

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390211** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.06.15

(22) Дата подачи заявки
2021.08.26

(51) Int. Cl. *A61K 31/4192* (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01)
A61K 31/475 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ СОЕДИНЕНИЯ-ИНГИБИТОРА НА ОСНОВЕ DНОDН В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ РАКА

(31) **63/070,984**

(32) **2020.08.27**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/047778**

(87) **WO 2022/047051 2022.03.03**

(71) Заявитель:

ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ (FR)

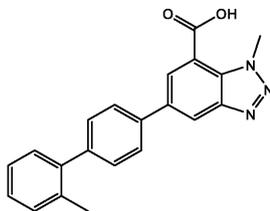
(72) Изобретатель:

Коко Джон, Николай Брэндон (US)

(74) Представитель:

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

(57) В изобретении представлен способ лечения лимфом с применением противоракового средства и противораковой терапии, в котором первое противораковое средство представлено формулой (I)



или его фармацевтически приемлемой солью.

202390211

A1

A1

202390211

ПРИМЕНЕНИЕ СОЕДИНЕНИЯ-ИНГИБИТОРА НА ОСНОВЕ DHDH В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ РАКА

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0001] Настоящая заявка претендует на приоритет по предварительной заявке США №: 63/070984, поданной 27 августа 2020 г., полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

[0002] Лимфома представляет собой тип рака, который начинается в клетках лимфатической системы. Лимфомы обычно классифицируют как лимфому Ходжкина или неходжкинскую лимфому. Лимфомы Ходжкина характеризуются наличием специфических лейкоцитов, называемых клетками Рида-Штернберга, и, как правило, встречаются реже. Неходжкинские лимфомы характеризуются отсутствием клеток Рида-Штернберга и составляют почти 90% всех лимфом, включая такие подтипы, как лимфома Беркитта, хронический лимфолейкоз (CLL), диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДККЛ), кожная В-клеточная лимфома (CBCL), кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) и фолликулярная лимфома. В соответствии с Американским онкологическим обществом неходжкинская лимфома является одним из наиболее распространенных видов рака в Соединенных Штатах Америки, поражающим приблизительно 1 из 42 мужчин и 1 из 52 женщин.

[0003] R-CHOP представляет собой название комбинации противораковых лекарственных средств, которые используются в качестве терапии первой линии при неходжкинской лимфоме, особенно ДККЛ, которая составляет приблизительно 25% всех лимфом. R-CHOP состоит из лекарственных средств ритуксимаба, циклофосфида, доксорубина, винкристина и преднизолона. Несмотря на агрессивное течение ДККЛ, от 50% до 70% пациентов могут быть излечены стандартным лечением с помощью R-CHOP. Тем не менее, R-CHOP в отдельности является недостаточной у 30-50% пациентов. Среди пациентов, у которых терапия R-CHOP неэффективна, 20% страдают первично-резистентным заболеванием (прогрессирование во время или сразу после лечения) и 30% рецидивируют после достижения полной ремиссии.

[0004] Ввиду вышеизложенного остается неудовлетворенной потребность в новых терапевтических подходах, более эффективно воздействующих на лимфомы.

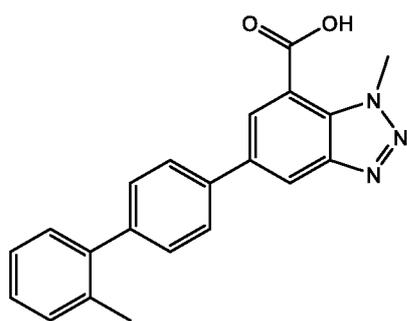
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] Ингибитор дигидрооротатдегидрогеназы 1-метил-5-(2'-метил-[1,1'-бифенил]-ил)-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-7-карбоновая кислота и ее фармацевтически приемлемые соли,

также называемые «соединением формулы (I)» или «соединением 1», применимы, среди прочего, для лечения гематологических злокачественных новообразований, и в настоящее время было обнаружено, что они обеспечивают терапевтическое преимущество при применении в комбинации со средствами терапии на основе СНОР.

[0006] Например, полная регрессия опухоли наблюдалась в различных моделях мышинной лимфомы при применении комбинации соединения 1 и R-СНОР, тогда как рост опухоли продолжался у мышей, которых обрабатывали СНОР или ритуксимабом в отдельности. См., например, **фиг. 1-3**, на которых показана полная регрессия определенных моделей диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДККЛ), мантийно-клеточной лимфомы (МКЛ), лимфомы Беркитта, лимфомы Ходжкина и недифференцированной лимфомы у мышей после обработки соединением 1 и R-СНОР.

[0007] Следовательно, в одном аспекте в данном документе представлены способы лечения лимфомы у субъекта, включающие введение субъекту эффективного количества противоракового средства и эффективного количества противоракового средства, при этом противораковое средство представлено формулой (I):

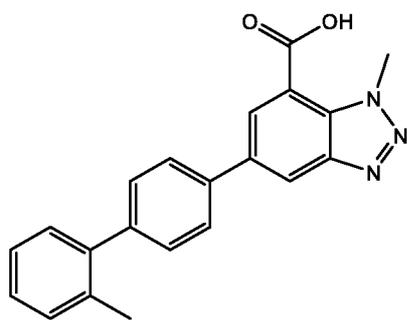


(I),

или ее фармацевтически приемлемой солью; и при этом противораковое средство терапии включает комбинацию циклофосфида, доксорубина или его фармацевтически приемлемой соли, винкристина или его фармацевтически приемлемой соли и преднизолона. В одном варианте осуществления противораковое средство терапии дополнительно содержит ритуксимаб. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения 1 представляет собой соль трис(гидроксиметил)аминометана или натриевую соль. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль доксорубина представляет собой соль хлористоводородной кислоты. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль винкристина представляет собой сульфатную соль.

[0008] В другом аспекте в настоящей заявке представлено применение противоракового средства при производстве лекарственного средства для лечения лимфомы, при этом лекарственное средство применяют в комбинации с эффективным количеством

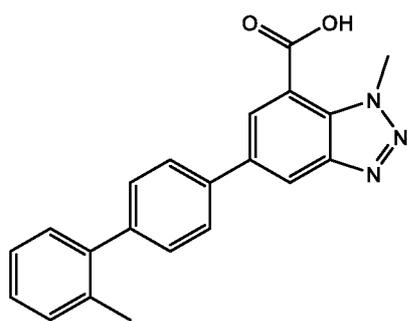
противоракового средства, при этом противораковое средство представлено следующей структурной формулой:



(I),

или ее фармацевтически приемлемой солью; и при этом противораковое средство терапии включает комбинацию циклофосфида, доксорубицина или его фармацевтически приемлемой соли, винкристина или его фармацевтически приемлемой соли и преднизолон. В одном варианте осуществления противораковое средство терапии дополнительно содержит ритуксимаб. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения 1 представляет собой соль трис(гидроксиметил)аминометана или натриевую соль. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль доксорубицина представляет собой соль хлористоводородной кислоты. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль винкристина представляет собой сульфатную соль.

[0009] В еще одном аспекте в настоящей заявке представлено противораковое средство для применения в лечении лимфомы в комбинации с противораковым средством терапии, при этом противораковое средство представлено формулой (I):

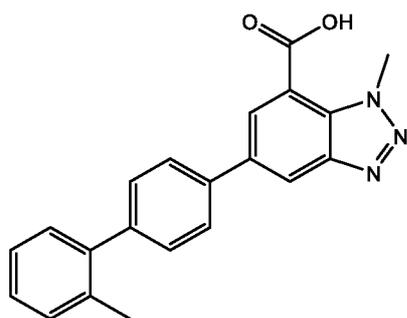


(I),

или ее фармацевтически приемлемой солью; и при этом противораковое средство терапии включает комбинацию циклофосфида, доксорубицина или его фармацевтически приемлемой соли, винкристина или его фармацевтически приемлемой соли и преднизолон. В одном варианте осуществления противораковое средство терапии дополнительно содержит ритуксимаб. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения 1 представляет собой соль трис(гидроксиметил)аминометана или натриевую соль. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль доксорубицина представляет собой соль хлористоводородной кислоты. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль винкристина представляет собой сульфатную соль.

доксорубицина представляет собой соль хлористоводородной кислоты. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль винкристина представляет собой сульфатную соль.

[0010] В дополнительном аспекте в настоящей заявке представлена фармацевтическая композиция, содержащая противораковое средство и противораковое средство терапии, при этом фармацевтическая композиция необязательно и дополнительно содержит вспомогательное вещество, при этом противораковое средство представлено формулой (I):



(I),

или ее фармацевтически приемлемой солью; и при этом противораковое средство терапии включает комбинацию циклофосфида, доксорубицина или его фармацевтически приемлемой соли, винкристина или его фармацевтически приемлемой соли и преднизолон. В одном варианте осуществления противораковое средство терапии дополнительно содержит ритуксимаб. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения 1 представляет собой соль трис(гидроксиметил)аминометана или натриевую соль. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль доксорубицина представляет собой соль хлористоводородной кислоты. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль винкристина представляет собой сульфатную соль.

[0011] Другие признаки или преимущества будут очевидны из следующего подробного описания графических материалов и нескольких вариантов осуществления, а также из прилагаемой формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

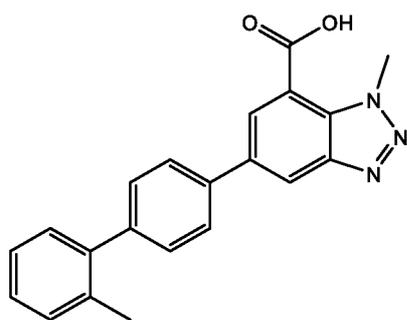
[0012] На **фиг. 1** показан процент изменения объема опухоли в мышечных моделях ДККЛ, в которых проводили обработку соединением 1 (100 мг/кг BID), ритуксимабом (20 мг/кг BIW), CHOP (C – 30 мг/кг QD ×1 IP, D – 2,475 мг/кг QD ×1 IV, V – 0,375 мг/кг QD ×1 IV, P – 0,15 мг/кг QD ×5 PO) и комбинацией соединения 1 (100 мг/кг BID) с R-CHOP (R – 20 мг/кг BIW IP, C – 30 мг/кг QD ×1 IP, D – 2,475 мг/кг QD ×1 IV, V – 0,375 мг/кг QD ×1 IV, P – 0,15 мг/кг QD ×5 PO).

[0013] На **фиг. 2** показан процент изменения объема опухоли в мышинных моделях МКЛ, в которых проводили обработку соединением 1 (100 мг/кг BID), ритуксимабом (20 мг/кг BIW), CHOP (C – 30 мг/кг QD ×1 IP, D – 2,475 мг/кг QD ×1 IV, V – 0,375 мг/кг QD ×1 IV, P – 0,15 мг/кг QD ×5 PO) и комбинацией соединения 1 (100 мг/кг BID) с R-CHOP (R – 20 мг/кг BIW IP, C – 30 мг/кг QD ×1 IP, D – 2,475 мг/кг QD ×1 IV, V – 0,375 мг/кг QD ×1 IV, P – 0,15 мг/кг QD ×5 PO).

[0014] На **фиг. 3** показан процент изменения объема опухоли в мышинных моделях лимфомы Беркитта, недифференцированной лимфомы и лимфомы Ходжкина, в которых проводили обработку соединением 1 (100 мг/кг BID), ритуксимабом (20 мг/кг BIW), CHOP (C – 30 мг/кг QD ×1 IP, D – 2,475 мг/кг QD ×1 IV, V – 0,375 мг/кг QD ×1 IV, P – 0,15 мг/кг QD ×1 IV) и комбинацией соединения 1 (100 мг/кг BID) с R-CHOP (R – 20 мг/кг BIW IP, C – 30 мг/кг QD ×1 IP, D – 2,475 мг/кг QD ×1 IV, V – 0,375 мг/кг QD ×5 PO, P – 0,15 мг/кг QD ×5 PO).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0015] 1-метил-5-(2'-метил-[1,1'-бифенил]-ил)-1*H*-бензо[*d*]Н-бензо[*d*][1,2,3]триазол-7-карбоновая кислота, далее в данном документе также обозначаемая «соединение формулы (I)» или «соединение 1» имеет химическую структуру, показанную ниже, и характеризуется в качестве ингибитора DHODH. См., например, публикации международных патентных заявок №№ WO 2014/128669 и WO 2019/164794 и патент США № 9630932, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.



(I).

Соединение формулы (I) было разработано для лечения состояний и нарушений, при которых может быть полезным ингибирование DHODH, таких как без ограничения солидные вид рака и гемобластозы.

[0016] В одном аспекте рассматриваемая заявка относится к способу лечения лимфомы у субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с эффективным количеством противоракового средства терапии, содержащего циклофосамид, доксорубин или его фармацевтически приемлемую соль, винкристин или его

фармацевтически приемлемую соль и преднизолон. В одном варианте осуществления противораковое средство терапии дополнительно содержит ритуксимаб. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения 1 представляет собой соль трис(гидроксиметил)аминометана или натриевую соль. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль доксорубицина представляет собой соль хлористоводородной кислоты. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль винкристина представляет собой сульфатную соль. В одном аспекте противораковое средство терапии представляет собой комбинацию циклофосфида, доксорубицина или его фармацевтически приемлемой соли, такой как соль хлористоводородной кислоты, винкристина или его фармацевтически приемлемой соли, такой как сульфатная соль, и преднизолон. В другом аспекте противораковое средство терапии представляет собой комбинацию ритуксимаба, циклофосфида, доксорубицина или его фармацевтически приемлемой соли, такой как соль хлористоводородной кислоты, винкристина или его фармацевтически приемлемой соли, такой как сульфатная соль, и преднизолон.

[0017] В одном аспекте лимфома, которая подлежит лечению раскрытыми способами, представляет собой лимфому Ходжкина.

[0018] В одном аспекте лимфома, которая подлежит лечению раскрытыми способами, представляет собой неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома выбрана из В-клеточной лимфомы и Т-клеточной лимфомы. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой В-клеточную лимфому, выбранную из фолликулярной лимфомы, ДККЛ, МКЛ, лимфомы Беркитта и лимфоплазмочитарной лимфомы. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой В-клеточную лимфому, выбранную из ДККЛ, МКЛ и лимфомы Беркитта. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой В-клеточную лимфому, выбранную из ДККЛ и МКЛ. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой В-клеточную лимфому ДККЛ. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой В-клеточную лимфому МКЛ. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой Т-клеточную лимфому, выбранную из кожных Т-клеточных лимфом. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой кожную Т-клеточную лимфому, выбранную из грибовидного микоза, периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ), ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы (АИТКЛ), анапластической

крупноклеточной лимфомы (АККЛ), Т-клеточной лимфомы (ЭТКЛ) по типу энтеропатии и гепатолиенальной гамма/дельта Т-клеточной лимфомы.

[0019] В некоторых вариантах осуществления лимфома выбрана из лимфоцитарной лимфомы при раке мочевого пузыря, диффузной смешанноклеточной лимфомы, первичной выпотной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы с двойной транслокацией и диффузной В-крупноклеточной лимфомы с тройной транслокацией. В некоторых вариантах осуществления лимфома выбрана из ангиоиммунобластной лимфомы, лимфомы Беркитта, лимфома Беркитта-подобной бластной НК-клеточной лимфомы, кожной Т-клеточной лимфомы, лимфобластной лимфомы, MALT-лимфомы, медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, узловой В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, мелколимфоцитарной лимфомы, лимфомы щитовидной железы, фолликулярной лимфомы и макроглобулинемия Вальденстрема.

[0020] В одном варианте осуществления субъект, получающий лечение, принадлежит к субпопуляции пациентов с неходжкинской лимфомой или лимфомой Ходжкина, у которых неходжкинская лимфома или лимфома Ходжкина прогрессировала, несмотря на предшествующее лечение, и для которых дополнительные эффективная (излечивающая или продлевающая жизнь) стандартное средство терапии недоступно. Другими словами, субъект, получающий лечение, принадлежит к субпопуляции с устойчивой или рефрактерной неходжкинской лимфомой или лимфомой Ходжкина. В одном варианте стандартная лечебная терапия представляет собой высокодозную химиотерапию и трансплантацию аутологичных стволовых клеток (HD-ASCT). В одном варианте осуществления неходжкинская лимфома или лимфома Ходжкина у субъекта рецидивировала после HD-ASCT. Другими словами, субъект, получающий лечение, принадлежит к субпопуляции с рецидивирующей неходжкинской лимфомой или лимфомой Ходжкина (например, HD-ASCT-рецидивирующей). В другом варианте осуществления субъект не подходит для лечения HD-ASCT. В другом варианте субъект отказался от лечения HD-ASCT.

[0021] В одном варианте осуществления лимфома, которую лечат раскрытыми способами, представляет собой новообразование зрелых В-клеток, новообразование зрелых Т-клеток и НК-клеток, лимфому Ходжкина или ассоциированное с иммунодефицитом лимфопролиферативное заболевание.

[0022] В одном аспекте рак, который подлежит лечению раскрытыми способами, выбран из хронического лимфоцитарного лейкоза и мелколимфоцитарной лимфомы.

[0023] В контексте данного документа термины «субъект» и «пациент» могут применяться взаимозаменяемо и означают млекопитающее, нуждающееся в лечении,

например, домашние животные (*например*, собаки, кошки и т.п.), сельскохозяйственные животные (*например*, коровы, свиньи, лошади, овцы, козы и т.п.) и лабораторные животные (*например*, крысы, мыши, морские свинки и т.п.). Как правило, субъектом является человек, нуждающийся в лечении.

[0024] «Эффективное количество» соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтического эффекта при лечении лимфомы или для задержки или сведения к минимуму одного или нескольких симптомов, связанных с лимфомой, при комбинации с противораковыми средствами терапии, такими как СНОР или R-СНОР. «Эффективное количество» противоракового средства терапии, как описано в данном документе, представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтического эффекта при лечении состояния (такого как лимфома) или для задержки или сведения к минимуму одного или нескольких симптомов, ассоциированных с состоянием (таким как лимфома) в комбинации с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью. Термины «терапевтически эффективное количество» и «эффективное количество» используются взаимозаменяемо. Термин «эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или устраняет симптомы, признаки или причины лимфомы и/или повышает терапевтическую эффективность другого терапевтического средства. В определенных вариантах осуществления эффективное количество представляет собой количество, достаточное для достижения терапевтических эффектов при лечении лимфомы.

[0025] Точное количество соединения формулы (I) (или его фармацевтически приемлемой соли) или противоракового средства терапии, вводимых субъекту, будет зависеть от различных факторов, таких как данное лекарство, фармацевтический состав, способ введения, тип заболевания или нарушения, личность субъекта, который подлежит лечению, и т.п., но, тем не менее, специалист в данной области техники может определить в обычном порядке. Например, определение эффективного количества будет также зависеть от степени, серьезности и типа клеточной пролиферации. Квалифицированный специалист сможет определить подходящие дозировки в зависимости от этих и других факторов. Подходящие дозировки одобренных терапевтических средств известны и могут быть откорректированы специалистом в данной области техники в соответствии с состоянием субъекта, типом состояния (состояний), подлежащего (подлежащих) лечению, и количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В тех случаях, когда количество явно не указано, следует исходить из фактического количества.

Ниже приведены неограничивающие примеры эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

[0026] Эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли обычно находится в диапазоне от 0,1 мкг до 100 мг/кг массы тела реципиента (млекопитающего) в день и, в частности, обычно в диапазоне от 1 до 10 мг/кг массы тела в день. Таким образом, фактическое количество в день для взрослого млекопитающего с весом 70 кг обычно составляет от 70 до 700 мг, где это количество можно вводить в виде индивидуальной дозы в день или обычно в виде серии частичных доз (таких как, например, два, три, четыре, пять или шесть) в день, чтобы общая суточная доза была одинаковой. Эффективная доза соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для субъекта может составлять от 10 мкг до 500 мг. Эффективные количества средств противораковой терапии СНОР и R-СНОР известны специалистам в данной области техники. Иллюстративные количества дополнительно обсуждаются ниже.

[0027] Термин «лечить» означает уменьшение, подавление, ослабление, снижение, остановку или стабилизацию развития или прогрессирования лимфомы, уменьшение тяжести лимфомы или нормализацию симптомов, ассоциированных с лимфомой. Лечение также можно продолжать после исчезновения симптомов, например, чтобы уменьшить вероятность или отсрочить их рецидив.

[0028] Положительные терапевтические эффекты при раке можно измерить несколькими способами. Введение терапевтически эффективного количества комбинаций, описанных в данном документе, имеет преимущество перед соединениями, входящими в состав отдельных компонентов. Используемый в данном документе термин «предпочтительные комбинации» означает такие комбинации, которые обеспечивают по меньшей мере одно из следующих улучшенных свойств по сравнению с индивидуальным введением терапевтически эффективного количества компонента соединения: i) больший противораковый эффект, чем у наиболее активного отдельного средства в отдельности ; ii) синергетический противораковый эффект; или iii) аддитивная активность.

[0029] Термин «рецидив» относится к ситуации, когда после терапии у пациентов, перенесших ремиссию лимфомы, происходит возвращение раковых клеток.

[0030] Термин «рефрактерный или устойчивый» относится к обстоятельству, при котором у пациентов даже после интенсивного лечения в организме остаются остаточные раковые клетки.

[0031] Используемый в данном документе термин «диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома с двумя транслокациями» относится к форме лимфомы или диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме, при которой клетки лимфомы изменены в двух

онкогенах, а именно *c-MYC* и *BCL2* или *BCL6*. В одном варианте осуществления данным способом лечат диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому с двумя транслокациями, которая характеризуется изменениями генов в *c-MYC* и *BCL2*. В другом варианте осуществления данным способом лечат диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому с двумя транслокациями, которая характеризуется изменениями генов в *c-MYC* и *BCL6*.

[0032] Используемый в данном документе термин «диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома с тремя транслокациями» относится к форме лимфомы или диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме, при которой клетки лимфомы изменены в трех онкогенах, а именно *c-MYC*, *BCL2* и *BCL6*. В одном варианте осуществления способом лечат диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому с тремя транслокациями.

[0033] В данном описании «фармацевтически приемлемая соль» представляет собой фармацевтически приемлемую соль органической или неорганической кислоты или основания соединения, описанного в данного документе. Типичные фармацевтически приемлемые соли органических или неорганических оснований включают, например, соли щелочных металлов (например, натрия), соли щелочноземельных металлов (например, кальция) и соли аммония (например, соль трис(гидроксиэтил)аминометана, гидрабамина и N-метилглюкамин аммония). Типичные фармацевтически приемлемые органические или неорганические кислоты или соли оснований включают, например, ацетат, амсонат (4,4-диаминостильбен-2,2-дисульфат), бензолсульфонат, бензонат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, кальций эдетат, камзилат, карбонат, хлорид, цитрат, клавуларият, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, фунарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанилат, гексафторфосфат, гексилрезорцинат, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, слизь, напсилат, нитрат, 3--гидрокси-2--нафтоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат, эинбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, пикрат, полигалактуронат, -пропионат, п-толуолсульфонат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, сульфосаликулат, сурамат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валерат. Фармацевтически приемлемая соль может иметь в своей структуре более одного заряженного атома. В этом случае фармацевтически приемлемая соль может иметь несколько противоионов. Таким образом, фармацевтически приемлемая соль может иметь один или несколько заряженных атомов и/или один или несколько противоионов.

[0034] В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, включают введение или совместное введение противоракового средства терапии СНОР или

R-СНОР. Термин «совместное -введение», используемый в данном документе в отношении средства противораковой терапии, означает, что противораковое средство терапии можно вводить вместе с соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью, в виде части одной лекарственной формы (такой как композиция, содержащая соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и противораковое средство терапии), или в виде отдельных нескольких лекарственных форм. Альтернативно, противораковое средство можно вводить до, последовательно с или после введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. При такой комбинированной терапии как соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, так и противораковое средство терапии вводят обычными способами. Введение композиции, содержащей как соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, так и противораковое средство терапии, субъекту не исключает отдельного введения того же самого терапевтического средства, любого другого второго терапевтического средства или любого другого соединения, представленного в данном документе указанному субъекту в другое время во время курса лечения. Термин «совместное -введение», используемый в данном документе в отношении дополнительного лечения рака, означает, что дополнительное лечение рака может происходить до, последовательно, одновременно или после введения соединения, представленного в данном документе.

[0035] В одном варианте осуществления противораковое средство терапии представляет собой R-СНОР (т.е. комбинацию ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубина или его фармацевтически приемлемой соли, такой как соль хлористоводородной кислоты, винкристина или его фармацевтически приемлемой соли, такой как сульфатная соль, и преднизолона).

[0036] В зависимости от лимфомы, подлежащей лечению, и от состояния субъекта, циклофосфамид из противоракового средства терапии, описанного в данном документе, можно вводить пероральным, парентеральным способом (например, внутримышечным, интраперитонеальным, внутривенным, CIV, интрацестеральной инъекцией или инфузией, подкожной инъекцией или с применением имплантата), посредством ингаляции, назальным, вагинальным, ректальным, сублингвальным или местным (например, трансдермальным или локальным) способом введения. Циклофосфамид может быть составлен отдельно или вместе с соединением 1 и/или одним или несколькими активными средствами в подходящей дозированной форме с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, носителями, адьювантами и наполнителями, подходящими для каждого пути введения.

[0037] В одном варианте осуществления циклофосфамид вводят, например, внутривенными (IV) или пероральными путями.

[0038] В определенных вариантах осуществления циклы лечения включают многократные дозы циклофосфамида, вводимые субъекту, нуждающемуся в этом, в течение нескольких дней (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или более 14 дней). В определенных вариантах осуществления циклы лечения включают введение нескольких доз циклофосфамида субъекту, нуждающемуся в этом, в течение нескольких недель (например, 1, 2, 3, 4 или более 5 недель). Подходящие дозированные количества для способов, представленных в данном документе, включают, например, терапевтически эффективные количества и профилактически эффективные количества. Например, в определенных вариантах осуществления количество циклофосфамида, вводимого с помощью способов по настоящему изобретению, может варьироваться, например, от приблизительно 100 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 200 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 300 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 400 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 450 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 500 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 550 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 600 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 650 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 700 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 750 мг/м² до приблизительно 1500 мг/м², от приблизительно 100 мг/м² до приблизительно 1250 мг/м², от приблизительно 100 мг/м² до приблизительно 1150 мг/м², от приблизительно 100 мг/м² до приблизительно 1000 мг/м², от приблизительно 100 мг/м² до приблизительно 900 мг/м², от приблизительно 100 мг/м² до приблизительно 850 мг/м², от приблизительно 100 мг/м² до приблизительно 800 мг/м², от приблизительно 100 мг/м² до приблизительно 750 мг/м², от приблизительно 200 мг/м² до приблизительно 1400 мг/м², от приблизительно 300 мг/м² до приблизительно 1300 мг/м², от приблизительно 400 мг/м² до приблизительно 1200 мг/м², от приблизительно 500 мг/м² до приблизительно 1100 мг/м², от приблизительно 600 мг/м² до приблизительно 1000 мг/м², от приблизительно 600 мг/м² до приблизительно 900 мг/м², от приблизительно 600 мг/м² до приблизительно 800 мг/м², от приблизительно 700 мг/м² до приблизительно 800 мг/м² или от приблизительно 725 мг/м² до приблизительно 775 мг/м². В определенных вариантах осуществления количество циклофосфамида, вводимого с помощью способов по настоящему изобретению, составляет приблизительно 500 мг/м², приблизительно 550 мг/м², приблизительно 600 мг/м², приблизительно 650 мг/м², приблизительно 700 мг/м², приблизительно 750 мг/м², приблизительно 800 мг/м² или приблизительно 850 мг/м². В определенных вариантах осуществления количество

циклофосфамида, вводимого с помощью способов по настоящему изобретению, составляет приблизительно 750 мг/м^2 .

[0039] В определенных вариантах осуществления количество циклофосфамида составляет от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 15 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 20 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 25 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 30 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 35 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 90 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 80 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 70 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 60 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 35 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 15 мг/кг до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 20 мг/кг до приблизительно 40 мг/кг или от приблизительно 25 мг/кг до приблизительно 35 мг/кг. В определенных вариантах осуществления количество циклофосфамида составляет приблизительно 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг, 35 мг/кг или 40 мг/кг. В определенных вариантах осуществления количество циклофосфамида составляет приблизительно 30 мг/кг. В определенных вариантах осуществления циклофосфамид вводят каждый день (QD) в одной или нескольких дозировках, указанных в данном документе. В определенных вариантах осуществления циклофосфамид вводят каждый день (QD) в одной или нескольких дозировках, указанных в данном документе, в определенные дни лечения (например, дни 1 и 22).

[0040] В зависимости от лимфомы, подлежащей лечению, и состояния субъекта доксорубицин (например, доксорубицина гидрохлорид) из противоракового средства терапии, описанной в данном документе, можно вводить пероральным, парентеральным способом (например, внутримышечным, внутривенным, внутривенным, CIV, интрацестеральной инъекцией или инфузией, подкожной инъекцией или с применением имплантата), посредством ингаляции, назальным, вагинальным, ректальным, сублингвальным или местным (например, трансдермальным или локальным) способом введения. Доксорубицин или доксорубицина гидрохлорид может быть составлен отдельно или вместе с соединением 1 и/или одним или несколькими активными средствами в подходящей дозированной форме с фармацевтически приемлемыми вспомогательными

веществами, носителями, адъювантами и наполнителями, подходящими для каждого пути введения.

[0041] В одном варианте осуществления доксорубицин (например, доксорубицина гидрохлорид) вводят, например, посредством внутривенных путей (IV).

[0042] В некоторых вариантах осуществления циклы лечения включают многократные дозы доксорубицина (например, доксорубицина гидрохлорида), вводимые субъекту, нуждающемуся в этом, в течение нескольких дней (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или более 14 дней). В определенных вариантах осуществления циклы лечения включают многократные дозы доксорубицина (например, доксорубицина гидрохлорида), вводимые субъекту, нуждающемуся в этом, в течение нескольких недель (например, 1, 2, 3, 4 или более 5 недель). Подходящие дозированные количества для способов, представленных в данном документе, включают, например, терапевтически эффективные количества и профилактически эффективные количества. Например, в определенных вариантах осуществления количество доксорубицина (например, доксорубицина гидрохлорида), вводимого с помощью способов по настоящему изобретению, составляет от приблизительно 1 мг/м² до приблизительно 200 мг/м², от приблизительно 1 мг/м² до приблизительно 150 мг/м², от приблизительно 1 мг/м² до приблизительно 100 мг/м², от приблизительно 10 мг/м² до приблизительно 100 мг/м², от приблизительно 15 мг/м² до приблизительно 100 мг/м², от приблизительно 20 мг/м² до приблизительно 100 мг/м², от приблизительно 25 мг/м² до приблизительно 100 мг/м², от приблизительно 30 мг/м² до приблизительно 100 мг/м², от приблизительно 35 мг/м² до приблизительно 100 мг/м², от приблизительно 40 мг/м² до приблизительно 100 мг/м², от приблизительно 45 мг/м² до приблизительно 100 мг/м², от приблизительно 50 мг/м² до приблизительно 100 мг/м², от приблизительно 1 мг/м² до приблизительно 95 мг/м², от приблизительно 1 мг/м² до приблизительно 90 мг/м², от приблизительно 1 мг/м² до приблизительно 85 мг/м², от приблизительно 1 мг/м² до приблизительно 80 мг/м², от приблизительно 1 мг/м² до приблизительно 75 мг/м², от приблизительно 1 мг/м² до приблизительно 70 мг/м², от приблизительно 1 мг/м² до приблизительно 65 мг/м², от приблизительно 1 мг/м² до приблизительно 60 мг/м², от приблизительно 1 мг/м² до приблизительно 55 мг/м² или от приблизительно 1 мг/м² до приблизительно 50 мг/м². В определенных вариантах осуществления количество доксорубицин (например, доксорубицина гидрохлорид), вводимого с помощью способов по настоящему изобретению, составляет приблизительно 25 мг/м², приблизительно 30 мг/м², приблизительно 35 мг/м², приблизительно 40 мг/м², приблизительно 45 мг/м², приблизительно 50 мг/м², приблизительно 55 мг/м², приблизительно 60 мг/м² или приблизительно 65 мг/м². В определенных вариантах

осуществления количество доксорубицина (доксорубицина гидрохлорид), вводимого с помощью способов по настоящему изобретению, составляет приблизительно 50 мг/м².

[0043] В определенных вариантах осуществления количество доксорубицина (например, доксорубицина гидрохлорида), вводимого с помощью способов по настоящему изобретению, составляет от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 1,25 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 1,5 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 1,75 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 2 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 2,25 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 2,5 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 4 мг/кг, от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 3,5 мг/кг, от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 3,25 мг/кг, от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 3,0 мг/кг, от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 2,75 мг/кг, от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 2,5 мг/кг, от приблизительно 2 мг/кг до приблизительно 3 мг/кг или от приблизительно 2,25 мг/кг до приблизительно 2,5 мг/кг. В определенных вариантах осуществления количество доксорубицина (например, доксорубицина гидрохлорида), вводимого с помощью способов по настоящему изобретению, составляет приблизительно 2,475 мг/кг. В определенных вариантах осуществления доксорубицин (например, доксорубицина гидрохлорид) вводят каждый день (QD) в одной или нескольких дозировках, указанных в данном документе. В определенных вариантах осуществления доксорубицин (например, доксорубицина гидрохлорид) вводят каждый день (QD) в одной или нескольких дозировках, указанных в данном документе, в определенные дни лечения (например, дни 1 и 22).

[0044] В зависимости от лимфомы, подлежащей лечению, и состояния субъекта винкристина (например, винкристина сульфат) из противоракового средства терапии, описанной в данном документе, можно вводить пероральным, парентеральным способом (например, внутримышечным, внутривенным, внутривенным, CIV, интракостальной инъекцией или инфузией, подкожной инъекцией или с применением имплантата), посредством ингаляции, назальным, вагинальным, ректальным, сублингвальным или местным (например, трансдермальным или локальным) способом введения. Винкристина (например, винкристина сульфат) может быть составлен отдельно или вместе с соединением 1 и/или одним или несколькими активными средствами в подходящей дозированной форме с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, носителями, адьювантами и наполнителями, подходящими для каждого пути введения.

[0045] В одном варианте осуществления винкрестин (например, винкрестина сульфат) вводят, например, посредством внутривенных путей (IV).

[0046] В определенных вариантах осуществления циклы лечения включают многократные дозы винкрестина (например, винкрестина сульфата), вводимые субъекту, нуждающемуся в этом, в течение нескольких недель (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или более 14 недель). В определенных вариантах осуществления циклы лечения включают многократные дозы винкрестина (например, винкрестина сульфата), вводимые субъекту, нуждающемуся в этом, в течение нескольких недель (например, 1, 2, 3, 4 или более 5 недель). Подходящие дозированные количества для способов, представленных в данном документе, включают, например, терапевтически эффективные количества и профилактически эффективные количества. Например, в некоторых вариантах осуществления количество винкрестина (например, винкрестина сульфата), вводимого с помощью способов по настоящему изобретению, составляет от приблизительно 0,2 мг/м² до приблизительно 10 мг/м², от приблизительно 0,2 мг/м² до приблизительно 5 мг/м², от приблизительно 0,4 мг/м² до приблизительно 5 мг/м², от приблизительно 0,6 мг/м² до приблизительно 5 мг/м², от приблизительно 0,8 мг/м² до приблизительно 5 мг/м², от приблизительно 1 мг/м² до приблизительно 5 мг/м², от приблизительно 1,2 мг/м² до приблизительно 5 мг/м², от приблизительно 1,4 мг/м² до приблизительно 5 мг/м², от приблизительно 0,2 мг/м² до приблизительно 3 мг/м², от приблизительно 0,2 мг/м² до приблизительно 2,5 мг/м², от приблизительно 0,2 мг/м² до приблизительно 2,2 мг/м², от приблизительно 0,2 мг/м² до приблизительно 2,0 мг/м², от приблизительно 0,2 мг/м² до приблизительно 1,8 мг/м², от приблизительно 1,6 мг/м² до приблизительно 1,4 мг/м², от приблизительно 0,4 мг/м² до приблизительно 2,5 мг/м², от 0,6 мг/м² до приблизительно 2,2 мг/м², от 0,8 мг/м² до приблизительно 2,0 мг/м², от 0,8 мг/м² до приблизительно 2,0 мг/м², от 1 мг/м² до приблизительно 1,8 мг/м² или от 1,2 мг/м² до приблизительно 1,6 мг/м². В определенных вариантах осуществления количество винкрестина (например, винкрестина сульфата), вводимого с помощью способов по настоящему изобретению, составляет приблизительно 1 мг/м², 1,2 мг/м², приблизительно 1,4 мг/м², 1,4 мг/м², 1,6 мг/м², 1,8 мг/м² или 2 мг/м². В определенных вариантах осуществления количество винкрестина (например, винкрестина сульфата), вводимого с помощью способов по настоящему изобретению, составляет приблизительно 1,4 мг/м².

[0047] В определенных вариантах осуществления количество винкрестина (например, винкрестина сульфата), вводимого с помощью способов по настоящему изобретению, составляет от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг, от приблизительно 0,2 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг, от приблизительно 0,25 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг,

от приблизительно 0,275 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг, от приблизительно 0,3 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг, от приблизительно 0,325 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг, от приблизительно 0,35 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг, от приблизительно 0,375 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг, от приблизительно 0,4 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 0,5 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 0,475 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 0,45 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 0,425 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 4 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 0,375 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 0,35 мг/кг, от приблизительно 0,3 мг/кг до приблизительно 0,4 мг/кг, от приблизительно 0,325 мг/кг до приблизительно 0,4 мг/кг или от приблизительно 0,35 мг/кг до приблизительно 0,4 мг/кг. В определенных вариантах осуществления количество винкристина (например, винкристина сульфата), вводимого с помощью способов по настоящему изобретению, составляет приблизительно 0,375 мг/кг.

[0048] В зависимости от лимфомы, подлежащей лечению, и от состояния субъекта преднизон из противоракового средства терапии, описанного в данном документе, можно вводить пероральным, парентеральным способом (например, внутримышечным, интраперитонеальным, внутривенным, CIV, интрацистеральной инъекцией или инфузией, подкожной инъекцией или с применением имплантата), посредством ингаляции, назальным, вагинальным, ректальным, сублингвальным или местным (например, трансдермальным или локальным) способом введения. Преднизон может быть составлен отдельно или вместе с соединением I и/или одним или несколькими активными средствами в подходящей дозированной форме с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, носителями, адъювантами и наполнителями, подходящими для каждого пути введения.

[0049] В одном варианте осуществления преднизон вводят, например, внутривенными (IV) или пероральными путями.

[0050] В определенных вариантах осуществления циклы лечения включают многократные дозы преднизона, вводимые субъекту, нуждающемуся в этом, в течение нескольких дней (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или более 14 дней). В определенных вариантах осуществления циклы лечения включают введение нескольких доз преднизона субъекту, нуждающемуся в этом, в течение нескольких недель (например, 1, 2, 3, 4 или более 5 недель). Подходящие дозированные количества для способов, представленных в данном документе, включают, например, терапевтически эффективные количества и профилактически эффективные количества. Например, в определенных вариантах осуществления количество преднизона, вводимого с помощью способов по

настоящему изобретению, составляет от приблизительно 25 мг/м² до приблизительно 200 мг/м², от приблизительно 50 мг/м² до приблизительно 200 мг/м², от приблизительно 75 мг/м² до приблизительно 200 мг/м², от приблизительно 100 мг/м² до приблизительно 200 мг/м², от приблизительно 25 мг/м² до приблизительно 175 мг/м², от приблизительно 125 мг/м² до приблизительно 150 мг/м², от приблизительно 25 мг/м² до приблизительно 125 мг/м², от приблизительно 25 мг/м² до приблизительно 100 мг/м², от приблизительно 50 мг/м² до приблизительно 175 мг/м², от приблизительно 75 мг/м² до приблизительно 150 мг/м², или от приблизительно 75 мг/м² до приблизительно 125 мг/м².

[0051] В определенных вариантах осуществления количество преднизона, вводимого с помощью способов по настоящему изобретению, составляет приблизительно 25 мг/м², приблизительно 50 мг/м², приблизительно 75 мг/м², приблизительно 100 мг/м², приблизительно 125 мг/м² или приблизительно 150 мг/м². В определенных вариантах осуществления количество преднизона составляет приблизительно 100 мг/м².

[0052] В определенных вариантах осуществления количество преднизона, вводимого с помощью способов по настоящему изобретению, составляет от приблизительно 25 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 75 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 175 мг, от приблизительно 125 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 125 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 175 мг, от приблизительно 75 мг до приблизительно 150 мг, или от приблизительно 75 мг до приблизительно 125 мг.

[0053] В определенных вариантах осуществления количество преднизона, вводимого с помощью способов по настоящему изобретению, составляет приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 125 мг или приблизительно 150 мг. В определенных вариантах осуществления количество преднизона составляет приблизительно 100 мг.

[0054] В определенных вариантах осуществления количество преднизона, вводимого с помощью способов по настоящему изобретению, составляет от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 0,3 мг/кг, от приблизительно 0,075 мг/кг до приблизительно 0,3 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 0,3 мг/кг, от приблизительно 0,125 мг/кг до приблизительно 0,3 мг/кг, от приблизительно 0,15 мг/кг до приблизительно 0,3 мг/кг, от приблизительно 0,175 мг/кг до приблизительно 0,3 мг/кг, от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 0,275 мг/кг, от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 0,25 мг/кг, от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 0,2 мг/кг, от приблизительно 0,05 мг/кг до

приблизительно 0,175 мг/кг, от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 0,15 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,2 мг/кг или от приблизительно 0,125 мг/кг до приблизительно 0,175 мг/кг. В определенных вариантах осуществления количество преднизона, вводимого с помощью способов по настоящему изобретению, составляет приблизительно 0,15 мг/кг. В определенных вариантах осуществления преднизон вводят каждый день (QD) в одной или нескольких дозировках, указанных в данном документе. В определенных вариантах осуществления преднизон вводят каждый день (QD) в одной или нескольких дозировках, указанных в данном документе, в определенные дни лечения (например, дни 1-5 и дни 22-27).

[0055] В зависимости от лимфомы, подлежащей лечению, и от состояния субъекта ритуксимаб из противоракового средства терапии, описанного в данном документе, можно вводить пероральным, парентеральным способом (например, внутримышечным, интраперитонеальным, внутривенным, CIV, интрацистернальной инъекцией или инфузией, подкожной инъекцией или с применением имплантата), посредством ингаляции, назальным, вагинальным, ректальным, сублингвальным или местным (например, трансдермальным или локальным) способом введения. Ритуксимаб может быть составлен отдельно или вместе с соединением 1 и/или одним или несколькими активными средствами в подходящей дозированной форме с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, носителями, адъювантами и наполнителями, подходящими для каждого пути введения.

[0056] В одном варианте осуществления ритуксимаб вводят, например, внутривенным (IV) путем.

[0057] В определенных вариантах осуществления циклы лечения включают многократные дозы ритуксимаба, вводимые субъекту, нуждающемуся в этом, в течение нескольких дней (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или более 14 дней). В определенных вариантах осуществления циклы лечения включают введение нескольких доз ритуксимаба субъекту, нуждающемуся в этом, в течение нескольких недель (например, 1, 2, 3, 4 или более 5 недель). Подходящие дозированные количества для способов, представленных в данном документе, включают, например, терапевтически эффективные количества и профилактически эффективные количества. Например, в определенных вариантах осуществления количество ритуксимаба составляет от приблизительно 200 мг/м² до приблизительно 500 мг/м², от приблизительно 225 мг/м² до приблизительно 500 мг/м², от приблизительно 250 мг/м² до приблизительно 500 мг/м², от приблизительно 275 мг/м² до приблизительно 500 мг/м², от приблизительно 300 мг/м² до приблизительно 500 мг/м², от приблизительно 325 мг/м² до приблизительно 500 мг/м², от приблизительно 350 мг/м² до

приблизительно 500 мг/м², от приблизительно 375 мг/м² до приблизительно 500 мг/м², от приблизительно 200 мг/м² до приблизительно 475 мг/м², от приблизительно 200 мг/м² до приблизительно 450 мг/м², от приблизительно 200 мг/м² до приблизительно 425 мг/м², от приблизительно 200 мг/м² до приблизительно 400 мг/м², от приблизительно 200 мг/м² до приблизительно 375 мг/м², от приблизительно 225 мг/м² до приблизительно 475 мг/м², от приблизительно 250 мг/м² до приблизительно 450 мг/м², от приблизительно 275 мг/м² до приблизительно 425 мг/м², от приблизительно 300 мг/м² до приблизительно 400 мг/м², от приблизительно 325 мг/м² до приблизительно 400 мг/м² или от приблизительно 350 мг/м² до приблизительно 400 мг/м². В определенных вариантах осуществления количество ритуксимаба составляет приблизительно 250 мг/м², 275 мг/м², 300 мг/м², 325 мг/м², 350 мг/м², 375 мг/м², 400 мг/м² или 425 мг/м². В определенных вариантах осуществления количество ритуксимаба составляет приблизительно 375 мг/м².

[0058] В определенных вариантах осуществления количество ритуксимаба составляет от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 15 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 20 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 25 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 30 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 90 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 80 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 70 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 60 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг или от приблизительно 15 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления количество ритуксимаба составляет приблизительно 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг или 30 мг/кг. В определенных вариантах осуществления количество ритуксимаба составляет приблизительно 20 мг/кг.

[0059] В определенных вариантах осуществления ритуксимаб вводят дважды в неделю (BIW) в одной или нескольких дозировках, указанных в данном документе.

[0060] В зависимости от лимфомы, подлежащей лечению, и состояния субъекта второе противораковая терапия включает введение от приблизительно 250 мг/м² до приблизительно 450 мг/м² ритуксимаба, от приблизительно 650 мг/м² до приблизительно

850 мг/м² циклофосфида, от приблизительно 1 мг/м² до приблизительно 100 мг/м² доксорубицина или доксорубицина гидрохлорида, от приблизительно 0,5 мг/м² до приблизительно 3 мг/м² винкристина или винкристина сульфата и от приблизительно 10 мг до приблизительно 200 мг или от приблизительно 10 мг/м² до приблизительно 200 мг/м² преднизона. Например, в некоторых вариантах осуществления противораковая терапия способов по настоящему изобретению включает введение приблизительно 375 мг/м² ритуксимаба, приблизительно 750 мг/м² циклофосфида, приблизительно 50 мг/м² доксорубицина или доксорубицина гидрохлорида, приблизительно 1,4 мг/м² винкристина или винкристина сульфата и 100 мг или 100 мг/м² преднизона. В определенных вариантах осуществления ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин (например, доксорубицина гидрохлорид) и винкристин (винкристина сульфат) вводят внутривенно.

[0061] В зависимости от лимфомы, подлежащей лечению, и состояния субъекта вторая противораковая терапия включает введение от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг ритуксимаба, от приблизительно 20 мг/кг до приблизительно 40 мг/кг циклофосфида, от приблизительно 2 мг/кг до приблизительно 3 мг/кг доксорубицина или доксорубицина гидрохлорида, от приблизительно 0,3 мг/кг до приблизительно 0,4 мг/кг винкристина или винкристина сульфата и от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 0,2 мг/кг преднизона. Например, в некоторых вариантах осуществления противораковое терапия способов по настоящему изобретению включает введение приблизительно 20 мг/кг ритуксимаба, приблизительно 30 мг/кг циклофосфида, приблизительно 2,475 мг/кг доксорубицина или доксорубицина гидрохлорида, приблизительно 0,375 мг/кг винкристина или винкристина сульфата и 0,15 мг/кг преднизолон. В определенных вариантах осуществления ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин (например, доксорубицина гидрохлорид) и винкристин (винкристина сульфат) вводят внутривенно.

[0062] В одном варианте осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и противораковое средство терапии можно вводить одновременно в одном и том же или разных составах. В альтернативном варианте осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и противораковое средство терапии можно вводить последовательно, т.е. в разные временные точки.

[0063] В некоторых вариантах осуществления противораковое средство представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I). В одном варианте осуществления противораковое средство представляет собой соль трис(гидроксиметил)аминометана («Tris») соединения формулы (I). В другом варианте осуществления противораковое средство представляет собой натриевую соль соединения формулы (I).

[0064] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой твердую или кристаллическую форму соединения формулы (I), как описано в PCT/US2019/067897 (WO 2020/132471), поданной 20 декабря 2019 г. Все идеи PCT/US2019/067897 (WO 2020/132471) включены в данный документ посредством ссылки. В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой форму А, В, С или D кристаллической формы соединения формулы (I). В одном варианте осуществления соединения формулы (I) представляет собой форму А, В или С кристаллической формы соли Tris соединения формулы (I). В одном варианте осуществления соединения формулы (I) или его соль Tris находится в аморфной форме.

[0065] В одном варианте осуществления схема введения дозы для способа лечения лимфомы, описанной в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) один раз в неделю в течение одного или нескольких 28-дневных или 4-недельных циклов.

[0066] В одном варианте осуществления схема введения дозы для способа лечения лимфомы, описанной в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) в течение периода от 2 до 5 дней каждую неделю, при этом 1 цикл терапии определяется как 4 последовательных недели лечения.

[0067] В одном варианте осуществления схема введения дозы для способа лечения лимфомы, описанной в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) в течение периода от 2 до 5 дней подряд с последующим перерывом от 2 до 5 дней каждую неделю в одном или нескольких 28-дневных или 4-недельных циклах.

[0068] В одном варианте осуществления схема введения дозы для способа лечения лимфомы, описанной в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) в течение 2 дней подряд с последующим 5-дневным перерывом каждую неделю в одном или нескольких 28-дневных или 4-недельных циклах.

[0069] В одном варианте осуществления схема введения дозы для способа лечения лимфомы, описанной в предыдущих параграфах, включает введение эффективного

количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) в течение 3 дней подряд с последующим 4-дневным перерывом каждую неделю в одном или нескольких 28-дневных или 4-недельных циклах.

[0070] В одном варианте осуществления схема введения дозы для способа лечения лимфомы, описанной в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) в течение 4 дней подряд с последующим 3-дневным перерывом каждую неделю в одном или нескольких 28-дневных или 4-недельных циклах.

[0071] В одном варианте осуществления схема введения дозы для способа лечения лимфомы, описанной в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) в течение 5 дней подряд с последующим 2-дневным перерывом каждую неделю в одном или нескольких 28-дневных или 4-недельных циклах.

[0072] В одном варианте осуществления схема введения дозы для способа лечения лимфомы, описанной в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) в течение периода от 2 до 5 дней подряд с последующим перерывом от 2 до 5 дней каждую неделю в одном или нескольких 28-дневных или 4-недельных циклах, где количество последовательных дней лечения уменьшается на по меньшей мере одну из недель 28-дневного или 4-недельного цикла в одном или нескольких 28-дневных или 4-недельных циклах.

[0073] В другом варианте осуществления схема введения дозы для способа лечения лимфомы, описанной в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) в течение периода от 2 до 5 дней подряд с последующим перерывом от 2 до 5 дней каждую неделю в одном или нескольких 28-дневных или 4-недельных циклах, где количество последовательных дней лечения уменьшается на по меньшей мере одну из недель 28-дневного или 4-недельного цикла в одном или нескольких 28-дневных или 4-недельных циклах.

[0074] В другом варианте осуществления эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) вводят субъекту в течение 2 дней подряд с последующим 5-дневным перерывом в течение первой недели 28-дневного или 4-недельного цикла, где количество последовательных дней лечения увеличивается на по меньшей мере одну из недель 28-дневного или 4-недельного цикла.

[0075] В другом варианте осуществления эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) вводят субъекту в течение 2 дней подряд с последующим 5-дневным перерывом в течение первой недели 28-дневного или 4-недельного цикла, где количество последовательных дней лечения снижается на по меньшей мере одну из недель 28-дневного или 4-недельного цикла.

[0076] В другом варианте осуществления эффективное количество соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) вводят субъекту в течение 3 дней подряд с последующим 4-дневным перерывом в течение первой недели 28-дневного или 4-недельного цикла, где количество последовательных дней лечения увеличивается на по меньшей мере одну из недель 28-дневного или 4-недельного цикла.

[0077] В другом варианте осуществления эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) вводят субъекту в течение 3 дней подряд с последующим 4-дневным перерывом в течение первой недели 28-дневного или 4-недельного цикла, где количество последовательных дней лечения снижается на по меньшей мере одну из недель 28-дневного или 4-недельного цикла.

[0078] В другом варианте осуществления эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) вводят субъекту в течение 4 дней подряд с последующим 3-дневным перерывом в течение первой недели 28-дневного или 4-недельного цикла, где количество последовательных дней лечения увеличивается на по меньшей мере одну из недель 28-дневного или 4-недельного цикла.

[0079] В другом варианте осуществления эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) вводят субъекту в течение 4 дней подряд с последующим 3-дневным перерывом в течение первой недели 28-дневного или 4-

недельного цикла, где количество последовательных дней лечения снижается на по меньшей мере одну из недель 28-дневного или 4-недельного цикла.

[0080] В другом варианте осуществления эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) вводят субъекту в течение 5 дней подряд с последующим 2-дневным перерывом в течение первой недели 28-дневного или 4-недельного цикла, где количество последовательных дней лечения увеличивается на по меньшей мере одну из недель 28-дневного или 4-недельного цикла.

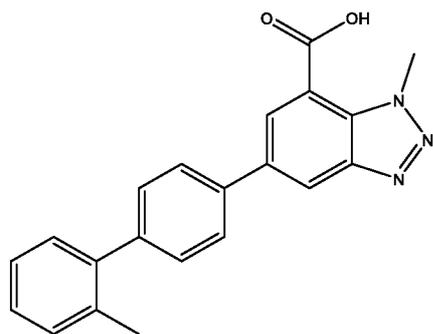
[0081] В другом варианте осуществления эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) вводят субъекту в течение 5 дней подряд с последующим 2-дневным перерывом в течение первой недели 28-дневного или 4-недельного цикла, где количество последовательных дней лечения снижается на по меньшей мере одну из недель 28-дневного или 4-недельного цикла.

[0082] В одном варианте осуществления схема введения дозы для способа лечения лимфомы, описанной в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) перорально. В одном варианте осуществления эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) вводят в виде капсулы для перорального применения. В другом варианте осуществления эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) вводят в виде таблетки для перорального применения.

[0083] В одном варианте осуществления схема введения дозы для способа лечения лимфомы, описанной в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) один раз в день (QD). В другом варианте осуществления схема введения дозы для способа лечения рака, описанного в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) два раза в день (BID).

Композиции

[0084] В одном варианте осуществления схема введения дозы для способа лечения лимфомы, описанного в предыдущих параграфах, включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (например, соли Tris соединения формулы (I) и натриевую соль соединения формулы (I)) один раз в день (QD).



(I),

или ее фармацевтически приемлемой солью; и при этом противораковое средство терапии включает комбинацию циклофосфида, доксорубицина или его фармацевтически приемлемой соли, винкристина или его фармацевтически приемлемой соли и преднизолон. В одном варианте осуществления противораковое средство терапии дополнительно содержит ритуксимаб. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения 1 представляет собой соль трис(гидроксиметил)аминометана или натриевую соль. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль доксорубицина представляет собой соль хлористоводородной кислоты. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль винкристина представляет собой сульфатную соль.

[0085] Противораковое средство и/или противораковое средство терапии могут быть включены вместе с фармацевтически приемлемым носителем, адъювантом или наполнителем в фармацевтические композиции перед введением субъекту.

[0086] Термин «фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель» относится к носителю, адъюванту или наполнителю, которые можно вводить субъекту вместе с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью и/или противораковым средством терапии, который не нарушает его фармакологическую активность и нетоксичен при введении в дозах, достаточных для доставки терапевтического количества соединения. Специалисты в данной области техники должны знать, как приготовить составы, подходящие для введения. Противораковое средство терапии необязательно является частью того же состава, что и противораковое средство (т.е.

соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), если его вводят одновременно с первым терапией, или альтернативно можно вводить отдельно.

[0087] Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и наполнители, которые можно использовать в фармацевтических композициях, включают без ограничения ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, само-эмульгирующиеся системы доставки лекарственных средств (SEDDS), такие как d- α -токоферол, полиэтиленгликоль 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических лекарственных формах, таких как Tween или другие подобные полимерные матрицы для доставки, белки сыворотки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, неполные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный кремнезем, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы-, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилаты, воски, -блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и шерстяной жир. Циклодекстрины, такие как α -, β - и γ -циклодекстрины, или химически модифицированные производные, такие как гидроксикалциклодекстрины, включая 2- и 3-гидроксипропил- β -циклодекстрины, или другие солюбилизованные производные также могут быть успешно использованы для усиления доставки соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или второго противоракового средства.

[0088] Фармацевтические композиции можно вводить перорально, парентерально, в виде спрея для ингаляции, местно, ректально, назально, трансбуккально, вагинально или через имплантированный резервуар, предпочтительно перорально или путем инъекции. Фармацевтические композиции могут содержать любые обычные -нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или несущие среды. В некоторых случаях pH состава можно регулировать с помощью фармацевтически приемлемых кислот, оснований или буферов для повышения стабильности соединения в составе или его формы доставки. Используемый в данном документе термин парентеральный включает подкожную, внутрикожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, внутриартериальную, интрасиновиальную, интрастернальную, подбололочечную, внутриочаговую и внутричерепную инъекцию или инфузию.

[0089] Фармацевтические композиции могут быть в форме стерильного препарата для инъекции, например, в виде стерильной инъекируемой водной или маслянистой суспензии. Суспензия может быть составлена в соответствии со способами, известными в данной

области техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов (такие как, например, Tween 80) и суспендирующих средств. Стерильный препарат для инъекций может находиться в виде стерильного раствора для инъекций или суспензии в -неоксичном парентерально-приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые можно применять, являются маннит, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. В дополнение к этому, 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, пригодны при приготовлении препаратов для инъекций, как и природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных версиях. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать разбавитель или диспергатор на основе длинно-цепочечного спирта, или карбоксиметилцеллюлозу, или аналогичные диспергирующие средства, которые обычно используют в составе фармацевтически приемлемых лекарственных форм, таких как эмульсии и/или суспензии. Другие обычно используемые поверхностно-активные вещества, такие как Tween или Span, и/или другие подобные эмульгаторы или усилители биодоступности, которые обычно используются в производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм, также могут быть использованы для целей составления состава.

[0090] Фармацевтические композиции можно вводить перорально в любой приемлемой для перорального применения лекарственной форме, включая без ограничения капсулы, таблетки, эмульсии и водные суспензии, дисперсии и растворы. В случае таблеток для перорального применения носители, которые обычно применяются, включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие средства, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсулы полезные разбавители включают лактозу и сухой кукурузный крахмал. Когда водные суспензии и/или эмульсии вводят перорально, активный ингредиент может быть суспендирован или растворен в масляной фазе в комбинации с эмульгирующими и/или суспендирующими средствами. При желании могут быть добавлены определенные подсластители, и/или ароматизаторы, и/или красители.

[0091] Фармацевтические композиции можно также вводить в виде суппозиторий для ректального введения. Эти композиции могут быть приготовлены путем смешивания соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или противоракового

средства терапии с подходящим -нераздражающим наполнителем, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре, и поэтому будет плавиться в прямой кишке с высвобождением активных компонентов. Такие материалы включают без ограничения масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

[0092] Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с одним или несколькими фармацевтическими наполнителями для получения однократной лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от пациента, который подлежит лечению, и конкретного способа введения. Типичный препарат будет содержать от приблизительно 5% до приблизительно 95% активного соединения (масс./масс.). Альтернативно, такие препараты содержат от приблизительно 20% до приблизительно 80% активного соединения. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 10 мг до приблизительно 1500 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (в расчете на массу свободной формы соединения формулы (I), кроме массы любого конформера, солеобразователя, воды гидратации, растворителя сольватации и т.п.). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 90 мг до приблизительно 240 мг; от приблизительно 95 мг до приблизительно 240 мг; от приблизительно 100 мг до приблизительно 240 мг; от приблизительно 10 мг до приблизительно 500 мг; или от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 10 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 95 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 110 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 130 мг, приблизительно 140 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 160 мг, приблизительно 170 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 190 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 210 мг, приблизительно 220 мг, приблизительно 225 мг, приблизительно 230 мг, приблизительно 240 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 260 мг, приблизительно 270 мг, приблизительно 275 мг, приблизительно 280 мг, приблизительно 290 мг или приблизительно 300 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 350 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 550 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 650 мг, приблизительно 700 мг, приблизительно 750 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 850 мг, приблизительно 900 мг, приблизительно 950 мг, приблизительно 1000 мг,

приблизительно 1050 мг, приблизительно 1100 мг, приблизительно 1150 мг, приблизительно 1200 мг, приблизительно 1250 мг, приблизительно 1300 мг, приблизительно 1350 мг, приблизительно 1400 мг, приблизительно 1450 мг или приблизительно 1500 мг. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в форме лекарственной формы, приемлемой для перорального применения, такой как, например, капсула, и содержит приблизительно 50 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 95 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 110 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 130 мг, приблизительно 140 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 160 мг, приблизительно 170 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 190 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 210 мг, приблизительно 220 мг, приблизительно 225 мг, приблизительно 230 мг, приблизительно 240 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 260 мг, приблизительно 270 мг, приблизительно 275 мг, приблизительно 280 мг, приблизительно 290 мг или приблизительно 300 мг соли Tris соединения формулы (I).

[0093] Используемые в данном документе термины «приблизительно» и «примерно» при использовании в комбинации с числовым значением или диапазоном значений означают, что значение или диапазон значений могут отклоняться в пределах, которые считаются разумными для специалиста в данной области техники.

[0094] Соединение формулы (I) и его составы могут быть получены в соответствии со способами, описанными в WO 2014/128669, WO 2019/164794, WO 2020/132471, и патенте США № 9630932, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

ПРИМЕРЫ

[0095] Исследование ингибирования роста в отношении соединения 1 с R-CHOP у мышей, несущих опухоли..

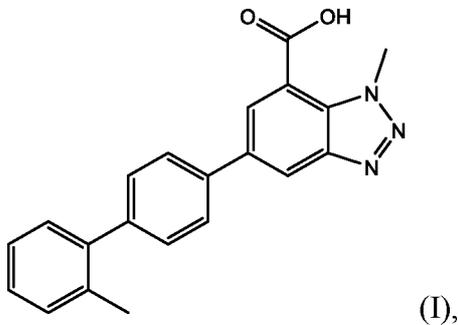
[0096] Мышам подкожно имплантировали от 5×10^6 до 2×10^7 клеток, как это требовалось для каждой модели. Объемы опухолей контролировали два раза в неделю до тех пор, пока опухоли не достигали примерно 150 мм^3 . Как только опухолевая нагрузка достигала этого уровня, мышей рандомизировали и обрабатывали следующим образом.

Обработка	Доза/схема
Носитель	н.о.
Соединение 1	100 мг/кг BID (дни 1-23)
Ритуксимаб	20 мг/кг BIW
CHOP	C – 30 мг/кг QD (день 1 и 22)
	D – 2,475 мг/кг QD (день 1 и 22)
	V – 0,375 мг/кг QD (день 1 и 22)
	P – 0,15 мг/кг QD (дни 1-5 и день 22)
Соединение 1 + R + CHOP	100 мг/кг + 20 мг/кг + CHOP

[0097] В конце исследования опухолевую ткань и плазму крови собирали через 1 час после введения последней дозы соединения 1. Обработка переносилась хорошо. На **фиг. 1-3** показан процент изменения объема опухоли для моделей обработанных мышей. Как показано на **фиг. 1 – фиг. 3**, различные модели значимо отвечали на обработку соединением 1 с R-CHOP. Величина ответа варьировала от полной регрессии опухоли, наблюдаемой в моделях Faгаge (ДККЛ) и JVM-2 (МКЛ) (см. **фиг. 1-2**) до статического состояния опухоли, наблюдаемого в модели WSUDL-2 (ДККЛ) (см. **фиг. 1**), в качестве примера. Аналогичный результат наблюдали в нескольких протестированных подгруппах лимфомы.

Формула изобретения

1. Способ лечения лимфомы у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества противоракового средства и эффективного количества противораковой терапии, причем противораковое средство представлено формулой (I):

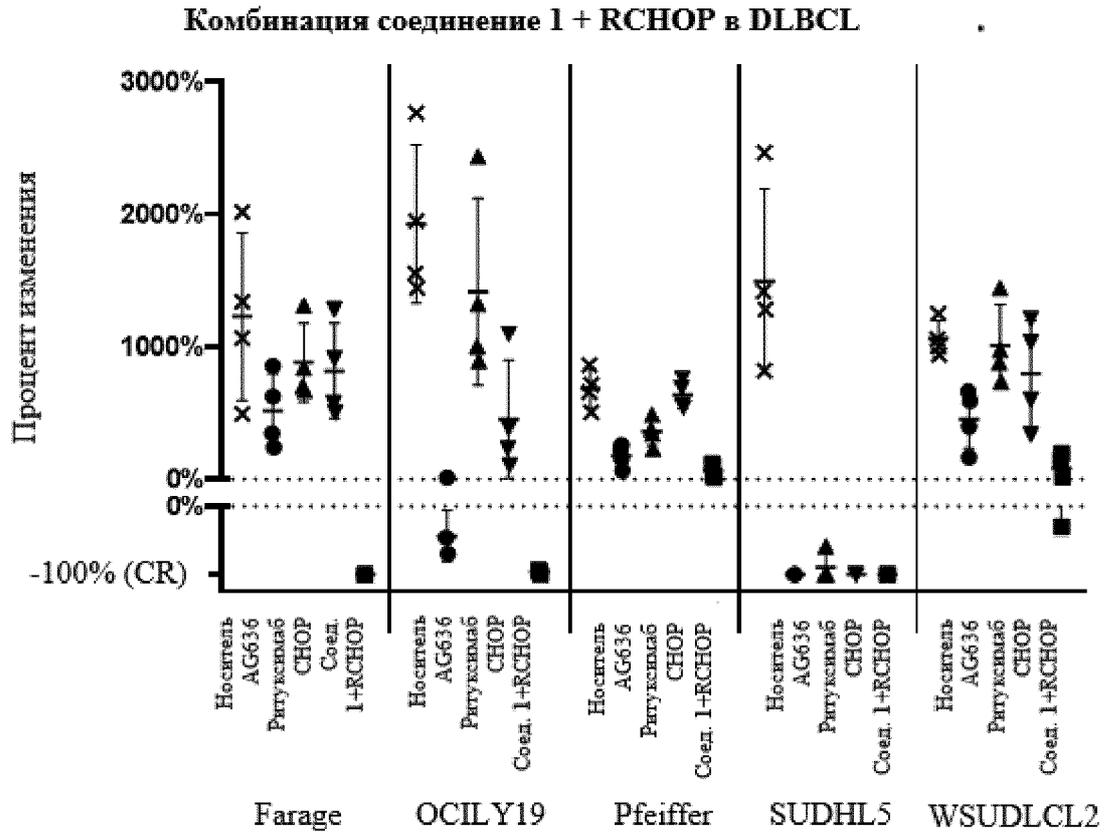


или ее фармацевтически приемлемой солью; и при этом противораковая терапия включает комбинацию ритуксимаба, циклофосфида, доксорубина или его фармацевтически приемлемой соли, винкристина или его фармацевтически приемлемой соли и преднизолона.

2. Способ по п. 1, причем лимфома представляет собой лимфому Ходжкина.
3. Способ по п. 1, причем лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому.
4. Способ по п. 1 или п. 3, причем лимфома представляет собой В-клеточную лимфому.
5. Способ по любому из пп. 1, 3 и 4, причем лимфома выбрана из фолликулярной лимфомы, ДВККЛ, МКЛ, лимфомы Беркитта и лимфоцитомы лимфоцитарной лимфомы.
6. Способ по любому из пп. 1 и 3-5, причем лимфома выбрана из ДВККЛ, МКЛ и лимфомы Беркитта.
7. Способ по любому из пп. 1 и 3-6, причем лимфома выбрана из ДВККЛ и МКЛ.
8. Способ по любому из пп. 1 и 3-6, причем лимфома представляет собой ДВККЛ.
9. Способ по п. 1 или п. 3, причем лимфома представляет собой Т-клеточную лимфому.

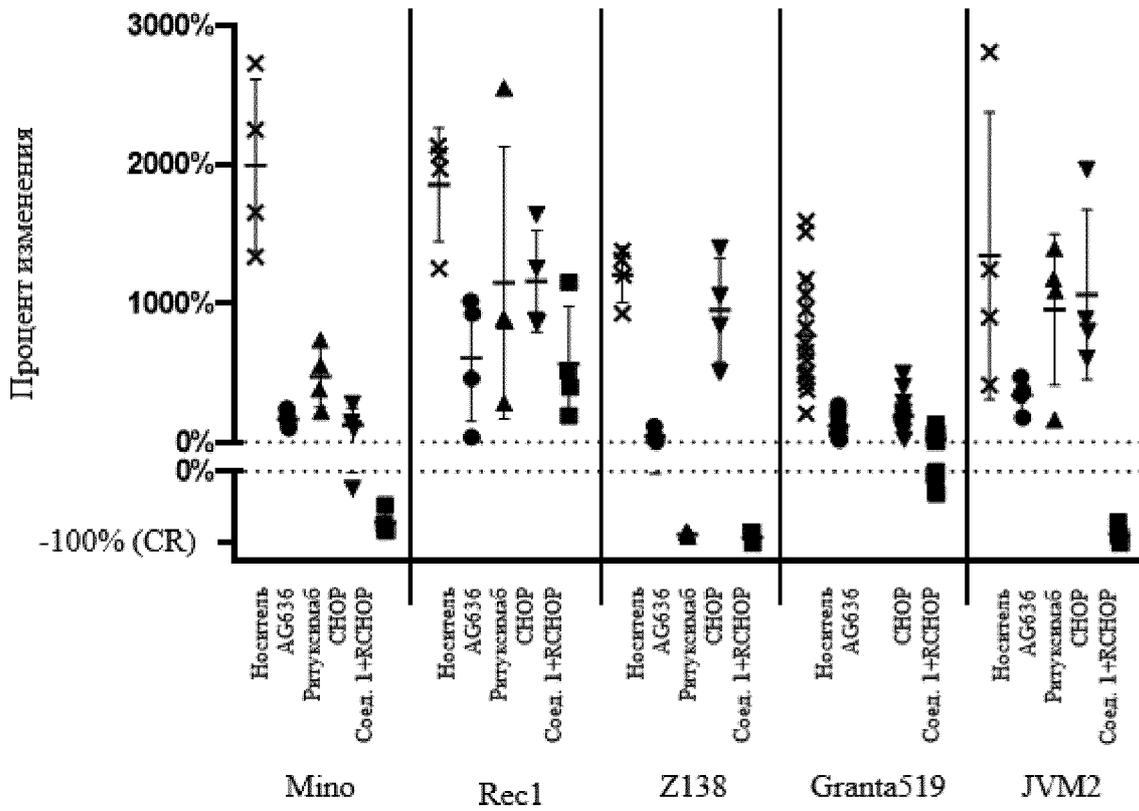
10. Способ по любому из пп. 1, 3 и 9, причем лимфома представляет собой кожную Т-клеточную лимфому.
11. Способ по любому из пп. 1, 3, 9 и 10, причем лимфома выбрана из грибовидного микоза, ПТКЛ, АИТКЛ, АККЛ, ЭТКЛ и гепатолиенальной гамма/дельта Т-клеточной лимфомы.
12. Способ по любому из пп. 1-11, в котором противораковое средство и противораковую терапию вводят одновременно в одних и тех же или разных составах.
13. Способ по любому из пп. 1-12, в котором противораковое средство и противораковую терапию вводят последовательно.
14. Способ по любому из пп. 1-13, в котором противораковое средство представляет собой трис(гидроксиметил)аминометановую соль соединения по формуле (I).
15. Способ по любому из пп. 1-14, в котором противораковое средство представляет собой натриевую соль соединения по формуле (I).
16. Способ по любому из пп. 1-15, в котором доксорубин представляет собой доксорубина гидрохлорид.
17. Способ по любому из пп. 1-16, в котором винкристин представляет собой винкрестина сульфат.

Фиг. 1



Фиг. 2

Комбинация соединение 1 + RCHOP при MCL



Фиг. 3

Комбинация соединение 1 + RCHOP при лимфоме (отличной от DLBCL/MCL)

