

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390427** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.06.15

(22) Дата подачи заявки
2021.07.30

(51) Int. Cl. *A61K 31/5377* (2006.01)
A61K 31/706 (2006.01)
A61K 31/708 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(54) **КОМБИНАЦИЯ ИНГИБИТОРА BCL-2 И ГИПОМЕТИЛИРУЮЩЕГО АГЕНТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА, ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ**

(31) **63/059,419; 20195633.1**

(32) **2020.07.31; 2020.09.11**

(33) **US; EP**

(86) **PCT/EP2021/071368**

(87) **WO 2022/023514 2022.02.03**

(71) Заявитель:
**ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ (FR);
НОВАРТИС АГ (CH)**

(72) Изобретатель:

**Дессен Эммелина (FR), Манке Лиза,
Купер Майкл Роберт (US)**

(74) Представитель:

**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Комбинация, включающая ингибитор BCL-2 с гипометилирующим агентом, ее применение для лечения рака и фармацевтические композиции. Ингибитор BCL-2 представляет собой 5-(5-хлоро-2-{{(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил}карбонил}фенил)-N-(5-циано-1,2-диметил-1H-пиррол-3-ил)-N-(4-гидроксифенил)-1,2-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамид, а гипометилирующий агент выбран из децитабина, азациитидина и гуадецитабина.

A1

202390427

202390427

A1

КОМБИНАЦИЯ ИНГИБИТОРА VCL-2 И ГИПОМЕТИЛИРУЮЩЕГО АГЕНТА
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА, ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ
КОМПОЗИЦИИ

5

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение касается комбинации ингибитора VCL-2 с гипометилирующим агентом (ГМА), выбранным из децитабина, азацитидина и гуадецитабина, в частности, азацитидином. Ингибитором VCL-2 является 5-(5-хлоро-2-{{(3*S*)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил}карбонил}фенил)-*N*-(5-циано-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-ил)-*N*-(4-гидроксифенил)-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид, указываемый здесь как "Соединение А", или его фармацевтически приемлемая соль. Изобретение также касается применения вышеупомянутой комбинации в лечении рака, в частности, гематологических злокачественных опухолей, более конкретно – острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), миелодиспластических синдромов (МДС), лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) и множественной миеломы. Также обеспечиваются фармацевтические композиции, подходящие для введения таких комбинаций. "Соединение А" в контексте данного описания необязательно включает его фармацевтически приемлемые соли.

15

Наличие множественных приобретенных мутаций в пределах множественных клонов в каждом случае ОМЛ особенно затрудняет реализацию концепции успешного выборочного нацеливания. Предлагаемая идея этого изобретения состоит в том, что виды рака с различными и поликлональными молекулярными композициями поддаются успешному лечению с применением комбинации ингибитора Vcl-2 и цитотоксического лекарственного средства, способного эффективно активировать клеточный апоптоз в неизбирательном режиме, что приводит к всеобъемлющей гибели раковых клеток в более широком масштабе, чем тот, который достигается при применении ингибитора VCL-2 или гипометилирующего агента по отдельности. Этот подход позволяет снизить рецидивность заболеваний и повысить общие показатели эффективности лечения, например, при ОМЛ. ОМЛ предложен в качестве модели благодаря

25

30

возможности серийного количественного измерения изменений в клональном составе при лечении с применением цифровой ПЦР и ОТ-кПЦР.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Апоптоз представляет собой высокорегулируемый путь гибели клеток, запускаемый различными цитотоксическими стимулами, включая онкогенный стресс и химиотерапевтические средства. Было продемонстрировано, что избегание апоптоза является отличительным признаком рака, и что эффективность многих химиотерапевтических средств зависит от активации внутреннего митохондриального пути. Внутренний путь апоптоза контролируют три отдельных подгруппы белков семейства Bcl-2:

(I) проапоптозные белки только BH3 (Bcl-2 гомологии 3); (II) противоапоптозные представители, такие как сам Bcl-2, Bcl-x1, Bcl-w, Mcl-1 и Bcl-2a1; и (III) проапоптозные эффекторные белки BAX и BAK (Czabotar et al., *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2014, 15, 49 - 63). Сверхэкспрессию антиапоптозных представителей семейства Bcl-2 наблюдают при многих видах рака, в частности, при гематологических злокачественных опухолях, таких как лимфома из клеток мантии (ЛКМ), фолликулярная лимфома / диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ФЛ/ДВККЛ) и множественная миелома (Adams and Cory, *Oncogene* 2007, 26, 1324 - 1337). Фармакологическое ингибирование антиапоптозных белков Bcl-2, Bcl-x1, Bcl-w и Mcl-1 недавно разработанными BH3-миметиками, такими как АВТ-199 (венетоклакс), АВТ-263 (навитоклакс), S55746/BCL201 и S63845, стало терапевтической стратегией для вызывания апоптоза и регрессии опухоли при раке (Zhang et al., *Drug Resist. Updat.* 2007, 10, 207 - 217; Casara et al, *Oncotarget* 2018, Vol. 9, No. 28, 20075 - 20088 and corresponding Supplementary Information; Kotschy et al., *Nature* 2016, 538, 477 - 482). Несмотря на это, наблюдаются механизмы резистентности к BH3-миметикам (Choudhary et al., *Cell Death и Disease* 2015, 6, e1593), и применение средств комбинированной терапии могло бы улучшить эффективность и замедлить или даже устранить выработку резистентности.

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) представляет собой быстро прогрессирующий летальный рак крови, возникающий из-за клональной трансформации гемопоэтических стволовых клеток, приводящей в результате к параличу нормальной функции костного мозга и смерти из-за осложнений вследствие глубокой панцитопении. На ОМЛ приходится 25 % всех лейкозов у

взрослых, причем наивысшая заболеваемость наблюдается в США, Австралии и Европе (WHO. GLOBOCAN 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer). В мире ежегодно диагностируется приблизительно 88 000 новых случаев. Среди всех лейкозов ОМЛ по-прежнему отличается самой низкой выживаемостью, с 5 ожидаемой 5-летней выживаемостью всего 26,9 %. Без лечения пациенты умирают ОМЛ за считанные недели (Institute NC. Cancer Stat Facts: AML, 2017). С возрастом заболеваемость ОМЛ повышается приблизительно в 10 раз, с 1,3 случая на 100 000 человек моложе 65 лет до 12,2 случаев на 100 000 у тех, кто 10 старше 65 лет (De Kouchkowsky et al, *Blood Cancer J.* 2016; 6(7): e44). Особенно проблемным является лечение ОМЛ у пожилых пациентов. В этой популяции ОМЛ характеризуется неблагоприятным кариотипом и более высоким мутационным бременем. Кроме того, заболеваемость вторичным ОМЛ, связанным с предшествующим МДС или предшествующей химиотерапией в этой 15 популяции выше, так как режим стандартного лечения тяжело переносится, и связанная с лечение смертность может превышать ожидаемый антилейкозный ответ. Из-за высоких показателей рецидивов или повторных проявлений ОМЛ существует большая потребность в эффективной терапии первой линии.

Применяемые в настоящее время способы терапии для лечения ОМЛ 20 включают введение цитарабина отдельно или в комбинации с антрациклином, таким как даунорубицин или идарубицин. Лечение низкой дозой цитарабина и деметилирующими агентами, такими как азацитидин и децитабин, также рекомендуется в качестве малоинтенсивных вариантов для пациентов, которые не допускаются к интенсивной химиотерапии (Döhner et al., DOI 10.1182/blood- 25 2016-08-733196). Хотя стандартную терапию при ОМЛ (цитарабин в комбинации с антрациклинами) начали применять более 40 лет назад, внедрение успешной нацеленной терапии при этой болезни остается недостижимой целью. Концепция нацеленной терапии при ОМЛ затрудняется осознанием того, что эта болезнь развивается как поликлональная иерархия, с быстрым разрастанием лейкозных 30 субклонов в качестве главной причины резистентности к лекарствам и рецидивов болезни (Ding et al., *Nature* 2012, 481, 506 - 510). Недавние клинические исследования продемонстрировали эффективность ингибиторов BCL-2 в лечении ОМЛ (Konopleva et al., *American Society of Hematology* 2014, 118).

В последние годы удалось узнать много информации о геномном и эпигеномном ландшафтах ОМЛ, и клональная архитектура как новообразованного, так и вторичного ОМЛ начала выявляться. Новые способы нацеленной терапии для лечения ОМЛ разрабатываются или были утверждены

5 Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и/или Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA). Действительно, были утверждены ингибиторы FLT3 мидостаурин и глитеритиниб, нагруженное лекарственным средством антитело гемтузумаб озогамидин, CPX-351 (липосомальный даунорубин и цитарабин),

10 ингибитор IDH2 энаседениб, ингибитор IDH1 ивосидениб, ингибитор сигнального пути Hedgehog гласдегиб и ингибитор BCL-2 венетоклак. В 2018 г. венетоклак получил утверждение по ускоренной процедуре в США на основании результатов фазы I/II (на основании показателя полной ремиссии) у

15 пациентов первой линии с ОМЛ, не допущенных к интенсивной химиотерапии в комбинации с ГМА (DiNardo et al, *Am J Hematol.* 2018; 93: 401 - 407; DiNardo et al, *Lancet.* 2018; 19 216 - 228; Wei et al, *J Clin Oncol.* 2019; 37: 1277 - 1284). В июне 2020 г. результаты подтверждающего исследования III фазы показали, что венетоклак в комбинации с ГМА снижает риск смерти (общей выживаемости [ОВ]) на 34 % по сравнению с только азациитидином у пациентов с ранее не

20 подвергавшимся лечению ОМЛ. Комбинация венетоклак плюс азациитидин также вела к увеличению показателей составной полной ремиссии (CR + CR с неполным восстановлением состава крови [CR + CRi]) на уровне 66,4 % по сравнению с 28,3 % с только азациитидином ($p < 0,001$) (DiNardo et al, *Abstract presented at EHA congress*, June 2020).

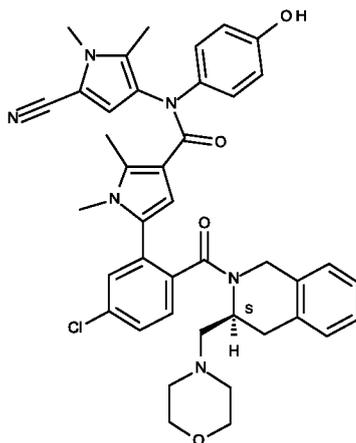
25 Несмотря на прогресс в нашем понимании молекулярной основы подтипов ОМЛ и новых способов нацеленной терапии, утвержденных для пациентов с мутантным FLT3, мутантным IDH2, CD33-положительным ОМЛ, t-ОМЛ и ОМЛ-MRC (Wei et al, *Blood* 2017; 130(23): 2469 - 2474), для значительной доли пациентов с ОМЛ варианты лечения ограничены. Существует явная

30 потребность в новых способах терапии, в частности, потребность в разработке комбинированной терапии, позволяющей избегать применения цитотоксических лекарственных средств.

В более глобальном масштабе остается потребность в новых способах лечения и терапии для лечения гематологических злокачественных опухолей,

включая ОМЛ, как обсуждалось выше, миелодиспластических синдромов, лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза и множественной миеломы. В этом контексте настоящее изобретение обеспечивает новую комбинацию ингибитора BCL-2, а именно Соединения А, с гипометилирующим агентом
5 выбранным из децитабина, азацитидина и гуадецитабина, более предпочтительно азацитидина.

Структура Соединения А:



5-((5-хлоро-2-[[[(3*S*)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-
10 ил]карбонил} фенил)-*N*-(5-циано-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-ил)-*N*-(4-
гидроксифенил)-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид. Приготовление
Соединения А, его применение в качестве ингибитора BCL-2 для лечения рака и
его фармацевтические композиции описаны в публикации WO 2015/011400,
содержание которой включено путем ссылки. Конкретно приготовление
15 раскрывается в Примере 386 публикации WO 2015/011400 в форме
хлористоводородной соли, а гидросульфатная соль также описана в публикации
WO 2020/089281. Кроме того, композиции на основе циклодекстрина,
включающие Соединение А, показаны в публикации WO 2020/089286.

Результаты показывают, что Соединение А, ингибитор BCL-2 в
20 соответствии с изобретением, и азацитидин синергетически взаимодействуют в
линиях клеток ОМЛ (Фигура 1-4; Таблица 2).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение касается комбинации, включающей:

- (а) ингибитор BCL-2, являющийся "Соединением А", и
- 25 (б) гипометилирующий агент, выбранный из децитабина, азацитидина
и гуадецитабина,

для одновременного, последовательного или отдельного применения.

В предпочтительном варианте осуществления гипометилирующим агентом является азацитидин.

В еще одном варианте осуществления Соединение А вводят парентерально.

5 В частности, такое введение осуществляют путем внутривенной инфузии с целью достижения большего воздействия и снижения изменчивости в воздействии между пациентами по сравнению с пероральным введением.

10 В конкретном варианте осуществления Соединение А вводят раз в неделю. Такой режим введения может быть оптимальным с точки зрения профиля эффективности-переносимости, исходя из того, что эффективность Соединения А обусловлена показателем C_{max} , что подтверждается доклиническими наблюдениями. Предпочтительно азацитидин вводят в соответствии с графиком 5-2-2 в течение 28-дневного цикла следующим образом:

15 - 5 дней подряд (Д1 - Д5) с последующим 2-дневным перерывом (Д6 - Д7), а затем в течение 2 дней (Д8 - Д9),

- с последующим периодом отдыха в течение 19 дней.

20 Такой режим введения азацитидина 5-2-2 (вместо режима 7-0, рекомендуемого в инструкции) обеспечивает возможность важного частичного наложения воздействия двух лекарственных средств, поскольку совместное введение Соединения А и азацитидина осуществляют в Д1 и Д8 каждого цикла. Ожидается, что это совместное воздействие должно повысить активность комбинированной терапии, поскольку между двумя агентами наблюдается доклинический синергизм.

25 В еще одном варианте осуществления Соединение А вводят в 1-й день (Д1), 3-й день (Д3), 5-й день (Д5) и 8-й день (Д8) в первые две недели цикла, причем отдельные дозы, вводимые в Д1, Д3, Д5 и Д8, являются идентичными. В еще одном варианте осуществления Соединение А вводят в 1-й день (Д1), 2-й день (Д2), 3-й день (Д3), 4-й день (Д4), 5-й день (Д5), 8-й день (Д8) и 9-й день (Д9) в первые две недели цикла, причем отдельные дозы, вводимые в Д1, Д2, Д3, Д4, 30 Д5, Д8 и Д9, являются идентичными. Предпочтительно азацитидин вводят в соответствии с графиком 5-2-2 в течение 28-дневного цикла, как было подробно описано выше. Эти графики введения направлены на достижение максимального потенциала синергетической противоопухолевой активности между

азациитидином и Соединением А путем увеличения частичного наложения воздействия во всех циклах в течение первой недели.

Кроме того, другое соотношение между максимальной и минимальной концентрацией и более длительное время не поддающейся обнаружению концентрации Соединения А по сравнению с ежедневным введением доз лекарств, таких как венетоклак, означает, что можно рассчитывать на улучшение эффекта, в частности, для костного мозга, который требует времени для восстановления и является ограничивающим фактором для устойчивого дозирования венетоклакса. Если цитопения (включая нейтропению) улучшается по сравнению с венетоклаксом, возможно, показания с особенной чувствительностью к инфекционным осложнениям, такие как ОМЛ и множественная миелома, легче поддаются лечению у пациентов, получающих лечение Соединением А и азациитидином.

В еще одном варианте осуществления изобретение обеспечивает описываемую авторами комбинацию для применения в лечении рака, более конкретно – в лечении гематологических злокачественных опухолей. Особое предпочтение отдают лечению ОМЛ, миелодиспластических синдромов, лимфомы и множественной миеломы. Более конкретно, лечение ОМЛ является нацеленным.

20 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

Фигура 1 поясняет типичные комбинированные матрицы эффекта ингибирования роста клеток и синергизма для ингибирования роста клеток (слева) и ингибирования избытка Леве (справа), обеспечиваемых Соединением А (ингибитором BCL-2) в комбинации с азациитидином в линии клеток ОМЛ OCI-AML3 в двух независимых экспериментах. Значения в диапазоне матрицы дозы от 0 (отсутствие ингибирования) до 100 (полное ингибирование). Значения в матрице избытка Леве представляют степень ингибирования роста сверх теоретической аддитивности, рассчитанной на основе активности одного агента Соединения А и азациитидина в испытываемых концентрациях.

Фигура 2 поясняет типичные комбинированные матрицы эффекта ингибирования роста клеток и синергизма для ингибирования роста клеток (слева) и ингибирования избытка Леве (справа), обеспечиваемых Соединением А (ингибитором BCL-2) в комбинации с азациитидином в линии клеток ОМЛ HL-60 в двух независимых экспериментах.

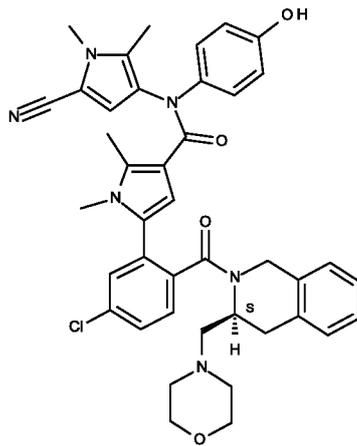
Фигура 3 поясняет типичные комбинированные матрицы эффекта ингибирования роста клеток и синергизма для ингибирования роста клеток (слева) и ингибирования избытка Леве (справа), обеспечиваемых Соединением А (ингибитором BCL-2) в комбинации с азацитидином в линии клеток ОМЛ MV4;11 в двух независимых экспериментах.

Фигура 4 поясняет типичные комбинированные матрицы эффекта ингибирования роста клеток и синергизма для ингибирования роста клеток (слева) и ингибирования избытка Леве (справа), обеспечиваемых Соединением А (ингибитором BCL-2) в комбинации с азацитидином в линии клеток ОМЛ EOL-1 в двух независимых экспериментах.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Таким образом, изобретение в Варианте осуществления E1 обеспечивает комбинацию, включающую:

(а) Ингибитор BCL-2, представляющий собой ("Соединение А"):



и

(б) гипометилирующий агент, выбранный из децитабина, азацитидина и гуадецитабина,

для одновременного, последовательного или отдельного применения.

E2. Комбинация в соответствии с E1, причем гипометилирующим агентом является азацитидин.

E3. Комбинация в соответствии с E1 или E2, причем Соединение А предусмотрено в форме гидросульфатной соли.

E4. Комбинация в соответствии с одним из вариантов с E1 по E3 для применения в лечении рака.

Е5. Комбинация для применения в соответствии с вариантом Е4, причем рак является гематологической злокачественной опухолью.

Е6. Комбинация для применения в соответствии с вариантом Е5, причем гематологическая злокачественная опухоль является острым
5 миелоидным лейкозом (ОМЛ).

Е7. Комбинация для применения в соответствии с вариантом Е5, причем гематологическая злокачественная опухоль является миелодиспластическими синдромами.

Е8. Комбинация для применения в соответствии с вариантом Е5,
10 причем гематологическая злокачественная опухоль является лимфомой.

Е9. Комбинация для применения в соответствии с вариантом Е5, причем гематологическая злокачественная опухоль является хроническим лимфоцитарным лейкозом.

Е10. Комбинация для применения в соответствии с вариантом Е5,
15 причем гематологическая злокачественная опухоль является множественной миеломой.

Е11. Комбинация для применения в соответствии с одним из вариантов с Е4 по Е10, причем Соединение А и гипометилирующий агент обеспечиваются в количествах, которые вместе являются терапевтически эффективными для
20 лечения рака.

Е12. Комбинация для применения в соответствии с одним из вариантов с Е4 по Е10, причем Соединение А и гипометилирующий агент обеспечиваются в количествах, которые являются синергетически эффективными для лечения рака.

Е13. Комбинация для применения в соответствии с вариантом Е12, причем Соединение А и гипометилирующий агент обеспечиваются в синергетически эффективных количествах, обеспечивающих возможность снижения дозы, требуемой для каждого соединения в лечении рака, при этом обеспечивая эффективное лечение рака с возможностью снижения побочных
30 эффектов.

Е14. Комбинация в соответствии с одним из вариантов с Е4 по Е13, причем Соединение А вводят парентерально, более конкретно внутривенно.

Е15. Комбинация в соответствии с Е14, причем доза Соединения А на каждое введение составляет от 25 мг до 500 мг. В еще одном варианте

осуществления доза Соединения А на каждое введение составляет от 25 до 1000 мг или от 25 до 1500 мг.

Е16. Комбинация в соответствии с Е15, причем Соединение А вводят раз в неделю.

5 Е17. Комбинация в соответствии с Е16, причем Соединение А и азациитидин вводят в течение 28-дневного цикла следующим образом:

(I) Соединение А вводят в 1-й день (Д1), 8-й день (Д8), 15-й день (Д15) и 22-й день (Д22), и

(II) азациитидин вводят в соответствии с графиком 5-2-2:

10 - 5 дней подряд (Д1 - Д5) с последующим 2-дневным перерывом (Д6 - Д7), а затем в течение 2 дней (Д8 - Д9),

- с последующим периодом отдыха в течение 19 дней.

Е18. Комбинация в соответствии с Е14, причем Соединение А и азациитидин вводят в течение 28-дневного цикла следующим образом:

15 (I) Соединение А вводят в 1-й день (Д1), 3-й день (Д3), 5-й день (Д5) и 8-й день (Д8) в первые две недели цикла, причем отдельные дозы, вводимые в Д1, Д3, Д5 и Д8, являются идентичными;

(II) азациитидин вводят в соответствии с графиком 5-2-2:

20 - 5 дней подряд (Д1 - Д5) с последующим 2-дневным перерывом (Д6 - Д7), а затем в течение 2 дней (Д8 - Д9),

- с последующим периодом отдыха в течение 19 дней.

Е19. Комбинация в соответствии с Е14, причем Соединение А и азациитидин вводят в течение 28-дневного цикла следующим образом:

25 (I) Соединение А вводят в 1-й день (Д1), 2-й день (Д2), 3-й день (Д3), 4-й день (Д4), 5-й день (Д5), 8-й день (Д8) и 9-й день (Д9) в первые две недели цикла, причем отдельные дозы, вводимые в Д1, Д2, Д3, Д4, Д5, Д8 и Д9, являются идентичными;

(II) азациитидин вводят в соответствии с графиком 5-2-2:

30 - 5 дней подряд (Д1 - Д5) с последующим 2-дневным перерывом (Д6 - Д7), а затем в течение 2 дней (Д8 - Д9),

- с последующим периодом отдыха в течение 19 дней.

Е20. Комбинация в соответствии с одним из вариантов с Е1 по Е3, которая также включает один или несколько эксципиентов.

E21. Применение комбинации в соответствии с одним из вариантов с E1 по E3 в производстве медикамента для лечения рака.

E22. Применение в соответствии с вариантом E21, причем рак является гематологической злокачественной опухолью.

5 E23. Применение в соответствии с вариантом E22, причем гематологическая злокачественная опухоль является острым миелоидным лейкозом (ОМЛ).

10 E24. Применение в соответствии с вариантом E22, причем гематологическая злокачественная опухоль является миелодиспластическими синдромами.

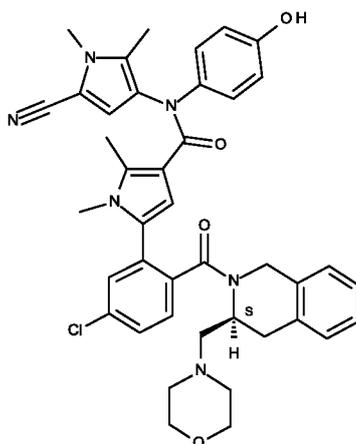
E25. Применение в соответствии с вариантом E22, причем гематологическая злокачественная опухоль является лимфомой.

15 E26. Применение в соответствии с вариантом E22, причем гематологическая злокачественная опухоль является хроническим лимфоцитарным лейкозом.

E27. Применение в соответствии с вариантом E22, причем гематологическая злокачественная опухоль является множественной миеломой.

E28. Медикамент, содержащий, по отдельности или вместе,

20 (а) ингибитор BCL-2, представляющий собой 5-(5-хлоро-2-[[[(3*S*)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил]карбонил}фенил)-*N*-(5-циано-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-ил)-*N*-(4-гидроксифенил)-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид (“Соединение А”):



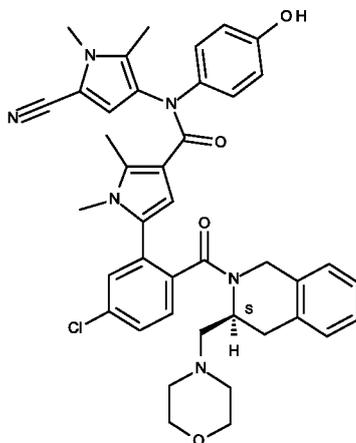
и

25 (б) гипометилирующий агент, предпочтительно азациитидин,

для одновременного, последовательного или отдельного введения, причем Соединение А и гипометилирующий агент обеспечиваются в эффективных количествах для лечения рака.

Е29. Способ лечения рака, включающий введение совместно
5 терапевтически эффективного количества:

(а) ингибитора BCL-2, представляющего собой 5-(5-хлоро-2-{{(3*S*)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил}карбонил}фенил)-*N*-(5-циано-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-ил)-*N*-(4-гидроксифенил)-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид (“Соединение А”):

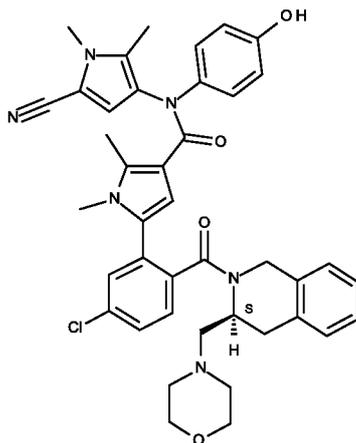


10

и

(б) гипометилирующего агента
субъекту, который в этом нуждается.

Е30. Способ сенсibilизации пациента, который является (I) не
15 поддающимся по меньшей мере одному химиотерапевтическому лечению, или (II) находящимся в стадии рецидива после лечения с применением химиотерапии, или и (I), и (II), причем способ включает введение совместно терапевтически эффективного количества 5-(5-хлоро-2-{{(3*S*)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил}карбонил}фенил)-*N*-(5-циано-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-ил)-*N*-(4-гидроксифенил)-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамид (“Соединения А”):
20



в комбинации с гипометилирующим агентом вышеупомянутому пациенту.

Е31. Способ в соответствии с вариантом Е29 или Е30, причем гипометилирующим агентом является азацитидин.

5 Е32. Способ в соответствии с вариантом Е31, причем Соединение А и азацитидин вводят в течение 28-дневного цикла следующим образом:

(I) Соединение А вводят в 1-й день (Д1), 8-й день (Д8), 15-й день (Д15) и 22-й день (Д22), и

(II) азацитидин вводят в соответствии с графиком 5-2-2:

10 - 5 дней подряд (Д1 - Д5) с последующим 2-дневным перерывом (Д6 - Д7), а затем в течение 2 дней (Д8 - Д9),

- с последующим периодом отдыха в течение 19 дней.

Е33. Способ в соответствии с вариантом Е31, причем Соединение А и азацитидин вводят в течение 28-дневного цикла следующим образом:

15 (I) Соединение А вводят в 1-й день (Д1), 3-й день (Д3), 5-й день (Д5) и 8-й день (Д8) в первые две недели цикла, причем отдельные дозы, вводимые в Д1, Д3, Д5 и Д8, являются идентичными;

(II) азацитидин вводят в соответствии с графиком 5-2-2:

20 - 5 дней подряд (Д1 - Д5) с последующим 2-дневным перерывом (Д6 - Д7), а затем в течение 2 дней (Д8 - Д9),

- с последующим периодом отдыха в течение 19 дней.

Е34. Способ в соответствии с вариантом Е31, причем Соединение А и азацитидин вводят в течение 28-дневного цикла следующим образом:

25 (I) Соединение А вводят в 1-й день (Д1), 2-й день (Д2), 3-й день (Д3), 4-й день (Д4), 5-й день (Д5), 8-й день (Д8) и 9-й день (Д9) в первые две недели

цикла, причем отдельные дозы, вводимые в Д1, Д2, Д3, Д4, Д5, Д8 и Д9, являются идентичными;

(II) азацитидин вводят в соответствии с графиком 5-2-2:

- 5 дней подряд (Д1 - Д5) с последующим 2-дневным перерывом (Д6 - Д7), а затем в течение 2 дней (Д8 - Д9),
- с последующим периодом отдыха в течение 19 дней.

"Соединение А" означает 5-(5-хлоро-2-{{[(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}} фенил)-N-(5-циано-1,2-диметил-1H-пиррол-3-ил)-N-(4-гидроксифенил)-1,2-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамид.

10 "Соединение А" в контексте данного описания необязательно включает его фармацевтически приемлемые соли.

"Соединение А, H₂SO₄" означает, что 5-(5-хлоро-2-{{[(3S)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]карбонил}} фенил)-N-(5-циано-1,2-диметил-1H-пиррол-3-ил)-N-(4-гидроксифенил)-1,2-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамид предусмотрен в форме гидросульфатной соли.

Термины "свободная молекула" и "свободное основание" в данном описании употребляются взаимозаменяемо и касаются Соединения А, если оно не пребывает в форме соли.

20 Термин "комбинация" относится к комбинации фиксированной дозы в одной единичной дозированной форме (например, в форме капсулы, таблетки или саше), комбинации нефиксированной дозы или комплекта частей для комбинированного введения, в котором Соединение А и один или несколько партнеров по комбинации (например, другое лекарство, как поясняется ниже, также указываемое как "терапевтическое средство" или "совместно действующее средство") вводят независимо одновременно или по отдельности в пределах интервалов времени, в особенности если интервалы времени обеспечивают проявление партнерами по комбинации совместного, например, синергетического эффекта.

30 Термины "совместное введение" или "комбинированное введение" или другие подобные употребляемые авторами термины охватывают введение выбранного партнера по комбинации одному субъекту, который в этом нуждается (например, пациенту), и предполагают включение режимов лечения, при которых агенты не обязательно вводят одинаковым путем введения или одновременно.

Термин "комбинация фиксированной дозы" означает, что активные ингредиенты, например, и Соединение А, и один или несколько партнеров по комбинации, вводят пациенту одновременно в форме одной единицы или дозы.

5 Термин "комбинация нефиксированной дозы" означает, что активные ингредиенты, например, и Соединение А, и один или несколько партнеров по комбинации, вводят пациенту как отдельные единицы либо одновременно, либо последовательно, без конкретных ограничений по времени, причем такое введение обеспечивает терапевтически эффективный уровень двух соединений в организме пациента. Последнее также касается коктейль-терапии, например, 10 введения трех или более активных ингредиентов.

Термин "рак" означает класс заболевания, при котором группа клеток демонстрирует неконтролируемый рост.

Среди предусмотренных способов лечения рака можно упомянуть, помимо прочих, лечение гематологических злокачественных опухолей и солидных 15 опухолей. К гематологическим злокачественным опухолям относятся миелома, в частности, множественная миелома, лимфома, в частности, неходжкинская лимфома (НХЛ), в особенности диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL), и лейкоз, в частности, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ), В-клеточный 20 острый лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и миелодиспластические синдромы. К солидным опухолям относятся карцинома, саркома или бластома, более конкретно – рак мочевого пузыря, мозга, молочной железы, матки, пищевода и печени, рак ободочной и прямой кишки, рак почки, меланома, рак яичника, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы 25 и рак легкого, в частности, немелкоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого.

" C_{max} " означает максимальную (или пиковую) концентрацию в сыворотке, которой лекарство достигает в определенном отделе или испытываемом участке организма после введения лекарства и до введения второй дозы.

30 Термин "совместно терапевтически эффективные" означает возможность введения терапевтических средств по отдельности (с разнесением по времени, в частности, с соблюдением последовательности) с такими интервалами времени, чтобы они демонстрировали (предпочтительно синергетическое) взаимодействие (совместный терапевтический эффект) у теплокровного животного, в частности,

человека, подвергаемого лечению. Действительно ли это так, определяют, помимо прочего, путем отслеживания уровня в крови, который показывает, что оба соединения присутствуют в крови человека, подвергаемого лечению, по меньшей мере в течение определенных интервалов времени.

5 Термины "синергетически эффективные" или "синергизм" означают, что терапевтический эффект, наблюдаемый после введения двух или более агентов, превосходит сумму терапевтических эффектов, наблюдаемых после введения каждого отдельного агента.

10 В контексте данного описания термины "лечить" или "лечение" по отношению к любому заболеванию или нарушению в одном варианте осуществления означает ослабление заболевания или нарушения, т. е., замедление, прекращение или уменьшение развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления "лечить" или "лечение" означает облегчение или ослабление по
15 меньшей мере одного физического параметра, включая те, которые могут быть неразличимы для пациента. В еще одном варианте осуществления "лечить" или "лечение" означает модулирование заболевания или нарушения либо физически (например, стабилизацию различного симптома), либо физиологически (например, стабилизацию физического параметра), либо и тем, и иным
20 способом.

В контексте данного описания субъект "нуждается" в лечении, если такое лечение будет благоприятным для такого субъекта с биологической, медицинской точки зрения или с точки зрения качества жизни.

25 В другом аспекте обеспечивается способ сенсibilизации человека, который является (I) не поддающимся по меньшей мере одному химиотерапевтическому лечению или (II) находящимся в стадии рецидива после лечения с применением химиотерапии, или и (I), и (II), причем способ включает введение пациенту ингибитора BCL-2, который представляет собой Соединение А, в комбинации с гипометилирующим агентом, как описано авторами.
30 Сенсibilизированным пациентом является пациент, отвечающий на лечение, включающее введение Соединения А в комбинации с гипометилирующим агентом, как описано авторами, или тот, у которого не развилась резистентность к такому лечению.

Термин "медикамент" означает фармацевтическую композицию или комбинацию нескольких фармацевтических композиций, которая содержит один или несколько активных ингредиентов в присутствии одного или нескольких эксципиентов.

5 "ОМЛ" означает острый миелоидный лейкоз.

Термины "стандартное лекарственное средство" или "стандартная химиотерапия" включают идарубицин, даунорубицин, митоксантрон, цитарабин, децитабин, гуадецитабин или азацитидин. В частности, термины "стандартное лекарственное средство" или "стандартная химиотерапия" означают азацитидин.

10 В фармацевтических композициях в соответствии с изобретением пропорция активных ингредиентов по массе (процент массы активных ингредиентов от общей массы композиции) составляет от 5 до 50 %.

Среди фармацевтических композиций в соответствии с изобретением особое предпочтение отдают применению тех, которые являются подходящими для введения пероральным, парентеральным, в частности, внутривенным, под-
15 или чрескожным, назальным, ректальным, перлингвальным, глазным или респираторным путем, в особенности таблеток, драже, подъязычных таблеток, твердых желатиновых капсул, глоссет, капсул, пастилок, инъекционных препаратов, аэрозолей, глазных или носовых капель, суппозиторий, кремов,
20 мазей, кожных гелей и т. п.

Фармацевтические композиции в соответствии с изобретением включают один или несколько эксципиентов или носителей, выбранных из разбавителей, лубрикантов, связующих веществ, дезинтеграторов, стабилизаторов, консервантов, абсорбентов, красителей, подсластителей, ароматизаторов и т. п.

25 В качестве неограниченных примеров могут быть упомянуты:

♦ *разбавители*: лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза, глицерин,

♦ *лубриканты*: кремнезем, тальк, стеариновая кислота и ее соли с магнием и кальцием, полиэтиленгликоль,

30 ♦ *связующие вещества*: алюмосиликат магния, крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза и поливинилпирролидон,

♦ *дезинтеграторы*: агар, альгиновая кислота и ее соль с натрием, шипучие смеси.

Соединения комбинации вводят одновременно или последовательно. Путем введения предпочтительно является внутривенная инфузия, и соответствующие фармацевтические композиции обеспечивают возможность немедленного или отсроченного высвобождения активных ингредиентов. Кроме того, обеспечивается возможность введения соединений комбинации в форме двух отдельных фармацевтических композиций, каждая из которых содержит один из активных ингредиентов или в форме единой фармацевтической композиции, в которой активные ингредиенты смешаны между собой.

Применяемый режим дозирования может быть разным в зависимости от пола, возраста и массы тела пациента, пути введения, характера рака и любых связанных способов лечения и диапазонов от 12 мг до 1500 мг ингибитора BCL-2 (Соединения А) в неделю, более предпочтительно от 25 мг до 1000 мг в неделю. Доза гипометилирующего агента, как описано авторами, является такой же, как применяемая при его отдельном введении. В частности, азацитидин вводят путем подкожной (SC) инъекции или внутривенной инфузии в дозе 75 мг/м² площади поверхности тела. Азацитидин вводят в каждом цикле каждый день в течение 5 дней подряд (Д1 - Д5) с последующим 2-дневным перерывом (Д6 - Д7), а затем в течение 2 дней (Д8 - Д9) с последующим периодом отдыха в течение 19 дней.

Фармакологические и клинические данные

ПРИМЕР 1: *In vitro* оценка ингибирования роста, ингибирования жизнеспособности и процент апоптоза после лечения с применением Соединения А с 5-азацитидином в линиях клеток ОМЛ (OCI-AML3, HL-60, MV4;11, EOL-1)

Комбинацию Соединения А с 5-азацитидином испытывали в четырех линиях клеток ОМЛ. Анализ профиля для отдельных агентов выполняли с целью выбора надлежащего диапазона доз для исследования комбинаций.

Жизнеспособность клеток, ингибирование роста (ИР) и % апоптозных клеток (не показано) оценивали путем анализа флуоресцентной визуализации (анализа, в котором клетки окрашивали зондами Hoechst 34580 (Invitrogen, ref#H3570) и NucView NucView (VWR, ref#10403) и считывали с применением платформы визуализации высокого содержания OperaPhenix).

Синергетический эффект анализировали при помощи программы Chalice.

Материал и способ

Линии клеток брали из источника и поддерживали в основной среде, дополненной ЭБС (эмбриональной бычьей сывороткой), как указано в Таблице 1. Кроме того, все среды содержали пенициллин (100 МЕ/мл), стрептомицин (100 мкг/мл) и L-глутамин (2 мМ).

5 Линии клеток культивировали при 37 °С в увлажненной атмосфере, содержащей 5 % CO₂, и расширяли в колбах T-150. Во всех случаях клетки брали путем оттаивания из замороженных запасов, расширяли при помощи ≥ 1 пассажа с применением соответствующих разведений, подсчитывали и оценивали на жизнеспособность, применяя счетчик клеток ViCell. Все линии
10 клеток определяли на месте как не загрязненные микоплазмой. Исходные растворы соединений приготавливали в концентрации 5 мМ в ДМСО и хранили при -20 °С.

С целью анализа активности соединений как отдельных агентов клетки ОМЛ высевали в соответствующем состоянии в 384-луночные планшеты в 80
15 мкл культуральной среды. Время инкубации (клетки + испытуемое лекарство и окрашивание Hoechst/NucView) составляло 96 ч. Затем клетки обрабатывали во временной точке 72 ч только основой (ДМСО) или 9-ю разными дозами Соединения А в комбинации с 9-ю дозами азациитидина. Конечная концентрация ДМСО составляла 0,2 % в конечном объеме 100 мкл. Один планшет
20 необработанных клеток ОМЛ окрашивали 200 нг/мл Hoechst и 10 мкМ NucView в течение 3 часов с целью получения базового уровня количества жизнеспособных клеток и апоптоза. Этот планшет, содержащий клетки, приобретали с системой визуализации Opera Phenix с объективом 5X и программировали на 37 °С и 5 % CO₂.

25 Клетки, которые обрабатывали в течение 72 ч, окрашивали 200 нг/мл Hoechst и 10 мкМ NucView, а затем инкубировали при 37 °С в течение 3 ч. Планшеты, содержавшие клетки, приобретали с системой визуализации Opera Phenix с объективом 5X и программировали на 37 °С и 5 % CO₂.

Воздействие соединений, в качестве отдельного агента или в комбинации,
30 на жизнеспособность клеток оценивали после 3 дней инкубации при 37 °С / 5 % CO₂ путем количественного определения уровня клеточного АТФ с применением CellTiterGlo при 75 мкл реагента/лунку. Все эксперименты выполняли в двух повторностях. Количество люминесценции определяли на многофункциональном планшет-ридере. Показатели IC₅₀ отдельного агента

вычисляли, применяя стандартный четырехпараметрический подбор кривой. IC_{50} определяют как концентрацию соединения, при которой сигнал СТГ снижается до 50 % от показателя, измеряемого для основы (ДМСО) в качестве контроля (Таблица 2).

5 Потенциальное синергетическое взаимодействие между комбинациями соединения оценивали с использованием матрицы Excess Inhibition 2D согласно модели аддитивности Леве и указывали как показатель синергизма (Lehar et al., *Nature Biotechnology* 2009, 27(7), 659 - 66). Все вычисления выполняли с применением программы Chalice™ Bioinformatics Software, доступно через веб-сайт Horizon.

10 Время удвоения, указанное в Таблице 1, является средним значением времени удвоения, полученного в разных пассажах (в колбах T-150), выполняемых от оттаивания клеток до их высевания в 384-луночные планшеты.

Показатель синергизма

15 $SS \sim 0 \rightarrow$ Аллитивный

$SS \geq 1 \rightarrow$ Слабый синергизм

$SS \geq 2 \rightarrow$ Синергизм

Таблица 1. Линии клеток ОМЛ и условия их культивирования, применяемые в экспериментах.

Линия клеток	Поставщик линии клеток	Указатель поставщика линии клеток	Происх.	Культуральной среды	Время удвоения (часы)
OCI-AML3	DSMZ	ACC 582	Человек	Среда альфа-МЕМ, дополненная 20 % ЭБС	n1=30 n2=31
HL-60	NA	NA	Человек	Среда IMDM, дополненная 20 % ЭБС	n1=35 n2=38
MV4;11	ATCC	CRM-9591	Человек	Среда RPMI, дополненная 20 % ЭБС	n1=31 n2=29
EOL-1	DSMZ	ACC 386 Lot 14	Человек	Среда RPMI, дополненная 10 % ЭБС	n1=42 n2=36

20

Таблица 2. Указаны значения IC_{50} отдельного агента для Соединения А и 5-азациитидина, а также показатели синергизма для Соединения А в комбинации с 5-азациитидином в 4-х линиях клеток ОМЛ. Взаимодействие считали синергетическим, если наблюдали показатели $\geq 2,0$. Также задокументированы значения исходной концентрации соединений и среднее значение максимального ингибирования показателей синергизма.

25

Линии клеток	Соединение А	5-азациитидин	Комбинация
--------------	--------------	---------------	------------

	Исх. конц. [мкМ]	IC ₅₀ [мкМ]	Исх. конц. [мкМ]	IC ₅₀ [мкМ]	Средний показатель синергизма
OCI-AML3	10	5,689	10	7,103	17,3
HL-60	10	3,099	10	>10	19,4
MV4;11	0,1	0,003	10	0,689	32,9
EOL-1	0,1	0,018	10	0,187	12,5

Результаты

Воздействие комбинации Соединения А, ингибитора BCL-2 в соответствии с изобретением, с азацитидином на пролиферацию оценивали в группе из 4
 5 линий клеток ОМЛ. В комбинации с азацитидин, синергетическое ингибирование роста (т. е., показатель синергизма свыше 2 (Lehar et al, 2009)) наблюдали для всех испытываемых линий клеток (Таблица 2). Эти данные указывают, что комбинация Соединения А с азацитидином усиливает антипролиферативный эффект каждого отдельного агента и, таким образом,
 10 может обеспечивать преимущество в лечении пациентов с ОМЛ.

ПРИМЕР 2: Протокол клинического исследования

Многоцентровое открытое исследование фазы I / II, с увеличением дозы (фаза I) и последующим несравнительным расширением (фаза II) для оценки безопасности, фармакокинетики и эффективности Соединения А, ингибитора
 15 Bcl2, в комбинации с азацитидином у взрослых пациентов, ранее не подвергавшихся лечению от острого миелоидного лейкоза и не допущенных к интенсивному лечению.

Первичные цели:

- Фаза 1 / Часть повышения дозы:
- 20 • Для определения профиля безопасности, переносимости и рекомендуемой дозы фазы II (RP2D) Соединения А в комбинации с азацитидином
- Фаза 2 / Для обеих частей расширения:
- Для оценки эффективности Соединения А в комбинации с
 25 азацитидином, измеряемой по показателю полной ремиссии (ПР)

Вторичные цели:

- Фаза 1 / Часть повышения дозы:
- Для определения фармакокинетического (ФК) профиля Соединения А и азацитидина, вводимых в комбинации, и потенциального(ых) метаболита(ов)
 30 (в соответствующих случаях)

- Для оценки эффективности Соединения А в комбинации с азациитидином

- Фаза 2 / Для обеих частей расширения:

- Для оценки эффективности Соединения А в комбинации с азациитидином, измеряемой по суммарной эффективности терапии (СЭТ), показателю ПР к началу цикла 2 (CR2), показателю полной ремиссии с неполным восстановлением состава крови (CRi), длительности ответа (ДО), бессобытийной выживаемости (БСВ), выживаемости без прогрессирования (ВБП), общей выживаемости (ОВ) и времени до первого ответа

- Для оценки качества ответа и длительности ответа путем анализа минимальной остаточной болезни (МОБ) участников с ПР.

- Для определения профиля безопасности и переносимости Соединения А в комбинации с азациитидином

- Для дальнейшей характеристики ФК-профиля Соединения А и азациитидина, вводимых в комбинации, и потенциального(ых) метаболита(ов) (в соответствующих случаях)

Испытуемое лекарство:

Соединение А (испытуемое лекарство) в комбинации с азациитидином. Во время повышения дозы повышают только дозу Соединения А.

Методология распределения доз для Соединения А:

В первой когорте распределение доз начинают с еженедельной дозы 50 мг (с 8-го дня Цикла 1, сокращенно указываемого как Ц1Д8) с 2 повышающими дозами по 25 мг. Участников зачисляют в когорты от 3 до 6 оцениваемых участников.

Группу, получающую дозы Соединения А от 12 мг до 450 мг, исследуют в соответствии с процессом распределения доз по байесовской модели логистической регрессии. Во время исследования испытывают промежуточный уровень доз. В конце сбора когорты подбирали повышающие дозы и полную дозу Соединения А в соответствии с имеющимися результатами безопасности, фармакокинетики и эффективности. В случае необходимости возможно испытание доз свыше 450 мг.

Для этого исследования снижение дозы ниже уровня 12 мг не допускается.

В когортах возможно добавление на любом уровне доз ниже максимально переносимой дозы (МПД) для лучшего понимания безопасности и фармакокинетики.

После определения МПД (если охарактеризована) и RP2D на разных уровнях доз допускается 3 когорты до 6 пациентов в каждой, получающих не выше МПД, с целью определения ФК/ФД (фармакокинетики / фармакодинамики) без оценки дозолIMITИРУЮЩЕЙ токсичности (ДЛТ).

Доза и курс лечения:

Соединение А вводят путем внутривенной (IV) инфузии в течение 30 мин (+/- 5 мин) через центральную или периферийную систему для внутривенного вливания.

- Раствор для инфузий приготавливают с использованием 20 мл флаконов, содержащих 150 мг Соединения А (в форме свободного основания), рецептированного с НР- β -циклодекстрином, как описано ниже.

Длительность инфузии Соединения А подбирают в зависимости от предварительных данных безопасности и фармакокинетики.

На любой стадии исследования азациитидин вводят путем подкожной (SC) или IV инфузии в дозе 75 мг/м² площади поверхности тела.

В дни сопутствующей терапии Соединение А вводят первым, а азациитидин вводят позже, с интервалом от 30 минут до 1 часа (с соблюдением задержки как минимум 30 минут и не превышающей 1 часа между окончанием инфузии Соединения А и началом введения азациитидина).

Режим введения 1: комбинированное лечение во время фазы 1:

Период повышения дозы:

Участнику вводят 2 повышающих инфузии Соединения А в Ц1Д-4 или Ц1Д-3 (3 дня или 4 дня до начала комбинированной терапии) и в Ц1Д1 (в комбинации с первым введением азациитидина). Эту дозу подбирают в конце сбора когорты. Первую повышающую дозу вводят до начала применения комбинации с азациитидином. Вторую повышающую дозу вводят вместе с азациитидином.

Цикл лечения состоит из 28 дней:

- Полную дозу Соединения А вводят в течение 4-недельного цикла (День 1 сокращенно указывается как Д1, Д8, Д15, Д22). В Цикле 1 Ц1Д1 соответствует второй повышающей дозе.

- Азацитидин в каждом цикле вводят ежедневно 5 дней подряд (Д1 - Д5) с последующим 2-дневным перерывом (Д6 - Д7), а затем в течение 2 дней (Д8 - Д9) с последующим периодом отдыха в течение 19 дней.

Режим введения 2: комбинированное лечение во время фазы 1:

5 Период повышения дозы

Участнику вводят одну повышающую инфузию Соединения А в Ц1Д-4 или Ц1Д-3. Эту дозу подбирают в конце сбора когорты. В этом режиме введения 2 Участникам вводят только 1 повышающую дозу.

Каждый цикл лечения состоит из 28 дней:

10 - Неделя 1:

- Полную дозу Соединения А вводят в Д1, Д3 и Д5.
- Азацитидин вводят 5 дней подряд (Д1 - Д5) с последующим 2-дневным перерывом (Д6 - Д7).

- Неделя 2:

15 ○ Полную дозу Соединения А вводят в Д8.

- Азацитидин вводят 2 дня подряд (Д8 - Д9) с последующим периодом отдыха в течение 19 дней.

Три дополнительных дозы Соединения А вводят в Д2, Д4 и Д9 согласно решению, принимаемому в конце сбора когорты, как подробнее описывается ниже.

20

Режим введения 3: Комбинированное лечение во время фазы 1:

Период повышения дозы

Одну повышающую инфузию Соединения А участнику вводят в Ц1Д-4 или Ц1Д-3. Эту дозу подбирают в конце сбора когорты. В этом режиме введения 3 участникам вводят только 1 повышающую дозу.

25

Каждый цикл лечения состоит из 28 дней:

- Неделя 1:

- Полную дозу Соединения А вводят в Д1, Д2, Д3, Д4 и Д5.
- Азацитидин вводят 5 дней подряд (Д1 - Д5) с последующим 2-дневным перерывом (Д6 - Д7).

30

- Неделя 2:

- Полную дозу Соединения А вводят в Д8 и Д9.
- Азацитидин вводят 2 дня подряд (Д8 - Д9) с последующим периодом отдыха в течение 19 дней.

Комбинированное лечение во время фазы II:

Повышающая доза и полная доза представляет собой RP2D, определяемую во время фазы I.

Период повышения дозы

5 Участнику вводят 2 повышающих инфузии Соединения А в D-4 или D-3 и в D1. Первую повышающую дозу вводят до начала применения комбинации с азациитидином. Вторую повышающую дозу вводят вместе с азациитидином.

Цикл лечения состоит из 28 дней:

10 - Полную дозу Соединения А вводят в течение 4-недельного цикла (D1, D8, D15, D22). В Цикле 1 Ц1D1 соответствует второй повышающей дозе.

- Азациитидин в каждом цикле вводят ежедневно 5 дней подряд (D1 - D5) с последующим 2-дневным перерывом (D6 - D7), а затем в течение 2 дней (D8 - D9) с последующим периодом отдыха в течение 19 дней.

15 В альтернативном варианте режим введения, применяемый во время фазы II, определяют во время заключительного сбора когорты фазы I и осуществляют путем внесения изменений в протокол клинического исследования.

Приготовление лиофилизатов Соединения А, солюбилизированного в HP-β-циклодекстрине в 20 мл флаконах:

20 Лиофилизаты приготавливают в 20 мл флаконах, в которых обеспечивается возможность восстановления влагосодержания раствора, предусмотренного для введения парентеральным путем. Их получают путем лиофилизации 20 % раствора Cavitron™ W7HP5, содержащего дозу 20 мг/мл Соединения А (свободного основания).

Процедура

25 В реакторе объемом 5 л взвешивают 1500 г воды. При магнитном перемешивании создают вихрь, а затем выливают в 600 г Cavitron™ W7HP5. Среду перемешивают при окружающей температуре до полного растворения циклодекстрина и добавляют 68,16 г "Соединения А, H₂SO₄" и раствор нагревают не более чем до 60 °С. Суспензию помещают под магнитное
30 перемешивание на несколько часов, а затем среде дают охладиться до температуры ниже 30°С. Измеряют уровень pH полученного таким образом раствора, затем доводят его до pH 3,0 при помощи медленно выливаемого 0,5M раствора NaOH. Объем раствора доводят до 3 л путем добавления воды, одновременно продолжая магнитное перемешивание.

Полученный таким образом раствор пропускают через 0,2 мкм фильтр.

20 мл флаконы наполняют профильтрованным раствором, таким образом, чтобы каждый флакон содержал по меньшей мере 150 мг Соединения А (в форме свободного основания), и образцы подвергают этапу лиофилизации.

5 Полученный в результате лиофилизат предназначен для использования в приготовлении фармацевтической композиции для парентерального введения.

Методология:

Несравнительное, открытое многоцентровое исследование фазы I / II разделено на 2 фазы:

10 - Несравнительное повышение дозы фазы I:

Адаптивную байесовскую модель логистической регрессии (BLRM) в соответствии со способом повышения с контролем передозировки (EWOC), предусмотренным для повышения уровня доз, применяют для выработки рекомендаций по дозировке в зависимости от частоты ДЛТ до конца цикла 1 и
15 оценки МПД (если охарактеризована) / RP2D для Соединения А в комбинации с азациитидином.

После определения RP2D 3 когорты с количеством участников до 6 добавляют при любой дозировке на уровне или ниже МПД (если охарактеризована) для лучшего понимания безопасности, фармакокинетики и
20 фармакодинамики, без оценки ДЛТ.

- Расширение дозы фазы II:

Первое расширение:

Байесовскую 2-стадийную адаптивную модель с одним промежуточным анализом бесполезности, предусмотренную в несравнительном режиме на
25 уровне RP2D, осуществляют после части повышения дозы.

Во время стадии 1 участников регистрируют и подвергают лечению на соответствующем уровне RP2D. В конце стадии 1 выполняют байесовский промежуточный анализ бесполезности среди 10 участников к началу цикла 2 или исследование преждевременно прекращают.

30 В зависимости от результата промежуточного анализа бесполезности в конце стадии 1 набор участников может быть:

- прекращен, если результаты показателя ПР к началу цикла 2 считаются бесполезными;

- продолжен, если результаты показателя ПР к началу цикла 2 не считаются бесполезными. В этом случае на стадии 2 набирают дополнительную когорту из 11 участников, которых подвергают лечению на соответствующем уровне RP2D до предварительно определенного окончания исследования.

5 В конце стадии 2 обеспечивают результаты общего показателя ПР с учетом участников, включенных на стадии 1 и стадии 2 (приблизительно 21 участник), с по меньшей мере 2 циклами или с преждевременным прекращением.

Второе расширение:

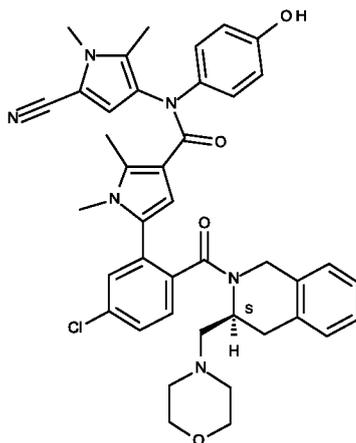
10 В случае ранних признаков сильной активности при повышении и/или первом анализе первого расширения возможно включение приблизительно 21 дополнительного участника для оценки активности комбинации в субпопуляции TP53 в таком же режиме, как в когорте первоначального расширения.

15 Для каждой когорты расширения при наличии убедительного свидетельства активности в конце стадии 2 (на основе оценки 21 участника) и с учетом общей оценки безопасности, фармакокинетических и фармакодинамических данных возможно включение до 40 дополнительных участников для подтверждения результата и повышения точности оценки после консультации с органами здравоохранения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинация, включающая:

(а) ингибитор BCL-2, являющийся 5-(5-хлоро-2-{[(3*S*)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил]карбонил} фенил)-*N*-(5-циано-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-ил)-*N*-(4-гидроксифенил)-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксамидом ('Соединение А'):



и

(б) гипометилирующий агент, выбранный из децитабина, азациитидина и гуадецитабина, для одновременного, последовательного или отдельного применения.

2. Комбинация по п. 1, причем гипометилирующим агентом является азациитидин.

3. Комбинация по п. 1 или 2, причем Соединение А предусмотрено в форме гидросульфатной соли.

4. Комбинация по одному из пунктов с 1 по 3 для применения в лечении рака.

5. Комбинация для применения по п. 4, причем рак является гематологической злокачественной опухолью.

25

6. Комбинация для применения по п. 5, причем гематологическая злокачественная опухоль является острым миелоидным лейкозом (ОМЛ).

7. Комбинация для применения по п. 5, причем гематологическая злокачественная опухоль является миелодиспластическими синдромами.

8. Комбинация для применения по п. 5, причем гематологическая злокачественная опухоль является лимфомой.

9. Комбинация для применения по п. 5, причем гематологическая злокачественная опухоль является хроническим лимфоцитарным лейкозом.

10. Комбинация для применения по п. 5, причем гематологическая злокачественная опухоль является множественной миеломой.

11. Комбинация для применения по одному из пунктов с 4 по 10, причем Соединение А и гипометилирующий агент обеспечиваются в количествах, которые вместе являются терапевтически эффективными для лечения рака.

12. Комбинация для применения по одному из пунктов с 4 по 10, причем Соединение А и гипометилирующий агент обеспечиваются в количествах, которые являются синергетически эффективными для лечения рака.

13. Комбинация для применения по п. 12, причем Соединение А и гипометилирующий агент обеспечиваются в синергетически эффективных количествах, обеспечивающих возможность снижения дозы, требуемой для каждого соединения в лечении рака, при этом обеспечивая эффективное лечение рака с возможностью снижения побочных эффектов.

14. Комбинация для применения по одному из пунктов с 4 по 13, причем Соединение А вводят парентерально, более конкретно внутривенно.

15. Комбинация для применения по п. 14, причем доза Соединения А на каждое введение составляет от 25 до 1000 мг.

5 16. Комбинация для применения по п. 15, причем Соединение А вводят раз в неделю.

17. Комбинация для применения по п. 16, причем Соединение А и азациитидин вводят в течение 28-дневного цикла следующим образом:

10 (I) Соединение А вводят в 1-й день (Д1), 8-й день (Д8), 15-й день (Д15) и 22-й день (Д22), и

(II) азациитидин вводят в соответствии с графиком 5-2-2:

- 5 дней подряд (Д1 - Д5) с последующим 2-дневным перерывом (Д6 - Д7), а затем в течение 2 дней (Д8 - Д9),

- с последующим периодом отдыха в течение 19 дней.

15 18. Комбинация по одному из пунктов с 1 по 3, которая также включает один или несколько эксципиентов.

20 19. Применение комбинации по одному из пунктов с 1 по 3 в производстве медикамента для лечения рака.

20. Применение по п. 19, причем рак является гематологической злокачественной опухолью.

25 21. Применение по п. 20, причем гематологическая злокачественная опухоль является острым миелоидным лейкозом (ОМЛ).

22. Применение по п. 20, причем гематологическая злокачественная опухоль является миелодиспластическими синдромами.

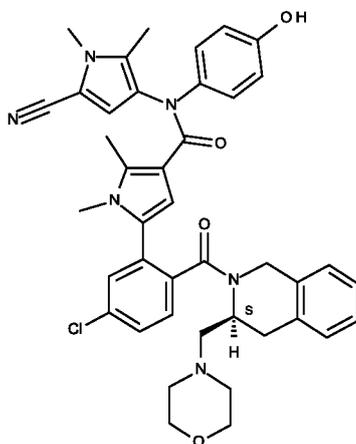
30 23. Применение по п. 20, причем гематологическая злокачественная опухоль является лимфомой.

24. Применение по п. 20, причем гематологическая злокачественная опухоль является хроническим лимфоцитарным лейкозом.

25. Применение по п. 20, причем гематологическая злокачественная опухоль является множественной миеломой.

26. Медикамент, содержащий, по отдельности или вместе,

(а) ингибитор BCL-2, представляющий собой 5-(5-хлоро-2-{[(3*S*)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил]карбонил}фенил)-*N*-(5-циано-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-ил)-*N*-(4-гидроксифенил)-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксаимд (“Соединение А”):

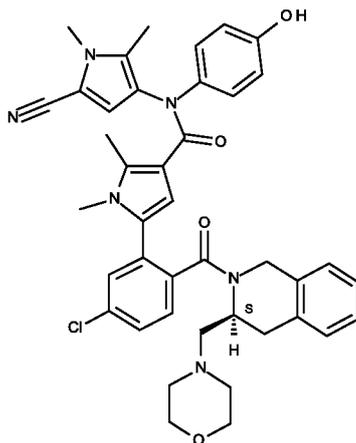


и

(б) гипометилирующий агент, предпочтительно азациитидин, для одновременного, последовательного или отдельного введения, причем Соединение А и гипометилирующий агент обеспечивают в эффективных количествах для лечения рака.

27. Способ лечения рака, включающий введение совместно терапевтически эффективного количества:

(а) ингибитора BCL-2, представляющего собой 5-(5-хлоро-2-{[(3*S*)-3-(морфолин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил]карбонил}фенил)-*N*-(5-циано-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-ил)-*N*-(4-гидроксифенил)-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-карбоксаимд (“Соединение А”):

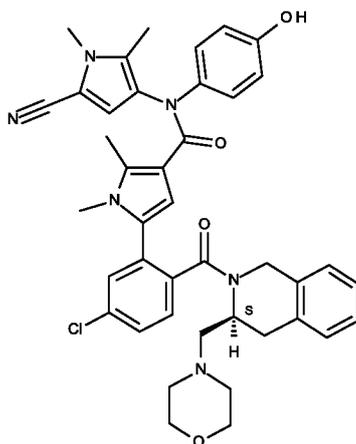


и

(б) гипометилирующего агента
субъекту, который в этом нуждается.

5

28. Способ сенсбилизации пациента, который является (I) не
поддающимся по меньшей мере одному химиотерапевтическому лечению, или
(II) находящимся в стадии рецидива после лечения с применением
химиотерапии, или и (I), и (II), причем способ включает введение совместно
10 терапевтически эффективного количества 5-(5-хлоро-2-{{(3*S*)-3-(морфолин-4-
илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил}карбонил}фенил)-*N*-(5-циано-1,2-
диметил-1*H*-пиррол-3-ил)-*N*-(4-гидроксифенил)-1,2-диметил-1*H*-пиррол-3-
карбоксамида ('Соединения А');



15 в комбинации с гипометилирующим агентом вышеупомянутому пациенту.

29. Способ по пп. 27 или 28, причем гипометилирующим агентом
является азацитидин.

30. Способ по п. 29, причем Соединение А и азациитидин вводят в течение 28-дневного цикла следующим образом:

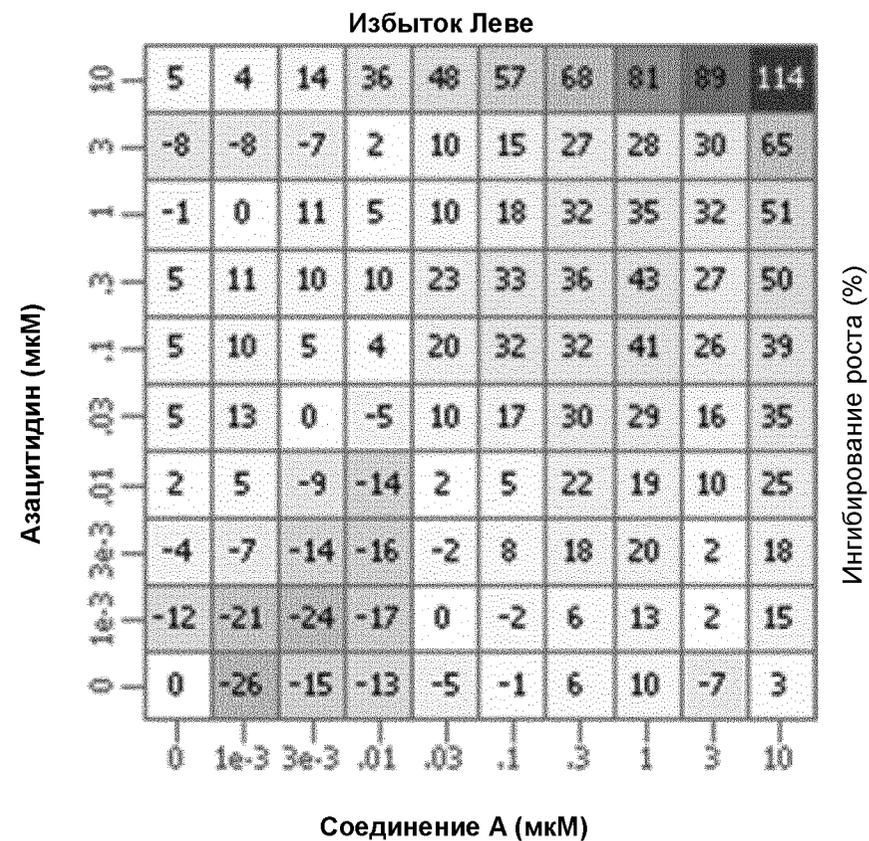
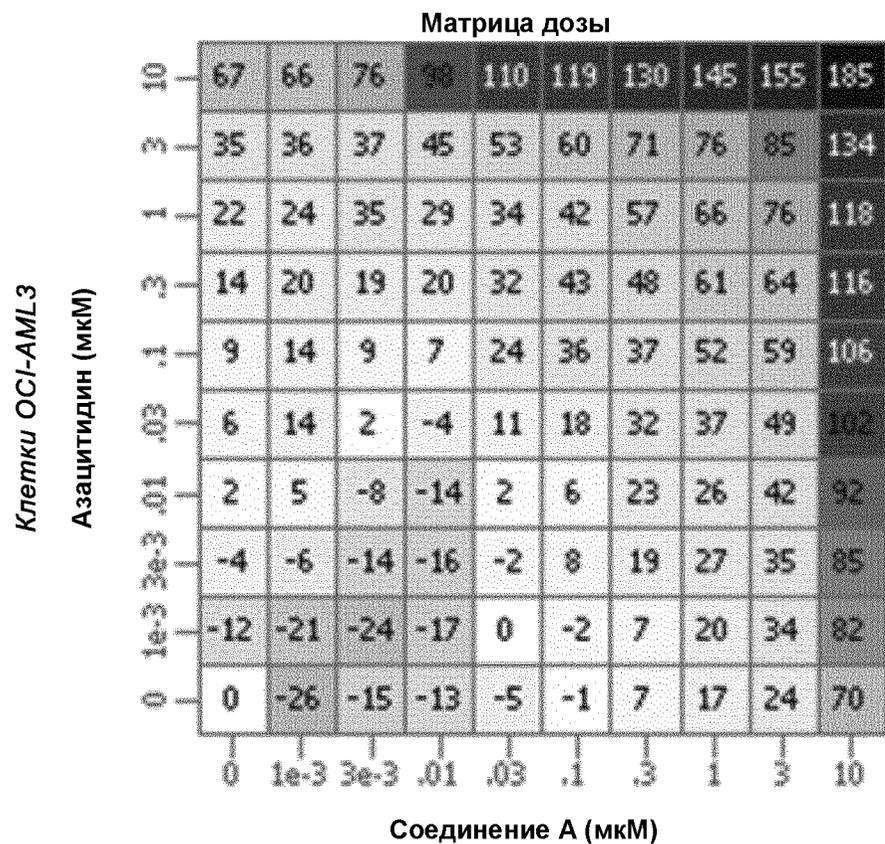
5 (I) Соединение А вводят в 1-й день (Д1), 8-й день (Д8), 15-й день (Д15) и 22-й день (Д22), и,

(II) азациитидин вводят в соответствии с графиком 5-2-2:

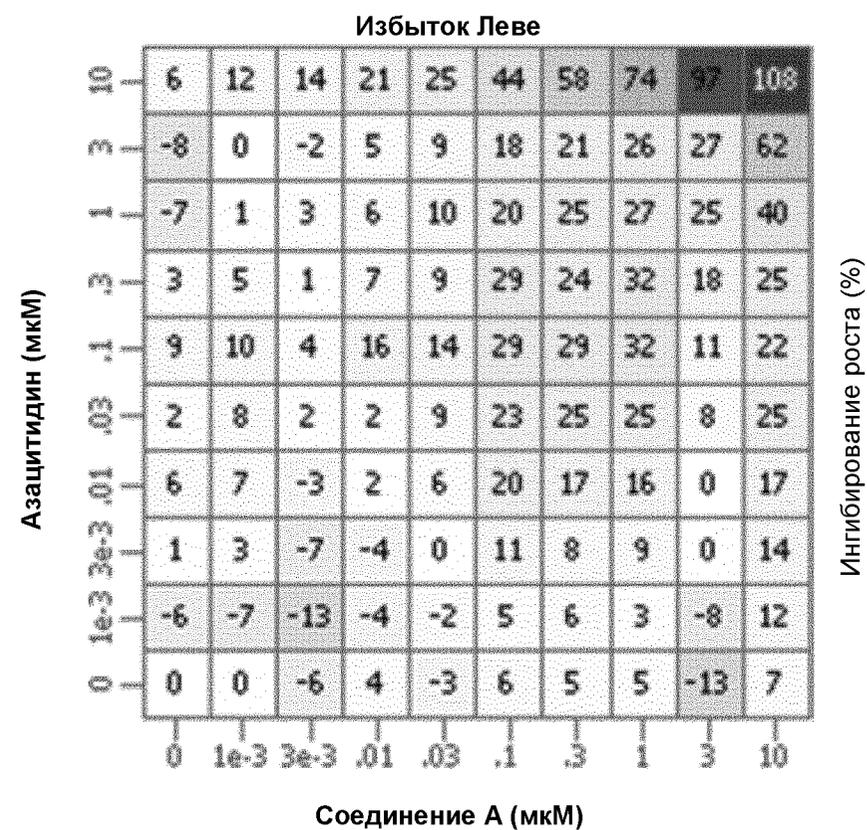
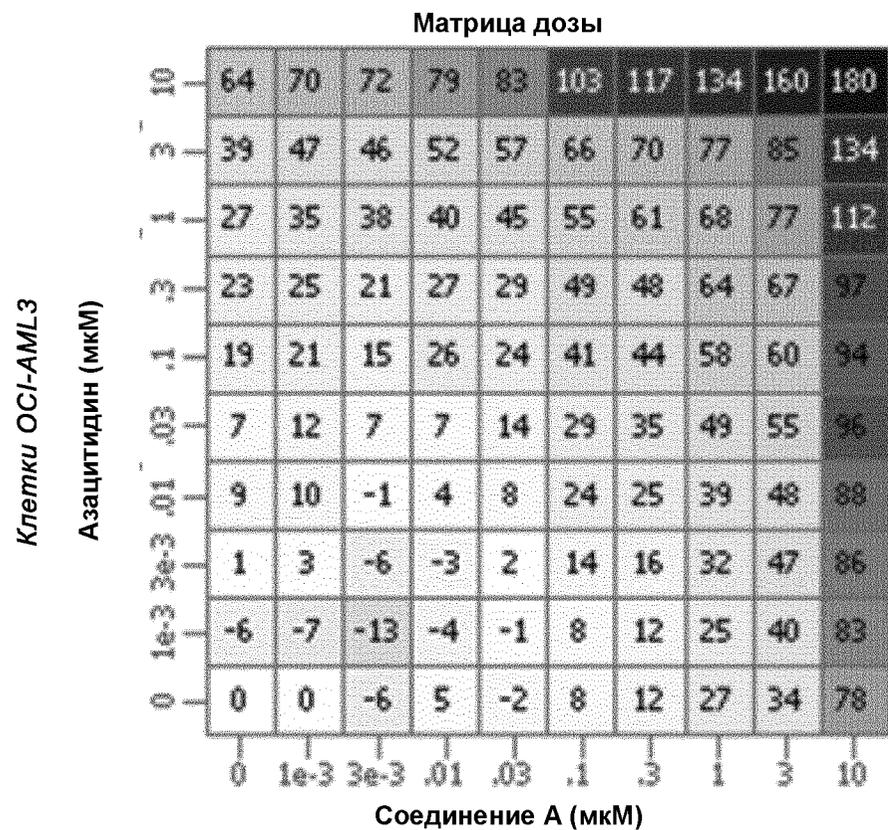
- 5 дней подряд (Д1 - Д5) с последующим 2-дневным перерывом (Д6 - Д7), а затем в течение 2 дней (Д8 - Д9),

- с последующим периодом отдыха в течение 19 дней.

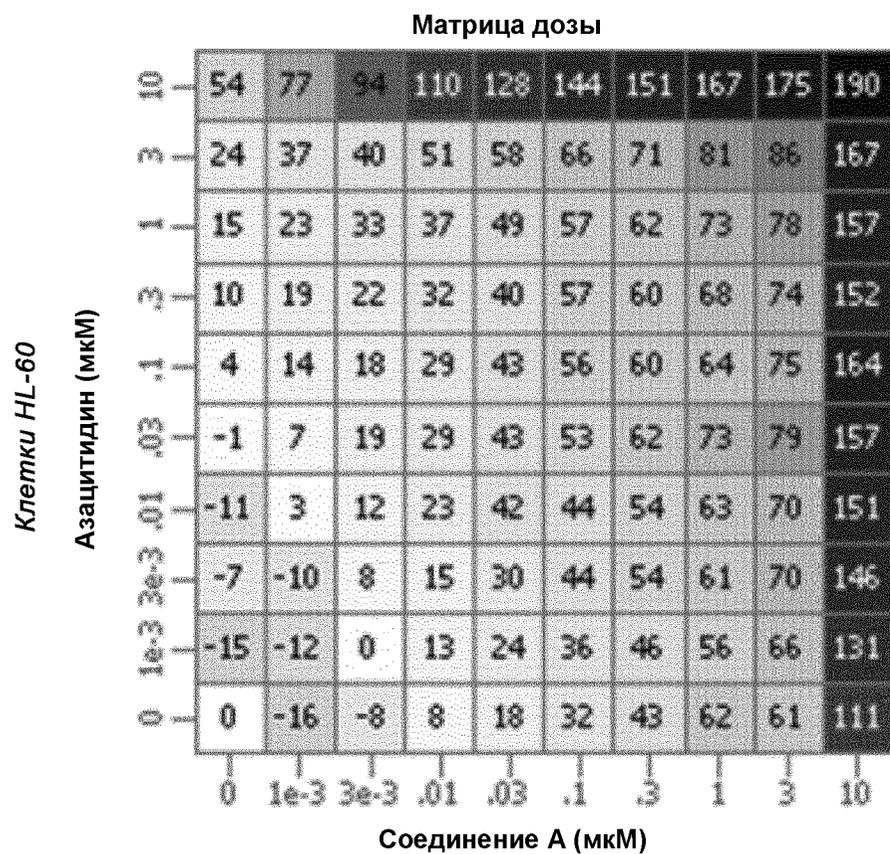
10



ФИГ. 1

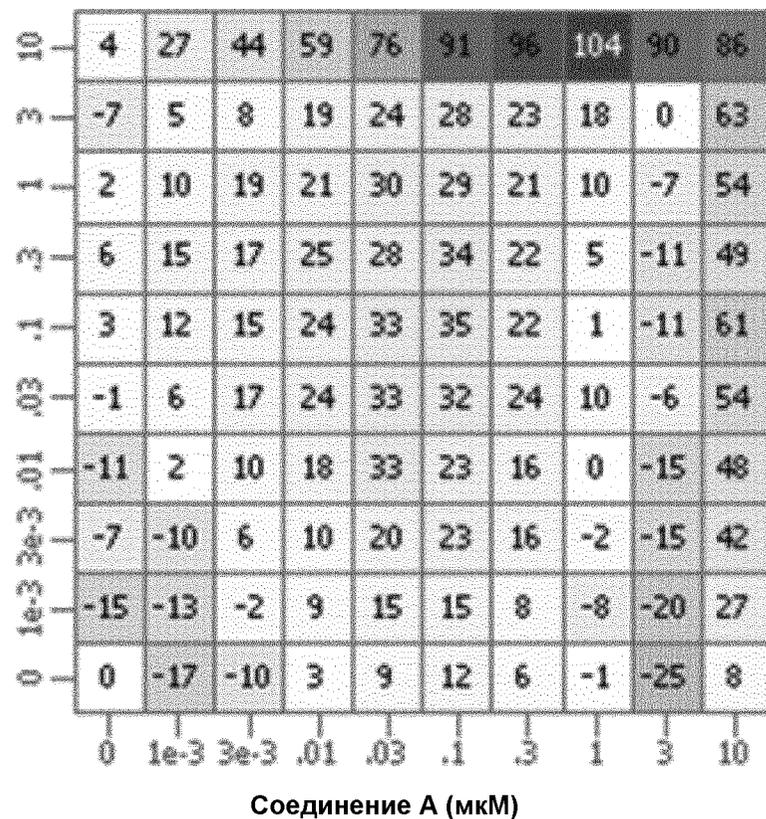


ФИГ. 1 (продолжение)



Ингибирование роста (%)

Азацитидин (мкМ)

Избыток Леве

Ингибирование роста (%)

ФИГ. 2

Матрица дозы

Клетки HL-60

10	55	75	80	91	100	107	117	130	136	170
3	22	34	35	46	52	60	67	75	80	127
1	16	21	29	29	41	48	48	57	60	109
0.3	16	14	18	20	22	26	39	42	52	109
0.1	8	25	14	17	22	28	33	41	51	135
0.03	1	9	20	18	23	30	37	40	53	139
0.01	0	6	13	14	20	28	37	40	61	138
3e-3	-7	12	6	4	7	21	33	39	52	124
1e-3	-9	-1	-6	6	9	21	27	35	48	122
0	0	-5	-4	7	7	26	29	34	45	116
	0	1e-3	3e-3	.01	.03	.1	.3	1	3	10

Соединение А (мкМ)

Ингибирование роста (%)

Избыток Лево

Азацитидин (мкМ)

10	7	27	31	43	52	58	68	77	65	68
3	-12	0	1	12	18	25	29	27	10	25
1	-2	3	11	12	23	28	22	16	-10	7
0.3	10	8	12	13	14	15	20	4	-18	7
0.1	5	23	11	14	18	21	17	3	-19	32
0.03	0	9	19	17	21	24	23	3	-17	37
0.01	-1	6	12	13	18	23	22	3	-9	35
3e-3	-7	12	5	3	5	15	18	2	-18	21
1e-3	-9	-1	-6	5	7	15	12	-2	-22	20
0	0	-5	-4	6	5	20	14	-3	-25	14
	0	1e-3	3e-3	.01	.03	.1	.3	1	3	10

Соединение А (мкМ)

Ингибирование роста (%)

ФИГ. 2 (продолжение)

Матрица дозы

Клетки MV4;11

Азацитидин (мкМ)	10	198	198	196	195	193	196	195	196	197	197
	3	96	109	123	128	145	152	170	190	193	196
	1	81	99	117	123	141	150	170	188	189	195
	0.3	54	64	74	74	88	101	135	175	187	196
	0.1	48	50	69	70	87	93	136	176	190	195
	0.03	33	45	70	59	87	99	123	172	183	188
	0.01	33	28	48	51	80	82	127	163	188	191
	3e-3	2	22	36	34	59	65	104	137	181	194
	1e-3	-5	-1	14	19	41	57	89	135	176	192
	0	0	-21	-8	11	26	57	69	101	150	188
		0	1e-5	3e-5	1e-4	3e-4	1e-3	3e-3	.01	.03	.1
		Соединение А (мкМ)									

Ингибирование роста (%)

Избыток Леве

Азацитидин (мкМ)	10	27	27	25	24	21	25	24	23	21	16
	3	-41	-28	-14	-9	6	13	28	39	28	19
	1	-12	6	23	34	46	48	59	55	32	20
	0.3	6	15	24	23	33	34	45	52	33	22
	0.1	25	27	44	44	55	44	56	55	36	20
	0.03	24	36	59	45	65	57	50	51	30	13
	0.01	29	24	42	42	61	42	54	43	36	17
	3e-3	0	19	33	26	41	25	31	18	28	19
	1e-3	-6	-2	11	11	24	19	16	17	24	17
	0	0	-22	-11	4	9	18	-4	-18	-3	13
		0	1e-5	3e-5	1e-4	3e-4	1e-3	3e-3	.01	.03	.1
		Соединение А (мкМ)									

Ингибирование роста (%)

ФИГ. 3

Матрица дозы

Клетки EOL-1

10	177	177	177	176	178	179	180	181	188	189
3	142	136	139	129	140	145	156	172	182	187
1	129	130	126	130	136	143	146	166	180	187
3	92	92	88	84	90	97	113	148	173	186
1	84	81	68	73	79	85	93	126	161	186
3	40	39	15	14	28	45	61	100	137	173
1	18	3	-9	-19	-5	8	28	82	127	172
3	3	-22	-38	-53	-31	-16	6	71	116	174
1	-9	-12	-26	-28	-30	-21	13	68	114	178
0	0	-27	-35	-21	-14	-18	-9	55	108	178
	0	1e-5	3e-5	1e-4	3e-4	1e-3	3e-3	.01	.03	.1
	Соединение А (мкМ)									

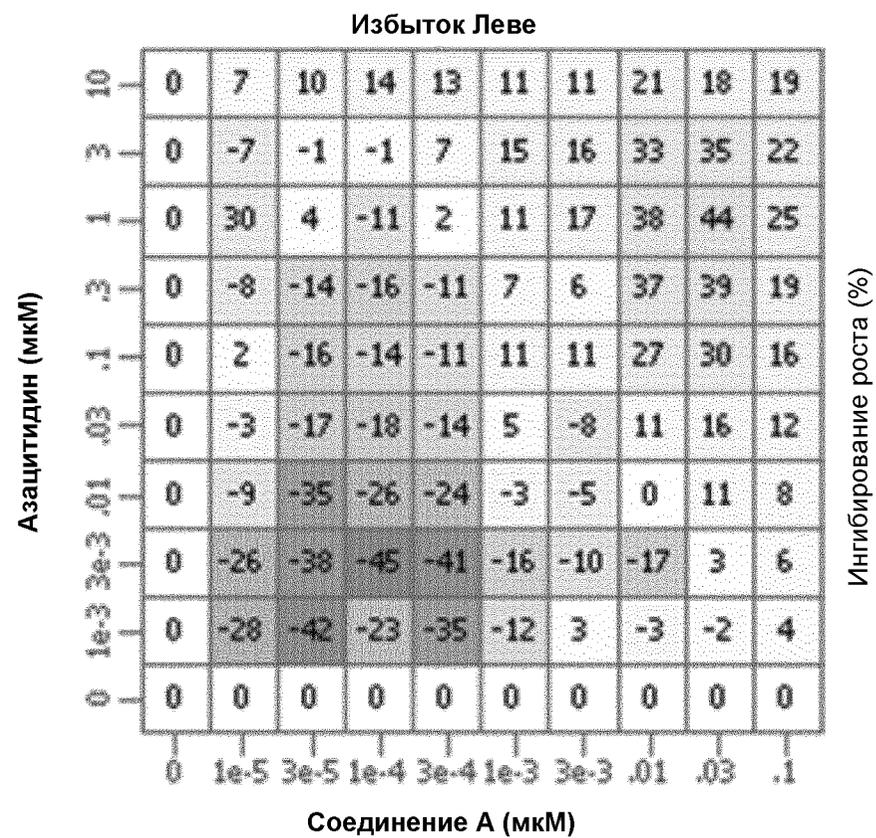
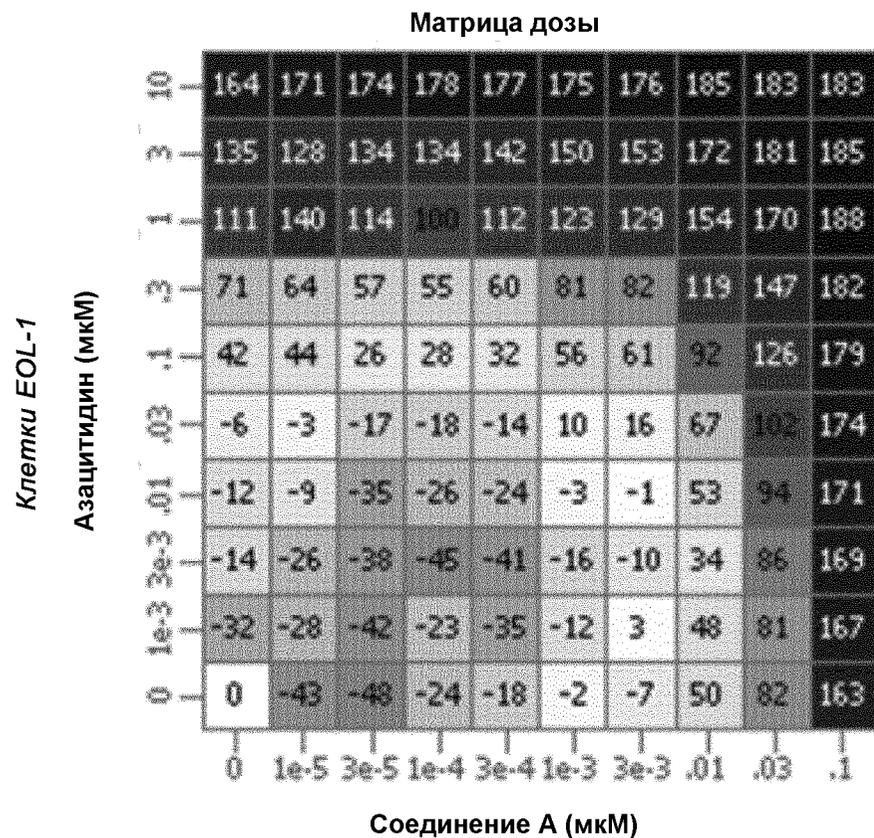
Ингибирование роста (%)

Избыток Леве

10	0	0	0	-1	1	2	3	4	11	12
3	0	-7	-4	-14	-3	2	11	24	24	9
1	0	1	-3	0	7	14	16	34	40	10
3	0	-1	-4	-9	-3	4	18	43	44	9
1	0	-3	-17	-11	-5	0	8	37	44	8
3	0	-1	-26	-28	-14	0	7	23	26	-5
1	0	-16	-28	-37	-25	-14	-2	18	19	-6
3	0	-25	-41	-57	-35	-23	-9	13	8	-4
1	0	-12	-26	-28	-30	-21	6	13	6	1
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	1e-5	3e-5	1e-4	3e-4	1e-3	3e-3	.01	.03	.1
	Соединение А (мкМ)									

Ингибирование роста (%)

ФИГ. 4



ФИГ. 4 (продолжение)