осуществления AML, характеризующийся присутствием мутантного аллеля IDH1, является рефрактерным или рецидивным AML.

[0009] В одном варианте осуществления ингибитор мутантного IDH1 представляет собой (S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, стереоизомер, изотополог, пролекарство или полиморф (СОЕДИНЕНИЕ 2).

[0010] В одном варианте осуществления способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества СОЕДИНЕНИЯ 2 и индукционной и консолидационной терапии.

[0011] В некоторых вариантах осуществления индукционная терапия для лечения AML включает введение цитарабина либо с даунорубицином, либо с идарубицином. В некоторых вариантах осуществления индукционная терапия включает введение цитарабина с даунорубицином. В некоторых вариантах осуществления индукционная терапия включает введение цитарабина с идарубицином.

[0012] В некоторых вариантах осуществления консолидационная терапия для лечения AML включает введение i) митоксантрона с этопозидом или ii) цитарабином. В некоторых вариантах осуществления консолидационная терапия включает введение митоксантрона с этопозидом. В некоторых вариантах осуществления консолидационная терапия включает введение цитарабина.

[0013] В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлены способы лечения AML, характеризующегося присутствием мутантного аллеля IDH, путем введения субъекту комбинации терапевтически эффективного количества ингибитора

мутантного IDH1 и индукционной и консолидационной терапии, где а) индукционная терапия включает введение цитарабина либо с даунорубицином, либо с идарубицином, и б) консолидационная терапия включает введение i) митоксантрона с этопозидом или ii) цитарабином. В одном варианте осуществления ингибитор мутантного IDH1 представляет собой СОЕДИНЕНИЕ 2.

[0014] В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлены способы лечения AML, характеризующегося присутствием мутантного аллеля IDH1, путем введения субъекту комбинации терапевтически эффективного количества ингибитора мутантного IDH1 и индукционной и консолидационной терапии, где а) индукционная терапия включает введение цитарабина с даунорубицином, и б) консолидационная терапия включает введение митоксантрона с этопозидом. В одном варианте осуществления ингибитор мутантного IDH1 представляет собой СОЕДИНЕНИЕ 2.

[0015] В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлены способы лечения AML, характеризующегося присутствием мутантного аллеля IDH1, путем введения субъекту комбинации терапевтически эффективного количества ингибитора мутантного IDH1 и индукционной и консолидационной терапии, где а) индукционная терапия включает введение цитарабина с даунорубицином, и б) консолидационная терапия включает введение цитарабина. В одном варианте осуществления ингибитор мутантного IDH1 представляет собой СОЕДИНЕНИЕ 2.

[0016] В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлены способы лечения AML, характеризующегося присутствием мутантного аллеля IDH1, путем введения субъекту комбинации терапевтически эффективного количества ингибитора мутантного IDH1 и индукционной и консолидационной терапии, где а) индукционная терапия включает введение цитарабина с идарубицином, и б) консолидационная терапия включает введение митоксантрона с этопозидом. В одном варианте осуществления ингибитор мутантного IDH1 представляет собой СОЕДИНЕНИЕ 2.

[0017] В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлены способы лечения AML, характеризующегося присутствием мутантного аллеля IDH1, путем введения субъекту

комбинации терапевтически эффективного количества ингибитора мутантного IDH1 и индукционной и консолидационной терапии, где а) индукционная терапия включает введение цитарабина с идарубицином, и b) консолидационная терапия включает введение цитарабина. В одном варианте осуществления ингибитор мутантного IDH1 представляет собой СОЕДИНЕНИЕ 2.

[0018] В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлены способы лечения AML, характеризующегося присутствием мутантного аллеля IDH1, путем введения субъекту комбинации фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество СОЕДИНЕНИЯ 2 и индукционной и консолидационной терапии для AML.

[0019] В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлен способ лечения AML, где AML выбран из впервые диагностированного AML, нелеченного AML, AML, возникающего из миелодиспластического синдрома (MDS), AML, возникающего из предшествовавшего гематологического расстройства (AND), и AML, возникающего после генотоксического поражения. В некоторых вариантах осуществления генотоксическое поражение происходит в результате облучения и/или химиотерапии. В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлен способ лечения AML, возникающего после генотоксического поражения в результате облучения и/или химиотерапии.

#### **Краткое описание чертежей**

[0020] Фиг. 1 представляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму (XPRD) СОЕДИНЕНИЯ 2 формы 1.

[0021] Фиг. 2 представляет полученный методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) профиль СОЕДИНЕНИЯ 2 формы 1.

[0022] Фиг. 3 представляет полученный при помощи термогравиметрического анализа (TGA) профиль СОЕДИНЕНИЯ 2 формы 1.

[0023] Фиг. 4 представляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму (XPRD) СОЕДИНЕНИЯ 2 формы 2.

[0024] Фиг. 5 представляет полученный методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) профиль

СОЕДИНЕНИЯ 2 формы 2.

[0025] Фиг. 6 представляет полученный при помощи термогравиметрического анализа (TGA) профиль СОЕДИНЕНИЯ 2 формы 2.

#### **Подробное описание изобретения**

[0026] Подробности, касающиеся конструкции и расположения компонентов, описанных далее в описании или проиллюстрированных на чертежах, не следует рассматривать как ограничивающие. Другие варианты осуществления и другие пути осуществления на практике настоящего изобретения включены явным образом. Также, фразеология и терминология, используемые в настоящей заявке, предназначены для целей описания, и не должны рассматриваться как ограничивающие. Использование в настоящей заявке терминов "включая", "включающий" или "имеющий", "содержащий", "включающий в себя" и их вариантов предназначено для охвата элементов, перечисленных после них, и их эквивалентов, а также дополнительных элементов.

#### **Определения:**

[0027] Термин "ингибитор мутантного IDH1" или "ингибитор IDH1 мутанта (мутантов)" означает молекулу, например, полипептид, пептид или малую молекулу (например, молекулу меньше чем 1000 дальтон) или аптомер, который связывается с IDH1 мутантной субъединицей и ингибирует неоактивность, например, путем ингибирования образования димера, например, гомодимера мутантных IDH1 субъединиц или гетеродимера мутантной и дикого типа субъединиц. В некоторых вариантах осуществления ингибирование неоактивности составляет по меньшей мере около 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или 99% по сравнению с активностью в отсутствие ингибитора мутантного IDH1. В одном варианте осуществления ингибитор мутантного IDH1 представляет собой СОЕДИНЕНИЕ 2.

[0028] Термин "повышенные уровни 2HG" означает, что 10%, 20% 30%, 50%, 75%, 100%, 200%, 500% или больше 2HG присутствует у субъекта с мутантным IDH1 аллелем по сравнению с субъектом, у которого отсутствует мутантный IDH1 аллель. Термин "повышенные уровни 2HG" может относиться к количеству 2HG в клетке, в опухоли, в органе, включающем опухоль, или в жидкости организма.

[0029] Термин "жидкость организма" включает одну или несколько из амниотической жидкости, окружающей плод, внутриглазной жидкости, крови (например, плазма крови), сыворотки, цереброспинальной жидкости, серной пробки, химуса, предэякулята, женского эякулята, интрестициальной жидкости, лимфы, грудного молока, слизи (например, жидкость, выделяемая при насморке или кашле), плевральной жидкости, гноя, слюны, секрета сальных желез, спермы, сыворотки, пота, слез, мочи, влагалищного секрета или рвоты.

[0030] Термины «ингибировать» или «предотвращать» включают как полное, так и частичное ингибирование и предотвращение. Ингибитор может полностью или частично ингибировать предполагаемую мишень.

[0031] Термин «субъект» предназначен для включения человека и отличных от человека животных. Примеры относящихся к людям субъектов включают пациента-человека (указываемого как пациент), имеющего расстройство, например, расстройство, описанное в настоящей заявке, или здорового субъекта. Термин «отличные от человека животные», в соответствии с одним аспектом изобретения, включает всех позвоночных животных, например, не-млекопитающих (таких как цыплята, амфибии, рептилии) и млекопитающих, таких как отличные от человека приматы, одомашненные и/или сельскохозяйственно полезные животные, например овца, собака, кошка, корова, свинья и т.д.

[0032] Термин «лечение» означает уменьшение, подавление, ослабление, уменьшение тяжести, остановку или стабилизацию развития или прогрессирования заболевания/расстройства (например, прогрессирующего гематологического злокачественного заболевания, такого как острый миелогенный лейкоз (AML), миелодиспластический синдром (MDS), миелопролиферативные новообразования (MPN), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), острые В-клеточные лимфобластные лейкозы (B-ALL) или лимфома (например, Т-клеточная лимфома), каждое из которых характеризуется наличием мутантного аллеля IDH1), уменьшение тяжести заболевания/расстройства или улучшение симптомов, связанных с заболеванием/расстройством.

[0033] Количество соединения, включая его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, стереоизомер, изотополог, пролекарство или полиморф, эффективное для лечения расстройства, или "терапевтически эффективное количество" или "терапевтически эффективная доза" относится к количеству соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, включая его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, стереоизомер, изотополог, пролекарство или полиморф, которое является эффективным, при введении субъекту одной или нескольких доз, для лечения клетки или для лечения, частичного устранения симптомов, облегчения или улучшения состояния у субъекта, страдающего расстройством, лучше того, что можно было бы ожидать в отсутствие такого лечения.

[0034] Термин «совместное введение», как он используется в настоящей заявке в отношении дополнительных терапевтических средств для лечения рака, означает, что дополнительное терапевтическое средство для лечения рака можно вводить вместе с соединением, представленным в настоящей заявке, в виде части одной дозированной формы (такой как композиция, содержащая соединение и второе терапевтическое средство, как описано выше) или в виде нескольких отдельных дозированных форм. Альтернативно, дополнительное терапевтическое средство для лечения рака можно вводить до, последовательно или после введения соединения, представленного в настоящей заявке. В такой комбинированной терапии как соединения, представленные в настоящей заявке, так и второе терапевтическое средство (средства) вводят обычными способами. Введение композиции, содержащей как соединение, представленное в настоящей заявке, так и второе терапевтическое средство, субъекту не исключает отдельное введение этого же терапевтического средства, любого другого второго терапевтического средства или любого соединения, предоставленного в настоящей заявке, субъекту в другое время во время курса лечения. Термин «совместное введение», используемый в настоящей заявке в отношении дополнительного лечения рака, означает, что дополнительное лечение рака может происходить до, последовательно, одновременно или после введения соединения,

представленного в настоящей заявке.

[0035] Термин "по существу свободный от других стереоизомеров", как он используется в настоящей заявке, означает препарат, обогащенный соединением, имеющим выбранную стереохимию в одном или нескольких выбранных стереоцентрах, по меньшей мере на около 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, или 99%.

[0036] Термин «обогащенный» означает, что по меньшей мере указанный процент препарата представляет собой соединение, имеющее выбранную стереохимию в одном или нескольких выбранных стереоцентрах.

[0037] Термин «кристаллический» относится к твердому веществу, имеющему высокорегулярную химическую структуру. В частности, кристаллическое СОЕДИНЕНИЕ 2 может быть получено в виде одной или нескольких отдельных кристаллических форм соединения 2. Для целей настоящей заявки термины «кристаллическая форма», «отдельная кристаллическая форма» и «полиморф» являются синонимами; термины отражают различия между кристаллами, которые имеют разные свойства (например, разные картины XRPD и/или разные результаты DSC сканирования). Термин «полиморф» включает псевдополиморфы, которые обычно представляют собой различные сольваты вещества, и, следовательно, их свойства отличаются друг от друга. Таким образом, каждый отдельный полиморф и псевдополиморф СОЕДИНЕНИЯ 2 рассматривается как отдельная кристаллическая форма.

[0038] Термин "по существу кристаллический" относится к формам, которые могут быть по меньшей мере на определенный процент по массе кристаллическими. Конкретные массовые проценты включают 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% или любой процент между 10% и 100%. В некоторых вариантах осуществления по существу кристаллический относится к СОЕДИНЕНИЮ 2, которое является по меньшей мере на 70% кристаллическим. В других вариантах осуществления по существу кристаллический относится к СОЕДИНЕНИЮ 2, которое является по меньшей мере на 90% кристаллическим.

[0039] Термин "выделенный" относится к формам, которые могут, по меньшей мере на определенный процент по массе, состоять из определенной кристаллической формы соединения. Конкретные массовые проценты представляют собой 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% или любой процент между 90% и 100%.

[0040] Термин «сольват или сольватированный» означает физическую ассоциацию соединения, включая его кристаллическую форму, по настоящему изобретению с одной или несколькими молекулами растворителя. Эта физическая ассоциация включает образование водородных связей. В некоторых случаях сольват может быть выделен, например, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. «Сольват или сольватированный» охватывает как в фазе раствора, так и выделяемые сольваты. Типичные сольваты включают, например, гидрат, этаноляты или метаноляты.

[0041] Термин «гидрат» означает сольват, в котором молекулой растворителя является  $H_2O$ , которая присутствует в определенном стехиометрическом количестве, и может, например, включать полугидрат, моногидрат, дигидрат или тригидрат.

[0042] Термин «смесь» используется для обозначения объединенных элементов смеси, независимо от фазового состояния комбинации (например, жидкой или жидкой/кристаллической).

[0043] Термин «затравка» используется для обозначения добавления кристаллического материала для инициирования перекристаллизации или кристаллизации.

[0044] Термин «антирастворитель» используется для обозначения растворителя, в котором соединения, включая их кристаллические формы, плохо растворимы.

[0045] Термин «фармацевтически приемлемый носитель или адъювант» относится к носителю или адъюванту, который можно вводить субъекту вместе с соединением по одному из аспектов настоящего изобретения и который не разрушает его фармакологическую активность и нетоксичен при введении в дозах, достаточных для доставки терапевтического количества соединения.

[0046] Термин «фармацевтически приемлемая соль», как он

используется в настоящей заявке, относится к нетоксичным кислотно- или основно-аддитивным солям соединения, к которому относится этот термин. Примеры фармацевтически приемлемых солей обсуждаются в Berge et al., 1977, «Pharmaceutically Acceptable Salts». J. Pharm. Sci. Vol. 66, pp. 1-19.

[0047] Термин «острый миелоидный лейкоз» (AML)», как он используется в настоящей заявке, относится к раку миелоидной линии клеток крови, характеризующемуся быстрым ростом аномальных белых клеток крови, которые накапливаются в костном мозге и мешают продукции нормальных клеток крови. В одном варианте осуществления AML выбран из впервые диагностированного AML, нелеченного AML, AML, возникающего из миелодиспластического синдрома (MDS), AML, возникающего из предшествовавшего гематологического расстройства (MDS), и AML, возникающего после генотоксического поражения.

[0048] Термин "рефрактерный AML", как он используется в настоящей заявке, относится к AML, в котором высокий уровень белых клеток крови не снижается в ответ на лечение.

[0049] Термин "рецидивный AML", как он используется в настоящей заявке, относится к AML, который не отвечает на лечение.

[0050] Термин «индукционная терапия AML», как он используется в настоящей заявке, относится к терапии, применяемой с целью быстрого восстановления нормальной функции костного мозга, то есть для индукции ремиссии.

[0051] Термин «консолидационная терапия AML», как он используется в настоящей заявке, относится к терапии, применяемой для поддержания ремиссии, достигнутой в результате индукционной терапии.

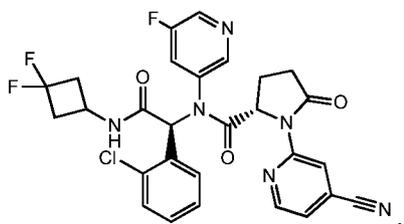
[0100] Термин «парентеральный», как он используется в настоящей заявке, включает подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, внутриартериальную, интрасиновиальную, интратермальную, интратекальную, внутриочаговую и интракраниальную инъекцию или методы инфузии.

[0052] Термин «около» означает «приблизительно», «порядка»,

«грубо» или «примерно». Когда термин «около» используется в сочетании с числовым диапазоном, он модифицирует этот диапазон, расширяя границы выше и ниже установленных численных значений. Как правило, термин «около» используется в настоящей заявке для изменения численного значения выше и ниже заявленного значения на 10%.

### Соединения

[0053] СОЕДИНЕНИЕ 2 представляет собой (S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, стереоизомер, изотополог, пролекарство или полиморф. СОЕДИНЕНИЕ 2 имеет следующую химическую структуру:



[0054] СОЕДИНЕНИЕ 2 также может включать одно или несколько изотопных замещений. Например, Н может быть в любой изотопной форме ("Изотопологи"), включая  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (D или дейтерий), и  $^3\text{H}$  (Т или тритий); С может быть в любой изотопной форме, включая  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ , и  $^{14}\text{C}$ ; О может быть в любой изотопной форме, включая  $^{16}\text{O}$  и  $^{18}\text{O}$ ; и т.п. Например, СОЕДИНЕНИЕ 2 является обогащенным конкретной изотопной формой Н, С и/или О по меньшей мере на около 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, или 99%.

[0055] СОЕДИНЕНИЕ 2 в некоторых вариантах осуществления также может быть представлено в нескольких таутомерных формах, в таких случаях, один аспект изобретения специально включает все таутомерные формы СОЕДИНЕНИЯ 2, описанного в настоящей заявке, даже если только одна таутомерная форма может быть представлена (например, кето-енольные таутомеры). Все такие изомерные формы СОЕДИНЕНИЯ 2 специально включены в настоящее изобретение. Синтез СОЕДИНЕНИЯ 2 описан в опубликованной заявке США US-2013-0190249-A 1, опубликованной 25 июля 2013 года, которая включена

посредством ссылки во всей полноте.

[0056] Может быть удобно или желательно получить, очистить и/или обработать соответствующую соль СОЕДИНЕНИЯ 2, например, фармацевтически приемлемую соль. Примеры фармацевтически приемлемых солей обсуждаются в Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts." J. Pharm. Sci. Vol. 66, pp. 1-19.

[0057] Например, если СОЕДИНЕНИЕ 2 является анионным или содержит функциональную группу, которая может быть анионной (например,  $\text{-NH-}$  может быть  $\text{-N}^-$ ), тогда соль может быть образована с подходящим катионом. Примеры подходящих неорганических катионов включают, но не ограничиваются этим, ионы щелочных металлов, такие как  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ , катионы щелочно-земельных металлов, такие как  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$ , и другие катионы, такие как  $\text{Al}^{3+}$ . Примеры некоторых подходящих замещенных аммониевых ионов включают ионы, происходящие из: этиламина, диэтиламина, дициклогексиламина, триэтиламина, бутиламина, этилендиамина, этаноламина, диэтанолламина, пиперазина, бензиламина, фенилбензиламина, холина, меглумина и трометамина, а также аминокислот, таких как лизин и аргинин. Примером обычного четвертичного аммониевого иона является  $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ .

[0058] Если СОЕДИНЕНИЕ 2 является катионным или имеет функциональную группу, которая может быть катионной (например,  $\text{-NHR}$  может быть  $\text{-NH}_2\text{R}^+$ ), тогда соль может быть образована с подходящим анионом. Примеры подходящих неорганических анионов включают, но не ограничиваются этим, производные следующих неорганических кислот: хлористоводородной, бромистоводородной, иодистоводородной, серной, сернистой, азотной, азотистой, фосфорной и фосфористой.

[0059] Примеры подходящих органических анионов включают, но не ограничиваются этим, соединения, образованные из следующих органических кислот: 2-ацетилоксибензойной, уксусной, аскорбиновой, аспарагиновой, бензойной, камфорсульфоновой, коричной, лимонной, эдетиновой, этандисульфоновой, этансульфоновой, фумаровой, глюкотеиноновой, глюконовой, глутаминовой, гликолевой, гидроксималеиновой,

гидроксинафталинкарбоновой, изетионовой, молочной, лактобионовой, лауриновой, малеиновой, яблочной, метансульфоновой, муциновой, олеиновой, щавелевой, пальмитиновой, памовой, пантотеновой, фенилуксусной, фенилсульфоновой, пропионовой, пировиноградной, салициловой, стеариновой, янтарной, сульфаниловой, винной, толуолсульфоновой и валериановой. Примеры подходящих полимерных органических анионов включают, но не ограничиваются этим, соединения, образованные из следующих полимерных кислот: дубильной кислоты, карбоксиметилцеллюлозы.

[0060] Таким образом, соединение 2 для использования в способах и фармацевтических композициях, представленных в настоящей заявке, включает СОЕДИНЕНИЕ 2 как таковое, а также его фармацевтически приемлемые соли, сольваты, таутомеры, стереоизомеры, изотопологи, пролекарства или полиморфы. СОЕДИНЕНИЕ 2, представленное в настоящей заявке, может быть модифицировано и преобразовано в пролекарство путем добавления соответствующих функциональных групп для усиления отдельных биологических свойств, например, нацеливания на конкретную ткань. Такие модификации (например, пролекарства) известны в данной области и включают те, которые повышают биологическое проникновение в определенный биологический компартмент (например, кровь, лимфатическую систему, центральную нервную систему), повышают пероральную доступность, повышают растворимость, делая возможным введение путем инъекции, изменяют метаболизм и изменяют скорость экскреции. Примеры пролекарств включают сложные эфиры (например, фосфаты, эфиры аминокислот (например, валина)), карбаматы и другие фармацевтически приемлемые производные, которые при введении субъекту способны обеспечивать активные соединения.

[0061] Было обнаружено, что СОЕДИНЕНИЕ 2 может существовать в различных твердых формах. В одном варианте осуществления представлены твердые формы, которые включают чистые кристаллические формы. В другом варианте осуществления в настоящей заявке представлены твердые формы, которые включают сольватированные формы и аморфные формы. Настоящее раскрытие

обеспечивает некоторые твердые формы СОЕДИНЕНИЯ 2. В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие обеспечивает композиции, содержащие СОЕДИНЕНИЕ 2 в форме, описанной в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления предоставленных композиций СОЕДИНЕНИЕ 2 присутствует в виде смеси одной или нескольких твердых форм; в некоторых вариантах осуществления представленных композиций СОЕДИНЕНИЕ 2 присутствует в одной форме.

[0062] В одном варианте осуществления изобретения СОЕДИНЕНИЕ 2 представляет собой одну кристаллическую форму или любую из описанных в настоящей заявке отдельных кристаллических форм. Синтез кристаллических форм СОЕДИНЕНИЯ 2 описан в публикациях WO 2015/138837 и WO 2015/138839, опубликованных 17 сентября 2015 года, которые включены в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме. Также представлены фармацевтические композиции, включающие по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель; и СОЕДИНЕНИЕ 2, где СОЕДИНЕНИЕ 2 представляет собой одну кристаллическую форму или любую из описанных в настоящей заявке кристаллических форм. Также предусматриваются применения СОЕДИНЕНИЯ 2, где СОЕДИНЕНИЕ 2 представляет собой одну кристаллическую форму или любую из описанных в настоящей заявке отдельных кристаллических форм, для получения фармацевтической композиции.

[0063] В данном описании представлен подбор иллюстративной информации для описания кристаллических форм СОЕДИНЕНИЯ 2. Однако следует понимать, что не вся такая информация требуется специалисту в данной области для определения того, что такая конкретная форма присутствует в данной композиции, но что определение конкретной формы можно осуществить с использованием любой части иллюстративной информации, которую специалист в данной области признает достаточной для установления наличия конкретной формы, например, даже один характерный пик может быть достаточным для специалиста в данной области, чтобы понять, что такая конкретная форма присутствует.

[0064] В одном варианте осуществления по меньшей мере

определенная доля, выраженная в процентах по массе, СОЕДИНЕНИЯ 2 является кристаллической. Конкретный массовый процент может составлять 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% или любой процент между 10% и 100%. Когда определенная доля, выраженная в процентах по массе, СОЕДИНЕНИЯ 2 является кристаллической, остальная часть СОЕДИНЕНИЯ 2 представляет собой аморфную форму СОЕДИНЕНИЯ 2. Неограничивающие примеры кристаллического СОЕДИНЕНИЯ 2 включают одну кристаллическую форму соединения 1 или смесь разных отдельных кристаллических форм. В некоторых вариантах осуществления СОЕДИНЕНИЕ 2 является по меньшей мере на 90% масс. кристаллическим. В некоторых других вариантах осуществления СОЕДИНЕНИЕ 2 является по меньшей мере на 95% масс. кристаллическим.

[0065] В другом варианте осуществления определенная доля, выраженная в процентах по массе, кристаллического СОЕДИНЕНИЯ 2 представляет собой одну конкретную кристаллическую форму или комбинацию отдельных кристаллических форм. Конкретный массовый процент может составлять 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% или любой процент между 10% и 100%. В другом варианте осуществления СОЕДИНЕНИЕ 2 по меньшей мере на 90% масс. состоит из одной кристаллической формы. В другом варианте осуществления СОЕДИНЕНИЕ 2 по меньшей мере на 95% масс. состоит из одной кристаллической формы.

[0066] В последующем описании СОЕДИНЕНИЯ 2 варианты осуществления изобретения могут быть описаны со ссылкой на конкретную кристаллическую форму СОЕДИНЕНИЯ 2, которая характеризуется одним или несколькими свойствами, как обсуждается в настоящей заявке. Описания, характеризующие кристаллические формы, также могут быть использованы для описания смеси различных кристаллических форм, которые могут присутствовать в кристаллическом СОЕДИНЕНИИ 2. Однако конкретные кристаллические формы СОЕДИНЕНИЯ 2 также могут быть охарактеризованы одной или несколькими характеристиками

кристаллической формы, описанными в настоящей заявке, с учетом или без учета ссылки на конкретную кристаллическую форму.

[0067] Кристаллические формы далее иллюстрируются подробными описаниями и иллюстративными примерами, приведенными ниже. XRPD пики, описанные в таблицах 1-2, могут варьироваться в пределах  $\pm 0,2^\circ$  в зависимости от инструмента, используемого для получения данных. Интенсивность XRPD пиков, описанных в таблицах 1-2, может изменяться на 10%.

#### **Форма 1**

[0068] В одном варианте осуществления отдельная кристаллическая форма, форма 1, СОЕДИНЕНИЯ 2 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD), показанной на Фиг. 1, и данными, показанными в Таблице 1, полученными с использованием CuKa излучения. В частном варианте осуществления полиморф может быть охарактеризован одним или несколькими пиками, взятыми из Фиг. 1, как показано в Таблице 1. Например, полиморф может быть охарактеризован одним или двумя или тремя или четырьмя или пятью или шестью или семью или восемью или девятью из пиков, показанных в Таблице 1.

Таблица 1

<b>Угол 2-Тета°</b>	<b>Интенсивность %</b>
8,6	90,3
13,2	60,0
15,6	85,5
18,5	72,5
19,6	31,5
20,6	71,6
21,6	100,0
26,4	64,2
27,3	45,6

[0069] В другом варианте осуществления форма 1 может быть охарактеризована пиками, идентифицированными при  $2\theta$  углах 8,6, 15,6, 18,5, 20,6, 21,6, и  $26,4^\circ$ . В другом варианте осуществления форма 1 может быть охарактеризована пиками, идентифицированными

при  $2\theta$  углах 8,6, 15,6, 18,5, и 21,6°.

[0070] В другом варианте осуществления форма 1 может быть охарактеризована методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), данные показаны на Фиг. 2. DSC график представляет тепловой поток как функцию температуры из образца, при этом скорость изменения температуры составляет около 10°C/мин. Профиль характеризуется эндотермическим переходом с температурой начала перехода около 140,1°C с температурой плавления при около 149,9°C.

[0071] В другом варианте осуществления форма 1 может быть охарактеризован термогравиметрическим анализом (TGA), показанным на Фиг. 3. TGA профиль графически представляет процент потери массы образца как функцию температуры, при этом скорость изменения температуры составляет около 10°C/мин. Потеря массы представляет собой потерю около 0,44% массы образца при изменении температуры от около 29,0°C до 125,0°C.

#### **Форма 2**

[0072] В одном варианте осуществления отдельная кристаллическая форма, форма 2, СОЕДИНЕНИЯ 2 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD), показанной на Фиг. 4, и данными, показанными в Таблице 2, полученными с использованием  $\text{CuK}\alpha$  излучения. В частном варианте осуществления полиморф может быть охарактеризован одним или несколькими пиками, взятыми из Фиг. 4, как показано в Таблице 2. Например, полиморф может быть охарактеризован одним или двумя или тремя или четырьмя или пятью или шестью или семью или восемью или девятью или десятью из пиков, показанных в Таблице 2.

Таблица 2

<b>Угол 2-Тета°</b>	<b>Интенсивность %</b>
9,8	85,6
11,6	100,0
14,9	11,4
16,5	15,3

19,6	75,2
20,1	7,3
22,5	32,6
23,0	69,4
25,0	8,9
31,4	22,0

[0073] В другом варианте осуществления форма 2 может быть охарактеризована пиками, идентифицированными при  $2\theta$  углах 9,8, 11,6, 19,6, 22,5, 23,0, и 31,4°. В другом варианте осуществления форма 2 может быть охарактеризована пиками, идентифицированными при  $2\theta$  углах 9,8, 11,6, 19,6, и 23,0°.

[0074] В другом варианте осуществления форма 2 может быть охарактеризована методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), данные показаны на Фиг. 5. DSC график представляет тепловой поток как функцию температуры из образца, при этом скорость изменения температуры составляет около 10°C/мин. Профиль характеризуется эндотермическим переходом с температурой начала перехода около 62,7°C с температурой плавления при около 72,5°C, и эндотермическим переходом с температурой начала перехода около 145,6°C с температурой плавления при около 153,6°C.

[0075] В другом варианте осуществления форма 2 может быть охарактеризована термогравиметрическим анализом (TGA), показанным на Фиг. 6. TGA профиль графически представляет процент потери массы образца как функцию температуры, при этом скорость изменения температуры составляет около 10°C/мин. Потеря массы представляет собой потерю около 0,57% массы образца при изменении температуры от около 29,3°C до 170,3°C.

[0076] Другие варианты осуществления относятся к одной кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ 2, характеризующейся сочетанием вышеуказанных характеристик любой из описанных отдельных кристаллических форм. Характеризация может включать любую комбинацию одного или нескольких из XRPD, TGA и DSC, описанных для конкретного полиморфа. Например, отдельная кристаллическая

форма СОЕДИНЕНИЯ 2 может быть охарактеризована любой комбинацией результатов XRPD, касающихся положений основных пиков в XRPD скане; и/или любой комбинацией одного или нескольких параметров, полученных из данных XRPD сканирования. Эта одна кристаллическая форма СОЕДИНЕНИЯ 2 также может быть охарактеризована TGA данными потери массы, ассоциированной с образцом, в заданном диапазоне температур; и/или температурой, при которой начинается конкретный переход к потере массы. DSC-определения температуры, ассоциированной с максимальным тепловым потоком во время передачи тепла, и/или температуры, при которой образец начинает претерпевать теплопередачу, также могут характеризовать кристаллическую форму. Изменение массы образца и/или изменение сорбции/десорбции воды на молекулу СОЕДИНЕНИЯ 2, определенное путем измерения сорбции/десорбции воды в диапазоне относительной влажности (например, от 0% до 90%), также могут характеризовать отдельно взятую кристаллическую форму СОЕДИНЕНИЯ 2.

#### **Композиции и пути введения**

[0077] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция включает СОЕДИНЕНИЕ 2 и эксципиент. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, которая включает СОЕДИНЕНИЕ 2 и эксципиент, предназначена для перорального введения. В одном варианте осуществления эксципиент представляет собой разбавитель, связующее, разрыхлитель, смачивающий агент, стабилизатор, вещество, способствующее скольжению и/или смазывающее вещество.

[0078] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция включает цитарабин и разбавитель или растворитель. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, которая включает цитарабин и разбавитель или растворитель, предназначена для внутривенной инъекции.

[0079] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция включает даунорубицин и разбавитель или растворитель. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, которая включает даунорубицин и разбавитель или растворитель, предназначена для внутривенной инъекции.

[0080] В одном варианте осуществления фармацевтическая

композиция включает идарубицин и разбавитель или растворитель. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, которая включает идарубицин и разбавитель или растворитель, предназначена для внутривенной инъекции.

[0081] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция включает митоксантрон и разбавитель или растворитель. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, которая включает митоксантрон и разбавитель или растворитель, предназначена для внутривенной инъекции.

[0082] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция включает этопозид и разбавитель или растворитель. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, которая включает этопозид и разбавитель или растворитель, предназначена для внутривенной инъекции.

[0083] Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и наполнители, которые можно использовать в фармацевтических композициях по одному из аспектов настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются этим, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующие системы доставки лекарственных средств (SEDDS), такие как d- $\alpha$ -токоферол полиэтиленгликоль 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических дозированных формах, таких как Tween или другие аналогичные полимерные матрицы для доставки, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, динатрийгидрофосфат, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрий карбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропиленовые блок-полимеры, полиэтиленгликоль и ланолин. Циклодекстрины, такие как  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как

гидроксиалкилциклодекстрины, включая 2- и 3-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрины, или другие солюбилизированные производные также можно выгодным образом использовать для повышения доставки СОЕДИНЕНИЯ 2, описанного в настоящей заявке.

[0084] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция включает СОЕДИНЕНИЕ 2 и эксципиент. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, которая включает СОЕДИНЕНИЕ 2 и эксципиент, предназначена для перорального введения. В одном варианте осуществления эксципиент представляет собой разбавитель, связующее, разрыхлитель, смачивающий агент, стабилизатор, вещество, способствующее скольжению или смазывающее вещество.

[0085] В одном варианте осуществления представленные в настоящей заявке фармацевтические композиции можно вводить перорально, парентерально, при помощи ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или через имплантированный резервуар, предпочтительно путем перорального введения или введения путем инъекции. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции могут содержать любые обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или наполнители. В некоторых случаях pH состав можно регулировать с помощью фармацевтически приемлемых кислот, оснований или буферов для повышения стабильности включенного в состав соединения или его формы доставки.

[0086] В одном варианте осуществления фармацевтические композиции, представленные в настоящей заявке, могут быть в форме стерильного инъекционного препарата, например, в форме стерильной водной или масляной суспензии для инъекций. Эту суспензию можно получить в соответствии со способами, известными в данной области, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих веществ (таких как, например, Tween 80) и суспендирующих веществ. Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Из

приемлемых носителей и растворителей, которые можно использовать, можно указать маннит, воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, являются подходящими для получения препаратов для инъекций, а также природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных формах. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать длинноцепочечный спиртовой разбавитель или диспергатор или карбоксиметилцеллюлозу или аналогичные диспергирующие вещества, которые обычно используют для формулирования фармацевтически приемлемых дозированных форм, таких как эмульсии и/или суспензии. Другие традиционно используемые поверхностно-активные вещества, такие как Tween или Span, и/или другие аналогичные эмульгаторы или агенты для повышения биодоступности, которые обычно используют для получения фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других дозированных форм, также можно использовать для целей формулирования.

[0087] Конкретные варианты осуществления настоящего изобретения обеспечивают твердые пероральные дозированные формы, которые представляют собой таблетки или капсулы. В некоторых вариантах осуществления состав представляет собой таблетку, содержащую СОЕДИНЕНИЕ 2. В некоторых вариантах осуществления состав представляет собой таблетку, содержащую СОЕДИНЕНИЕ 2. В некоторых вариантах осуществления состав представляет собой капсулу, содержащую СОЕДИНЕНИЕ 2. В некоторых вариантах осуществления таблетки или капсулы, представленные в настоящей заявке, необязательно содержат один или несколько эксципиентов, таких как, например, вещества, способствующие скольжению, разбавители, смазывающие вещества, красители, разрыхлители, гранулирующие агенты, связующие, полимеры и покрывающие агенты. В некоторых вариантах осуществления состав представляет собой

таблетку с немедленным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления состав представляет собой таблетку с контролируемым высвобождением, высвобождающую активный фармацевтический ингредиент (API), например, преимущественно в желудке. В некоторых вариантах осуществления состав представляет собой твердую желатиновую капсулу. В некоторых вариантах осуществления состав представляет собой мягкую желатиновую капсулу. В некоторых вариантах осуществления капсула представляет собой капсулу из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC). В некоторых вариантах осуществления состав представляет собой капсулу с немедленным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления состав представляет собой капсулу с немедленным или контролируемым высвобождением, высвобождающую API, например, преимущественно в желудке. В некоторых вариантах осуществления состав представляет собой быстрорастворяющуюся таблетку, которая практически растворяется во рту после введения. В некоторых вариантах осуществления представленные варианты осуществления охватывают применение СОЕДИНЕНИЯ 2 для получения фармацевтической композиции для лечения злокачественного заболевания, характеризующегося наличием мутантного аллеля IDH1, где композицию получают для перорального введения.

[0088] В некоторых вариантах осуществления представленные в настоящей заявке варианты осуществления охватывают применение цитарабина, даунорубицина, идарубицина, митоксантрона и/или этопозида для получения фармацевтической композиции для лечения злокачественного заболевания, характеризующегося присутствием мутантного аллеля IDH1, где композицию получают для внутривенного введения.

[0089] Способы, представленные в настоящей заявке, предусматривают введение эффективного количества соединения или композиции соединения для достижения желаемого или заявленного эффекта. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции вводят от примерно 1 до примерно 6 раз в день или, альтернативно, в виде непрерывной инфузии. Такое введение можно использовать при длительной или неотложной терапии. Количество

активного ингредиента, которое можно объединить с материалами-носителями для получения единичной дозированной формы, варьируется в зависимости от хозяина, которого лечат, и конкретного способа введения. Типичный препарат содержит от около 5% до около 95% активного соединения (масс/масс). Альтернативно, такие препараты содержат от около 20% до около 80% активного соединения.

[0090] Может потребоваться более низкая или более высокая доза, чем те, которые указаны выше. Конкретные дозировки и схемы введения для любого конкретного субъекта зависят от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, режим питания, время введения, скорость экскреции, комбинацию лекарственных лекарств, тяжесть и ход заболевания, состояния или симптомов, предрасположенность субъекта к заболеванию, состоянию или симптомам и мнение лечащего врача.

[0091] При улучшении состояния субъекта в случае необходимости можно вводить поддерживающую дозу соединения, композиции или комбинации, описанных в настоящей заявке, если это необходимо. Впоследствии дозировку или частоту введения или и то, и другое можно уменьшить в зависимости от симптомов до уровня, при котором улучшенное состояние сохраняется, когда симптомы ослаблены до желаемого уровня. Однако для субъектов может потребоваться прерывистое лечение на длительной основе при любом повторении симптомов заболевания.

#### **Твердые дисперсии СОЕДИНЕНИЯ 2**

[0092] В некоторых вариантах осуществления СОЕДИНЕНИЕ 2 вводят в композициях, включающих СОЕДИНЕНИЕ 2 и один или несколько полимеров как часть твердой дисперсии (например, аморфной твердой дисперсии). В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия включает СОЕДИНЕНИЕ 2 и один или несколько полимеров. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия включает СОЕДИНЕНИЕ 2, один или несколько полимеров и одно или несколько поверхностно-активных веществ. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия включает СОЕДИНЕНИЕ 2 и один полимер. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия

включает СОЕДИНЕНИЕ 2, один полимер и поверхностно-активное вещество.

[0093] В некоторых вариантах осуществления твердые дисперсии, представленные в настоящей заявке, включающие СОЕДИНЕНИЕ 2, повышают растворимость СОЕДИНЕНИЯ 2 по сравнению с чистой кристаллической формой СОЕДИНЕНИЯ 2 (например, Форма 1 или Форма 2) и, таким образом, обеспечивают лучшее воздействие при пероральном введении твердой дисперсии субъекту. В одном варианте осуществления твердая дисперсия включает СОЕДИНЕНИЕ 2, один или несколько полимеров и необязательно одно или несколько повышающих растворимость поверхностно-активных веществ.

[0094] Например, водорастворимость Формы 1 составляет от около 0,025 мг/мл до около 0,035 мг/мл, а водорастворимость Формы 2 составляет от около 0,008 мг/мл до около 0,010 мг/мл.

[0095] Форма 2 имеет растворимость около 0,018 мг/мл в имитации кишечного сока натошак (FASSIF) при pH 6,1 через 4 часа. Для сравнения, аморфные высушенные распылением дисперсии имеют растворимость от около 0,05 мг/мл до около 0,50 мг/мл в FASSIF через 3 часа.

[0096] В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия демонстрирует экспозицию СОЕДИНЕНИЯ 2 при введении субъекту по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 70%, по меньшей мере на около 80% или по меньшей мере на около 90% выше по сравнению с введением *in situ* аморфного СОЕДИНЕНИЯ 2. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия демонстрирует экспозицию СОЕДИНЕНИЯ 2 при введении субъекту по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 70%, по меньшей мере на около 80% или по меньшей мере на около 90% выше по сравнению с введением чистого кристаллического СОЕДИНЕНИЯ 2.

[0097] В исследованиях фармакокинетики у крыс и обезьян умеренное улучшение воздействия наблюдается при введении пероральных дозированных форм в виде твердых дисперсий по

сравнению с введением *in situ* аморфного вещества. Например, твердая дисперсия, содержащая 50% масс./масс. СОЕДИНЕНИЯ 2 и 50% масс./масс. поливинилацетатфталата (PVAP), имеет примерно в два раза более высокую экспозицию по сравнению с *in situ* аморфным СОЕДИНЕНИЕМ 2 у самцов крыс Sprague Dawley. Нет никакой существенной разницы в экспозиции между твердой дисперсией, содержащей 70% масс./масс. СОЕДИНЕНИЯ 2 и 30% масс./масс. пероральной дозированной формы, и *in situ* аморфным СОЕДИНЕНИЕМ 2. У самцов обезьян циномоглус нет никакой существенной разницы между экспозицией твердой дисперсии, содержащей 50% масс./масс. СОЕДИНЕНИЯ 2 и 50% масс./масс. ацетата сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, также известного как ацетат сукцинат гипромеллозы (HPMCAS), и *in situ* аморфного СОЕДИНЕНИЯ 2. Аналогичным образом, твердая дисперсия, содержащая 50% масс./масс. СОЕДИНЕНИЯ 2 и 50% масс./масс. гидроксипропилметилцеллюлозы, также известной как фталат гипромеллозы (HPMC-фталат), не имеет существенной разницы по сравнению с *in situ* аморфным СОЕДИНЕНИЕМ 2. В то время как *in situ* аморфные терапевтические соединения обычно используют в исследованиях для введения животным, они не являются подходящими дозированными формами для введения людям.

[0098] Как описано в фармакокинетическом испытании на крысах в Примере 4, экспозиция СОЕДИНЕНИЯ 2 улучшается, когда вводят дозированные формы в виде твердых дисперсий, по сравнению с чистым кристаллическим СОЕДИНЕНИЕМ 2 Формы 2.

[0099] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть СОЕДИНЕНИЯ 2 в твердой дисперсии находится в аморфном состоянии (например, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99%). В других вариантах осуществления твердая дисперсия по существу не содержит кристаллическое СОЕДИНЕНИЕ 2.

[00100] В некоторых вариантах осуществления композиция

представляет собой дисперсию аморфного твердого вещества (например, высушенного распылением), включающую СОЕДИНЕНИЕ 2 и полимер. Дисперсия аморфного твердого вещества может включать, например, меньше чем около 30%, меньше чем около 20%, меньше чем около 15%, меньше чем около 10%, меньше чем около 5%, меньше чем около 4%, меньше чем около 3%, меньше чем около 2% или меньше чем около 1% кристаллического СОЕДИНЕНИЯ 2, например, может быть по существу свободной от кристаллического СОЕДИНЕНИЯ 2.

[00101] В одном варианте осуществления твердая дисперсия демонстрирует заданный уровень физической и/или химической стабильности. Например, твердая дисперсия сохраняет около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90%, около 95%, около 98% или около 99% аморфного СОЕДИНЕНИЯ 2 при хранении при 25°C в закрытом водонепроницаемом контейнере, например, в сосуде из темного стекла, контейнере из полиэтилена высокой плотности (HDPE) или двойных полиэтиленовых пакетах с закрученным нейлоновым скреплением, помещенных в HDPE контейнер с десиккантом.

[00102] В некоторых вариантах осуществления полимер повышает химическую или физическую стабильность (например, как измерено при помощи дифференциального сканирующего калориметра с модуляцией по температуре) СОЕДИНЕНИЯ 2 при хранении (например, при 2-8°C, например, 4°C или при комнатной температуре) по меньшей мере на около 10% (например, по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 70%, по меньшей мере на около 80% или по меньшей мере на около 90%) по сравнению с аморфным СОЕДИНЕНИЕМ 2 без присутствия полимера.

[00103] Твердая дисперсия, как правило, демонстрирует температуру стеклования, где дисперсия делает переход из твердого стеклообразного состояния в каучукоподобную композицию. Как правило, чем выше температура стеклования, тем выше физическая стабильность дисперсии. Существование температуры стеклования, как правило, указывает на то, что по меньшей мере

большая часть композиции (например, дисперсии) находится в аморфном состоянии. Температура стеклования ( $T_g$ ) твердой дисперсии, подходящей для фармацевтических применений, как правило, по меньшей мере около  $50^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления более высокие температуры являются предпочтительными. Поэтому в некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, раскрываемая в настоящей заявке, имеет  $T_g$  по меньшей мере около  $100^\circ\text{C}$  (например, по меньшей мере около  $100^\circ\text{C}$ , по меньшей мере около  $105^\circ\text{C}$ , по меньшей мере около  $110^\circ\text{C}$ , по меньшей мере около  $115^\circ\text{C}$ , по меньшей мере около  $120^\circ\text{C}$ , по меньшей мере около  $125^\circ\text{C}$ , по меньшей мере около  $130^\circ\text{C}$ , по меньшей мере около  $135^\circ\text{C}$ , по меньшей мере около  $140^\circ\text{C}$ , по меньшей мере около  $150^\circ\text{C}$ , по меньшей мере около  $160^\circ\text{C}$ , по меньшей мере около  $170^\circ\text{C}$ , по меньшей мере около  $175^\circ\text{C}$ , по меньшей мере около  $180^\circ\text{C}$  или по меньшей мере около  $190^\circ\text{C}$ ). В некоторых вариантах осуществления  $T_g$  доходит до около  $200^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления  $T_g$  доходит до около  $130^\circ\text{C}$  (например, по меньшей мере около  $110^\circ\text{C}$ , по меньшей мере около  $111^\circ\text{C}$ , по меньшей мере около  $112^\circ\text{C}$ , по меньшей мере около  $113^\circ\text{C}$ , по меньшей мере около  $114^\circ\text{C}$ , по меньшей мере около  $115^\circ\text{C}$ , по меньшей мере около  $116^\circ\text{C}$ , по меньшей мере около  $117^\circ\text{C}$ , по меньшей мере около  $118^\circ\text{C}$ , по меньшей мере около  $119^\circ\text{C}$ , по меньшей мере около  $120^\circ\text{C}$ , по меньшей мере около  $121^\circ\text{C}$ , по меньшей мере около  $122^\circ\text{C}$ , по меньшей мере около  $123^\circ\text{C}$ , по меньшей мере около  $124^\circ\text{C}$ , по меньшей мере около  $125^\circ\text{C}$ , по меньшей мере около  $126^\circ\text{C}$ , по меньшей мере около  $127^\circ\text{C}$ , по меньшей мере около  $128^\circ\text{C}$ , по меньшей мере около  $129^\circ\text{C}$  или по меньшей мере около  $130^\circ\text{C}$ ). Если не указано иное, температуры стеклования, раскрытые в настоящей заявке, измерены в сухих условиях.

[00104] В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия имеет более высокую температуру стеклования, чем температура стеклования аморфного СОЕДИНЕНИЯ 2, измеренную без присутствия полимера (полимеров). В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия имеет скорость релаксации,

которая ниже, чем скорость релаксации аморфного СОЕДИНЕНИЯ 2, измеренную без присутствия полимера (полимеров).

[00105] Примеры полимеров в твердой дисперсии включают производные целлюлозы (например, гидроксипропилметилцеллюлоза, также известная как гипромелоза, (HPMC), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, также известный как фталат гипромелозы (HPMCP), ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, также известный как ацетат сукцинат гипромелозы, (HPMCAS), гидроксипропилцеллюлоза (HPC)), этилцеллюлозу или ацетат фталат целлюлозы; поливинилпирролидоны (PVP); полиэтиленгликоли (PEG); поливиниловые спирты (PVA); поливиниловые сложные эфиры, такие как поливинилацетатфталат (PVAP); акрилаты, такие как полиметакрилат (например, Eudragit.RTM. E); циклодекстрины (например, .бета.-циклодекстрин); поли (D, L- лактид) (PLA), поли (D, L-лактид-ко-гликолид (PLGA); и их сополимеры и производные, включая, например, поливинилпирролидон-винилацетат (PVP-VA), поливинилкапролактан-поливинил и ацетат-полиэтиленгликолевый сополимер, сополимер метилакрилата/метакриловой кислоты; Soluplus; Copovidone; и их смеси.

[00106] В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия включает один водорастворимый полимер. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия включает один частично водорастворимый полимер. В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой целлюлозный полимер.

[00107] В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой HPMCAS (например, HPMCAS различных сортов: HPMCAS-M, HPMCAS-MG или HPMCAS-HG). В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой PVAP. В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой HPMC (например, HPMC различных сортов: HPMC60SH50, HPMCE50 или HPMCE15). В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой HPMCP (например, HPMCP различных сортов: например, HPMCP-HP55).

[00108] В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой pH-зависимый энтеросолюбильный полимер. Такие

pH-зависимые энтеросолюбильные полимеры включают, но не ограничиваются этим, производные целлюлозы (например, ацетат фталат целлюлозы (САР)), НРМСР, НРМСАС, карбоксиметилцеллюлозу (СМС) или ее соль (например, натриевую соль, такую как (СМС-Na)); ацетат тримеллитат целлюлозы (САР), ацетат фталат гидроксипропилцеллюлозы (НРСАР), ацетат фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАР) и ацетат фталат метилцеллюлозы (МСАР), полиметакрилаты (например, Eudragit S) или их смеси.

[00109] В некоторых вариантах осуществления полимер представляет собой ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, также известный как ацетат сукцинат гипромелозы (НРМСАС), например, НРМСАС-НГ.

[00110] В другом варианте осуществления полимер(полимеры) представляет собой нерастворимый сшитый полимер, например поливинилпирролидон (например, Кросповидон). В другом варианте осуществления полимер(полимеры) представляет собой поливинилпирролидон (PVP).

[00111] В некоторых вариантах осуществления один или несколько полимеров присутствуют в твердой дисперсии в количестве между около 10% масс./масс. и 90% масс./масс. (например, между около 20% масс./масс. и около 80% масс./масс.; между около 30% масс./масс. и около 70% масс./масс.; между около 40% масс./масс. и около 60% масс./масс.; или между около 15% масс./масс. и около 35% масс./масс.). В некоторых вариантах осуществления полимер(полимеры) присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 10% масс./масс. до около 80% масс./масс., например от около 30% масс./масс. до около 75% масс./масс. или от около 40% масс./масс. до около 65% масс./масс. или от около 45% масс./масс. до около 55% масс./масс., например, около 46% масс./масс., около 47% масс./масс., около 48% масс./масс., около 49% масс./масс., около 50% масс./масс., около 51% масс./масс., около 52% масс./масс., около 53% масс./масс. или около 54% масс./масс. В некоторых вариантах осуществления полимер(полимеры) присутствует в твердой дисперсии в количестве около 48% масс./масс., около 48,5% масс./масс., около 49% масс./масс.,

около 49,5% масс./масс., около 50% масс./масс., около 50,5% масс./масс., около 51% масс./масс., около 51,5% масс./масс., около 52% масс./масс. или около 52,5% масс./масс.

[00112] В некоторых вариантах осуществления полимер(полимеры) присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 30% масс./масс. до около 70% масс./масс. В некоторых вариантах осуществления полимер(полимеры) присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 35% масс./масс. до около 65% масс./масс. В некоторых вариантах осуществления полимер(полимеры) присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 40% масс./масс. до около 60% масс./масс. В некоторых вариантах осуществления полимер(полимеры) присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 45% масс./масс. до около 55% масс./масс. В некоторых вариантах осуществления полимер(полимеры) присутствует в твердой дисперсии в количестве около 50% масс./масс.

[00113] В некоторых вариантах осуществления СОЕДИНЕНИЕ 2 присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 10% масс./масс. до 90% масс./масс. (например, между около 20% масс./масс. и около 80% масс./масс.; между около 30% масс./масс. и около 70% масс./масс.; между около 40% масс./масс. и около 60% масс./масс.; или между около 15% масс./масс. и около 35% масс./масс). В некоторых вариантах осуществления СОЕДИНЕНИЕ 2 присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 10% масс./масс. до около 80% масс./масс., например от около 30% масс./масс. до около 75% масс./масс. или от около 40% масс./масс. до около 65% масс./масс. или от около 45% масс./масс. до около 55% масс./масс., например, около 46% масс./масс., около 47% масс./масс., около 48% масс./масс., около 49% масс./масс., около 50% масс./масс., около 51% масс./масс., около 52% масс./масс., около 53% масс./масс. или около 54% масс./масс. В некоторых вариантах осуществления СОЕДИНЕНИЕ 2 присутствует в твердой дисперсии в количестве около 48% масс./масс., около 48,5% масс./масс., около 49% масс./масс., около 49,5% масс./масс., около 50% масс./масс., около 50,5% масс./масс., около 51% масс./масс., около 51,5% масс./масс., около 52% масс./масс. или около 52,5% масс./масс.

[00114] В некоторых вариантах осуществления СОЕДИНЕНИЕ 2 присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 30% масс./масс. до около 70% масс./масс. В некоторых вариантах осуществления СОЕДИНЕНИЕ 2 присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 35% масс./масс. до около 65% масс./масс. В некоторых вариантах осуществления СОЕДИНЕНИЕ 2 присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 40% масс./масс. до около 60% масс./масс. В некоторых вариантах осуществления СОЕДИНЕНИЕ 2 присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 45% масс./масс. до около 55% масс./масс. В некоторых вариантах осуществления СОЕДИНЕНИЕ 2 присутствует в твердой дисперсии в количестве около 50% масс./масс.

[00115] В другом варианте осуществления твердая дисперсия включает от около 20% масс./масс. до около 80% масс./масс. СОЕДИНЕНИЯ 2 и от около 20% масс./масс. до около 80% полимера (полимеров). В другом варианте осуществления твердая дисперсия включает от около 25% масс./масс. до около 75% масс./масс. СОЕДИНЕНИЯ 2 и от около 25% масс./масс. до около 75% полимера (полимеров). В другом варианте осуществления твердая дисперсия включает от около 30% масс./масс. до около 70% масс./масс. СОЕДИНЕНИЯ 2 и от около 30% масс./масс. до около 70% полимера (полимеров). В другом варианте осуществления твердая дисперсия включает от около 35% масс./масс. до около 65% масс./масс. СОЕДИНЕНИЯ 2 и от около 35% масс./масс. до около 65% полимера (полимеров). В другом варианте осуществления твердая дисперсия включает от около 40% масс./масс. до около 60% масс./масс. СОЕДИНЕНИЯ 2 и от около 40% масс./масс. до около 60% полимера (полимеров). В другом варианте осуществления твердая дисперсия включает от около 45% масс./масс. до около 55% масс./масс. СОЕДИНЕНИЯ 2 и от около 45% масс./масс. до около 55% полимера (полимеров). В другом варианте осуществления твердая дисперсия включает от около 50% масс./масс. СОЕДИНЕНИЯ 2 и от около 50% масс./масс. полимера (полимеров).

[00116] В другом варианте осуществления твердая дисперсия включает от около 45% масс./масс. до около 55% масс./масс. СОЕДИНЕНИЯ 2 и от около 45% масс./масс. до около 55% масс./масс.

HPMCAS (например, HPMCAS-MG или HPMCAS-HG или других сортов, таких как LF, MF, HF или LG) или PVAP. В другом варианте осуществления твердая дисперсия включает около 50% масс./масс. СОЕДИНЕНИЯ 2 и около 50% масс./масс. HPMCAS.

[00117] В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия также включает поверхностно-активное вещество или инертное фармацевтически приемлемое вещество. Примеры поверхностно-активных веществ в твердой дисперсии включают лаурилсульфат натрия (SLS), витамин Е или его производное (например, витамин Е TPGS), докузат натрия, додецилсульфат натрия, полисорбаты (такие как Tween 20 и Tween 80), полуксамеры (такие как Полуксамер 335 и Полуксамер 407), глицерилмоноолеат, Span 65, Span 25, Carpyol 90, блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена (например, Плюроник F108, Плюроник P-123) и их смеси. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой SLS. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой витамин Е или его производное (например, витамин Е TPGS).

[00118] В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в твердой дисперсии в количестве от около 0,1% масс./масс. до около 10% масс./масс., например, от около 0,5% масс./масс. до около 2% масс./масс. или от около 1% масс./масс. до около 3% масс./масс., от около 1% масс./масс. до около 4% масс./масс. или от около 1% масс./масс. до около 5% масс./масс. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в твердой дисперсии в количестве около 0,1% масс./масс., около 0,2% масс./масс., около 0,3% масс./масс., около 0,4% масс./масс., около 0,5% масс./масс., около 0,6% масс./масс., около 0,7% масс./масс., около 0,8% масс./масс., около 0,9% масс./масс. или около 1% масс./масс. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в твердой дисперсии в количестве около 0,5% масс./масс., около 1% масс./масс., около 1,5% масс./масс., около 2% масс./масс., около 2,5% масс./масс., около 3% масс./масс., около 3,5% масс./масс., около 4% масс./масс., около 4,5% масс./масс. или около 5% масс./масс.

### Способы получения твердых дисперсий

[00119] В некоторых вариантах осуществления твердую дисперсию можно получить в соответствии со способом, описанным в настоящей заявке. Как правило, способы, которые можно использовать, являются такими, которые включают быстрое удаление растворителя или смеси растворителей из смеси или охлаждение расплавленного образца. Такие способы включают, но не ограничиваются этим, выпаривание на роторном испарителе, сушку вымораживанием (т.е. лиофилизацию), сушку в вакууме, отверждение расплава и экструзию расплава. Один вариант осуществления настоящего раскрытия включает твердую дисперсию, полученную распылительной сушкой. В одном варианте осуществления продукт, получаемый распылительной сушкой, сушат для удаления растворителя или смеси растворителей.

[00120] Препараты, раскрытые в настоящей заявке, например, фармацевтическая композиция, могут быть получены распылительной сушкой смеси, включающей СОЕДИНЕНИЕ 2, один или несколько полимеров и подходящий растворитель или смесь растворителей. Распылительная сушка включает распыление жидкой смеси, содержащей, например, твердое вещество и растворитель или смесь растворителей, и удаление растворителя или смеси растворителей. Растворитель или смесь растворителей также может содержать нелетучий растворитель, такой как ледяная уксусная кислота. Распыление можно осуществить, например, через двухлоточную или находящуюся под давлением или ультразвуковую форсунку или на вращающемся диске.

[00121] Распылительная сушка превращает жидкий подаваемый материал в высушенную твердую форму. Распылительная сушка обычно включает распыление жидкого исходного раствора в спрей, состоящий из капелек, и контактирование капель с горячим воздухом или газом в сушильной камере. Спреи обычно получают при помощи вращающихся (колесных) или распылительных форсунок. Испарение влаги из капель и образование сухих частиц происходит в контролируемых условиях температуры и воздушного потока.

[00122] Необязательно, вторичный процесс сушки, такой как сушка в псевдооживленном слое или вакуумная сушка, можно

использовать для уменьшения остаточных растворителей (и других добавок, таких как ледяная уксусная кислота) до фармацевтически приемлемых уровней. Как правило, распылительная сушка включает контактирование высокодисперсной жидкой суспензии или раствора (например, распыленного раствора) и достаточного объема горячего воздуха или газа (например, азота, такого как чистый азот) для получения испарения и сушки капель жидкости. Препарат, подлежащий сушке распылением, может представлять собой любой раствор, крупнодисперсную суспензию, взвесь, коллоидную дисперсию или пасту, которые могут быть распылены с использованием выбранного устройства для распылительной сушки. В стандартной процедуре препарат распыляют в потоке теплого отфильтрованного воздуха (или в газе, например, азоте), который испаряет растворитель и передает высушенный продукт в коллектор (например, циклон). Отработанный воздух или газ затем истощается растворителем (или смесью растворителя, включая любые добавки, такие как ледяная уксусная кислота) (например, затем фильтруется) или, альтернативно, отработанный воздух или газ направляется в конденсатор для сбора и потенциальной рециркуляции растворителя или смеси растворителей. Например, если используется газ (например, азот), газ затем необязательно рециркулируют, снова нагревают и возвращают в установку в замкнутой системе. Для осуществления распылительной сушки можно использовать коммерчески доступные типы устройств. Например, коммерческие распылительные сушилки производятся Buchi Ltd. and Niro (например, PSD линия распылительных сушилок производства Niro).

[00123] Для распылительной сушки обычно используют массовую концентрацию материала от примерно 1% до примерно 30% или примерно до 50% (то есть терапевтически активное соединение плюс и эксципиенты), предпочтительно по меньшей мере около 10%. В некоторых вариантах осуществления массовая концентрация менее 10% может приводить к плохим выходам и неприемлемо длительному времени работы. В общем, верхний предел массовой концентрации зависит от вязкости (например, способности к перекачке) полученного раствора и растворимости компонентов в растворе. Как

правило, вязкость раствора может определять размер частиц в полученном порошкообразном продукте.

[00124] Процедуры и способы для распылительной сушки можно найти в Perry's Chemical Engineering Handbook, 6th Ed., R.H. Perry, D.W. Green & J.O. Maloney, eds., McGraw-Hill Book Co. (1984); и Marshall "Atomization and Spray-Drying" 50, Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954). Как правило, распылительную сушку осуществляют с температурой на входе от около 40°C до около 200°C, например, от около 70°C до около 150°C, предпочтительно от около 40°C до около 60°C, от около 50°C до около 55°C или от около 80°C до около 110°C, например, около 90°C. Распылительную сушку, как правило, осуществляют с температурой на выходе от около 20°C до около 100°C, например, от около 25°C до около 30°C {например, около 26°C}, от около 40°C до около 50°C, от около 50°C до около 65°C, например, от около 56°C до около 58°C.

[00125] Удаление растворителя или смеси растворителей может потребовать последующей стадии сушки, такой как сушка на поддонах, сушка в псевдооживленном слое (например, от около комнатной температуры до около 100°C), сушка в вакууме, микроволновая сушка, барабанная сушка или с использованием двухконусной вакуумной сушилки (например, от около комнатной температуры до около 200°C).

[00126] В одном варианте осуществления распылительная сушка представляет собой распылительную сушку в псевдооживленном слое (FSD). Стадии в FSD могут включать, например: получение подаваемого жидкого раствора (например, содержащего СОЕДИНЕНИЕ 2, и необязательно полимер(полимеры) и/или поверхностно-активное вещество(вещества), растворенные или суспендированные в растворителе(растворителях)); распыление (например, с использованием форсунки под давлением, ротационного распылителя или диска, двухлоточной форсунки или других способов распыления) подаваемого раствора при подаче в сушильную камеру распылительной сушилки, например, работающей в режиме FSD; сушку подаваемого раствора в сушильной камере нагретым воздухом или

нагретым газом (например, азотом) с получением продукта, где более крупные частицы продукта отделяются, например, выпадают, в то время как мелкие частицы переносятся потоком воздуха или газа в верхнюю часть сушильной камеры (например, естественной конвекцией) и в циклон, и повторное введение (например, в верхнюю часть сушильной камеры или аксиально в середину камеры) мелких частиц в сушильную камеру, где повторно введенные мелкие частицы могут агломерироваться с вновь образованным продуктом с образованием агломерированного продукта, при этом, если агломерированный продукт достаточно крупный, он будет отделяться, если он не является достаточно крупным для отделения, агломерированный продукт будет переноситься конвекцией в верхнюю часть камеры и в циклон и повторно вводиться в камеру. Этот процесс повторяется до тех пор, пока не образуется агломерированный продукт, который будет достаточно крупным для осаждения. Мелкие частицы можно повторно вводить из циклона в сушильную камеру через питающий трубопровод.

[00127] В некоторых вариантах осуществления вместо сушки подаваемого раствора нагретым воздухом или нагретым газом, подаваемый раствор можно отверждать распылением, например, камера находится при комнатной температуре (например,  $21\pm 4^\circ\text{C}$ ) или охлаждается, например, для процесса используют охлажденный газ (например, азот).

[00128] FSD может дополнительно включать сбор агломерированного продукта в первой псевдоожигающей камере; за которым может последовать выгрузка агломерированного продукта из первой псевдоожигающей камеры во вторую псевдоожигающую камеру, в которой может происходить процесс последующей сушки.

[00129] Агломерированный продукт (например, который отделяется в сушильной камере) затем может быть перенесен из второй псевдоожигающей камеры в третью псевдоожигающую камеру, где агломерированный продукт охлаждается. Затем агломерированный продукт (например, твердая дисперсия аморфного соединения) может быть дополнительно обработан. Например, продукт можно сразу подвергнуть прессованию. Продукт необязательно можно смешать с

поверхностно-активным веществом, эксципиентом или фармацевтически приемлемым носителем, например, до прямого прессования. Продукт необязательно можно подвергнуть дополнительной переработке, например, путем измельчения, гранулирования, смешивания и/или смешивания с расплавленным гранулятом, поверхностно-активным веществом, эксципиентом и/или фармацевтически приемлемым носителем.

[00130] FSD можно осуществлять в коммерческой распылительной сушилке, работающей в режиме распылительной сушки в псевдооживленном слое (режим FSD). FSD можно осуществлять либо в режиме открытого цикла, либо в режиме замкнутого цикла (например, сушильный газ, например, азот, рециркулируется). Примеры подходящих распылительных сушилок для использования в FSD включают сушилки от Niro (например, PSD линия распылительных сушилок, производимых Niro: PHARMASD®, химические сушилки или SD линии). FSD можно по существу осуществлять в любой распылительной сушилке, которая сконфигурирована таким образом, чтобы обеспечить повторное введение мелких частиц в сушильную камеру.

[00131] Дополнительную последующую сушку, например, в вакуумной сушилке или сушилке с псевдооживленным слоем или с двойным конусом или биконической сушилке или барабанной сушилке можно осуществить, если это необходимо/применимо, для удаления других растворителей. В некоторых вариантах осуществления осуществляют стадию последующей сушки.

[00132] Для удаления растворителя или смеси растворителей можно применять вакуумную сушку, распылительную сушку, распылительную сушку в псевдооживленном слое, в лотковой сушилке, лиофилизацию, выпаривание на роторном испарителе и другие процедуры сушки. Применение любого из этих способов с использованием соответствующих параметров обработки в соответствии с настоящим раскрытием обеспечит СОЕДИНЕНИЕ 2 в аморфном состоянии в конечном продукте в виде твердой дисперсии. При использовании соответствующих условий (например, низкие температуры на выходе в распылительной сушилке, использование

растворителей с низкой температурой кипения, использование нагретого газа), которые приводят к получению дисперсии, например, порошка с желательными свойствами (например, средний размер частиц ( $d_{50}$ ) 40–200 мкм, например, 40–150 мкм), объемная плотность порошка  $>0,2$  г/мл (например, от 0,2 до 0,5 г/мл) или  $>0,25$  г/мл, улучшенная текучесть порошка (например, низкие когезионные силы, низкое межчастичное трение); и/или сухого порошка с низким содержанием OVI (органические летучие примеси), например, ниже ICH пределов и/или спецификаций пользователя), дисперсию можно непосредственно спрессовать в дозированную форму.

[00133] В некоторых вариантах осуществления температура на входе находится в пределах между около  $50^{\circ}\text{C}$  и около  $200^{\circ}\text{C}$ , например, между около  $60^{\circ}\text{C}$  и около  $150^{\circ}\text{C}$ , между около  $70^{\circ}\text{C}$  и около  $100^{\circ}\text{C}$ , между около  $60^{\circ}\text{C}$  и около  $95^{\circ}\text{C}$ , между около  $65^{\circ}\text{C}$  и около  $85^{\circ}\text{C}$ , между около  $70^{\circ}\text{C}$  и около  $90^{\circ}\text{C}$ , между около  $85^{\circ}\text{C}$  и около  $95^{\circ}\text{C}$  или между около  $70^{\circ}\text{C}$  и около  $85^{\circ}\text{C}$ .

[00134] В некоторых вариантах осуществления температура на выходе находится в пределах между около комнатной температуры (например, USP комнатной температуры (например,  $21+4^{\circ}\text{C}$ )) и около  $80^{\circ}\text{C}$ , например, между около  $25^{\circ}\text{C}$  и около  $75^{\circ}\text{C}$ , между около  $30^{\circ}\text{C}$  и около  $65^{\circ}\text{C}$ , между около  $35^{\circ}\text{C}$  и около  $70^{\circ}\text{C}$ , между около  $40^{\circ}\text{C}$  и около  $65^{\circ}\text{C}$ , между около  $45^{\circ}\text{C}$  и около  $60^{\circ}\text{C}$ , между около  $35^{\circ}\text{C}$  и около  $45^{\circ}\text{C}$ , между около  $35^{\circ}\text{C}$  и около  $40^{\circ}\text{C}$  или между около  $37^{\circ}\text{C}$  и около  $40^{\circ}\text{C}$ .

[00135] В некоторых вариантах осуществления заданная температура псевдооживленных слоев (температура для каждого слоя выбрана независимо от температуры, выбранной для другого слоя) находится в пределах между около комнатной температуры (например, между USP комнатной температуры (например,  $21+4^{\circ}\text{C}$ )) и около  $100^{\circ}\text{C}$ , например, между около  $30^{\circ}\text{C}$  и около  $95^{\circ}\text{C}$ , между около  $40^{\circ}\text{C}$  и около  $90^{\circ}\text{C}$ , между около  $50^{\circ}\text{C}$  и около  $80^{\circ}\text{C}$ , между около  $60^{\circ}\text{C}$  и около  $85^{\circ}\text{C}$ , между около  $65^{\circ}\text{C}$  и около  $95^{\circ}\text{C}$  или между около  $80^{\circ}\text{C}$  и около  $95^{\circ}\text{C}$ .

[00136] FSD можно осуществить на смеси, содержащей СОЕДИНЕНИЕ 2. Например, FSD можно осуществить на смеси, содержащей СОЕДИНЕНИЕ 2 и один или несколько полимеров и необязательно одно или несколько поверхностно-активных веществ и необязательно один или несколько дополнительных эксципиентов), с получением твердой дисперсии аморфного СОЕДИНЕНИЯ 2, например, которую можно непосредственно спрессовать в пероральную дозированную форму (например, таблетку). Альтернативно, дисперсию можно смешать с одним или несколькими эксципиентами перед прессованием.

[00137] В одном варианте осуществления способ получения твердой дисперсии СОЕДИНЕНИЯ 2 включает:

а) образование смеси СОЕДИНЕНИЯ 2, одного или нескольких полимеров и одного или нескольких растворителей; и

б) быстрое удаление растворителя(растворителей) из раствора с образованием твердой аморфной дисперсии, включающей СОЕДИНЕНИЕ 2 и один или несколько полимеров. Один или несколько полимеров и один или несколько растворителей могут быть любыми из тех, которые раскрыты в настоящей заявке.

[00138] В некоторых вариантах осуществления растворитель удаляют распылительной сушкой. В некоторых вариантах осуществления твердую дисперсию сушат на лотках с использованием конвекционной лотковой сушилки. В некоторых вариантах осуществления твердую дисперсию просеивают через сито.

[00139] В одном варианте осуществления СОЕДИНЕНИЕ 2 является кристаллическим. В другом варианте осуществления СОЕДИНЕНИЕ 2 является аморфным.

[00140] Как должно быть понятно специалистам в данной области, распылительную сушку можно осуществить и часто осуществляют в присутствии инертного газа, такого как азот. В некоторых вариантах осуществления способы, которые включают распылительную сушку, можно осуществить в присутствии сверхкритической жидкости, включающей диоксид углерода, или смеси, включающей диоксид углерода.

[00141] В другом варианте осуществления способ получения твердой дисперсии СОЕДИНЕНИЯ 2 включает:

а) образование смеси СОЕДИНЕНИЯ 2, полимера и растворителя;  
и

б) распылительную сушку смеси с образованием твердой дисперсии, включающей СОЕДИНЕНИЕ 2 и полимер.

[00142] Необязательно, можно осуществить последующую сушку и/или доочистку мокрой высушенной распылением дисперсии до ниже ICH или данных спецификаций для остаточных растворителей.

[00143] Эти способы можно использовать для получения фармацевтических композиций, раскрытых в настоящей заявке. Количества и характеристики компонентов, используемых в способах, могут быть такими, которые раскрыты в настоящей заявке.

[00144] В некоторых вариантах осуществления растворитель включает один или несколько летучих растворителей для растворения или суспендирования СОЕДИНЕНИЯ 2 и полимера (полимеров). В некоторых вариантах осуществления один или несколько растворителей полностью растворяет СОЕДИНЕНИЕ 2 и полимер (полимеры).

[00145] В некоторых вариантах осуществления один или несколько растворителей представляют собой летучие растворители (например, метиленхлорид, ацетон, метанол, этанол, хлороформ, тетрагидрофуран (THF) или их смесь). Примеры подходящих летучих растворителей включают такие, которые растворяют или суспендируют терапевтически активное соединение либо как таковые, либо в комбинации с другим соразтворителем. В некоторых вариантах осуществления растворитель (растворители) полностью растворяет терапевтически активное соединение. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ацетон. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой метанол.

[00146] В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой нелетучий растворитель (например, органические кислоты, такие как ледяная уксусная кислота, диметилсульфоксид (DMSO), диметилформамид (DMF) или вода). В некоторых вариантах осуществления нелетучий растворитель представляет собой компонент в системе растворителя. Например,

нелетучий растворитель присутствует в качестве компонента в растворителе от около 1% до около 20% масс./масс. (например, от около 3% масс./масс. до около 15% масс./масс., от около 4% масс./масс. до около 12% масс./масс. или от около 5% масс./масс. до около 10% масс/масс).

[00147] В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой смесь растворителей. Например, растворитель может включать от около 0% до около 30% ацетона и от около 70% до около 100% метанола, или растворитель может включать от около 0% до около 40% ацетона и от около 60% до около 100% метанола. Другие примеры отношения метанола к ацетону включают 80:20, 75:25, 70:30, 60:40, 55:45 и 50:50.

[00148] В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой комбинацию растворителей, включающую по меньшей мере один нелетучий растворитель. Например, растворитель представляет собой комбинацию компонентов, которая включает как летучий растворитель, так и нелетучий растворитель. В некоторых вариантах осуществления система растворителя представляет собой комбинацию летучего растворителя или комбинации растворителей, таких как метанол и ацетон, с нелетучим растворителем, таким как ледяная уксусная кислота. Например, система растворителя включает от около 40% до около 80% метанола, от около 20% до около 35% ацетона и от около 1% до около 15% ледяной уксусной кислоты (например, от около 50% до около 70% метанола, от около 25% до около 30% ацетона и от около 3% до около 12% ледяной уксусной кислоты).

[00149] В некоторых вариантах осуществления система растворителя представляет собой комбинацию летучего растворителя или комбинации растворителей, таких как метанол и ацетон, с нелетучим растворителем, таким как вода. Например, система растворителя включает от около 40% до около 80% метанола, от около 20% до около 35% ацетона и от около 0,1% до около 15% воды (например, от около 50% до около 70% метанола, от около 25% до около 30% ацетона и от около 1% до около 5% воды).

[00150] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции твердой дисперсии можно получить

способом, описанным в настоящей заявке. Например, твердая дисперсия, включающая: (a) СОЕДИНЕНИЕ 2 и (b) один или несколько полимеров и необязательно одно или несколько поверхностно-активных веществ и необязательно один или несколько дополнительных эксципиентов.

**А. Фармацевтические композиции, содержащие твердые дисперсии СОЕДИНЕНИЯ 2**

[00151] В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены фармацевтические композиции, включающие: (a) твердую дисперсию, включающую СОЕДИНЕНИЕ 2 и полимер; и (b) один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. Примеры фармацевтически приемлемых носителей включают наполнители, разрыхлители, смачивающие агенты, вещества, способствующие скольжению, и смазывающие вещества.

[00152] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции можно перорально вводить в любой перорально приемлемой дозированной форме, включая, но не ограничиваясь этим, капсулы, таблетки, эмульсии и водные суспензии, дисперсии и растворы.

[00153] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой таблетку.

[00154] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает полученную прямым прессованием дозированную форму СОЕДИНЕНИЯ 2.

[00155] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция также включает наполнитель. Наполнитель может представлять собой, например, микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, маннит, этилцеллюлозу, сорбит, крахмал, сахарозу, фосфат кальция, порошкообразную целлюлозу, кремний-содержащую микрокристаллическую целлюлозу, изомальт или их смеси. В некоторых вариантах осуществления наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

[00156] В некоторых вариантах осуществления наполнитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве между около 10% масс./масс. и 50% масс./масс. (например, между около 15% масс./масс. и около 45% масс./масс.; между около 20%

масс./масс. и около 40% масс/масс; между около 25% масс./масс. и около 35% масс/масс; или между около 28% масс./масс. и около 32% масс/масс). В некоторых вариантах осуществления наполнитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 20% масс./масс. до около 35% масс./масс., например от около 25% масс./масс. до около 34% масс./масс. или от около 26% масс./масс. до около 33% масс./масс. или от около 27% масс./масс. до около 32% масс./масс., например, около 28% масс./масс., около 28,5% масс./масс., около 29% масс./масс., около 29,5% масс./масс. около 30% масс./масс., около 30,5% масс./масс., около 31% масс./масс. или около 31,5% масс/масс. В некоторых вариантах осуществления наполнитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 29% масс./масс., около 29,1% масс./масс., около 29,2% масс./масс., около 29,3% масс./масс., около 29,4% масс./масс., около 29,5% масс./масс., около 29,6% масс./масс., около 29,7% масс./масс., около 29,8% масс./масс., около 29,9% масс./масс. или около 30% масс/масс. В некоторых вариантах осуществления наполнитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве между около 25% масс./масс. и около 35% масс/масс. В некоторых вариантах осуществления наполнитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 29,5% масс/масс.

[00157] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция также включает разрыхлитель. Разрыхлитель может представлять собой, например, коллоидный диоксид кремния, порошкообразную целлюлозу, силикат кальция, кросповидон, альгинат кальция, метилцеллюлозу, хитозан, карбоксиметилцеллюлозу, натрий кроскармелозу, карбоксиметилкрахмал, альгинат натрия, натрий крахмалгликолят, прежелатинизированный крахмал или их смеси. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель представляет собой натрий кроскармелозу.

[00158] В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве между около 1% масс./масс. и 15% масс./масс. (например, между около 3% масс./масс. и около 12% масс/масс; между около 4% масс./масс. и

около 10% масс/масс; между около 5% масс./масс. и около 7% масс/масс; или между около 6% масс./масс. и около 7% масс/масс). В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 3% масс./масс., около 3,5% масс./масс., около 4% масс./масс., около 4,5% масс./масс., около 5% масс./масс., около 5,5% масс./масс., около 6% масс./масс. или около 6,5% масс./масс., около 7% масс./масс., около 7,5% масс./масс., около 8% масс./масс., около 8,5% масс./масс., около 9% масс./масс., около 9,5% масс./масс. или около 10% масс/масс. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве между около 5% масс./масс. и около 7% масс/масс. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 6% масс/масс.

[00159] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция также включает смачивающий агент. Смачивающий агент может представлять собой, например, лаурилсульфат натрия, додецилсульфат натрия, полисорбаты (такие как Tween 20 и Tween 80), полуксамеры (такие как Полуксамер 335 и Полуксамер 407), глицерилмоноолеат или их смеси. В некоторых вариантах осуществления смачивающий агент представляет собой лаурилсульфат натрия.

[00160] В некоторых вариантах осуществления смачивающий агент присутствует в фармацевтической композиции в количестве между около 0,1% масс./масс. и 2% масс./масс. (например, между около 0,5% масс./масс. и около 2% масс/масс; между около 0,5% масс./масс. и около 1,5% масс/масс; или между около 1% масс./масс. и около 1,5% масс/масс). В некоторых вариантах осуществления смачивающий агент присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 0,1% масс./масс., около 0,2% масс./масс., около 0,3% масс./масс., около 0,4% масс./масс., около 0,5% масс./масс., около 0,6% масс./масс., около 0,7% масс./масс. или около 0,8% масс./масс., около 0,9% масс./масс., около 1% масс./масс., около 1,1% масс./масс., около 1,2% масс./масс., около 1,3% масс./масс., около 1,4% масс./масс., около 1,5% масс./масс., около 1,6% масс./масс., около 1,7%

масс./масс., около 1,8% масс./масс., около 1,9% масс./масс. или около 2% масс./масс. В некоторых вариантах осуществления смачивающий агент присутствует в фармацевтической композиции в количестве между около 0,5% масс./масс. и около 1,5% масс./масс. В некоторых вариантах осуществления смачивающий агент присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 1% масс./масс.

[00161] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция также включает вещество, способствующее скольжению. Вещество, способствующее скольжению, может представлять собой, например, диоксид кремния, коллоидный диоксид кремния, трехосновный фосфат кальция, стеарат магния, трисиликат магния, порошкообразную целлюлозу, тальк, крахмал и их смеси. В некоторых вариантах осуществления вещество, способствующее скольжению, представляет собой коллоидный диоксид кремния.

[00162] В некоторых вариантах осуществления вещество, способствующее скольжению, присутствует в фармацевтической композиции в количестве между около 0,1% масс./масс. и 5% масс./масс. (например, между около 1% масс./масс. и около 4% масс./масс.; между около 1% масс./масс. и около 3% масс./масс.; или между около 1,5% масс./масс. и около 2,5% масс./масс.). В некоторых вариантах осуществления вещество, способствующее скольжению, присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 0,5% масс./масс., около 1% масс./масс., около 1,5% масс./масс., около 2% масс./масс., около 2,5% масс./масс., около 3% масс./масс., около 3,5% масс./масс. или около 4% масс./масс., около 4,5% масс./масс. или около 5% масс./масс. В некоторых вариантах осуществления вещество, способствующее скольжению, присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 1,1% масс./масс., около 1,2% масс./масс., около 1,3% масс./масс., около 1,4% масс./масс., около 1,5% масс./масс., около 1,6% масс./масс., около 1,7% масс./масс., около 1,8% масс./масс., около 1,9% масс./масс., около 2% масс./масс., 2,1% масс./масс., около 2,2% масс./масс., около 2,3% масс./масс., около 2,4% масс./масс., около 2,5%

масс./масс., около 2,6% масс./масс., около 2,7% масс./масс., около 2,8% масс./масс., около 2,9% масс./масс. или около 3% масс./масс. В некоторых вариантах осуществления вещество, способствующее скольжению, присутствует в фармацевтической композиции в количестве между около 1% масс./масс. и около 3% масс./масс. В некоторых вариантах осуществления вещество, способствующее скольжению, присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 2% масс./масс.

[00163] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция также включает смазывающее вещество. Смазывающее вещество может представлять собой, например, стеарат магния, тальк, стеарилфумарат натрия, глицерилбегенат, гидрированное растительное масло, стеарат цинка, стеарат кальция, стеарат сахарозы, поливиниловый спирт, лаурилсульфат магния или их смеси. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

[00164] В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество присутствует в фармацевтической композиции в количестве между около 0,1% масс./масс. и 5% масс./масс. (например, между около 1% масс./масс. и около 4% масс./масс.; между около 1% масс./масс. и около 3% масс./масс.; или между около 1% масс./масс. и около 2% масс./масс.). В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 0,5% масс./масс., около 1% масс./масс., около 1,5% масс./масс., около 2% масс./масс., около 2,5% масс./масс., около 3% масс./масс., около 3,5% масс./масс. или около 4% масс./масс., около 4,5% масс./масс. или около 5% масс./масс. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 0,1% масс./масс., около 0,2% масс./масс., около 0,3% масс./масс., около 0,4% масс./масс., около 0,5% масс./масс., около 0,6% масс./масс., около 0,7% масс./масс., около 0,8% масс./масс., около 0,9% масс./масс., около 1% масс./масс., около 1,1% масс./масс., около 1,2% масс./масс., около 1,3% масс./масс., около 1,4% масс./масс., около 1,5% масс./масс., около 1,6% масс./масс., около 1,7% масс./масс., около 1,8%

масс./масс., около 1,9% масс./масс., около 2% масс./масс., 2,1% масс./масс., около 2,2% масс./масс., около 2,3% масс./масс., около 2,4% масс./масс. или около 2,5% масс./масс. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество присутствует в фармацевтической композиции в количестве между около 0,5% масс./масс. и около 2,5% масс./масс. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 1,5% масс./масс.

[00165] В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия составляет около 25% - 85% масс. от общей массы фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия составляет от около 50% до около 70% масс. от общей массы фармацевтической композиции.

[00166] В некоторых вариантах осуществления СОЕДИНЕНИЕ 2 составляет около 15% - 45% от общей массы фармацевтической композиции, и один или несколько полимеров составляют около 15% - 45% от общей массы фармацевтической композиции.

[00167] В некоторых вариантах осуществления СОЕДИНЕНИЕ 2 составляет около 20% масс./масс. фармацевтической композиции, один или несколько полимеров составляют около 40% масс./масс. фармацевтической композиции.

[00168] В некоторых вариантах осуществления СОЕДИНЕНИЕ 2 составляет около 25% масс./масс. фармацевтической композиции, один или несколько полимеров составляют около 35% масс./масс. фармацевтической композиции.

[00169] В некоторых вариантах осуществления СОЕДИНЕНИЕ 2 составляет около 30% масс./масс. фармацевтической композиции, один или несколько полимеров составляют около 30% масс./масс. фармацевтической композиции.

[00170] В некоторых вариантах осуществления СОЕДИНЕНИЕ 2 составляет около 35% масс./масс. фармацевтической композиции, один или несколько полимеров составляют около 25% масс./масс. фармацевтической композиции.

[00171] В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия составляет от около 50% масс./масс. до около 70% масс./масс. фармацевтической композиции, наполнитель составляет

от около 25% масс./масс. до около 35% масс./масс. фармацевтической композиции, разрыхлитель составляет от около 5% масс./масс. до около 7% масс./масс. фармацевтической композиции, смачивающий агент составляет от около 0,5% масс./масс. до около 1,5% масс./масс. фармацевтической композиции, вещество, способствующее скольжению, составляет от около 1% масс./масс. до около 3% масс./масс. фармацевтической композиции, смазывающее вещество составляет от около 0,5% масс./масс. до около 2,5% масс./масс. фармацевтической композиции, таким образом, получая в общей сумме 100% масс. композиции.

[00172] В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия составляет около 60% масс./масс. фармацевтической композиции, наполнитель составляет около 29,5% масс./масс. фармацевтической композиции, разрыхлитель составляет около 6% масс./масс. фармацевтической композиции, смачивающий агент составляет около 1% масс./масс. фармацевтической композиции, вещество, способствующее скольжению, составляет около 2% масс./масс. фармацевтической композиции, смазывающее вещество составляет около 1,5% масс./масс. фармацевтической композиции.

[00173] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает от около 25% масс./масс. до около 35% масс./масс. СОЕДИНЕНИЯ 2, от около 25% масс./масс. до около 35% масс./масс. ацетата сукцината гипромелозы (HPMCAS), от около 25% масс./масс. до около 35% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы, от около 5% масс./масс. до около 7% масс./масс. натрий кроскармелозы, от около 0,5% масс./масс. до около 1,5% масс./масс. лаурилсульфата натрия, около от около 1% масс./масс. до около 3% масс./масс. коллоидного диоксида кремния и от около 0,5% масс./масс. до около 2,5% масс./масс. стеарата магния, таким образом, получая в общей сумме 100% масс. композиции.

[00174] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает около 30% масс./масс. СОЕДИНЕНИЯ 2 около 30% масс./масс. ацетата сукцината гипромелозы (HPMCAS), около 29,5% масс./масс. микрокристаллической целлюлозы, около 6% масс./масс. натрий кроскармелозы, около 1%

масс./масс. лаурилсульфата натрия, около 2% масс./масс. коллоидного диоксида кремния и около 1,5% масс./масс. стеарата магния.

[00175] В некоторых вариантах осуществления твердую дисперсию, наполнитель, разрыхлитель, смачивающий агент, вещество, способствующее скольжению, и смазывающее вещество добавляют интрагранулярно. В некоторых вариантах осуществления дополнительное количество наполнителя, разрыхлителя, вещества, способствующего скольжению, и смазывающего вещества добавляют экстрагранулярно.

[00176] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает, следующие интрагранулярно добавленные компоненты: твердая дисперсия составляет от около 50% масс./масс. до около 70% масс./масс. фармацевтической композиции, наполнитель составляет от около 18% масс./масс. до около 26% масс./масс. фармацевтической композиции, разрыхлитель составляет от около 2% масс./масс. до около 6% масс./масс. фармацевтической композиции, смачивающий агент составляет от около 0,5% масс./масс. до около 1,5% масс./масс. фармацевтической композиции, вещество, способствующее скольжению, составляет от около 0,5% масс./масс. до около 1,5% масс./масс. фармацевтической композиции и смазывающее вещество составляет от около 0,25% масс./масс. до около 1% масс./масс. фармацевтической композиции.

[00177] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает следующие экстрагранулярно добавленные компоненты: дополнительное количество наполнителя составляет от около 4% масс./масс. до около 12% масс./масс. фармацевтической композиции, дополнительное количество разрыхлителя составляет от около 1% масс./масс. до около 3% масс./масс. фармацевтической композиции, дополнительное количество вещества, способствующего скольжению, составляет от около 0,5% масс./масс. до около 1,5% масс./масс. фармацевтической композиции, и дополнительное количество смазывающего вещества составляет от около 0,5% масс./масс. до около 1,5% масс./масс. фармацевтической композиции, и они

добавлены экстрагранулярно.

[00178] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает следующие интрагранулярно добавленные компоненты: твердая дисперсия составляет около 60% масс./масс. фармацевтической композиции, наполнитель составляет около 21,5% масс./масс. фармацевтической композиции, разрыхлитель составляет около 4% масс./масс. фармацевтической композиции, смачивающий агент составляет около 1% масс./масс. фармацевтической композиции, вещество, способствующее скольжению, составляет около 1% масс./масс. фармацевтической композиции, и смазывающее вещество составляет около 0,5% масс./масс. фармацевтической композиции.

[00179] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает следующие экстрагранулярно добавленные компоненты: дополнительное количество наполнителя составляет около 8% масс./масс. фармацевтической композиции, дополнительное количество разрыхлителя составляет около 2% масс./масс. фармацевтической композиции, дополнительное количество вещества, способствующего скольжению, составляет около 1% масс./масс. фармацевтической композиции, и дополнительное количество смазывающее вещество составляет около 1% масс./масс. фармацевтической композиции, и они добавлены экстрагранулярно.

[00180] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает следующие интрагранулярно добавленные компоненты: твердая дисперсия, включающая СОЕДИНЕНИЕ 2 и ацетат сукцинат гипромелозы (HPMCAS), составляет от около 50% масс./масс. до около 70% масс./масс. фармацевтической композиции, микрокристаллическая целлюлоза составляет от около 18% масс./масс. до около 26% масс./масс. фармацевтической композиции, натрий кроскармеллоза составляет от около 2% масс./масс. до около 6% масс./масс. фармацевтической композиции, лаурилсульфат натрия составляет от около 0,5% масс./масс. до около 1,5% масс./масс. фармацевтической композиции, коллоидный диоксид кремния составляет от около 0,5% масс./масс. до около 1,5% масс./масс. фармацевтической композиции, и стеарат магния

составляет от около 0,25% масс./масс. до около 1% масс./масс. фармацевтической композиции.

[00181] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает следующие экстрагранулярно добавленные компоненты: дополнительное количество микрокристаллической целлюлозы составляет от около 4% масс./масс. до около 12% масс./масс. фармацевтической композиции, дополнительное количество натрий кроскармелозы составляет от около 1% масс./масс. до около 3% масс./масс. фармацевтической композиции, дополнительное количество коллоидного диоксида кремния составляет от около 0,5% масс./масс. до около 1,5% масс./масс. фармацевтической композиции, и дополнительное количество стеарата магния составляет от около 0,5% масс./масс. до около 1,5% масс./масс. фармацевтической композиции, и они добавлены экстрагранулярно.

[00182] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает, следующие интрагранулярно добавленные компоненты: твердая дисперсия, включающая СОЕДИНЕНИЕ 2 и ацетат сукцинат гипромелозы (HPMCAS), составляет около 60% масс./масс. фармацевтической композиции, микрокристаллическая целлюлоза составляет около 21,5% масс./масс. фармацевтической композиции, натрий кроскармелоза составляет около 4% масс./масс. фармацевтической композиции, лаурилсульфат натрия составляет около 1% масс./масс. фармацевтической композиции, коллоидный диоксид кремния составляет около 1% масс./масс. фармацевтической композиции, и стеарат магния составляет около 0,5% масс./масс. фармацевтической композиции.

[00183] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает следующие экстрагранулярно добавленные компоненты: дополнительное количество микрокристаллической целлюлозы составляет около 8% масс./масс. фармацевтической композиции, дополнительное количество натрий кроскармелозы составляет около 2% масс./масс. фармацевтической композиции, дополнительное количество коллоидного диоксида кремния составляет около 1% масс./масс. фармацевтической композиции, и дополнительное количество стеарата магния

составляет около 1% масс./масс. фармацевтической композиции, и они добавлены экстрагранулярно.

#### **В. Фармацевтические композиции, содержащие цитарабин**

[00184] В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены фармацевтические композиции, включающие цитарабин и фармацевтически приемлемый носитель, для введения пациенту, нуждающемуся в этом, в способах, представленных в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, включающие цитарабин, предназначены для парентерального введения. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция включает цитарабин в стерильном растворе для внутривенного, интратекального или подкожного введения.

[00185] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает водный раствор, содержащий 20 мг/мл цитарабина. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает водный раствор, содержащий 100 мг/мл цитарабина.

[00186] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, включающая цитарабин, не содержит консерванта. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, включающая цитарабин, дополнительно включает хлорид натрия. В одном варианте осуществления хлорид натрия присутствует в количестве около 0,68% в расчете на общую массу композиции. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция дополнительно включает хлористоводородную кислоту и/или гидроксид натрия для доведения рН композиции до около 7,2-7,8. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция дополнительно включает хлористоводородную кислоту и/или гидроксид натрия для доведения рН композиции до около 7,3-7,7. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция дополнительно включает хлористоводородную кислоту и/или гидроксид натрия для доведения рН композиции до около 7,4, 7,6 или 7,7.

[00187] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, включающая цитарабин, содержит консервант. В одном

варианте осуществления консервант представляет собой бензиловый спирт. В одном варианте осуществления количество бензинового спирта составляет около 0,9% в расчете на общую массу композиции. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция дополнительно включает хлористоводородную кислоту и/или гидроксид натрия для доведения рН композиции до около 7,6.

[00188] В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлен порошок, включающий цитарабин, где порошок является подходящим для восстановления. В некоторых вариантах осуществления композицию восстанавливают водой, содержащей 0,9% масс/об бензинового спирта.

[00189] В некоторых вариантах осуществления цитарабин формулируют и вводят в соответствии с инструкциями по применению цитарабина.

#### **С. Фармацевтические композиции, содержащие даунорубин**

[00190] В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены фармацевтические композиции, включающие даунорубин гидрохлорид и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления композиции предназначены для внутривенного введения пациенту, нуждающемуся в этом, в способах, представленных в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления композиции дополнительно включают хлорид натрия. В некоторых вариантах осуществления композиции дополнительно включают гидроксид натрия и/или хлористоводородную кислоту для доведения рН до 3-7. В некоторых вариантах осуществления композиции имеют рН в пределах 3-4, 4-5 или 4,5-6,5. В некоторых вариантах осуществления композиции включают водный раствор даунорубина гидрохлорида, эквивалентного 5 мг/мл даунорубина, 9 мг/мл хлорида натрия, гидроксида натрия и/или хлористоводородной кислоты для доведения рН до 3-4.

[00191] В некоторых вариантах осуществления даунорубин формулируют и вводят в соответствии с инструкциями по применению.

#### **Д. Фармацевтические композиции, содержащие идарубин**

[00192] В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены фармацевтические композиции, включающие

идарубицин гидрохлорид и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления композиции включают идарубицин гидрохлорид в виде стерильного лиофилизированного порошка для восстановления и внутривенного введения. В некоторых вариантах осуществления композиции включают стерильный лиофилизированный порошок идарубицина гидрохлорида в количестве около 20 мг на одноразовый флакон. В некоторых вариантах осуществления композиции дополнительно включают лактозу NF.

[00193] В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены фармацевтические композиции, включающие идарубицин гидрохлорид в виде стерильного полусинтетического не содержащего консервант раствора для внутривенного введения. В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены фармацевтические композиции, включающие идарубицин гидрохлорид в виде изотонического парентерального не содержащего консервант раствора. В некоторых вариантах осуществления композиции представлены в одноразовых флаконах.

[00194] В одном варианте осуществления флаконы содержат около 5 мл, 10 мл или 20 мл раствора, включающего идарубицин гидрохлорид. В некоторых вариантах осуществления каждый флакон содержит идарубицин гидрохлорид в количестве 1 мг/мл и следующие неактивные ингредиенты: глицерин USP 25 мг/мл, вода, хлористоводородная кислота NF для доведения pH до около 3,5.

[00195] В некоторых вариантах осуществления каждый флакон содержит около 5 мг идарубицина гидрохлорида, 125 мг глицерина, воду для инъекций q.s. до 5 мл и HCl до pH 3,5.

[00196] В некоторых вариантах осуществления каждый флакон содержит около 10 мг идарубицина гидрохлорида, 250 мг глицерина, воды для инъекций q.s. до 10 мл и HCl до pH 3,5.

[00197] В некоторых вариантах осуществления идарубицин формулируют и вводят в соответствии с инструкциями по применению.

#### **Е. Фармацевтические композиции, содержащие этопозид**

[00198] В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены фармацевтические композиции, включающие этопозид фосфат и фармацевтически приемлемый носитель. В

некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции этопозид фосфата предназначены для внутривенной инфузии. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция представлена в однодозовом флаконе, содержащем этопозид фосфат, эквивалентный около 100 мг этопозид фосфат, около 32,7 мг цитрата натрия USP и около 300 мг декстрана 40.

[00199] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции этопозид фосфата предназначены для внутривенной инъекции. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции представлены в виде 20 мг/мл растворов в 100 мг (5 мл), 200 мг (10 мл) или 500 мг (25 мл) стерильных многодозовых флаконах, где каждый мл содержит около 20 мг этопозид, около 2 мг лимонной кислоты, около 80 мг полисорбата 80, около 650 мг полиэтиленгликоля 300 и дегидратированный спирт около 33,2% (об/об).

[00200] В некоторых вариантах осуществления этопозид формулируют и вводят в соответствии с инструкциями по применению.

#### **Г. Фармацевтические композиции, содержащие митоксантрон**

[00201] В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке представлены фармацевтические композиции, включающие митоксантрон гидрохлорид и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции митоксантрона гидрохлорида предназначены для внутривенного введения.

[00202] В некоторых вариантах осуществления композиции представлены в виде концентрата, который требует разбавления перед инъекцией. В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой стерильный водный раствор, включающий митоксантрон гидрохлорид, эквивалентный 2 мг/мл митоксантрона в форме свободного основания, хлорид натрия (около 0,80% масс/об), ацетат натрия (около 0,005% масс/об), ледяную уксусную кислоту (около 0,046% масс/об) и воду. В одном варианте осуществления композиция имеет рН 3,0-4,5 и содержит 0,14 мэкв. натрия на мл. В некоторых вариантах осуществления композиция не содержит никакого консерванта.

[00203] В некоторых вариантах осуществления митоксантрон формулируют и вводят в соответствии с инструкциями по применению.

#### **Способы применения**

[00204] В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлены способы лечения острого миелоидного лейкоза (AML), характеризующегося присутствием мутантного аллеля IDH1, путем введения субъекту комбинации ингибитора мутантного IDH1 и индукционной и консолидационной терапии AML.

[00205] В одном варианте осуществления ингибитор мутантного IDH1 представляет собой (5)-N-((5)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, стереоизомер, изотополог, пролекарство или полиморф (СОЕДИНЕНИЕ 2).

[00206] В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлен способ лечения AML, характеризующегося присутствием мутантного аллеля IDH1, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества СОЕДИНЕНИЯ 2 и индукционной терапии и консолидационной терапии AML.

[00207] В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлен способ лечения AML, характеризующегося присутствием мутантного аллеля IDH1, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество СОЕДИНЕНИЯ 2, и индукционной терапии и консолидационной терапии AML.

[00208] В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлен способ лечения AML, выбранного из впервые диагностированного AML, ранее не леченного AML, AML, возникающего из миелодиспластического синдрома (MDS), AML, возникающего из предшествовавшего гематологического расстройства (AND), и AML, возникающего после генотоксического поражения. В некоторых вариантах осуществления генотоксическое поражение является результатом облучения и/или химиотерапии. В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлен способ

лечения АМЛ, возникающего после генотоксического поражения в результате облучения и/или химиотерапии.

[00209] В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлен способ лечения впервые диагностированного АМЛ.

[00210] В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлен способ лечения ранее не леченного АМЛ.

[00211] В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлен способ лечения АМЛ, возникающего из миелодиспластического синдрома (MDS).

[00212] В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлен способ лечения АМЛ, возникающего из предшествовавшего гематологического расстройства (AHD).

[00213] В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлен способ лечения АМЛ, возникающего после генотоксического поражения.

[00214] В одном варианте осуществления индукционная терапия АМЛ представляет собой комбинацию цитарабина и даунорубицина. В одном варианте осуществления индукционная терапия АМЛ представляет собой комбинацию цитарабина и идарубицина.

[00215] В одном варианте осуществления консолидационная терапия АМЛ представляет собой цитарабин. В одном варианте осуществления консолидационная терапия АМЛ представляет собой комбинацию митоксантрона и этопозида.

[00216] В одном варианте осуществления способ лечения АМЛ, представленный в настоящей заявке, включает введение терапевтически эффективного количества СОЕДИНЕНИЯ 2 перорально и цитарабина и даунорубицина внутривенно на стадии индукции, с последующим введением терапевтически эффективного количества СОЕДИНЕНИЯ 2 перорально и введением цитарабина внутривенно на консолидирующей стадии.

[00217] В одном варианте осуществления способ лечения АМЛ, представленный в настоящей заявке, включает введение терапевтически эффективного количества СОЕДИНЕНИЯ 2 перорально и введение цитарабина и идарубицина внутривенно на индукционной стадии, с последующим введением терапевтически эффективного количества СОЕДИНЕНИЯ 2 перорально и цитарабина внутривенно на

консолидирующей стадии.

[00218] В одном варианте осуществления способ лечения AML, представленный в настоящей заявке включает введение терапевтически эффективного количества СОЕДИНЕНИЯ 2 перорально и цитарабина и даунорубицина внутривенно на индукционной стадии с последующим введением митоксантрона и этопозида внутривенно на консолидирующей стадии.

[00219] В одном варианте осуществления способ лечения AML, представленный в настоящей заявке, включает введение терапевтически эффективного количества СОЕДИНЕНИЯ 2 перорально и цитарабина и идарубицина внутривенно на индукционной стадии, с последующим введением терапевтически эффективного количества СОЕДИНЕНИЯ 2 перорально и митоксантрона и этопозида внутривенно на консолидирующей стадии.

[00220] В одном варианте осуществления СОЕДИНЕНИЕ 2, цитарабин и даунорубицин вводят одновременно. В одном варианте осуществления СОЕДИНЕНИЕ 2, цитарабин и даунорубицин вводят последовательно. В одном варианте осуществления СОЕДИНЕНИЕ 2, цитарабин и идарубицин вводят одновременно. В одном варианте осуществления СОЕДИНЕНИЕ 2, цитарабин и идарубицин вводят последовательно.

[00221] В одном варианте осуществления злокачественное заболевание, подлежащее лечению, характеризуется мутантным аллелем IDH1, где IDH1 мутация приводит к новой способности фермента катализировать NADH-зависимое восстановление  $\alpha$ -кетоглутарата в R(-)-2 гидроксиглутарат у пациента. В одном аспекте этого варианта осуществления мутантный IDH1 имеет R132X мутацию. В одном аспекте этого варианта осуществления R132X мутация выбрана из R132H, R132C, R132L, R132V, R132S и R132G. В другом аспекте R132X мутация представляет собой R132H или R132C. Еще в одном аспекте R132X мутация представляет собой R132H.

[00222] Злокачественное заболевание можно анализировать путем секвенирования образцов клеток для определения присутствия и специфической природы (например, измененной аминокислоты, присутствующей в) мутации в положении аминокислоты 132 IDH1.

[00223] Не будучи связанными теорией, авторы настоящего изобретения обнаружили, что мутантные аллели IDH1, где IDH1 мутация приводит к новой способности фермента катализировать NADH-зависимое восстановление кетоглутарата в R(-)-2 гидроксиглутарат, и, в частности, R132H мутации IDH1 характеризуют разновидности всех типов рака, независимо от их клеточной природы или локализации в организме. Таким образом, соединения, композиции и способы, представленные в настоящей заявке, являются полезными для лечения любого типа рака, который характеризуется присутствием мутантного аллеля IDH1, придающего такую активность, и, в частности, IDH1 R132H или R132C мутацией.

[00224] В одном варианте осуществления злокачественное заболевание представляет собой опухоль, где по меньшей мере 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90% опухолевых клеток несут IDH1 мутацию и, в частности, IDH1 R132H или R132C мутацию, во время диагностики или лечения.

[00225] В одном варианте осуществления эффективность лечения злокачественного заболевания контролируется путем измерения уровней 2HG у субъекта. Обычно уровни 2HG измеряют до начала лечения, при этом повышенный уровень требует применения СОЕДИНЕНИЯ 2. Как только повышенные уровни установлены, уровень 2HG определяют в ходе и/или после прекращения лечения для установления эффективности. В некоторых вариантах осуществления уровень 2HG определяют только в ходе и/или после прекращения лечения. Снижение уровня 2HG в ходе лечения и после лечения свидетельствует об эффективности. Аналогичным образом, определение того, что уровни 2HG не повышается в течение или после лечения, также свидетельствует об эффективности. Как правило, измерения 2HG используют вместе с другими хорошо известными определениями эффективности лечения злокачественных новообразований, такими как уменьшение количества и размера опухолей и/или других поражений, связанных с раком, улучшение общего состояния здоровья субъекта и изменения других биомаркеров, которые связаны с эффективностью лечения злокачественных заболеваний.

[00226] 2HG может быть обнаружен в образце методом ЖХ/МС.

Образец смешивают 80:20 с метанолом и центрифугируют при 3000 об/мин в течение 20 минут при 4 градусах Цельсия. Полученный супернатант можно собирать и хранить при 80 градусах Цельсия до ЖХМС/МС для оценки уровней 2-гидроксиглутарата. Можно использовать различные способы разделения жидкостной хроматографией (ЖХ). Каждый метод может быть связан отрицательной электрораспылительной ионизацией (ESI, 3,0 кВ) с тройными квадрупольными масс-спектрометрами, работающими в режиме мониторинга множественных реакций (MRM), с МС параметрами, оптимизированными на вводимых стандартных растворах метаболита. Метаболиты можно разделить хроматографией с обращенной фазой с использованием 10 мМ трибутиламина в качестве агента для образования пары ионов в водной подвижной фазе в соответствии с вариантом ранее описанного метода (Luo et al., J Chromatogr A 1147, 153, 64, 2007). Один способ позволяет разделять ТСА метаболиты: t=0, 50% В; t=5, 95% В; t=7, 95% В; t=8, 0% В, где В относится к органической подвижной фазе 100% метанола. Другой способ специфичен для 2-гидроксиглутарата с быстрым линейным градиентом от 50% до 95% В (буферы определены выше) в течение 5 минут. В качестве колонки можно использовать Synergi Hydro RP, 100 мм × 2 мм, размер частиц 2,1 мкм (Phenomenex), как описано выше. Метаболиты можно количественно оценить путем сравнения площадей пиков с чистыми стандартами метаболитов при известной концентрации. Исследования потока метаболита из <sup>13</sup>C-глутамина можно осуществить, как описано, например, в Munger et al. Nat Biotechnol 26, 1179-86, 2008.

[00227] В одном варианте осуществления 2HG непосредственно оценивают.

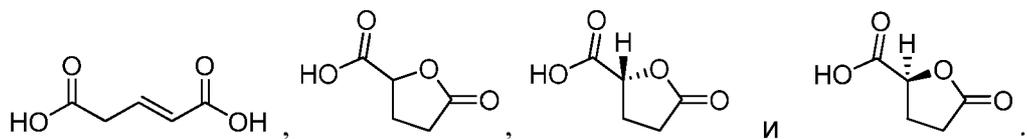
[00228] В другом варианте осуществления оценивают производное 2HG, образованное в процессе осуществления аналитического метода. В качестве примера, такое производное может представлять собой производное, образованное в МС-анализе. Производные могут включать аддукт соли, например, Na аддукт, вариант гидратации или вариант гидратации, который также является аддуктом соли, например Na аддукт, например, полученный

в анализе МС.

[00229] В другом варианте осуществления оценивают метаболитическое производное 2HG. Примеры включают виды, которые накапливаются или повышаются или уменьшаются в результате присутствия 2HG, такие как глутарат или глутамат, которые будут соотноситься с 2HG, например, R-2HG.

[00230] Иллюстративные 2HG производные включают дегидратированные производные, такие как соединения, представленные ниже, или их аддукт соли:

[00231]



[00232] Известно, что 2HG накапливается при наследственном метаболитическом расстройстве 2-гидроксиглутаровой ацидурии. Это заболевание вызвано дефицитом фермента 2-гидроксиглутаратдегидрогеназы, который превращает 2HG в  $\alpha$ -KG (Struys, E. A. et al. *Am J Hum Genet* 76, 358-60 (2005)). У пациентов с дефицитом 2-гидроксиглутаратдегидрогеназы накапливается 2HG в головном мозге, как оценивают при помощи МРТ и CSF анализа, развивается лейкоэнцефалопатия, и они имеют повышенный риск развития опухолей головного мозга (Aghili, M., Zahedi, F. & Rafiee, *J Neurooncol* 91, 233 -6 (2009), Kolker S., Mayatepek, E. & Hoffmann, *GF Neuropediatrics* 33, 225-31 (2002), Wajner, M., Latini, A., Wyse, AT & Dutra-Filho, *CS J Inherit Metab Dis* 27, 427-48 (2004)). Кроме того, повышенные уровни 2HG в головном мозге приводят к увеличению уровней ROS (Kolker, S. et al., *Eur JN euros ci* 16, 21-8 (2002), Latini, A. et al., *Eur J Neurosci* 17, 2017-22 (2003)), что потенциально способствует увеличению риска развития рака. Способность 2HG действовать как агонист рецептора NMDA может способствовать этому эффекту (Kolker, S. et al., *Eur J Neurosci* 16, 21-8 (2002)). 2HG также может быть токсичным для клеток путем конкурентного ингибирования глутамата и/или  $\alpha$ KG с использованием ферментов. К ним относятся трансаминазы, которые позволяют использовать азот

глутамата для биосинтеза аминокислот и нуклеиновых кислот, и  $\alpha$ KG-зависимые пролилгидроксилазы, такие как те, которые регулируют уровни Hif1-альфа.

[00233] Таким образом, в соответствии с другим вариантом осуществления, в настоящей заявке представлен способ лечения 2-гидроксиглутаровой ацидурии, в частности, D-2-гидроксиглутаровой ацидурии у субъекта путем введения субъекту СОЕДИНЕНИЯ 2, цитарабина и даунорубицина. В одном варианте осуществления в настоящей заявке представлен способ лечения 2 гидроксиглутаровой ацидурии, в частности, D-2-гидроксиглутаровой ацидурии у субъекта путем введения субъекту СОЕДИНЕНИЯ 2, цитарабина и идарубицина.

[00234] В одном варианте осуществления до и/или после лечения СОЕДИНЕНИЕМ 2, цитарабином и даунорубицином способ дополнительно включает стадию оценки роста, размера, массы тела, инвазивности, стадии и/или другого фенотипа злокачественного заболевания. В одном варианте осуществления до и/или после лечения СОЕДИНЕНИЕМ 2, цитарабином и идарубицином способ дополнительно включает стадию оценки роста, размера, массы тела, инвазивности, стадии и/или другого фенотипа злокачественного заболевания.

[00235] В одном варианте осуществления до и/или после лечения СОЕДИНЕНИЕМ 2, цитарабином и даунорубицином способ дополнительно включает стадию оценки IDH1 генотипа злокачественного заболевания. В одном варианте осуществления до и/или после лечения СОЕДИНЕНИЕМ 2, цитарабином и идарубицином способ дополнительно включает стадию оценки IDH1 генотипа злокачественного заболевания. Это можно осуществить бычными способами, известными из уровня техники, такими как ДНК секвенирование, иммуноанализ и/или оценка присутствия, дистрибуции или уровня 2HG.

[00236] В одном варианте осуществления до и/или после лечения СОЕДИНЕНИЕМ 2, цитарабином и даунорубицином способ дополнительно включает стадию определения уровня 2HG у субъекта. В одном варианте осуществления до и/или после лечения

СОЕДИНЕНИЕМ 2, цитарабином и идарубицином способ дополнительно включает стадию определения уровня 2HG у субъекта. Это можно осуществить при помощи спектроскопического анализа, например, анализа на основе магнитного резонанса, например, МРТ и/или магнитно-резонансной спектроскопии, анализа образца жидкости организма, такого как анализ сыворотки или спинномозговой жидкости, или анализа хирургического материала, например, масс-спектроскопии.

[00237] В одном варианте осуществления, в зависимости от заболевания, подлежащего лечению, и состояния субъекта, СОЕДИНЕНИЕ 2 можно вводить пероральным, парентеральным (например, с использованием внутримышечной, интраперитонеальной, внутривенной, CIV, интрацистернальной инъекции или инфузии, подкожной инъекции или импланта), ингаляционным, назальным, вагинальным, ректальным, сублингвальным или местным (например, чрескожным или локальным) путем введения. СОЕДИНЕНИЕ 2 можно сформулировать в виде подходящей единицы дозирования с использованием фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, адъювантов и наполнителей, подходящих для каждого пути введения. В одном варианте осуществления СОЕДИНЕНИЕ 2 вводят перорально.

[00238] В одном варианте осуществления количество СОЕДИНЕНИЯ 2, вводимое в способах, представленных в настоящей заявке, может варьироваться в диапазоне, например, между около 5 мг/день и около 2000 мг/день. В одном варианте осуществления в диапазоне между около 10 мг/день и около 2000 мг/день. В одном варианте осуществления в диапазоне между около 20 мг/день и около 2,000 мг/день. В одном варианте осуществления в диапазоне между около 50 мг/день и около 1000 мг/день. В одном варианте осуществления в диапазоне между около 100 мг/день и около 1000 мг/день. В одном варианте осуществления в диапазоне между около 100 мг/день и около 500 мг/день. В одном варианте осуществления в диапазоне между около 150 мг/день и около 500 мг/день. В одном варианте осуществления в диапазоне между около 150 мг/день и около 250 мг/день. В некоторых вариантах осуществления конкретное количество, например, составляет или находится около



конкретная доза составляет до около 350 мг/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет до около 400 мг/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет до около 450 мг/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет до около 500 мг/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет до около 600 мг/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет до около 700 мг/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет до около 800 мг/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет до около 900 мг/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет до около 1000 мг/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет до около 1200 мг/день. В одном варианте осуществления конкретная доза составляет до около 1500 мг/день.

[00239] В одном варианте осуществления количество СОЕДИНЕНИЯ 2 в фармацевтической композиции или дозированной форме, представленной в настоящей заявке, может варьироваться, например, в диапазоне между около 5 мг и около 2000 мг. В одном варианте осуществления в диапазоне между около 10 мг и около 2000 мг. В одном варианте осуществления в диапазоне между около 20 мг и около 2000 мг. В одном варианте осуществления в диапазоне между около 50 мг и около 1000 мг. В одном варианте осуществления в диапазоне между около 50 мг и около 500 мг. В одном варианте осуществления в диапазоне между около 50 мг и около 250 мг. В одном варианте осуществления в диапазоне между около 100 мг и около 500 мг. В одном варианте осуществления в диапазоне между около 150 мг и около 500 мг. В одном варианте осуществления в диапазоне между около 150 мг и около 250 мг. В некоторых вариантах осуществления конкретные количества составляют, например, около 10 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 20 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 50 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 75 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет около 100 мг. В



до около 350 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 400 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 450 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 500 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 600 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 700 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 800 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 900 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 1000 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 1200 мг. В одном варианте осуществления конкретное количество составляет до около 1500 мг.

[00240] В одном варианте осуществления СОЕДИНЕНИЕ 2 можно доставлять в виде разовой дозы, такой как, например, разовая болюсная инъекция или пероральные таблетки или пилюли; или в течение некоторого времени, например, в виде непрерывной инфузии в течение определенного времени или дробных болюсных доз в течение определенного времени. В одном варианте осуществления СОЕДИНЕНИЕ 2 можно вводить в режиме повторения, если необходимо, например, до тех пор, пока пациент не ощутит стабилизацию или регрессию заболевания, или до тех пор, пока пациент не ощутит прогрессирование заболевания или неприемлемую токсичность. Стабильное заболевание или его отсутствие определяют способами, известными в данной области, такими как оценка симптомов у пациента, физическое обследование, визуализация опухоли, которую осуществляют рентгеновским методом, методом компьютерной томографии в аксиальной проекции, ПЭТ или МРТ сканированием и другими общепринятыми методами оценки.

[00241] В некоторых вариантах осуществления СОЕДИНЕНИЕ 2 вводят пациенту циклами (например, ежедневное введение в течение одной недели, затем перерыв без какого-либо введения до трех недель). Циклическая терапия включает введение активного средства в течение некоторого периода времени, с последующим перерывом в течение некоторого периода времени, и повторение

этого последовательного введения. Циклическая терапия может уменьшить развитие резистентности, позволит избежать или уменьшить побочные эффекты и/или улучшить эффективность лечения.

[00242] В одном варианте осуществления способ, представленный в настоящей заявке, включает введение СОЕДИНЕНИЯ 2 с использованием 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, 40 или больше чем 40 циклов введения. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 1. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 2. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 3. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 4. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 5. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 6. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 7. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 8. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 9. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 10. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 11. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 12. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 13. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 14. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 15. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 16. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в

группе пациентов составляет примерно 17. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 18. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 19. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 20. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 21. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 22. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 23. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 24. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 25. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 26. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 27. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 28. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 29. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 30. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов больше чем примерно 30 циклов.

[00243] В некоторых вариантах осуществления циклы лечения включают несколько доз СОЕДИНЕНИЯ 2, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение нескольких дней (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или больше чем 14 дней), необязательно с последующими лекарственными каникулами (например, 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 или больше чем 28 дней).

[00244] В одном варианте осуществления, в зависимости от заболевания, подлежащего лечению, и состояния субъекта, цитарабин можно вводить пероральным, парентеральным (например, с

использованием внутримышечной, интраперитонеальной, внутривенной, CIV, интрацистернальной инъекции или инфузии, подкожной инъекции или импланта), ингаляционным, назальным, вагинальным, ректальным, сублингвальным или местным (например, чрескожным или локальным) путем введения, цитарабин можно сформулировать в виде подходящей единицы дозирования с использованием фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, адъювантов и наполнителей, подходящих для каждого пути введения. В одном варианте осуществления цитарабин вводят внутривенно.

[00245] В некоторых вариантах осуществления циклы лечения включают несколько доз цитарабина, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение нескольких дней (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или больше чем 14 дней), необязательно с последующими лекарственными каникулами (например, 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 или больше чем 28 дней). В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз цитарабина, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 2-10 дней. В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз цитарабина, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 4-8 дней. В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз цитарабина, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 4 дней. В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз цитарабина, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 5 дней. В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз цитарабина, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 6 дней. В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз цитарабина, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 7 дней. В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз цитарабина, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 8 дней. В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз цитарабина, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 9 дней. В

одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз цитарабина, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 10 дней.

[00246] Подходящие размеры доз для способов, представленных в настоящей заявке, включают, например, терапевтически эффективные количества и профилактически эффективные количества цитарабина. Например, в некоторых вариантах осуществления количество цитарабина, вводимое на индукционной стадии в способах, представленных в настоящей заявке, может варьироваться, например, между около 10 мг/м<sup>2</sup>/день и около 1500 мг/м<sup>2</sup>/день. В некоторых вариантах осуществления количество цитарабина находится в диапазоне между около 50 мг/м<sup>2</sup>/день и около 1000 мг/м<sup>2</sup>/день. В некоторых вариантах осуществления количество цитарабина находится в диапазоне между около 100 мг/м<sup>2</sup>/день и около 500 мг/м<sup>2</sup>/день. В некоторых вариантах осуществления количество цитарабина находится в диапазоне между около 150 мг/м<sup>2</sup>/день и около 300 мг/м<sup>2</sup>/день. В некоторых вариантах осуществления количество цитарабина находится в диапазоне между около 150 мг/м<sup>2</sup>/день и около 200 мг/м<sup>2</sup>/день. В некоторых вариантах осуществления конкретная дозировка составляет около мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 75 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 100 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 125 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 150 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 175 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 200 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 225 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 250 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 275 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 300 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 350 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка

составляет около 400 мг/м<sup>2</sup>/день. В некоторых вариантах осуществления конкретная дозировка составляет до около 100 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 125 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 150 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 175 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 200 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 225 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 250 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 275 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 300 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 350 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 400 мг/м<sup>2</sup>/день.

[00247] В некоторых вариантах осуществления количество цитарабина, вводимое на консолидирующей стадии в способах, представленных в настоящей заявке, может варьироваться, например, в диапазоне между около 0,1 г/м<sup>2</sup>/день и около 25 г/м<sup>2</sup>/день. Например, в некоторых вариантах осуществления количество цитарабина, вводимое в способах, представленных в настоящей заявке, может варьироваться, например, в диапазоне между около 0,5 г/м<sup>2</sup>/день и около 15 г/м<sup>2</sup>/день. В некоторых вариантах осуществления количество цитарабина находится в диапазоне между около 1 г/м<sup>2</sup>/день и около 10 г/м<sup>2</sup>/день. В некоторых вариантах осуществления количество цитарабина находится в диапазоне между около 1 г/м<sup>2</sup>/день и около 5 г/м<sup>2</sup>/день. В некоторых вариантах осуществления количество цитарабина находится в диапазоне между около 1 г/м<sup>2</sup>/день и около 3 г/м<sup>2</sup>/день. В некоторых вариантах осуществления количество цитарабина находится в диапазоне между около 1 г/м<sup>2</sup>/день и около 2 г/м<sup>2</sup>/день. В некоторых вариантах осуществления количество цитарабина находится в диапазоне между около 1 г/м<sup>2</sup>/день и около

1,5 г/м<sup>2</sup>/день. В некоторых вариантах осуществления количество цитарабина находится в диапазоне между около 2 г/м<sup>2</sup>/день и около 3 г/м<sup>2</sup>/день. В некоторых вариантах осуществления конкретная дозировка цитарабина составляет около 0,1 г/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 0,5 г/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 1 г/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 1,5 г/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 2 г/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 2,5 г/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 3 г/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 4 г/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 5 г/м<sup>2</sup>/день. В некоторых вариантах осуществления конкретная дозировка цитарабина составляет до около 0,1 г/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 0,5 г/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 1 г/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 1,5 г/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 2 г/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 2,5 г/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 3 г/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 4 г/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 5 г/м<sup>2</sup>/день.

[00248] В одном варианте осуществления в зависимости от заболевания, подлежащего лечению, и состояния субъекта, даунорубицин можно вводить пероральным, парентеральным (например, с использованием внутримышечной, интраперитонеальной, внутривенной, CIV, интрацистернальной инъекции или инфузии, подкожной инъекции или импланта), ингаляционным, назальным, вагинальным, ректальным, сублингвальным или местным (например, чрескожным или локальным) путем введения. Даунорубицин можно

сформулировать в виде подходящей единицы дозирования с использованием фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, адъювантов и наполнителей, подходящих для каждого пути введения. В одном варианте осуществления даунорубицин вводят внутривенно.

[00249] В некоторых вариантах осуществления циклы лечения включают несколько доз даунорубицина, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение нескольких дней (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или больше чем 14 дней), необязательно с последующими лекарственными каникулами (например, 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 или больше чем 28 дней). В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз даунорубицина, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 1-8 дней. В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз даунорубицина, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 2-6 дней. В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз даунорубицина, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 2 дней. В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз даунорубицина, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 3 дней. В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз даунорубицина, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 4 дней. В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз даунорубицина, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 5 дней.

[00250] Подходящие размеры доз для способов, представленных в настоящей заявке, включают, например, терапевтически эффективные количества и профилактически эффективные количества даунорубицина. Например, в некоторых вариантах осуществления количество даунорубицина, вводимое в способах, представленных в настоящей заявке, может варьироваться, например, в диапазоне между около 1 мг/м<sup>2</sup>/день и около 500 мг/м<sup>2</sup>/день. В некоторых вариантах осуществления количество даунорубицина находится в диапазоне между около 10 мг/м<sup>2</sup>/день и около 300 мг/м<sup>2</sup>/день. В



[00252] В некоторых вариантах осуществления конкретная дозировка даунорубицина составляет до около 10 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 15 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 20 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 25 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 30 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 35 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 40 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 45 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 50 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 55 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 60 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 70 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 80 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 90 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 100 мг/м<sup>2</sup>/день.

[00253] В одном варианте осуществления в зависимости от заболевания, подлежащего лечению, и состояния субъекта, идарубицин можно вводить пероральным, парентеральным (например, с использованием внутримышечной, интраперитонеальной, внутривенной, CIV, интрацистеральной инъекции или инфузии, подкожной инъекции или импланта), ингаляционным, назальным, вагинальным, ректальным, сублингвальным или местным (например, чрескожным или локальным) путем введения. Даунорубицин можно сформулировать в виде подходящей единицы дозирования с использованием фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, адъювантов и наполнителей, подходящих для каждого пути введения. В одном варианте осуществления даунорубицин вводят внутривенно.

[00254] В некоторых вариантах осуществления циклы лечения

включают несколько доз идарубицина, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение нескольких дней (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или больше чем 14 дней), необязательно с последующими лекарственными каникулами (например, 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 или больше чем 28 дней). В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз идарубицина, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 1-8 дней. В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз идарубицина, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 2-6 дней. В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз идарубицина, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 2 дней. В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз идарубицина, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 3 дней. В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз идарубицина, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 4 дней. В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз идарубицина, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 5 дней.

[00255] Подходящие размеры доз для способов, представленных в настоящей заявке, включают, например, терапевтически эффективные количества и профилактически эффективные количества идарубицина. Например, в некоторых вариантах осуществления количество идарубицина, вводимое в способах, представленных в настоящей заявке, может варьироваться, например, в диапазоне между около 0,5 мг/м<sup>2</sup>/день и около 50 мг/м<sup>2</sup>/день. В некоторых вариантах осуществления количество идарубицина находится в диапазоне между около 1 мг/м<sup>2</sup>/день и около 25 мг/м<sup>2</sup>/день. В некоторых вариантах осуществления количество идарубицина находится в диапазоне между около 2 мг/м<sup>2</sup>/день и около 20 мг/м<sup>2</sup>/день. В некоторых вариантах осуществления количество идарубицина находится в диапазоне между около 3 мг/м<sup>2</sup>/день и около 15 мг/м<sup>2</sup>/день. В некоторых вариантах осуществления количество идарубицина находится в диапазоне между около 5



конкретная дозировка составляет до около 4 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 5 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 6 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 7 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 8 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 9 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 10 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 11 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 12 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 13 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 14 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 15 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 16 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 17 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 18 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 19 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 20 мг/м<sup>2</sup>/день.

[00258] В одном варианте осуществления, в зависимости от заболевания, подлежащего лечению, и состояния субъекта, митоксантрон можно вводить пероральным, парентеральным (например, с использованием внутримышечной, интраперитонеальной, внутривенной, CIV, интракостеральной инъекции или инфузии, подкожной инъекции или имплантата), ингаляционным, назальным, вагинальным, ректальным, сублингвальным или местным (например, чрескожным или локальным) путем введения. Митоксантрон можно сформулировать в виде подходящей единицы дозирования с использованием фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, адъювантов и наполнителей, подходящих для каждого пути введения. В одном варианте осуществления митоксантрон вводят внутривенно.

[00259] В некоторых вариантах осуществления циклы лечения включают несколько доз митоксантрона, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение нескольких дней (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или больше чем 14 дней), необязательно с последующими лекарственными каникулами (например, 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 или больше чем 28 дней). В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз митоксантрона, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 1-15 дней. В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз митоксантрона, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 2-10 дней. В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз митоксантрона, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 2 дней. В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз митоксантрона, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 3 дней. В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз митоксантрона, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 4 дней. В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз митоксантрона, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 5 дней. В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз митоксантрона, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 6 дней. В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз митоксантрона, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 7 дней. В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз митоксантрона, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 8 дней.

[00260] Подходящие размеры доз для способов, представленных в настоящей заявке, включают, например, терапевтически эффективные количества и профилактически эффективные количества митоксантрона. Например, в некоторых вариантах осуществления количество митоксантрона, вводимое в способах, представленных в настоящей заявке, может варьироваться, например, в диапазоне между около 0,5 мг/м<sup>2</sup>/день и около 50 мг/м<sup>2</sup>/день. В некоторых



дозировка митоксантрона составляет до около 1 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 2 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 3 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 4 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 5 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 6 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 7 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 8 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 9 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 10 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 11 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 12 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 13 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 14 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 15 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 16 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 17 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 18 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 19 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 20 мг/м<sup>2</sup>/день.

[00263] В одном варианте осуществления в зависимости от заболевания, подлежащего лечению, и состояния субъекта, этопозид можно вводить пероральным, парентеральным (например, с использованием внутримышечной, интраперитонеальной, внутривенной, CIV, интрацистернальной инъекции или инфузии, подкожной инъекции или импланта), ингаляционным, назальным, вагинальным, ректальным, сублингвальным или местным (например, чрескожным или локальным) путем введения. Этопозид можно сформулировать в виде подходящей единицы дозирования с

использованием фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, адъювантов и наполнителей, подходящих для каждого пути введения. В одном варианте осуществления этопозид вводят внутривенно. В одном варианте осуществления этопозид вводят перорально.

[00264] В некоторых вариантах осуществления циклы лечения включают несколько доз этопозида, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение нескольких дней (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или больше чем 14 дней), необязательно с последующими лекарственными каникулами (например, 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 или больше чем 28 дней). В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз этопозида, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 1-15 дней. В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз этопозида, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 2-10 дней. В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз этопозида, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 2 дней. В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз этопозида, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 3 дней. В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз митоксантрона, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 4 дней. В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз митоксантрона, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 5 дней. В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз митоксантрона, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 6 дней. В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз митоксантрона, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 7 дней. В одном варианте осуществления циклы лечения включают несколько доз митоксантрона, вводимых субъекту, нуждающемуся в этом, в течение 8 дней.

[00265] Подходящие размеры доз для способов, представленных в настоящей заявке, включают, например, терапевтически

эффективные количества и профилактически эффективные количества этопозиды. Например, в некоторых вариантах осуществления количество этопозиды, вводимое в способах, представленных в настоящей заявке, может варьироваться, например, в диапазоне между около 10 мг/м<sup>2</sup>/день и около 1000 мг/м<sup>2</sup>/день. В некоторых вариантах осуществления количество этопозиды находится в диапазоне между около 50 мг/м<sup>2</sup>/день и около 500 мг/м<sup>2</sup>/день. В некоторых вариантах осуществления количество этопозиды находится в диапазоне между около 75 мг/м<sup>2</sup>/день и около 250 мг/м<sup>2</sup>/день. В некоторых вариантах осуществления количество этопозиды находится в диапазоне между около 100 мг/м<sup>2</sup>/день и около 200 мг/м<sup>2</sup>/день.

[00266] В некоторых вариантах осуществления конкретная дозировка этопозиды составляет около 10 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 25 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 50 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 75 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 100 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 125 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 150 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 175 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет около 200 мг/м<sup>2</sup>/день.

[00267] В некоторых вариантах осуществления конкретная дозировка этопозиды составляет до около 10 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 25 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 50 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 75 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 100 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 125 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 150 мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 175 мг/м<sup>2</sup>/день.

мг/м<sup>2</sup>/день. В одном варианте осуществления конкретная дозировка составляет до около 200 мг/м<sup>2</sup>/день.

[00268] В одном варианте осуществления способ, представленный в настоящей заявке, включает введение СОЕДИНЕНИЯ 1 и индукционной терапии с использованием 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 или больше чем 30 циклов. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 1. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 2. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 3. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 4. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 5. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 6. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 7. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 8. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 9. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 10. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 11. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 12. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 13. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 14. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 15. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 16. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 17. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 18. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 19. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 20. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 21. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 22. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 23. В

одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 24. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 25. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 26. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 27. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 28. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 29. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 30. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет больше чем около 30 циклов.

[00269] В одном варианте осуществления способ, представленный в настоящей заявке, включает введение СОЕДИНЕНИЯ 1 и консолидационной терапии с использованием 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 или больше чем 30 циклов. В одном варианте осуществления среднее число циклов введения в группе пациентов составляет примерно 1. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 2. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 3. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 4. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 5. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 6. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 7. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 8. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 9. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 10. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 11. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 12. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 13. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 14. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 15. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет

примерно 16. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 17. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 18. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 19. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 20. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 21. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 22. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 23. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 24. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 25. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 26. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 27. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 28. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 29. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет примерно 30. В одном варианте осуществления среднее число циклов составляет больше чем около 30 циклов.

[00270] В одном варианте осуществления СОЕДИНЕНИЕ 2 вводят перорально один раз в день. В одном варианте осуществления СОЕДИНЕНИЕ 2 вводят в дни 1-28 каждого 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления 50 мг СОЕДИНЕНИЯ 2 вводят перорально один раз в день. В другом варианте осуществления 100 мг СОЕДИНЕНИЯ 2 вводят перорально один раз в день. Еще в одном варианте осуществления 200 мг СОЕДИНЕНИЯ 2 вводят перорально один раз в день.

[00271] В одном варианте осуществления индукционная терапия включает цитарабин, вводимый в течение 7 дней, и даунорубицин, вводимый в течение 3 дней. В одном варианте осуществления индукционная терапия включает цитарабин, вводимый в течение 7 дней, и идарубицин, вводимый в течение 3 дней.

[00272] В одном варианте осуществления в способах, представленных в настоящей заявке, индукционный цикл можно повторять не позднее чем через 35 дней после предыдущего

индукционного цикла. В одном варианте осуществления в способах, представленных в настоящей заявке, индукционный цикл можно повторять не ранее чем через 14 дней после пункции/биопсии костного мозга. В одном варианте осуществления в способах, представленных в настоящей заявке, индукционный цикл можно повторять путем введения цитарабина в течение 5 дней и даунорубицина или идарубицина в течение 2 дней, начиная не позже чем через 35 дней после предыдущего индукционного цикла. В одном варианте осуществления в способах, представленных в настоящей заявке, индукционный цикл можно повторять путем введения цитарабина в течение 5 дней и даунорубицина или идарубицина в течение 2 дней, начиная не раньше чем через 14 дней после пункции/биопсии костного мозга.

[00273] В одном варианте осуществления консолидационная терапия включает цитарабин, вводимый в течение 3 дней. В одном варианте осуществления консолидационная терапия включает цитарабин, вводимый в дни 1, 3 и 5 цикла. В одном варианте осуществления консолидационная терапия включает митоксантрон и этопозид, вводимые в течение 5 дней. В одном варианте осуществления в способах, представленных в настоящей заявке, консолидационный цикл можно осуществить в течение 28-42.

#### **ПРИМЕРЫ**

**Пример 1. Фаза А фаза 1, многоцентровое открытое исследование безопасности СОЕДИНЕНИЯ 1 и СОЕДИНЕНИЯ 2 в комбинации с индукционной терапией и консолидационной терапией у пациентов с впервые диагностированным острым миелоидным лейкозом с IDH1 и/или IDH2 мутацией**

#### **Цели**

[00274] Основная цель:

Определить безопасность и переносимость 2-метил-1-[(4-[6-(трифторметил) пиридин-2-ил]-6-{[2-(трифторметил) пиридин-4-ил] амино}-1,3,5-триазин-2-ил) амино]пропан-2-ола (далее указан как СОЕДИНЕНИЕ 1) и СОЕДИНЕНИЯ 2 при введении с индукционной и консолидационной терапией у пациентов с впервые диагностированным острым миелоидным лейкозом (AML) с изоцитратдегидрогеназа-1 (IDH1) и/или изоцитратдегидрогеназа-2

(IDH2) мутацией.

[00275] Второстепенные цели:

охарактеризовать фармакокинетику (PK) СОЕДИНЕНИЯ 1 и СОЕДИНЕНИЯ 2 в образцах плазмы при введении с индукционной терапией и консолидационной терапией AML;

установить рекомендуемую дозу 2 фазы (RP2D) СОЕДИНЕНИЯ 1 и СОЕДИНЕНИЯ 2 при введении с индукционной и консолидационной терапией AML;

оценить уровни 2-гидроксиглутарата (2-HG) в плазме;

оценить клиническую активность соединения 1 в комбинации с индукционной и консолидационной терапией AML.

#### **Критерии эффективности**

[00276] Оценки безопасности

Безопасность будет оцениваться на основании следующего:

дозоограничивающие токсичности (DLTs);

нежелательные явления (AEs), серьезные нежелательные явления (SAEs) и AEs, приводящие к прекращению лечения;

результаты лабораторных испытаний безопасности, медицинского осмотра, основные физиологические показатели, 12-канальные электрокардиограммы (ЭКГ), фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и оценка общего состояния (PS) по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG);

экспозиция препарата, включая интенсивности доз и модификации доз.

[00277] Результаты фармакокинетических (PK) и фармакодинамических (PD) исследований

PK и PD профиль СОЕДИНЕНИЯ 1 и СОЕДИНЕНИЯ 2 будут оцениваться на основании следующего:

концентрации в плазме и PK параметры СОЕДИНЕНИЯ 1 и СОЕДИНЕНИЯ 2 и основного метаболита СОЕДИНЕНИЯ 1;

концентрации в плазме 2-HG относительно концентраций в плазме СОЕДИНЕНИЯ 1 и СОЕДИНЕНИЯ 2 в зависимости от времени.

[00278] Критерии оценки клинической активности

Клиническую активность СОЕДИНЕНИЯ 1 и СОЕДИНЕНИЯ 2 в комбинации с индукционной и консолидационной терапией AML будут оценивать на основании следующего:

процент пациентов с полной ремиссией (CRR);

процент пациентов с объективным ответом (ORR), включая полную ремиссию (CR), CR с частичным гематологическим восстановлением – нейтрофилы и/или тромбоциты (CRi [включает CR с частичным восстановлением тромбоцитов (CRp)]), частичной ремиссией (PR) и морфологическим безлейкозным состоянием (MLFS);

продолжительность ответа (DOR) и продолжительность CR (DOCR);

время до ответа (TTR) и время до CR (TTCR);

бессобытийная выживаемость (EFS);

общая выживаемость (OS).

### **План исследования**

[00279] СОЕДИНЕНИЕ 1 и СОЕДИНЕНИЕ 2 проходят открытое многоцентровое клиническое испытание фазы 1 для оценки безопасности СОЕДИНЕНИЯ 1 и СОЕДИНЕНИЯ 2 в комбинации с индукционной и консолидационной терапией AML. В испытании будет оцениваться 1-дозовый уровень СОЕДИНЕНИЯ 2 у пациентов с IDH1 мутацией и 2-дозовые уровни СОЕДИНЕНИЯ 1 у пациентов с IDH2 мутацией. СОЕДИНЕНИЕ 1 или СОЕДИНЕНИЕ 2 будут вводить с 2 типами индукционной терапии AML (цитарабин либо с даунорубицином, либо с идарубицином) и 2 типами консолидационной терапии AML (митоксантрон с этопозидом [ME] или цитарабином). Для пациентов, которые имеют двойную IDH1 и IDH2 мутацию, назначение СОЕДИНЕНИЯ 1 или СОЕДИНЕНИЯ 2 будет зависеть от решения исследователя и медицинского наблюдателя.

[00280] Пациентов будут лечить следующим образом:

все пациенты будут принимать индукционную терапию (7+3 цитарабин, даунорубицин/идарубицин) в комбинации с СОЕДИНЕНИЕМ 1 или СОЕДИНЕНИЕМ 2;

после 1 цикла индукционной терапии пациенты могут пройти второй индукционный цикл, вводимый в соответствии с институциональной практикой (т.е. повтор 7+3 или 7+3 при уменьшенных дозах или схеме, такой как 5+2 цитарабин, даунорубицин/идарубицин). Второй индукционный цикл можно начинать после дня 14 после пункции/биопсии костного мозга (если это имело место) и не позднее чем через 35 дней после дня 1

первой индукции;

пациенты, которые не достигают CR или CRi (включая CRp) после максимум 2 индукций, будут исключаться из исследования;

пациенты, которые достигают CR или CRi (включая CRp) по окончании индукционной терапии, будут продолжать принимать консолидационную терапию (ME или вплоть до 4 циклов промежуточной дозы цитарабина) в комбинации с СОЕДИНЕНИЕМ 1 или СОЕДИНЕНИЕМ 2. Консолидационное лечение следует начинать не позже чем через примерно 2 недели после гематологического восстановления в последнем индукционном цикле или не позже чем через 12 недель после дня 1 первого индукционного цикла;

пациенты, которые завершили консолидационную терапию и находятся в CR или CRi (включая CRp), могут продолжать поддерживающую терапию и принимать ежедневно лечение СОЕДИНЕНИЕМ 1 или СОЕДИНЕНИЕМ 2 до 1 года от дня 1 первого индукционного цикла или до рецидива, развития неприемлемой токсичности или трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HSCT) на основании решения исследователя и медицинского наблюдателя.

[00281] Ответ будет оценивать исследователь на основании критериев Международной Рабочей Группы (IWG).

[00282] Тип индукционной терапии и/или консолидационной терапии, который получает каждый пациент, основан на суждении исследователя и/или открытых когортах.

[00283] Включение пациентов в каждый тип индукционной терапии будет осуществляться параллельно для первой когорты из 6 DLT подлежащих оценке пациентов для даунорубицина с цитарабином и идарубицина с цитарабином для групп введения СОЕДИНЕНИЯ 1 и СОЕДИНЕНИЯ 2. Что касается консолидационной терапии, каждый из минимум 6 подлежащих оценке пациентов будет принимать либо цитарабин 1-1,5 г/м<sup>2</sup>, либо ME. Пациенты с цитогенетикой низкого риска могут принимать 2-3 г/м<sup>2</sup> цитарабина; никакое минимальное количество пациентов не установлено для этой группы.

#### **Определение дозоограничивающей токсичности**

[00284] Дозоограничивающую токсичность определяют как какое-либо из следующих Aes, которые являются клинически значимыми и по мнению исследователя связаны с СОЕДИНЕНИЕМ 1 или

СОЕДИНЕНИЕМ 2 как самостоятельным фактором или в комбинации с даунорубицином, идарубицином или цитарабином.

[00285] Гематологические: Длительная миелосупрессия с нейтропенией или тромбоцитопенией 4 стадии, продолжающейся  $\geq 42$  дней с дня 1 первого индукционного цикла, в отсутствие персистирующего лейкоза (на основании общих терминологических критериев нежелательных явлений Национального института онкологии [NCI CTCAE], версия 4.03, лейкоз-специфические критерии, т.е. насыщенность клетками костного мозга  $< 5\%$  в день 28 или позже от начала исследования лекарственного средства без признаков лейкоза). Лейкоз-специфическую оценку следует использовать для цитопений (на основании процента снижения от базовой линии:  $50-75\% = \text{Степень 3}$ ,  $> 75\% = \text{Степень 4}$ ).

[00286] Не-гематологические: вся токсичность  $\geq$  Степени 3 не из-за основного заболевания AML или осложнений заболевания или миелосупрессивного лечения, за исключением  $\geq$  Степени 3 повышенный билирубина в крови у субъектов с UGT1A1 мутацией, принимающих СОЕДИНЕНИЕ 1. Поскольку отдельные повышения билирубина в крови наблюдали у субъектов с UGT1A1 мутацией, принимающих СОЕДИНЕНИЕ 1, повышения билирубина в крови  $> 5 \times$  верхняя граница нормы (ULN) может считаться как DLT у этих субъектов.

[00287] Определение DLT не включает ожидаемые системные и инфекционные осложнения при лечении антрациклинами и цитарабином, включая, но не ограничиваясь этим:

анорексию, требующую полного парентерального питания;

усталость, требующую постельного режима;

желудочно-кишечные инфекционные осложнения, такие как колит, тифлит, мукозит, стоматит;

оценки печеночных проб (LFT), отклонения лабораторных показателей метаболитов или электролитов, которые возвращаются к базовой линии в течение 14 дней.

[00289] Группа, осуществляющая клинические исследования, включая представителей спонсора, медицинского наблюдателя и участвующих исследователей, также будет рассматривать любую возникающую токсичность, которая явно не определяется критериями

DLT, чтобы определить, есть ли какое-либо подтверждение для обозначения этого как DLT.

[00289] Тяжесть токсичности будет оцениваться в соответствии с NCI CTCAE версия 4.03. Все АЕ, которые не могут быть четко определены как не связанные с СОЕДИНЕНИЕМ 1 или СОЕДИНЕНИЕМ 2, будут считаться релевантными для определения DLT и будут рассмотрены группой, осуществляющей клинические исследования.

#### **DLT-оцениваемые пациенты**

[00290] DLT-оцениваемые пациенты для индукционной терапии определяются как пациенты, которые принимают все дозы первого цикла индукционной химиотерапии и по меньшей мере 75% доз СОЕДИНЕНИЯ 1 или СОЕДИНЕНИЯ 2 в первые 28 дней после первой дозы индукционной терапии или испытывают DLT в течение первых 28 дней. Кроме того, пациенты должны принимать все 3 дозы СОЕДИНЕНИЯ 1 или СОЕДИНЕНИЯ 2 в дни 1-3 и по меньшей мере 2 дозы СОЕДИНЕНИЯ 1 или СОЕДИНЕНИЯ 2 в дни 4-7 первой индукции, чтобы считаться DLT-оцениваемыми. Дневник пациента будет использоваться при амбулаторном лечении для записи подробностей, касающихся дозирования СОЕДИНЕНИЯ 1 и СОЕДИНЕНИЯ 2.

#### **Оценка безопасности для индукционной терапии**

[00291] В этом исследовании будет использоваться "6+6" схема для определения дозы СОЕДИНЕНИЯ 1 и СОЕДИНЕНИЯ 2, аналогичная стандартной "3+3" схеме, но с большей точностью определяющая RP2D, поскольку оценивают больше пациентов при каждом уровне доз. В каждую когорту для оценки дозы планируется включить 6 DLT-оцениваемых пациентов, начинающих с Уровня Дозы 1. Решения об увеличении или снижении дозы будут приниматься независимо для каждого типа индукционной комбинированной терапии (т.е. цитарабин либо с даунорубицином, либо с идарубицином. Для СОЕДИНЕНИЯ 2, только 1 снижение дозы разрешается до Уровня Дозы -1. Для СОЕДИНЕНИЯ 1, разрешается 1 увеличение дозы до Уровня Дозы 2 и разрешается 1 снижение дозы до Уровня Дозы -1.

#### **Правила оценки дозы для СОЕДИНЕНИЯ 1:**

[00292] Если 0 или 1 из 6 пациентов испытывают DLT при существующем уровне дозы, эта доза будет признана безопасной для

этого режима индукции. При Уровне дозы 1 увеличение дозы будет проходить до Уровня 2, если Уровень 1 также определяют безопасным в консолидации (см. ниже). Примерно 6 дополнительных пациентов будут затем включены при Уровне дозы 1, при необходимости, для оценки консолидации при этой дозе и дальнейшей оценки безопасности.

[00293] Если 2 из 6 пациентов испытывают DLT, когорта будет расширена путем включения 6 дополнительных пациентов до общего количества 12 пациентов при этом уровне дозы.

[00294] Если 3 или менее из 12 пациентов испытывают DLT, существующий уровень дозы будет признан безопасным для индукции. При Уровне дозы 1, увеличение дозы будет проходить до Уровня 2, если Уровень 1 также определяют безопасным в консолидации.

[00295] Если 4 или более из 12 пациентов испытывают DLT при Уровне дозы 1: снижение дозы будет доходить до Уровня дозы -1. Если 4 или более из 12 пациентов испытывают DLT при Уровне дозы 2: Вернуться к Уровню дозы 1. Если 4 или более из 12 пациентов испытывают DLT при Уровне дозы -1: этот режим индукции будет закрыт для дальнейшего включения пациентов.

[00296] Если 3 или более из 6 пациентов испытывают DLT при Уровне дозы 1: снижение дозы будет доходить до Уровня Дозы -1. Если 3 или более из 6 пациентов испытывают DLT при Уровне дозы 2: вернуться к Уровню Дозы 1. Если 3 или более из 6 пациентов испытывают DLT при Уровне дозы -1: этот режим индукции будет закрыт для дальнейшего включения пациентов.

#### **Правила оценки дозы для СОЕДИНЕНИЯ 2:**

[00297] Никакого увеличения дозы для Соединения 2.

[00298] Если 0 или 1 из 6 пациентов испытывают DLT при Уровне дозы 1, этот уровень дозы будет признан безопасным для этого режима индукции. Примерно 6 дополнительных пациентов будут включены при этом уровне дозы, при необходимости, для оценки консолидации при этой дозе и дальнейшей оценки безопасности.

[00299] Если 2 из 6 пациентов испытывают DLT при Уровне дозы 1, когорта будет расширена путем включения 6 дополнительных пациентов до общего количества 12 пациентов при этом уровне дозы.

[00300] Если 3 или менее из 12 пациентов испытывают DLT, Уровень дозы 1 будет признан безопасным для индукции.

[00301] Если 4 или более из 12 пациентов испытывают DLT, снижение дозы будет доходить до Уровня дозы -1.

[00302] Если 3 или более из 6 пациентов испытывают DLT, снижение дозы будет доходить до Уровня дозы -1.

[00303] Если дозу уменьшают до Уровня дозы -1, оценка этой дозы будет проходить, как описано выше. Если 3 или более из 6 пациентов или 4 или более из 12 пациентов испытывают DLT при Уровне дозы -1, этот режим индукции будет закрыт для дальнейшего включения пациентов.

#### **Оценка безопасности для консолидационной терапии**

[00304] Безопасность консолидационной терапии при каждом уровне дозы будет рассматриваться регулярно и оцениваться, когда 6 пациентов завершат по меньшей мере 28-дневное консолидационное лечение или прекратят лечение из-за токсичности. Все полученные данные безопасности будут оценены для определения, является ли доза безопасной и переносимой.

[00305] Что касается СОЕДИНЕНИЯ 1, для увеличения дозы до 200 мг требуется, чтобы доза 100 мг была определена безопасной как для индукции (либо даунорубицин с цитарабином, либо идарубицин с цитарабином), так и для консолидации (либо цитарабин 1-1,5 г/м<sup>2</sup>, либо МЕ). Даунорубицин+цитарабин+СОЕДИНЕНИЕ 1 200 мг индукционная когорта будет открыта, если даунорубицин+цитарабин+СОЕДИНЕНИЕ 1 100 мг считается безопасным, и идарубицин+цитарабин+СОЕДИНЕНИЕ 1 200 мг индукционная когорта будет открыта, если идарубицин+цитарабин+СОЕДИНЕНИЕ 1 100 мг считается безопасным. Цитарабин 1-1,5 г/м<sup>2</sup> (и цитарабин 2-3 г/м<sup>2</sup>)+СОЕДИНЕНИЕ 1 200 мг консолидационная когорта будет открыта, если цитарабин 1-1,5 г/м<sup>2</sup> (или цитарабин 2-3 г/м<sup>2</sup>)+СОЕДИНЕНИЕ 1 100 мг считается безопасным, и МЕ+СОЕДИНЕНИЕ 1 200 мг консолидационная когорта будет открыта, если МЕ+СОЕДИНЕНИЕ 1 100 мг считается безопасным.

#### **Промежуточная проверка безопасности**

[00306] Промежуточные проверки безопасности будут проводиться после завершения введения каждой индукционной дозы

когорте пациентов (т.е. все пациенты когорты определились с их DLT интервалами), и когда первые 6 оцениваемых в консолидационной терапии пациентов завершат по меньшей мере 28-дневное лечение или прекратят лечение из-за токсичности.

[00307] Оценки безопасности включают следующее:

наблюдаемая токсичность, включая DLT;

рассмотрение AEs/SAEs;

PK/PD данные;

рассмотрение характеристик сердечной деятельности и лабораторных данных;

пункция/биопсия костного мозга.

[00308] Оценка безопасности будет выполняться группой, осуществляющей клинические исследования. Уменьшение дозы СОЕДИНЕНИЯ 1 или СОЕДИНЕНИЯ 2 можно осуществить ранее для безопасности пациента или по усмотрению исследователя при обсуждении со спонсором.

#### **Исследуемое лекарственное средство**

[00309] Разовую дозу СОЕДИНЕНИЯ 1 или СОЕДИНЕНИЯ 2 будут вводить перорально, начиная в День 1 индукции до введения даунорубицина/идарубицина и цитарабина, и будут вводить ежедневно до прекращения лечения или завершения исследования. Дозы СОЕДИНЕНИЯ 1 или СОЕДИНЕНИЯ 2 следует принимать в пределах  $\pm 4$  часа от запланированного введения дозы примерно в одно и то же время каждый день. Каждую ежедневную дозу СОЕДИНЕНИЯ 1 следует принимать после 2 часов голодания (вода разрешается), и следует избегать приема пищи по меньшей мере в течение 1 часа после введения СОЕДИНЕНИЯ 1. Всем пациентам рекомендуется не употреблять грейпфруты и содержащие грейпфрут продукты.

[00310] Доза СОЕДИНЕНИЯ 2, вводимая пациентам с IDH1 мутацией, будет составлять 500 мг (за исключением случаев снижения дозы до 250 мг из-за DLTs). Доза СОЕДИНЕНИЯ 1, вводимая пациентам с IDH2 мутацией, будет зависеть от того, какого дозового уровня когорты открыта для включения пациентов, когда пациент соответствует требованиям для исследования. Уровни доз представлены в 7. Никакого индивидуального увеличения дозы не

разрешается в период индукционной или консолидационной терапии для СОЕДИНЕНИЯ 1.

[00311] Пациенты, которые находятся на поддерживающей терапии после консолидации могут принимать ежедневно СОЕДИНЕНИЕ 1 или СОЕДИНЕНИЕ 2 до 1 года с Дня 1 первого индукционного цикла. Пациенты, принимающие СОЕДИНЕНИЕ 2, будут продолжать лечение при той же дозе, которую они принимали. Пациенты, принимающие СОЕДИНЕНИЕ 1 100 мг, могут продолжать лечение при этой же дозе, доза может быть увеличена до 200 мг, если та доза была признана безопасной при индукции и консолидации. Индивидуальное увеличение дозы до 200 мг при поддерживающей терапии с использованием СОЕДИНЕНИЯ 1 должно быть подтверждено медицинским наблюдателем.

[00312] Альтернативные схемы введения для СОЕДИНЕНИЯ 1 или СОЕДИНЕНИЯ 2, включая введение одной и той же ежедневной дозы с использованием разных схем в параллельных когортах, можно использовать при согласовании с группой, осуществляющей клинические исследования.

[00313]

Таблица 7

Уровни дозы для СОЕДИНЕНИЯ 1

СОЕДИНЕНИЕ 1 (IDH2 мутация)	
Уровень дозы	Доза
-1	50 мг
1	100 мг
2	200 мг

[00314]

Таблица 8

Уровни дозы для СОЕДИНЕНИЯ 2

СОЕДИНЕНИЕ 2 (IDH1 мутация)	
Уровень дозы	Доза
-1	250 мг
1	500 мг

[00315]

Таблица 9

## Схема индукции с СОЕДИНЕНИЕМ 1 или СОЕДИНЕНИЕМ 2

Лечение	День 1	День 2	День 3	Дни 4-7	Дни 8-28 <sup>a,b</sup>
в/в цитарабин 200 мг/м <sup>2</sup> <sup>c</sup>	X	X	X	X	
в/в даунорубицин 60 мг/м <sup>2</sup> ; или в/в идарубицин 12 мг/м <sup>2</sup> <sup>c</sup>	X	X	X		
перорально СОЕДИНЕНИЕ 1 или СОЕДИНЕНИЕ 2	X	X	X	X	X

а. Пациенты могут пройти второй индукционный цикл в соответствии с институциональной практикой (т.е. повтор 7+3, или 7+3 при уменьшенных дозах или схеме, такой как 5+2 цитарабин, даунорубицин/идарубицин), начиная после Дня 14 после пункции/биопсии костного мозга (если это имело место) и не позднее, чем через 35 дней после Дня 1 первой индукции.

б. Пациенты должны принимать СОЕДИНЕНИЕ 1 или СОЕДИНЕНИЕ 2 во все дни индукционного цикла(циклов) (т.е. до последнего дня цикла, если индукционный цикл больше чем 28 дней).

с. Коррекции доз можно осуществлять для цитарабина, даунорубицина и/или идарубицина, как указано в инструкции по применению препарата.

[00316]

Таблица 10

## Схема консолидации с СОЕДИНЕНИЕМ 1 или СОЕДИНЕНИЕМ 2

Лечение	День 1	День 2	День 3	День 4	День 5	Дни 6-28 <sup>a</sup>
в/в цитарабин <sup>b</sup> ;	X	X	X	X	X	

или митоксантрон 10 мг/м <sup>2</sup> и этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> с,d						
перорально СОЕДИНЕНИЕ 1 или СОЕДИНЕНИЕ 2	X	X	X	X	X	X

а. Окно 28-42 дня допускается для каждого консолидационного цикла. Пациенты должны принимать Соединение 1 или Соединение 2 во все дни консолидационного цикла (циклов) (т.е. до последнего дня цикла, если консолидационный цикл больше чем 28 дней).

б. цитарабин будут вводить в дозах при или между 1 мг/м<sup>2</sup> и 1,5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно (в/в) каждые 12 часов, Дни 1-3. Пациенты с цитогенетикой низкого риска могут принимать более высокие дозы цитарабина при или между 2-3 мг/м<sup>2</sup> в/в каждые 12 часов, Дни 1-3 или Дни 1, 3 и 5. Пациенты могут проходить вплоть до 4 консолидационных циклов с приемом цитарабина.

с. Митоксантрон 10 мг/м<sup>2</sup> и этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> могут быть выбраны в качестве консолидационного режима в соответствии с институциональной практикой.

д. Коррекции доз можно осуществить для цитарабина, митоксантрона и/или этопозида, как указано в инструкции по применению препарата.

#### **Предполагаемое число пациентов**

[00317] Всего примерно 72 DLT оцениваемых пациентов (примерно 12 пациентов необходимо для каждого уровня дозы СОЕДИНЕНИЯ 1 или СОЕДИНЕНИЯ 2 на каждый тип 7+3 индукционной терапии) будут зачислены в это исследование. Учитывая то, что вплоть до 20% пациентов выбывают в период DLT оценки, в это исследование будут зачислены всего вплоть до примерно 90 пациентов.

Дополнительные пациенты могут быть включены в исследование уровня дозы для замены пациентов, которые не подлежат оценке из-

за DLT, для заполнения консолидационных когорт или для дальнейшего исследования безопасности, PK, PK/PD или для предварительного исследования клинической активности.

#### **Критерии включения**

[00318] Пациенты подходят для включения в исследование, если они соответствуют следующим критериям:

Возраст  $\geq 18$  лет;

ранее не леченный AML (de novo или вторичный), определенный в соответствии с критериями ВОЗ, за исключением APL [AML с t(15;17)], с документально подтвержденной на месте мутацией IDH1 и/или IDH2 гена, с запланированной индукционной терапией и последующей консолидационной терапией. Вторичный AML определяют как AML, возникающий после миелодиспластических синдромов (MDS) или предшествовавшего гематологического расстройства (MDS), или AML, возникающий после генотоксического поражения, включая облучение и/или химиотерапию. Пациенты могли ранее принимать лечение гипометилирующими средствами (HMAs) для MDS;

ECOG PS 0-2;

Удовлетворительная функция печени, о чем свидетельствует:

сывороточный общий билирубин  $< 1,5 \times \text{ULN}$  (верхняя граница нормы), если только не рассматривается как связанный с болезнью Жильбера, генной мутацией в UGT1A1 (только для пациентов, которые будут принимать СОЕДИНЕНИЕ 1) или лейкемическим процессом после одобрения медицинским наблюдателем;

аспарагинаминотрансфераза (AST), аланинаминотрансфераза (ALT) и щелочная фосфатаза (ALP)  $< 3,0 \times \text{ULN}$ , если только не рассматриваются как связанные с лейкемическим процессом после одобрения медицинским наблюдателем;

удовлетворительная почечная функция, о чем свидетельствует сывороточный креатинин  $< 2,0 \times \text{ULN}$  или клиренс креатинина  $> 40$  мл/мин на основании скорости клубочковой фильтрации по Крокфорту-Голту (GFR);

согласны на серийное взятие образцов крови и костного мозга;

соответствуют любым критериям, необходимым для безопасного

и правильного использования индукционных и консолидационных средств, используемых в этом испытании;

способны понять и желают подписать форму информированного согласия. Законный представитель может дать согласие от имени субъекта, который иначе не может дать информированное согласие, если это приемлемо и одобрено институциональным наблюдательным советом (IRB)/независимым комитетом по этике (IEC);

субъекты женского пола с репродуктивным потенциалом должны согласиться пройти тест на беременность под медицинским наблюдением до начала исследования. Первый тест на беременность будет проводиться при скрининге (за 7 дней до первого введения лекарственного препарата). Тест на беременность также должен проводиться в день первого введения исследуемого лекарственного препарата и должен быть отрицательным перед началом введения, а также перед введением в День 1 всех последующих циклов;

субъекты женского пола с репродуктивным потенциалом должны иметь отрицательный серологический тест на беременность за 7 дней до начала терапии. Субъекты с репродуктивным потенциалом определяются как половозрелые женщины, которые не подвергались гистерэктомии, двусторонней оофорэктомии или окклюзии маточных труб или которые не были в постменопаузе в течение как минимум 24 месяцев подряд. Женщины с репродуктивным потенциалом, а также фертильные мужчины и их партнеры, являющиеся женщинами с репродуктивным потенциалом, должны согласиться воздерживаться от полового акта или использовать две высокоэффективные формы контрацепции с момента предоставления информированного согласия во время исследования и в течение 90 дней (женщины и мужчины) после последней дозы СОЕДИНЕНИЯ 1 или СОЕДИНЕНИЯ 2. Высокоэффективная форма контрацепции определяется как гормональные пероральные контрацептивы, инъекционные препараты, патчи, внутриматочные устройства, двухбарьерный метод (например, синтетические презервативы, диафрагма или шеечный колпачок с спермицидной пеной, кремом или гелем) или стерилизация партнера мужского пола.

#### **Критерии исключения**

[00319] Пациенты исключаются из исследования, если они

соответствуют любому из следующих критериев:

предшествующая химиотерапия для лечения АМЛ. Гидроксимочевина допускается для контроля периферических лейкозных бластов у субъектов с лейкоцитозом (количество лейкоцитов [WBC] > 30000/мкл);

принимающие лекарственные препараты с узкими терапевтическими окнами, если только они не могут быть переведены на другие лекарственные препараты до включения в исследование или если можно было бы надлежащим образом контролировать эти лекарства во время исследования;

принимающие известные сильные индукторы или ингибиторы цитохрома P450 (CYP) 3A4;

принимающие препараты, являющиеся Р-гликопротеин (P-gp) или транспортер белка резистентности рака молочной железы (BCRP) – чувствительными субстратами, если только они не могут быть переведены на другие лекарственные средства за ≥5 периодов полужизни до введения СОЕДИНЕНИЯ 1 или СОЕДИНЕНИЯ 2, или если можно было бы надлежащим образом контролировать эти препараты во время исследования;

беременность или кормление грудью;

неконтролируемая активная инфекция или неконтролируемая инвазивная грибковая инфекция (положительный анализ крови или культуры ткани). Инфекция, контролируемая одобренным или тщательно контролируемым лечением антибиотиками/противогрибковыми препаратами допускается;

Предшествующая история злокачественных новообразований, отличных от MDS или АМЛ, если только у субъекта не было заболевания в течение ≥1 года до начала лечения. Однако субъекты со следующими историями/сопутствующими состояниями допускаются:

базальная или плоскоклеточная карцинома кожи;

карцинома *in situ* шейки матки;

карцинома *in situ* молочной железы;

случайно гистологически обнаруженный рак предстательной железы;

серьезное активное сердечное заболевание в пределах б

месяцев до начала лечения, включая застойную сердечную недостаточность III или IV класса по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов (NYHA); инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия и/или инсульт; или LVEF <40% на основании эхокардиограммы (ЕНО) или данных многопроекционного радиоизотопного сканирования (MUGA), полученных в течение 28 дней до начала лечения;

скорректированный интервал QT с использованием формулы Фредерика (QTcF)  $\geq 450$  мсек или другие факторы, повышающие риск удлинения QT или аритмических событий (например, сердечная недостаточность, гипокалиемия, семейная история синдрома удлиненного интервала QT). Блокада ножек пучка Гиса и удлиненный интервал QTc допускаются с одобрения медицинского наблюдателя;

принимающие лекарственные препараты, которые, как известно, удлиняют интервал QT, если только они не могут быть переведены на другие препараты за  $\geq 5$  периодов полужизни до начала введения (если эквивалентное лекарственное лечение недоступно, QTc будет тщательно контролироваться);

известная инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или активного гепатита В или С;

дисфагия, синдром укороченного кишечника, гастропарез или другие состояния, которые ограничивают прием или желудочно-кишечную абсорбцию перорально вводимых лекарств;

клинические симптомы, указывающие на активный лейкоз центральной нервной системы (ЦНС) или известный лейкоз ЦНС. Оценка цереброспинальной жидкости (CSF) во время скрининга требуется только при наличии клинического подозрения на поражение ЦНС лейкозом во время скрининга;

непосредственно опасные для жизни тяжелые осложнения лейкоза, такие как неконтролируемое кровотечение, пневмония с гипоксией или шок и/или диссеминированная внутрисосудистая коагуляция

любое другое медицинское или психологическое состояние, которое, по мнению исследователя, может повлиять на способность пациента давать информированное согласие или участвовать в

исследовании.

### **Продолжительность лечения и завершение исследования**

[00320] Продолжительность лечения

[00321] Ежедневное лечение СОЕДИНЕНИЕМ 1 или СОЕДИНЕНИЕМ 2 будет начинаться в первый день индукционной терапии. Все пациенты будут принимать 1 цикл индукционной терапии. Вторым циклом индукции допускается для пациентов по усмотрению исследователя. После индукционной терапии пациенты, которые достигают CR или CRi (включая CRp), будут принимать консолидационную терапию.

[00322] Пациенты, достигающие CR или CRi (включая CRp), которые принимают как индукционную, так и консолидационную терапию, могут продолжать принимать одно средство СОЕДИНЕНИЕ 1 или СОЕДИНЕНИЕ 2 после консолидационной терапии до рецидива, развития неприемлемой токсичности или HSCT, в течение до 1 года от Дня 1 первого индукционного цикла.

### **HSCT**

[00323] Субъекты, у которых достигается удовлетворительный ответ и которые подходят для HSCT (трансплантация гемопоэтических стволовых клеток), могут переходить к HSCT после прекращения лечения СОЕДИНЕНИЕМ 1 или СОЕДИНЕНИЕМ 2. Пациенты, которые имеют HSCT, будут выбывать из исследования, и их будут контролировать на выживаемость.

### **Отслеживание выживаемости**

[00324] После того, как пациенты прекращают исследуемое лечение, с ними контактируют примерно каждые 3 месяца для сбора данных выживаемости до 1 года с момента зачисления последнего пациента.

### **Окончание исследования**

[00325] Окончание исследования (последний визит последнего пациента) определяют как время, к которому все пациенты либо завершили 1-годовой период отслеживания выживаемости, либо умерли, выбыли из исследования, были потеряны для отслеживания или отозвали согласие до завершения 1-годового периода отслеживания.

### **Статистические методы**

[00326] Статистические анализы будут в основном описательными. Данные исследования будут обобщены для анализа распределения, демографических и базовых характеристик, параметров безопасности, PK, PD и клинической активности. Качественные данные будут обобщены по распределениям численности (количество и процент пациентов), а текущие данные будут обобщены при помощи описательной статистики (среднее значение, стандартное отклонение, срединное значение, минимум и максимум). Все данные будут представлены в перечнях по отдельным пациентам. Все обобщения, перечни, цифровые данные и анализы будут выполнены по уровню дозы/схеме.

[00327] Данные исследования будут проанализированы и представлены в первичном отчете о клиническом исследовании (CSR) на основе данных всех пациентов до момента завершения всеми пациентами индукционной терапии и консолидационной терапии, если это применимо, или прекращения лечения. Любые дополнительные данные для пациентов, продолжающих получать исследуемое лечение, или которых отслеживают на выживание после прекращения сбора данных для первичного CSR, будут сообщены после того, как все пациенты прекратят исследование.

[00328] Безопасность будут оценивать по частоте случаев АЕс, тяжести и типу АЕс и по основным физиологическим показателям пациента, общему состоянию онкологического больного по шкале ECOG, результатам клинических лабораторных исследований, ЭКГ и ФВЛЖ данных, экспозиции и модификации препарата. Данные безопасности будут обобщены с использованием описательной статистики по уровню дозы/схеме и общему количеству.

[00329] Описательная статистика будет использоваться для обобщения PK параметров для каждого уровня дозы и, где это является подходящим, для всей популяции. Взаимозависимости между дозой и как максимальной концентрацией ( $C_{max}$ ), так и площадью под кривой концентрация-время (AUC) будет проанализирована графически на пропорциональность дозы.

[00330] Описательная статистика будет использоваться для обобщения PD параметров ингибирования 2-HG для каждой дозой

когорты и, где это является подходящим, для всей популяции. Будут оценены PK/PD отношение для СОЕДИНЕНИЯ 1 или СОЕДИНЕНИЯ 2 и ингибирование 2-HG.

[00331] Ответ на лечение будет оцениваться исследователями с использованием IWG критериев для AML. Объективный ответ определяется как включающий все ответы CR, CRi (включает CRp), PR и MLFS. Ответы в каждой временной точке и наилучший ответ будут регистрироваться самим пациентом; наилучшая частота общего ответа и ORR будут обобщаться, и будут рассчитаны двусторонние 95% доверительные интервалы (CIs) для частоты ответа. Время до ответа/ремиссии также будет регистрироваться и обобщаться при необходимости.

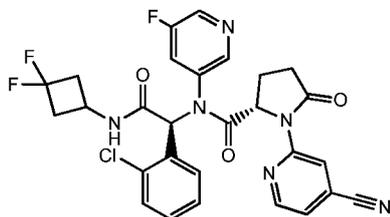
[00332] Время до развития событий, включая DOR, EFS и OS, будет оцениваться с использованием методов Каплана-Мейера, при необходимости. Медианные, по прошествии 3 месяцев, 6 месяцев и 1 года оценки с ассоциированными 95% CIs будут осуществляться, при необходимости.

[00333] В некоторых вариантах осуществления AML пациенты, принимающие СОЕДИНЕНИЕ 1 и индукционную и консолидационную терапию AML, например, в соответствии с клиническим протоколом, представленным в настоящей заявке, будут показывать ответ на лечение. В некоторых вариантах осуществления ответ на лечение представляет собой полный ответ (CR), морфологическое безлейкозное состояние (MLFS), морфологическую полную ремиссию с частичным восстановлением нейтрофилов (CRi), морфологическую полную ремиссию с частичным восстановлением тромбоцитов (CRp) или частичную ремиссию (PR), в соответствии с модифицированными IWG критериями AML ответа (Cheson, et al. J Clin Oncol 2003;21(24):4642-9). В некоторых вариантах осуществления ответ на лечение представляет собой гематологическое улучшение. В некоторых вариантах осуществления AML пациенты, принимающие СОЕДИНЕНИЕ 1 и индукционную и консолидационную терапию AML, в способах, представленных в настоящей заявке будут показывать улучшение выживаемости без неблагоприятных событий (EFS), длительности ответа (DOR), времени до ответа (TTR) и/или общей выживаемости (OS).

[00334] Таким образом, имея описание некоторых аспектов нескольких вариантов осуществления, должно быть понятно, что различные изменения, модификации и улучшения будут очевидны специалистам в данной области техники. Такие изменения, модификации и усовершенствования предусматриваются как часть настоящего раскрытия, и предполагается, что они находятся в пределах сущности и объема изобретения. Соответственно, вышеприведенное описание и чертежи представлены только в качестве примера.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения острого миелогенного лейкоза (AML), включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора изоцитратдегидрогеназы 1 (IDH1) и комбинации цитарабина и даунорубицина в качестве индукционной терапии, кроме того, включающий введение цитарабина в качестве консолидационной терапии, где ингибитор мутантного IDH1 представляет собой (S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, имеющий следующую формулу:



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, стереоизомер, изотополог, пролекарство или полиморф (СОЕДИНЕНИЕ 2), и где AML характеризуется присутствием мутантного аллеля IDH1.

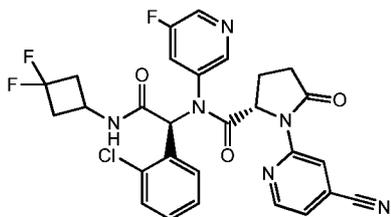
2. Способ лечения AML, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора изоцитратдегидрогеназы 1 (IDH1) и комбинации цитарабина и идарубицина в качестве индукционной терапии, кроме того, включающий введение цитарабина в качестве консолидационной терапии, где ингибитор мутантного IDH1 представляет собой (S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, имеющий следующую формулу:



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер,

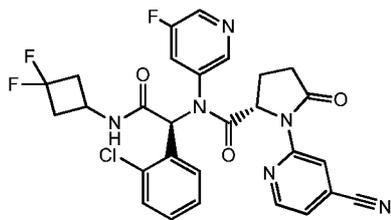
стереоизомер, изотополог, пролекарство или полиморф (СОЕДИНЕНИЕ 2), и где AML характеризуется присутствием мутантного аллеля IDH1.

3. Способ лечения AML, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора изоцитратдегидрогеназы 1 (IDH1) и комбинации цитарабина и даунорубицина в качестве индукционной терапии, кроме того, включающий введение комбинации митоксантрона и этопозида в качестве консолидационной терапии, где ингибитор мутантного IDH1 представляет собой (S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, имеющий следующую формулу:



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, стереоизомер, изотополог, пролекарство или полиморф (СОЕДИНЕНИЕ 2), и где AML характеризуется присутствием мутантного аллеля IDH1.

4. Способ лечения AML, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора изоцитратдегидрогеназы 1 (IDH1) и комбинации цитарабина и идарубицина в качестве индукционной терапии, кроме того, включающий введение комбинации митоксантрона и этопозида в качестве консолидационной терапии, где ингибитор мутантного IDH1 представляет собой (S)-N-((S)-1-(2-хлорфенил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1-(4-цианопиридин-2-ил)-N-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопирролидин-2-карбоксамид, имеющий следующую формулу:



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, стереоизомер, изотополог, пролекарство или полиморф (СОЕДИНЕНИЕ 2), и где АМЛ характеризуется присутствием мутантного аллеля IDH1.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где доза цитарабина, используемого в качестве индукционной терапии, находится в диапазоне между около 100 мг/м<sup>2</sup> и около 500 мг/м<sup>2</sup>.

6. Способ по п. 5, где доза цитарабина находится в диапазоне между около 150 мг/м<sup>2</sup> и около 300 мг/м<sup>2</sup>.

7. Способ по п. 6, где доза цитарабина составляет около 200 мг/м<sup>2</sup>.

8. Способ по п. 1 или 2, где доза цитарабина, используемого в качестве консолидационной терапии, находится в диапазоне между около 1 г/м<sup>2</sup> и около 10 г/м<sup>2</sup>.

9. Способ по п. 8, где доза цитарабина находится в диапазоне между около 1 г/м<sup>2</sup> и около 5 г/м<sup>2</sup>.

10. Способ по п. 9, где доза цитарабина составляет 1 г/м<sup>2</sup> или 1,5 г/м<sup>2</sup> или 2 г/м<sup>2</sup> или 3 г/м<sup>2</sup>.

11. Способ по п. 1 или 3, где доза даунорубицина находится в диапазоне между около 10 мг/м<sup>2</sup> и около 300 мг/м<sup>2</sup>.

12. Способ по п. 11, где доза даунорубицина находится в диапазоне между около 30 мг/м<sup>2</sup> и около 150 мг/м<sup>2</sup>.

13. Способ по п. 12, где доза даунорубицина составляет около 60 мг/м<sup>2</sup>.

14. Способ по п. 2 или 4, где доза идарубицина находится в диапазоне между около 1 мг/м<sup>2</sup> и около 25 мг/м<sup>2</sup>.

15. Способ по п. 14, где доза идарубицина находится в диапазоне между около 3 мг/м<sup>2</sup> и около 15 мг/м<sup>2</sup>.

16. Способ по п. 15, где доза идарубицина составляет около 12 мг/м<sup>2</sup>.

17. Способ по п. 3 или 4, где доза митоксантрона находится в диапазоне между около 1 мг/м<sup>2</sup> и около 25 мг/м<sup>2</sup>.

18. Способ по п. 17, где доза митоксантрона находится в диапазоне между около 5 мг/м<sup>2</sup> и около 20 мг/м<sup>2</sup>.

19. Способ по п. 18, где доза митоксантрона составляет около 10 мг/м<sup>2</sup>.

20. Способ по п. 3 или 4, где доза этопозиды находится в диапазоне между около 50 мг/м<sup>2</sup> и около 500 мг/м<sup>2</sup>.

21. Способ по п. 20, где доза этопозиды находится в диапазоне между около 75 мг/м<sup>2</sup> и около 250 мг/м<sup>2</sup>.

22. Способ по п. 21, где доза этопозиды составляет около 100 мг/м<sup>2</sup>.

23. Способ лечения острого миелогенного лейкоза (AML), характеризующегося присутствием мутантного аллеля IDH1, включающий введение субъекту ингибитора IDH1 и комбинации цитарабина и даунорубицина, где цитарабин вводят в течение 7 дней и даунорубицин вводят в течение 3 дней.

24. Способ лечения AML, характеризующегося присутствием мутантного аллеля IDH1, включающий введение субъекту ингибитора IDH1 и комбинации цитарабина и идарубицина, где цитарабин вводят в течение 7 дней и идарубицин вводят в течение 3 дней.

25. Способ по п. 1, где доза СОЕДИНЕНИЯ 2 составляет около 20–2000 мг/день.

26. Способ по п. 1, где доза СОЕДИНЕНИЯ 2 составляет около 50–500 мг/день.

27. Способ по п. 1, где доза СОЕДИНЕНИЯ 2 составляет около 50 мг/день.

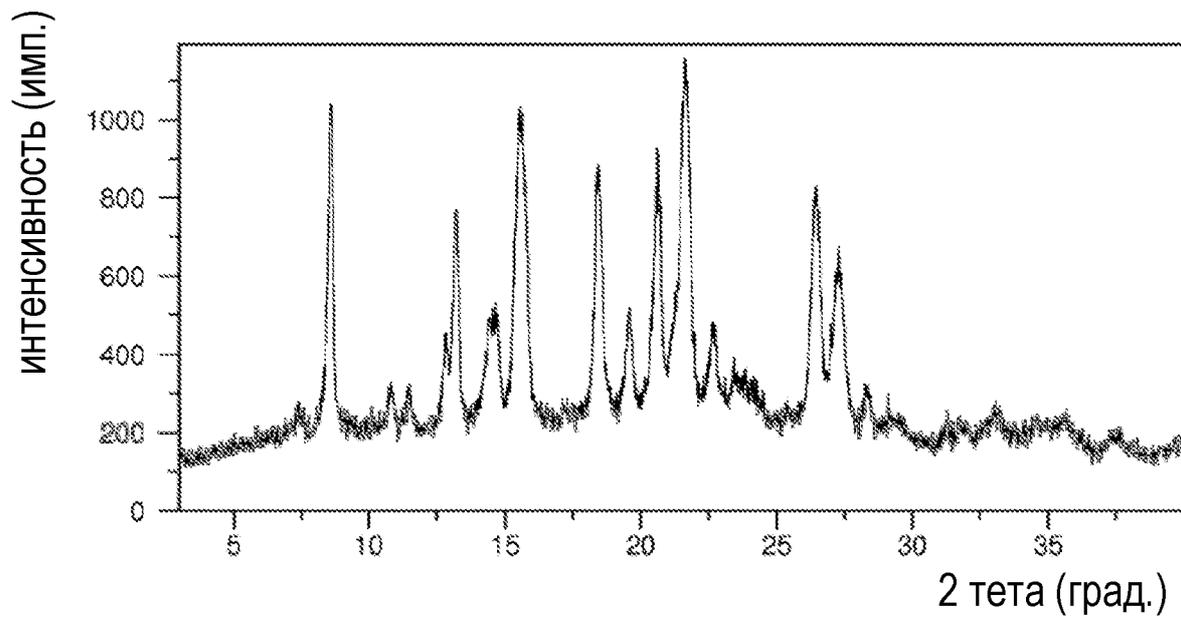
28. Способ по п. 1, где доза СОЕДИНЕНИЯ 2 составляет около 75 мг/день.

29. Способ по п. 1, где доза СОЕДИНЕНИЯ 2 составляет около 100 мг/день.

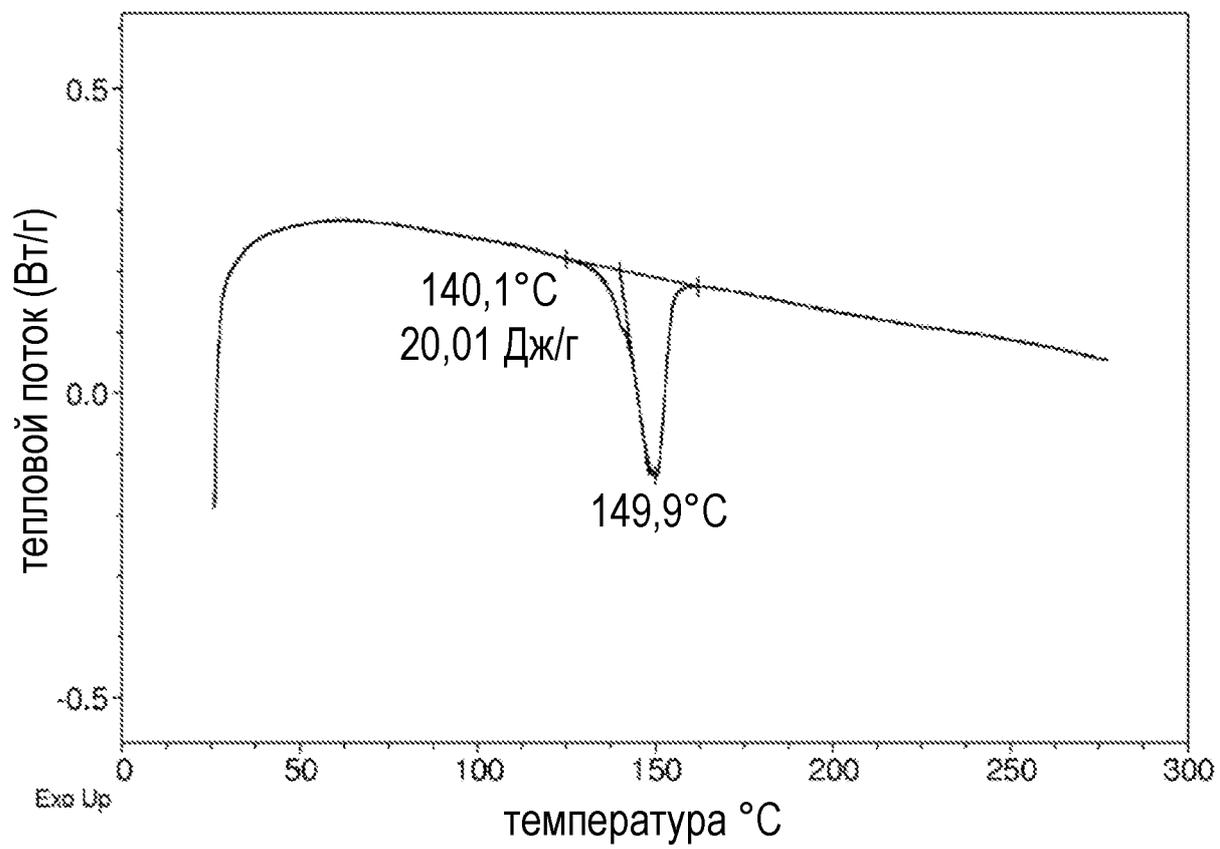
30. Способ по п. 1, где AML выбран из впервые диагностированного AML, нелеченного AML, AML, возникающего из миелодиспластического синдрома, AML, возникающего из предшествовавшего гематологического расстройства, и AML, возникающего после генотоксического поражения.

1/6

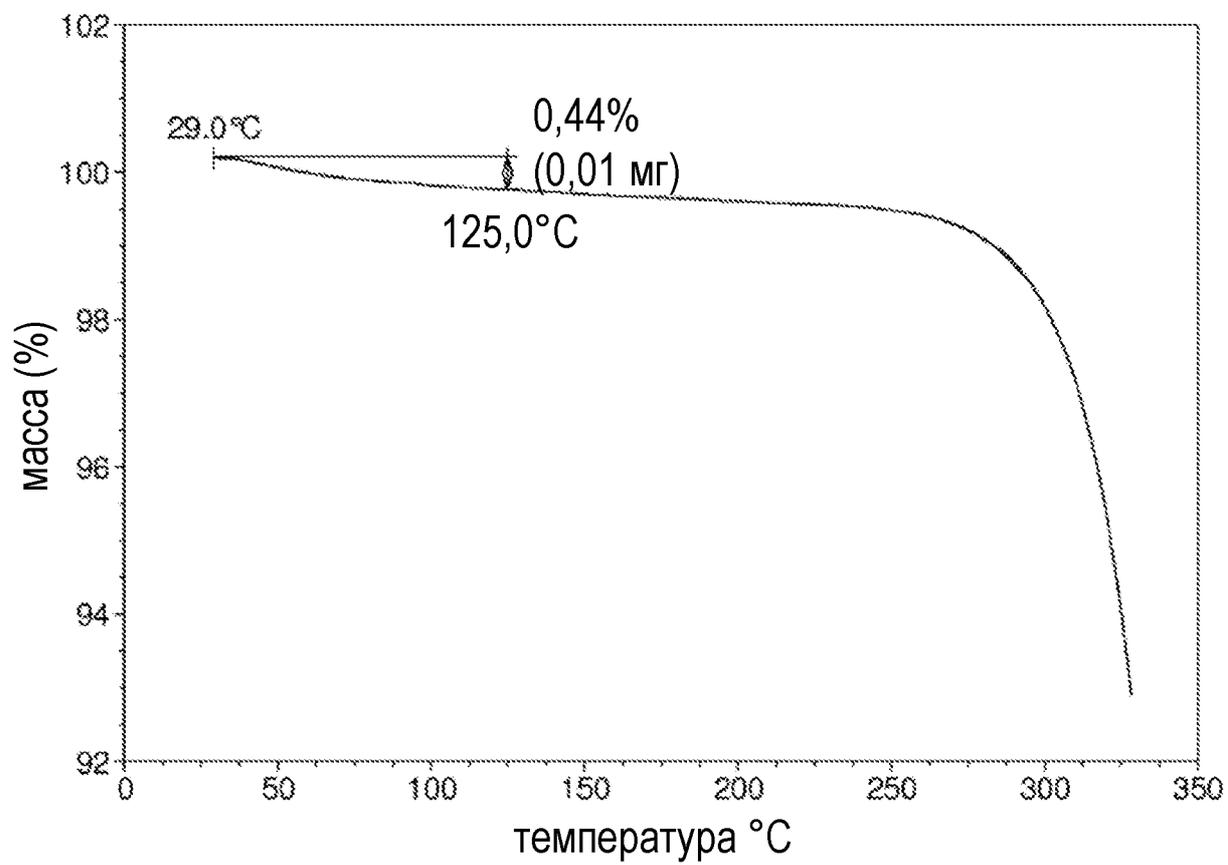
ФИГ. 1



ФИГ. 2

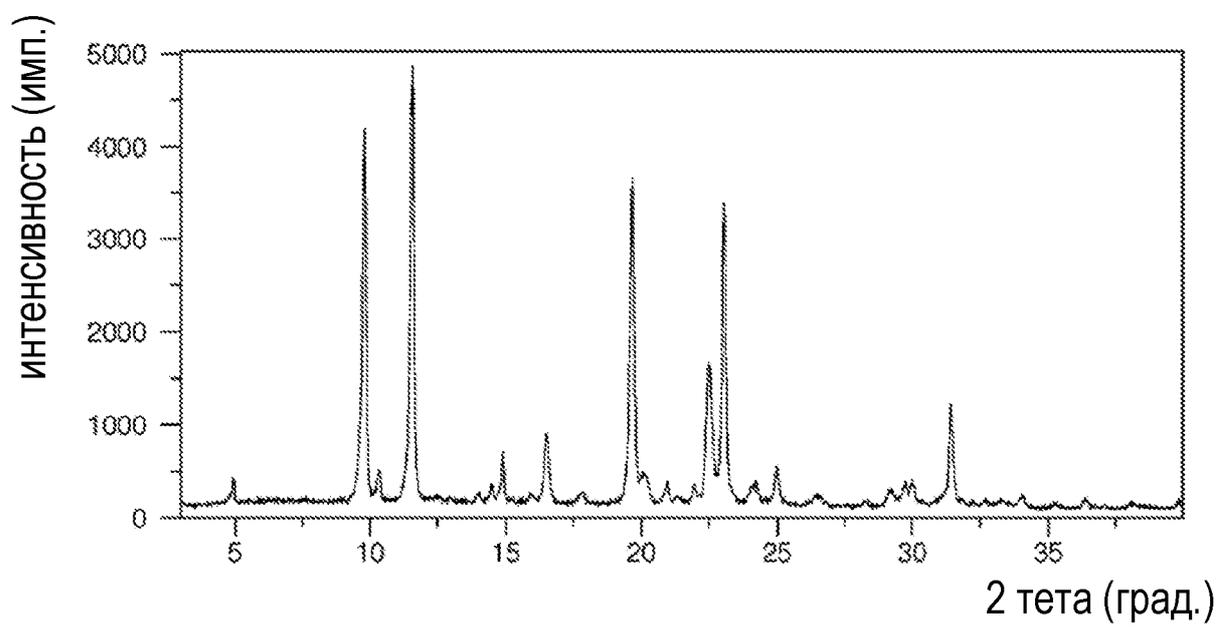


ФИГ. 3

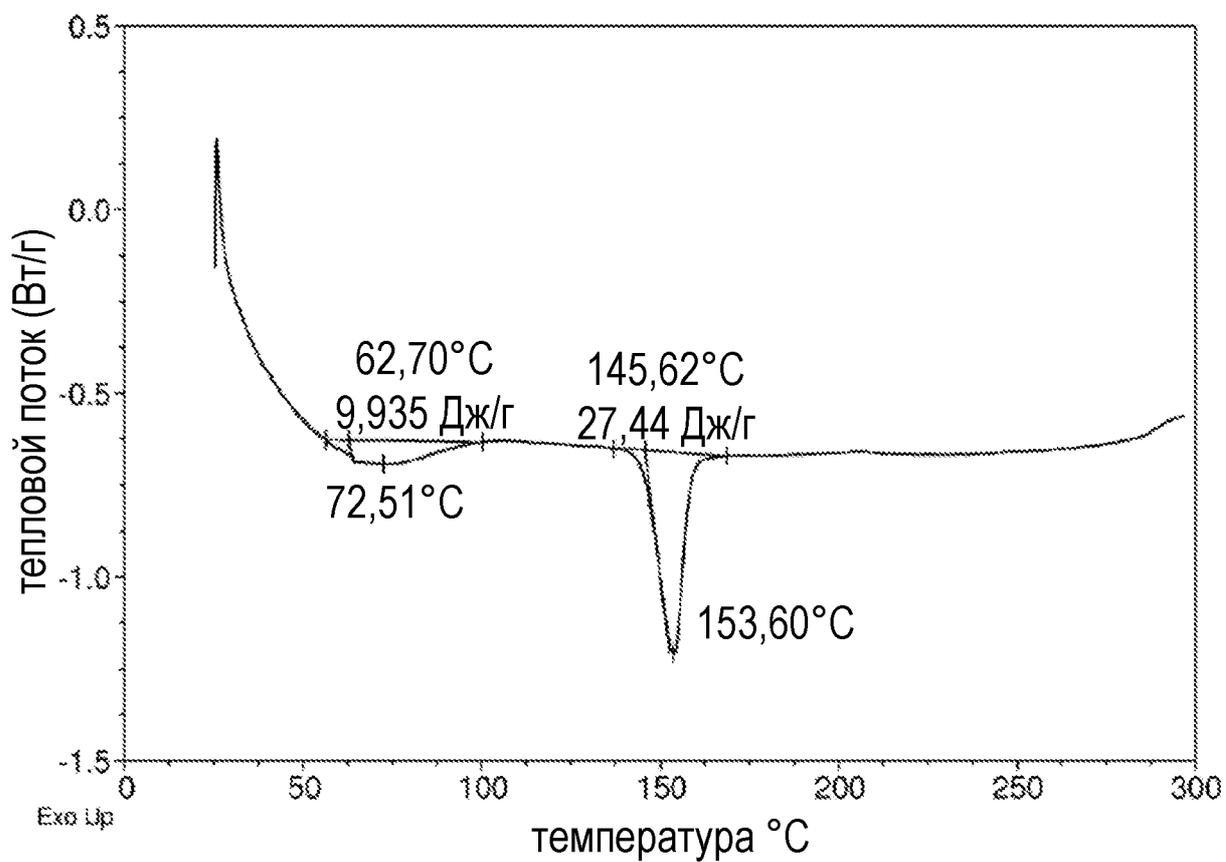


4/6

ФИГ. 4



ФИГ. 5



ФИГ. 6

