

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391765** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.10.04

(22) Дата подачи заявки
2021.12.15

(51) Int. Cl. *A61K 31/15* (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/51 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(54) **ДОЗИРОВАНИЕ ФЕДРАТИНИБА**

(31) **63/126,289**

(32) **2020.12.16**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/063563**

(87) **WO 2022/132933 2022.06.23**

(71) Заявитель:
ИМПАКТ БИОМЕДИСИНС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Кришна Гопал, Огасавара Кен (US)

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

(57) В настоящем изобретении предлагаются способы лечения миелопролиферативных заболеваний у пациентов, одновременно получающих двойной ингибитор СУР2С19 и СУР3А4.

A1

202391765

202391765

A1

ДОЗИРОВАНИЕ ФЕДРАТИНИБА

Перекрестная ссылка на родственные заявки

[0001] Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета по предварительной заявке на патент США № 63/126289, поданной 16 декабря 2020 г., содержание которой в полном объеме включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

[0002] В настоящем изобретении предлагаются способы лечения миелопролиферативных заболеваний у пациентов, одновременно получающих двойной ингибитор СYP2C19 и СYP3A4. Также предлагаются способы повышения безопасности и/или переносимости соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата у пациентов, одновременно получающих двойной ингибитор СYP2C19 и СYP3A4.

Предпосылки создания изобретения

[0003] Миелофиброз («MF») представляет собой редкое заболевание, поражающее в основном людей пожилого возраста. MF представляет собой BCR-ABL1-негативное миелопролиферативное новообразование («MPN»), которое появляется de novo (первичное) или которому может предшествовать истинная полицитемия («PV») или эссенциальная тромбоцитемия («ET»). Клинические признаки включают прогрессирующую анемию, выраженную спленомегалию, конституциональные симптомы (например, утомляемость, ночную потливость, боль в костях, зуд и кашель) и потерю веса. Медиана выживаемости колеблется от менее 2 лет до более 15 лет в зависимости от выявленных в настоящее время прогностических факторов.

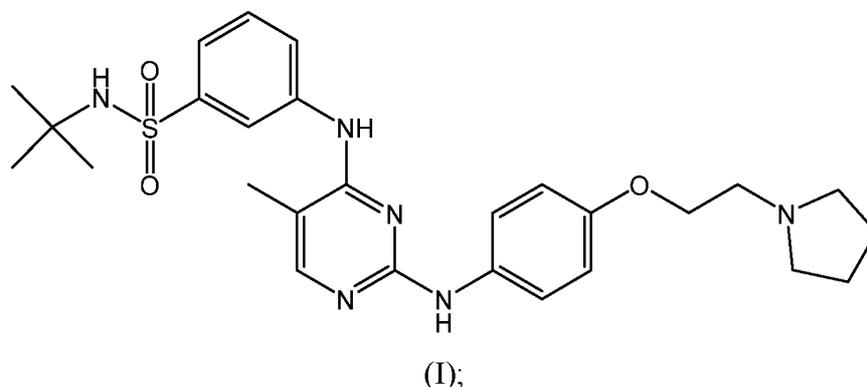
[0004] Федратиниб представляет собой пероральный мощный низкомолекулярный ингибитор дикого типа и мутационно активированной янус-киназы 2 (JAK2) и FMS-подобной тирозинкиназы (FLT) 3 (FLT3), который показан для лечения взрослых пациентов с промежуточным-2 или высоким риском первичного или вторичного (истинная постполицитемия [PV] или постэссенциальная тромбоцитемия) миелофиброза (MF). Федратиниб ингибирует JAK2 дикого типа (WT), активированную мутантную JAK2V617F и киназу FLT3, и является селективным в отношении JAK2 по сравнению с JAK1, JAK3 и тирозинкиназой 2 (TYK2).

[0005] Федратиниб ингибирует дисрегулированную передачу сигналов JAK2, которая управляет патогенезом миелопролиферативных новообразований (MPN), включая MF и PV. В полученных от пациентов клеточных линиях, экспрессирующих JAK2V617F, и клетках, сконструированных для экспрессии WT JAK2 или JAK2V617F, федратиниб снижал фосфорилирование STAT3/STAT5, ингибировал пролиферацию клеток и усиливал апоптоз. В мышинных моделях JAK2V617F-движущих MPN федратиниб блокировал фосфорилирование STAT3/5, увеличивал выживаемость и улучшал симптомы, ассоциированные с заболеванием, включая лейкопению, анемию, спленомегалию и фиброз.

[0006] Из-за сложного фармакокинетического профиля следует учитывать взаимодействие федратиниба с другими лекарственными средствами, чтобы предупредить потенциальные лекарственные взаимодействия и избежать любых побочных эффектов, возникающих в результате таких взаимодействий. Например, поскольку одновременное применение федратиниба с двойным ингибитором CYP3A4 и CYP2C19 еще не было исследовано, в существующей в настоящее время инструкции по применению федратиниба в США рекомендуется избегать приема федратиниба пациентам, принимающим двойной ингибитор CYP3A4 и CYP2C19 (Инструкция по медицинскому применению препарата INREBIC®, раздел 7.1).

Краткое описание изобретения

[0007] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предлагается способ лечения миелопролиферативного заболевания у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту эффективного для лечения миелопролиферативного заболевания количества соединения формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, при этом пациент одновременно получает двойной ингибитор CYP2C19 и CYP3A4.

[0008] В некоторых аспектах сольват соединения формулы (I) или его терапевтически приемлемая соль представляет собой гидрат. В некоторых аспектах фармацевтически приемлемая соль представляет собой хлористоводородную соль или ее гидрат. В некоторых аспектах вводят дигидрохлорида моногидрат соединения формулы (I).

[0009] В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в стандартной дозе. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в дозе, которая меньше стандартной дозы. В некоторых аспектах стандартная доза соединения формулы (I) составляет примерно 400 мг/сутки.

[0010] В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в дозе, которая составляет примерно 1/2 стандартной дозы. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в дозе примерно 200 мг/сутки.

[0011] В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в дозе, которая составляет примерно 1/4 стандартной дозы. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в дозе примерно 100 мг/сутки.

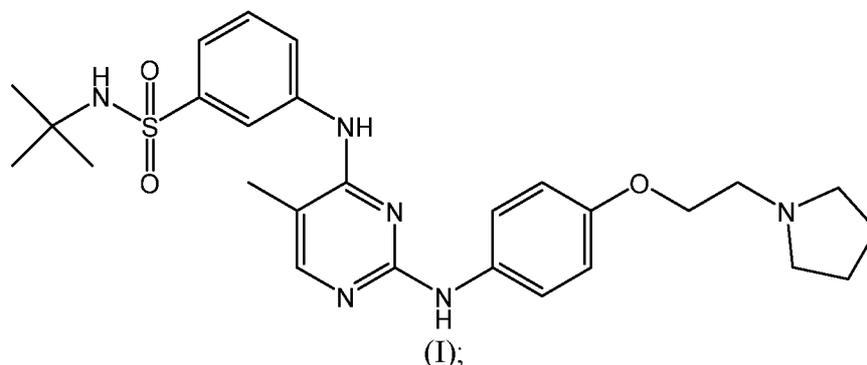
[0012] В некоторых аспектах настоящего изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят один раз в день.

[0013] В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в дозе, которая составляет примерно 1/8 стандартной дозы. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в дозе примерно 50 мг/сутки. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят через день. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в дозе примерно 100 мг через день.

[0014] В некоторых аспектах настоящего изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят перорально.

[0015] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предлагается способ лечения миелопролиферативного заболевания у пациента, получающего двойной ингибитор

СУР2С19 и СУР3А4, при этом способ включает: (а) введение пациенту эффективного для лечения миелопролиферативного заболевания количества соединения формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата; (b) наблюдение за пациентом на предмет побочных реакций; и (c) по итогам указанного наблюдения сохранение или корректировку дозы соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

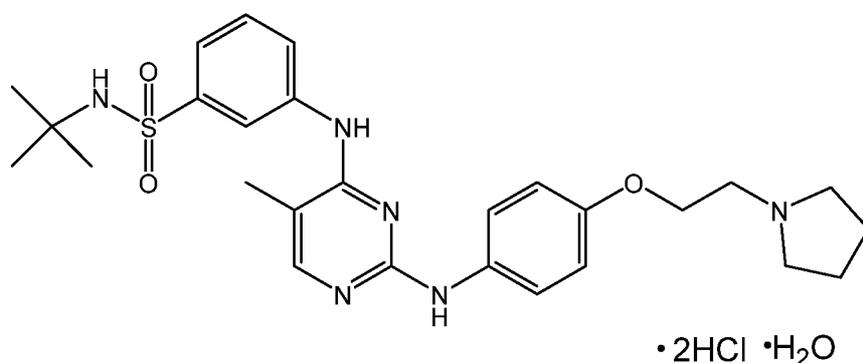
[0016] В некоторых аспектах дозу соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата сохраняют.

[0017] В некоторых аспектах дозу соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата корректируют.

[0018] В некоторых аспектах дозу соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата снижают.

[0019] В некоторых аспектах двойной ингибитор СУР2С19 и СУР3А4 выбирают из итраконазола, флуконазола, флувоксамина, вориконазола и их комбинаций. В некоторых аспектах двойным ингибитором СУР2С19 и СУР3А4 является флуконазол.

[0020] В некоторых аспектах настоящего изобретения пациенту вводят соединение формулы (Ia):



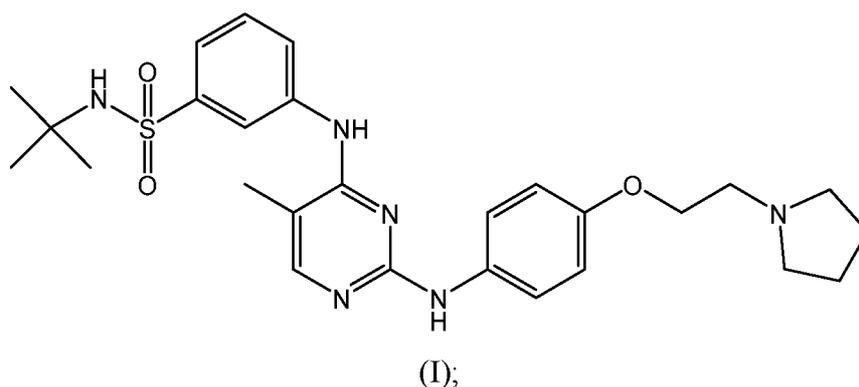
(Ia).

[0021] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предлагается способ лечения миелопролиферативного заболевания у нуждающегося в этом пациента, при этом способ включает введение пациенту эффективного для лечения миелопролиферативного заболевания количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, при этом пациент одновременно получает двойной ингибитор СYP2C19 и СYP3A4, и при этом миелопролиферативное заболевание представляет собой миелофиброз. В некоторых аспектах миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз. В некоторых аспектах первичный миелофиброз выбирают из первичного миелофиброза промежуточного риска и первичного миелофиброза высокого риска. В некоторых аспектах миелофиброз представляет собой вторичный миелофиброз. В некоторых аспектах миелофиброз представляет собой постэссенциальный тромбоцитемический миелофиброз. В некоторых аспектах миелофиброз представляет собой постполицитемический истинный миелофиброз. В некоторых аспектах миелопролиферативное заболевание представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML). В некоторых аспектах миелопролиферативное заболевание представляет собой истинную полицитемию. В некоторых аспектах миелопролиферативное заболевание представляет собой эссенциальную тромбоцитемию.

[0022] В некоторых аспектах настоящего изобретения способ дополнительно включает введение тиамин или эквивалента тиамин пациенту до, одновременно или после соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата. В некоторых аспектах тиамин или эквивалент тиамин вводят перорально. В некоторых аспектах тиамин или эквивалент тиамин вводят внутривенно.

[0023] В некоторых аспектах способ дополнительно включает введение пациенту антагониста рецепторов 5-HT₃ до, одновременно или после введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата. В некоторых аспектах антагонист рецепторов 5-HT₃ представляет собой ондасетрон.

[0024] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предлагается способ повышения безопасности и/или переносимости соединения формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, при этом способ включает: (a) введение пациенту, одновременно получающему двойной ингибитор CYP2C19 и CYP3A4, дозы соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата; (b) наблюдение за пациентом на предмет побочных реакций; и (c) по итогам указанного наблюдения сохранение или корректировку дозы соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

[0025] В некоторых аспектах дозу соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата сохраняют.

[0026] В некоторых аспектах дозу соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата корректируют.

[0027] В некоторых аспектах дозу соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата снижают.

[0028] В некоторых аспектах сольват представляет собой гидрат. В некоторых аспектах фармацевтически приемлемая соль представляет собой хлористоводородную соль или ее гидрат. В некоторых аспектах вводят дигидрохлорида моногидрат соединения формулы (I).

[0029] В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в стандартной дозе.

[0030] В некоторых аспектах безопасность и/или переносимость повышается по сравнению с таковыми при введении пациенту стандартной дозы. В некоторых аспектах сольват соединения формулы (I) представляет собой гидрат. В некоторых аспектах фармацевтически приемлемая соль представляет собой хлористоводородную соль или ее гидрат. В некоторых аспектах вводят дигидрохлорида моногидрат соединения формулы (I).

[0031] В некоторых аспектах стандартная доза соединения формулы (I) составляет примерно 400 мг/сутки. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его

фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в дозе, которая составляет примерно 1/2 стандартной дозы. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в дозе примерно 200 мг/сутки. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в дозе, которая составляет примерно 1/4 стандартной дозы. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в дозе примерно 100 мг/сутки. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят один раз в день.

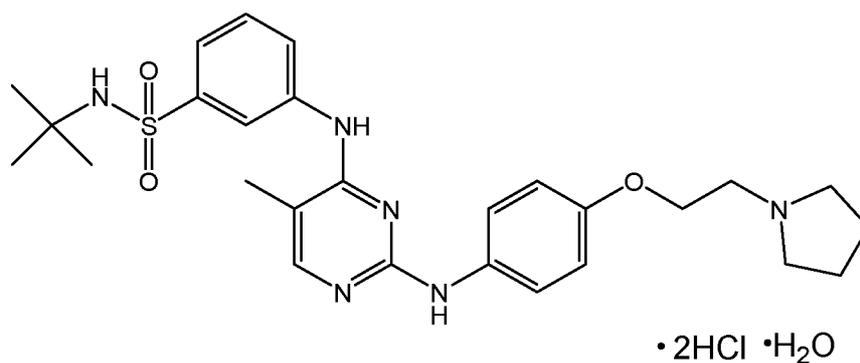
[0032] В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в дозе, которая составляет примерно 1/8 стандартной дозы. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в дозе примерно 50 мг/сутки. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят через день. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в дозе примерно 100 мг через день.

[0033] В некоторых аспектах настоящего изобретения способ дополнительно включает введение увеличенной дозы соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, если пациент прекращает прием двойного ингибитора CYP2C19 и CYP3A4. В некоторых аспектах увеличенная доза меньше стандартной дозы. В некоторых аспектах увеличенная доза представляет собой стандартную дозу.

[0034] В некоторых аспектах настоящего изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят перорально.

[0035] В некоторых аспектах двойной ингибитор CYP2C19 и CYP3A4 выбирают из итраконазола, флуконазола, флувоксамина, вориконазола и их комбинаций. В некоторых аспектах двойным ингибитором CYP2C19 и CYP3A4 является флуконазол.

[0036] В некоторых аспектах пациенту вводят соединение формулы (Ia):



(Ia).

[0037] В некоторых аспектах способ дополнительно включает введение пациенту тиамин или эквивалента тиамин до, одновременно или после соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата. В некоторых аспектах тиамин или эквивалент тиамин вводят перорально. В некоторых аспектах тиамин или эквивалент тиамин вводят внутривенно.

[0038] В некоторых аспектах способ дополнительно включает введение пациенту антагониста рецепторов 5-HT₃ до, одновременно или после введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата. В некоторых аспектах антагонист рецепторов 5-HT₃ представляет собой ондасетрон.

[0039] В некоторых аспектах введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата обеспечивает лечение миелопролиферативного заболевания у пациента и уменьшает проявление одного или нескольких состояний, выбранных из анемии, тромбоцитопении, желудочно-кишечной токсичности, гепатотоксичности, повышения уровня амилазы и повышения уровня липазы. В некоторых аспектах миелопролиферативное заболевание представляет собой миелофиброз. В некоторых аспектах миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз. В некоторых аспектах первичный миелофиброз выбирают из первичного миелофиброза промежуточного риска и первичного миелофиброза высокого риска. В некоторых аспектах миелофиброз представляет собой вторичный миелофиброз. В некоторых аспектах миелофиброз представляет собой постэссенциальный тромбоцитемический миелофиброз. В некоторых аспектах миелофиброз представляет собой постполицитемический истинный миелофиброз. В некоторых аспектах миелопролиферативное заболевание представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML). В некоторых аспектах миелопролиферативное заболевание представляет собой истинную полицитемию. В некоторых аспектах миелопролиферативное заболевание представляет собой эссенциальную тромбоцитемию.

[0040] В некоторых аспектах повышение безопасности и/или переносимости включает снижение токсичности и/или побочных эффектов. В некоторых аспектах улучшенная безопасность и/или переносимость соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата включает улучшение одного или нескольких состояний, выбранных из анемии, тромбоцитопении, желудочно-кишечной токсичности, гепатотоксичности, повышения уровня амилазы и повышения уровня липазы.

Подробное описание изобретения

[0041] В настоящем изобретении предлагаются способы лечения миелопролиферативных заболеваний у пациентов, одновременно получающих двойной ингибитор CYP2C19 и CYP3A4. Также предлагаются способы повышения безопасности и/или переносимости соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата у пациентов, одновременно получающих двойной ингибитор CYP2C19 и CYP3A4.

Определения

[0042] Для облегчения понимания настоящего описания сначала даны определения некоторых терминов. Дополнительные определения приведены в подробном описании изобретения.

[0043] Следует отметить, что термин «а» или «ап» перед объектом относится к одному или нескольким из этих объектов. Таким образом, термины «а» (или «ап»), «один или несколько» и «по меньшей мере один» могут быть использованы в настоящем документе взаимозаменяемо. Дополнительно отмечается, что формула изобретения может быть составлена таким образом, чтобы исключить любой необязательный элемент. Таким образом, это утверждение предназначено для того, чтобы служить основанием ранее упомянутого для использования такой исключительной терминологии, как «исключительно», «только» и т.п., в связи с перечислением элементов формулы изобретения или использования «отрицательного» ограничения.

[0044] Кроме того, «и/или» при использовании в настоящем документе следует понимать как конкретное описание каждого из двух указанных признаков или компонентов с другим или без другого. Таким образом, предполагается, что термин «и/или», используемый во фразе, такой как «А и/или В» в настоящем документе, включает «А и В», «А или В», «А» (по отдельности) и «В» (по отдельности). Аналогично, предполагается, что термин «и/или», используемый во фразе, такой как

«А, В и/или С», охватывает каждый из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (по отдельности); В (по отдельности); и С (по отдельности).

[0045] Следует понимать, что всюду, где аспекты описаны в настоящем документе с использованием выражения «содержащий», также предлагаются иные аналогичные аспекты, описанные терминами «состоящий из» и/или «состоящий по существу из».

[0046] Единицы измерения, префиксы и символы обозначаются в их принятой Международной системой единиц (СИ) форме. Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон. Когда указан диапазон значений, следует понимать, что каждое промежуточное целочисленное значение и каждая его часть между указанными верхним и нижним пределами этого диапазона также конкретно раскрыты вместе с каждым поддиапазоном между такими значениями. Верхний и нижний пределы любого диапазона могут независимо включаться в диапазон или исключаться из него, и каждый диапазон, где любой из пределов, ни один из пределов или оба предела включаются в диапазон, также охватывается изобретением. Таким образом, диапазоны, представленные в настоящем документе, понимаются как сокращение для всех значений в пределах диапазона, включая указанные конечные точки. Например, диапазон от 1 до 10 включает любое число, комбинацию чисел или поддиапазон из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10.

[0047] В тех случаях, когда значение четко указано, следует понимать, что значения, примерно равные количеству или сумме, что и указанное значение, также входят в объем изобретения. В случае раскрытия комбинации, каждая подкомбинация элементов этой комбинации также конкретно раскрывается и находится в пределах объема изобретения. И наоборот, когда различные элементы или группы элементов раскрываются по отдельности, также раскрываются их комбинации. Если какой-либо элемент изобретения раскрывается как имеющий множество альтернатив, настоящим также раскрываются примеры этого раскрытия, в которых каждая альтернатива исключена отдельно или в любой комбинации с другими альтернативами; более чем один элемент раскрытия может иметь такие исключения, и настоящим раскрываются все комбинации элементов, имеющих такие исключения.

[0048] Используемый в настоящем документе термин «примерно» означает приблизительно, ориентировочно, около или приближенно. Если термин «примерно» применяется в сочетании с числовым диапазоном, он модифицирует этот диапазон, расширяя границы выше и ниже указанных числовых значений. В целом, термин

«примерно» может модифицировать численное значение выше и ниже указанного значения с отклонением, *например*, на 10 процентов вверх или вниз (выше или ниже). В некоторых аспектах составов по настоящему изобретению термин «примерно» включает отклонение от указанного значения в пределах от 0,001% до 10%, включая конечные точки. В некоторых аспектах термин «примерно» включает увеличение от указанного значения, находящееся в пределах от 0,001% до 10%, включая конечные точки. В некоторых аспектах термин «примерно» включает уменьшение от указанного значения, находящееся в пределах от 0,001% до 10%, включая конечные точки.

[0049] Термины «прием», «введение» и их грамматические варианты относятся к введению субъекту композиции по настоящему изобретению, такой как федратиниб, фармацевтически приемлемым путем. Введение субъекту композиции по настоящему изобретению осуществляется любым подходящим путем, в том числе внутрь опухоли, перорально, легочным путем, интраназально, парентерально (внутривенно, внутриаартериально, внутримышечно, внутривнутрибрюшинно или подкожно), ректально, интралимфатически, интратекально, периокулярно или местно. Прием включает самостоятельный прием и введение другим лицом. Подходящий путь введения позволяет композиции или агенту выполнять предназначенную функцию. Например, если подходящим путем является внутривенный, композицию можно вводить путем введения композиции или агента в вену субъекта.

[0050] Термин «субъект» относится к человеку. Термины «субъект» и «пациент» используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

[0051] Термин «эффективное количество» относится к количеству агента (*например*, федратиниба), которое обеспечивает полезные или желательные терапевтические и/или профилактические результаты. Для профилактического применения полезные или желательные результаты могут включать, например, один или несколько результатов, таких как устранение или снижение риска, уменьшение тяжести или замедление начала заболевания, включая биохимические, гистологические и/или поведенческие симптомы заболевания, его осложнения и промежуточные патологические состояния, представленные во время развития заболевания. Для терапевтического применения полезные или желательные результаты могут включать, например, один или несколько клинических результатов, таких как уменьшение одного или нескольких симптомов и патологических состояний, возникающих вследствие заболевания или связанных с заболеванием, повышение качества жизни тех, кто страдает заболеванием, уменьшение дозы других лекарственных средств, необходимых для лечения заболевания, усиление

эффекта других лекарственных средств, например, за счет нацеливания, замедление развития заболевания и/или увеличение продолжительности жизни. Эффективное количество может представлять собой, например, количество, достаточное для осуществления профилактического или терапевтического лечения прямо или опосредованно. Как это понимается в клиническом контексте, эффективное количество лекарственного средства, соединения или фармацевтической композиции может быть или не быть достигнуто в сочетании с другим лекарственным средством, соединением или фармацевтической композицией. Таким образом, эффективное количество можно рассматривать в контексте введения одного или нескольких терапевтических агентов. Эффективное количество можно вводить в виде одной дозировки или можно разделить на несколько дозровок, причем общая сумма таких дозровок составляет эффективное количество. Например, эффективное количество может быть обеспечено двумя отдельными введениями в течение периода времени, которые в совокупности обеспечивают эффективное количество состава.

[0052] В некоторых аспектах эффективное количество федратиниба представляет собой количество, клинически доказанное для лечения миелопролиферативного заболевания, такого как миелофиброз. Эффективное количество федратиниба может оказывать влияние на уменьшение одного или нескольких проявлений спленомегалии, улучшение конституциональных симптомов (таких как раннее насыщение, утомляемость, ночная потливость, кашель и зуд), уменьшение количества лейкоцитов, уменьшение количества тромбоцитов, уменьшение аллельной нагрузки JAK2V617F, уменьшение фиброза костного мозга и/или снижение клеточности костного мозга.

[0053] Термины «лечить» или «лечение» относятся как к терапевтическому лечению, так и к профилактическим или превентивным мерам, целью которых является предотвращение или замедление (уменьшение) нежелательного физиологического изменения или расстройства. Для целей настоящего изобретения благоприятные или желательные клинические результаты включают, но без ограничения, облегчение симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизированное (т.е. не ухудшающееся) состояние заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или временное облегчение болезненного состояния и ремиссию (либо частичную, либо полную), независимо от того, поддается она обнаружению или нет. К тем, кто нуждается в лечении, относятся те, у кого уже есть состояние или нарушение, а также те, кто склонен иметь состояние или нарушение, или те, у кого нужно предупредить развитие состояния или нарушения.

[0054] Термин «побочный эффект» относится к вторичному нежелательному или неожиданному событию или реакции на лекарственное средство.

[0055] Термин «токсичность» относится к степени, в которой лекарство является вредным или ядовитым.

Способы лечения

[0056] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предлагаются способы лечения миелопролиферативного заболевания у нуждающегося в этом пациента путем введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, при этом пациент одновременно получает двойной ингибитор CYP2C19 и CYP3A4.

[0057] В некоторых аспектах пациент, получающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, и двойной ингибитор CYP2C19 и CYP3A4, находится под наблюдением. Такое наблюдение может включать мониторинг побочных эффектов, безопасности и/или нежелательных явлений, например тех, которые связаны с федратинибом. В некоторых аспектах мониторинг безопасности осуществляется так, как описано в инструкции по применению INREBIC® (ИНБЕРИК) (федратиниб). Врач может скорректировать дозу соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, например, как это рекомендовано инструкцией по медицинскому применению INREBIC® (федратиниб).

[0058] В некоторых аспектах мониторинг безопасности рекомендуется проводить в соответствии с инструкцией по медицинскому применению INREBIC® (федратиниб):

• Перед началом лечения ИНБЕРИК, периодически во время лечения и по клиническим показаниям сделать следующие анализы крови:

- Уровень тиамин (витамин B1)
- Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов
- Креатинин и АМК
- Панель для оценки функций печени
- Амилаза и липаза

[0059] В некоторых аспектах дозу соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата корректируют в соответствии с рекомендациями в инструкции по медицинскому применению для одновременного применения INREBIC® (федратиниб) с сильными ингибиторами CYP3A4:

- Уменьшите дозу ИНРЕБИК при приеме с сильными ингибиторами СУР3А4 до 200 мг один раз в день.
- В случаях, когда одновременный прием с сильным ингибитором СУР3А4 прекращается, дозу ИНРЕБИК следует увеличить до 300 мг один раз в день в течение первых двух недель после отмены ингибитора СУР3А4, а затем до 400 мг один раз в день в зависимости от переносимости.

[0060] В некоторых аспектах дозу соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата корректируют в соответствии с рекомендациями в инструкции по медицинскому применению INREBIC® (федратиниб) в случае побочных реакций:

- Измените дозу для гематологических и негематологических побочных реакций в соответствии с таблицей А и таблицей В. Прекратите прием INREBIC® у пациентов, которые не могут переносить дозу 200 мг в сутки. См. «Предупреждения и меры предосторожности» для других стратегий смягчения в инструкции по медицинскому применению INREBIC®.

Таблица А: Изменения доз при гематологических побочных реакциях

Гематологические побочные реакции	Снижение дозы
Тромбоцитопения 4 степени или тромбоцитопения 3 степени с активным кровотечением	Прервите дозу до разрешения до степени 2 или ниже, или до исходного уровня. Начните дозу на 100 мг в сутки ниже последней введенной дозы.
Нейтропения 4 степени	Прервите дозу до разрешения до степени 2 или ниже, или до исходного уровня. Начните дозу на 100 мг в сутки ниже последней введенной дозы.

- Рассмотрите возможность снижения дозы для пациентов, которые становятся зависимыми от переливания крови во время лечения INREBIC®.

Таблица В: Снижение доз при негематологических побочных реакциях

Негематологические побочные реакции	Снижение дозы

Тошнота, рвота или диарея степени 3 и выше, отсутствие реакции на поддерживающие меры в течение 48 часов	Прервите дозу до разрешения до степени 1 или ниже, или до исходного уровня. Начните дозу на 100 мг в сутки ниже последней введенной дозы.
Уровень 3 или выше АЛТ, АСТ или билирубин	Прервите дозу до разрешения до степени 1 или ниже, или до исходного уровня. Начните дозу на 100 мг в сутки ниже последней введенной дозы. Наблюдайте за уровнем АЛТ, АСТ и билирубином (общим и прямым) чаще после снижения дозы. В случае повторного повышения до степени 3 или выше прекратите лечение препаратом INREBIC®.
Уровень 3 или выше Другие негематологические токсические эффекты	Прервите дозу до разрешения до степени 1 или ниже, или до исходного уровня. Начните дозу на 100 мг в сутки ниже последней введенной дозы.

[0061] В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват можно вводить перорально, внутривенно, внутримышечно, подкожно, перитонеально, подоболочечно, внутричерепно, местно, вагинально, ректально или любой их комбинацией. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват можно вводить перорально. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват можно вводить в виде капсулы. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват можно вводить в виде таблетки.

[0062] В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват можно вводить в количестве, эффективном для

способа. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват можно вводить в дозе, которая меньше стандартной дозы. В некоторых аспектах стандартная доза соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата составляет примерно 400 мг/сутки. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват можно вводить в дозе, которая составляет примерно 1/8 стандартной дозы. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват можно вводить в дозе, которая составляет примерно 1/4 стандартной дозы. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват можно вводить в дозе, которая составляет примерно 1/2 стандартной дозы.

[0063] В некоторых аспектах соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват можно вводить в дозе от примерно 50 мг до примерно 700 мг, от примерно 75 мг до примерно 300 мг или от примерно 90 мг до примерно 200 мг. В некоторых аспектах соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват можно вводить в дозе примерно 25 мг, примерно 30 мг, примерно 35 мг, примерно 40 мг, примерно 45 мг, примерно 50 мг, примерно 55 мг, примерно 60 мг, примерно 65 мг, примерно 70 мг, примерно 75 мг, примерно 80 мг, примерно 85 мг, примерно 90 мг, примерно 95 мг, примерно 100 мг, примерно 110 мг, примерно 120 мг, примерно 130 мг, примерно 140 мг, примерно 150 мг, примерно 160 мг, примерно 170 мг, примерно 180 мг, примерно 190 мг, примерно 200 мг, примерно 210 мг, примерно 220 мг, примерно 230 мг, примерно 240 мг, примерно 250 мг, примерно 260 мг, примерно 270 мг, примерно 280 мг, примерно 290 мг, примерно 300 мг, примерно 310 мг, примерно 320 мг, примерно 330 мг, примерно 340 мг, примерно 350 мг, примерно 360 мг, примерно 370 мг, примерно 380 мг, примерно 390 мг, примерно 400 мг, примерно 410 мг, примерно 420 мг, примерно 430 мг, примерно 440 мг, примерно 450 мг, примерно 460 мг, примерно 470 мг, примерно 480 мг, примерно 490 мг, примерно 500 мг, примерно 550 мг, примерно 600 мг, примерно 650 мг или примерно 700 мг, или количество в диапазоне от и до любого из этих значений. В некоторых аспектах соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват можно вводить в дозе примерно 50 мг. В некоторых аспектах соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват можно вводить в дозе примерно 100 мг. В некоторых аспектах соединения формулы (I)

100 мг один раз в день. В некоторых аспектах соединение формулы (Ia) можно вводить в дозе 100 мг один раз через день. В некоторых аспектах соединение формулы (Ia) можно вводить в дозе 200 мг один раз в день. В некоторых аспектах соединение формулы (Ia) можно вводить в дозе 200 мг один раз через день. В некоторых аспектах соединение формулы (Ia) можно вводить в дозе 300 мг один раз в день. В некоторых аспектах соединение формулы (Ia) можно вводить в дозе 300 мг один раз через день.

[0067] В некоторых аспектах миелопролиферативное заболевание, лечение которого проводят с помощью соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, представляет собой миелофиброз. В некоторых аспектах миелопролиферативное заболевание может представлять собой миелофиброз. В некоторых аспектах миелофиброз может представлять собой первичный миелофиброз. В некоторых аспектах первичный миелофиброз может представлять собой первичный миелофиброз промежуточного или высокого риска по Динамической международной прогностической системе оценки (Dynamic International Prognostic Scoring System, DIPSS). В некоторых аспектах миелофиброз может представлять собой вторичный миелофиброз. В некоторых аспектах миелофиброз может представлять собой постэссенциальный тромбоцитомический миелофиброз. В некоторых аспектах миелофиброз может представлять собой постполицитемический истинный миелофиброз. В некоторых аспектах миелопролиферативное заболевание может представлять собой истинную полицитемию. В некоторых аспектах миелопролиферативное заболевание может представлять собой эссенциальную тромбоцитемию. В некоторых аспектах миелопролиферативное заболевание может представлять собой острый миелоидный лейкоз (AML).

[0068] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предлагаются способы улучшения безопасности и/или переносимости соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата у пациента, одновременно получающего двойной ингибитор CYP2C19 и CYP3A4. В некоторых аспектах улучшенная безопасность и/или переносимость включает уменьшение проявления одного или нескольких состояний, выбранных из анемии, тромбоцитопении, желудочно-кишечной токсичности, гепатотоксичности, повышения уровня амилазы и повышения уровня липазы.

[0069] В некоторых аспектах пациенту может быть введен тиамин или эквивалент тиамина до, одновременно или после соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата. В некоторых аспектах тиамин или

эквивалент тиамин может быть введен перорально. В некоторых аспектах тиамин или эквивалент тиамин может быть введен внутривенно. Способы введения тиамин или эквивалентов тиамин с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью и/или сольватом раскрыты в заявке WO 2020/068755, полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0070] В некоторых аспектах пациенту может быть введен антагонист рецепторов 5-НТЗ до, одновременно или после соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата. В некоторых аспектах антагонист рецепторов 5-НТЗ может быть выбран из ондансетрона, гранисетрона, доласетрона и палонсетрона. В некоторых аспектах антагонист рецепторов 5-НТЗ представляет собой ондансетрон.

[0071] В некоторых аспектах возраст субъекта составляет меньше 18 лет. В некоторых аспектах возраст субъекта составляет 18 лет или больше. В некоторых аспектах возраст субъекта составляет от 18 лет до 29 лет, включая конечные точки. В некоторых аспектах возраст субъекта составляет от 30 лет до 49 лет, включая конечные точки. В некоторых аспектах возраст субъекта составляет от 50 лет до 69 лет, включая конечные точки. В некоторых аспектах субъект находится в возрасте от 70 лет до 100 лет, включая конечные точки.

[0072] В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват можно вводить субъекту до или после введения двойного ингибитора CYP2C19 и CYP3A4. В других аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват можно вводить субъекту одновременно с двойным ингибитором CYP2C19 и CYP3A4.

Соединение формулы (I):

[0073] В настоящем изобретении предлагаются способы лечения миелопролиферативного заболевания, включающие введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, при этом пациент одновременно получает двойной ингибитор CYP2C19 и CYP3A4. Также предлагается способ улучшения безопасности и/или переносимости соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата у пациента, одновременно получающего двойной ингибитор CYP2C19 и CYP3A4.

[0074] «Фармацевтически приемлемые соли» получают из неорганических или органических кислот или оснований. Примеры подходящих кислотно-аддитивных

солей включают ацетат, адипат, альгинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, fumarat, люкогептаноат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, тиоцианат, тозилат и ундеканоат.

[0075] Примеры подходящих солей присоединения оснований включают соли аммония; соли щелочных металлов, такие как соли натрия и калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния; соли с органическими основаниями, такие как соли дициклогексиламина, *N*-метил-*D*-глюкамин; и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т.п.

[0076] Например, Verge перечисляет следующие коммерческие соли, одобренные FDA: анионы ацетат, безилат (бензолсульфонат), бензоат, бикарбонат, битартрат, бромид, эдетат кальция (этилендиаминтетраацетат), камзилат (камфорсульфонат), карбонат, хлорид, цитрат, дигидрохлорид, эдетат (этилендиаминтетраацетат), эдисилат (1,2 этандисульфат), эстолат (лаурилсульфат), эзилат (этансульфонат), fumarat, глюкепнат (глюкогептонат), глюконат, глутамат, гликоллиларсанилат (гликоламидофениларсонат), гексилрезорцинат, гидрабамин (*N,N'*-ди(дегидроабиетил)-этилендиамин), гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изетионат (2-гидроксиэтансульфонат), лактат, лактобионат, малат, малеат, манделат, мезилат (метансульфонат), метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, соль слизиной кислоты, напсилат (2-нафталинсульфонат), нитрат, памоат (эмбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, таннат, тартрат, теоклат (8-хлортеофиллинат) и триэтиодид; органические катионы бензатин (*N,N'*-дибензилэтилендиамин), хлорпрокаин, холин, диэтанолламин, этилендиамин, меглумин (*N*-метилглюкамин) и прокаин; и металлические катионы алюминия, кальция, лития, магния, калия, натрия и цинка.

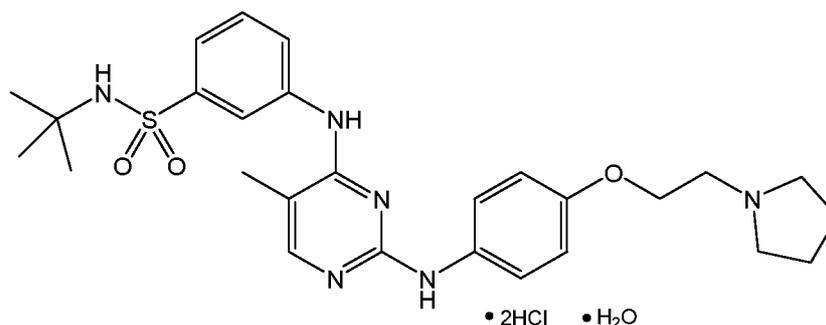
[0077] Verge дополнительно перечисляет следующие не одобренные FDA коммерческие (за пределами США) соли: анионы адипинат, альгинат, аминосалицилат, ангидрометиленцитрат, ареколин, аспартат, бисульфат, бутилбромид, камфорат, диглюконат, дигидробромид, дисукцинат, глицерофосфат, гемисульфат, гидрофторид, гидройодид, метиленбис(салицилат), нападизилат (1,5-нафталиндисульфат), оксалат, пектинат, персульфат, фенилэтилбарбитурат, пикрат, пропионат, тиоцианат, тозилат и

ундеканоат; органические катионы бенетамин (*N*-бензилфенетиламин), клемизол (1-*p*-хлорбензил-2-пирролидин-1'-илметилбензимидазол), диэтиламин, пиперазин и трометамин (трис(гидроксиметил)аминометан); металлические катионы бария и висмута.

[0078] «Сольват» относится к физической ассоциации соединения формулы (I) с одной или несколькими молекулами растворителя, органического или неорганического. Эта физическая ассоциация включает водородные связи. В некоторых случаях сольват может быть выделен, например, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Примеры сольватов включают, но без ограничения, гидраты, этаноляты, метаноляты, изопропанолаты, сольваты с ацетонитрилом и сольваты с этилацетатом. Способы сольватации известны в данной области техники.

[0079] В некоторых аспектах соединение формулы (I) может присутствовать в виде гидрата, который может быть получен, например, путем кристаллизации из растворителя или из водного раствора. Любое произвольное количество молекул сольвата или воды может соединяться с соединением формулы (I) с образованием сольватов и гидратов. Если не указано иное, изобретение включает все такие возможные сольваты. Примеры сольватов соединения формулы (I) раскрыты в заявке WO 2020/167845, которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

[0080] В некоторых аспектах соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia):



(Ia),

известное как федратиниб, который имеет химическое название *N*-трет-бутил-3-[(5-метил-2-{4-(2-пирролидин-1-илэтоксифенил)амино}пиримидин-4-ил)амино]-бензолсульфонамида дигидрохлорида моногидрат, который ранее был описан, например, в патентах США 7528143; 7825246; 8138199; и 10391094; и в публикациях

заявок РСТ WO 2020/167845 и WO 2020/068755, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Двойной ингибитор СУР2С19 и СУР3А4

[0081] В настоящем изобретении предлагаются способы лечения миелопролиферативного заболевания у пациента, который одновременно получает двойной ингибитор СУР2С19 и СУР3А4. Также предлагается способ повышения безопасности и/или переносимости соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата у пациента, одновременно получающего двойной ингибитор СУР2С19 и СУР3А4. СУР2С19 (также известный как цитохром Р450 2С19) и СУР3А4 (также известный как цитохром Р450 3А4) являются ферментами, участвующими в метаболизме лекарственного средства. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, полагают, что соединение формулы (I) в значительной степени метаболизируется обоими этими ферментами. Таким образом, на воздействие соединения формулы (I) могут влиять двойные ингибиторы СУР2С19 и СУР3А4. Примеры соединений, которые ингибируют СУР2С19 и СУР3А4, включают, но без ограничения, итраконазол, флуконазол, флувоксамин, вориконазол и их комбинации. В некоторых аспектах настоящего изобретения двойной ингибитор СУР2С19 и СУР3А4 выбирают из итраконазола, флуконазола, флувоксамина, вориконазола и их комбинаций. В некоторых аспектах двойным ингибитором СУР2С19 и СУР3А4 является флуконазол.

Композиции соединения формулы (I)

[0082] Фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), могут также содержать подходящие носители, эксципиенты и вспомогательные вещества, которые могут различаться в зависимости от способа введения.

[0083] Соединение формулы (I) может быть составлено для введения различными способами, в том числе перорально, парентерально, в виде спрея для ингаляции, местно или ректально, в составах, содержащих фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и наполнители. Используемый в настоящем документе термин «парентеральное» включает подкожные, внутривенные, внутримышечные и внутриартериальные инъекции с использованием различных методов инфузии. Внутриартериальная и внутривенная инъекция, используемая в настоящем документе, включает введение через катетеры.

[0084] Соединения по настоящему изобретению и композиции по настоящему изобретению могут быть составлены в соответствии с обычными методиками, адаптированными для желаемого пути введения. Соответственно, композиции по настоящему изобретению могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать агенты для составления, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Соединения по настоящему изобретению и композиции по настоящему изобретению могут быть составлены в виде препарата, подходящего для имплантации или инъекции. Так, например, соединение формулы (I) может быть составлено с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами, или в виде труднорастворимых производных (например, в виде труднорастворимой соли). Соединения по настоящему изобретению и композиции по настоящему изобретению могут быть представлены в форме порошка для приготовления с подходящим носителем, например, стерильной апиrogenной водой, перед применением. Подходящие составы для каждого из этих способов введения можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A Gennaro, ed., 20th edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.

[0085] В некоторых аспектах композиции по настоящему изобретению являются подходящими для перорального введения. Эти композиции могут содержать твердые, полутвердые, гелематриксные или жидкие лекарственные формы, подходящие для перорального введения. В данном контексте пероральное введение включает трансбуккальное, лингвальное и сублингвальное введение. Подходящие пероральные лекарственные формы включают, без ограничения, таблетки, капсулы, пилюли, троше, леденцы, пастилки, облатки, пеллеты, жевательную резинку с лекарственным средством, гранулы, объемные порошки, шипучие или нешипучие порошки или гранулы, растворы, эмульсии, суспензии, растворы, вафли, вскрываемые капсулы, эликсиры, сиропы или любые их комбинации. В некоторых аспектах композиции по настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, представлены в форме таблетки или капсулы. В некоторых аспектах соединение по настоящему изобретению может быть представлено в форме капсулы. В некоторых аспектах капсулы могут представлять собой капсулы с немедленным высвобождением.

[0086] Композиции по настоящему изобретению могут быть представлены в форме прессованных таблеток, растертых в порошок таблеток, жевательных пастилок, быстро

растворяющихся таблеток, многократных прессованных таблеток или таблеток с кишечнорастворимым покрытием, таблеток с сахарным покрытием или таблеток с пленочным покрытием. Таблетки с кишечнорастворимым покрытием представляют собой прессованные таблетки, покрытые веществами, которые противостоят действию желудочной кислоты, но растворяются или распадаются в кишечнике, тем самым защищая активные ингредиенты от кислой среды желудка. Кишечнорастворимые покрытия включают, но без ограничения, жирные кислоты, жиры, фенилсалицилат, воски, шеллак, содержащий аммиак шеллак и фталаты ацетата целлюлозы. Таблетки, покрытые сахаром, представляют собой прессованные таблетки, окруженные сахарным покрытием, которое может помочь скрыть неприятный вкус или запах и защитить таблетки от окисления. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, представляют собой прессованные таблетки, покрытые тонким слоем или пленкой водорастворимого материала. Пленочные покрытия включают, но без ограничения, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиэтиленгликоль 4000 и ацетатфталат целлюлозы. Пленочное покрытие может иметь те же общие характеристики, что и сахарное покрытие. Многократно прессованные таблетки представляют собой прессованные таблетки, изготовленные путем больше чем одного цикла прессования, включая многослойные таблетки, а также таблетки, покрытые путем прессования или сушки.

[0087] В некоторых аспектах соединение по настоящему изобретению может быть представлено в форме таблетки. В некоторых аспектах соединение по настоящему изобретению может быть представлено в форме прессованной таблетки. В некоторых аспектах соединение по настоящему изобретению может быть представлено в форме прессованной таблетки с пленочным покрытием. В некоторых аспектах композиции по настоящему изобретению могут быть представлены в форме прессованных таблеток с пленочным покрытием.

[0088] В некоторых аспектах композиции по настоящему изобретению могут быть получены путем грануляции в псевдооживленном слое соединения по настоящему изобретению с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, наполнителями и/или эксципиентами. В некоторых аспектах композиции по настоящему изобретению могут быть получены посредством процесса грануляции в псевдооживленном слое и могут обеспечить состав в форме таблеток с хорошей текучестью, хорошей сжимаемостью, быстрым растворением, хорошей стабильностью и/или минимальным растрескиванием или его отсутствием. В некоторых аспектах

процесс грануляции в псевдооживленном слое может обеспечить получение составов, имеющих высокую нагрузку лекарственного средства, такую как более 70% или более 75% соединения по настоящему изобретению.

[0089] В некоторых аспектах композиции по настоящему изобретению могут быть представлены в форме мягких или твердых капсул, которые могут быть изготовлены из желатина, метилцеллюлозы, крахмала и/или альгината кальция. Твердая желатиновая капсула, также известная как капсула сухого наполнения (DFC), может состоять из двух секций, одна из которых перемещается над другой, тем самым полностью заключая в себе активный ингредиент. Мягкая эластичная капсула (SEC) представляет собой мягкую шарообразную оболочку, такую как желатиновая оболочка, которая пластифицирована за счет добавления глицерина, сорбита или аналогичного многоатомного спирта. В некоторых аспектах мягкие желатиновые оболочки могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Подходящие консерванты включают, но без ограничения, описанные в настоящем документе, включая метил- и пропилпарабены, сорбиновую кислоту и их комбинации. Предлагаемые в настоящем изобретении жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы могут быть заключены в капсулу. Подходящие жидкие и полутвердые лекарственные формы включают, но без ограничения, растворы и суспензии в пропиленкарбонате, растительных маслах, триглицеридах и их комбинации. Капсулы, содержащие такие растворы, могут быть получены, как описано в патентах США 4328245; 4409239; и 4410545. Капсулы также могут быть покрыты оболочкой, как это известно специалистам в данной области, для модификации или поддержания растворения активного ингредиента.

[0090] В некоторых аспектах композиции по настоящему изобретению могут быть представлены в виде жидких или полутвердых лекарственных форм, включая эмульсии, растворы, суспензии, эликсиры и сиропы. В некоторых аспектах эмульсия может представлять собой двухфазную систему, в которой одна жидкость диспергирована в виде небольших глобул по всей другой жидкости, и может представлять собой масло-в-воде или воду-в-масле. Эмульсии могут включать фармацевтически приемлемые неводные жидкости или растворители, эмульгаторы и консерванты. Суспензии могут включать фармацевтически приемлемый суспендирующий агент и консервант. Водные спиртовые растворы могут включать фармацевтически приемлемый ацеталь, такой как ди(низший алкил)ацеталь низшего алкильного альдегида (термин «низший» означает алкил, содержащий от 1 до 6 атомов

углерода), например, диэтилацеталь ацетальдегида; и смешиваемый с водой растворитель, имеющий одну или несколько гидроксильных групп, такой как пропиленгликоль и этанол. Эликсиры представляют собой прозрачные, подслащенные и водно-спиртовые растворы. Сиропы представляют собой концентрированные водные растворы сахара, например, сахарозы, и могут содержать консервант. Жидкая лекарственная форма, например, раствор в полиэтиленгликоле может быть разбавлена достаточным количеством фармацевтически приемлемого жидкого носителя, например, воды, чтобы была возможность удобно отмерять при введении.

[0091] В некоторых аспектах композиции по настоящему изобретению для перорального введения также могут быть предоставлены в виде липосом, мицелл, микросфер или наносистем. Мицеллярные лекарственные формы могут быть получены, как описано в патенте США 6350458.

[0092] В некоторых аспектах композиции по настоящему изобретению могут быть предоставлены в виде нешипучих или шипучих гранул и порошков, подлежащих преобразованию в жидкую лекарственную форму. Фармацевтически приемлемые носители и эксципиенты, используемые в нешипучих гранулах или порошках, могут включать, но без ограничения, разбавители, подсластители, смачивающие агенты и их смеси. Фармацевтически приемлемые носители и эксципиенты, используемые в шипучих гранулах или порошках, могут включать, но без ограничения, органические кислоты, источник диоксида углерода и их смеси.

[0093] Красители и ароматизаторы можно использовать во всех из вышеуказанных лекарственных форм. Кроме того, ароматизаторы и подсластители могут быть особенно полезны при изготовлении жевательных таблеток и пастилок.

[0094] В некоторых аспектах композиции по настоящему изобретению могут быть получены в виде лекарственных форм с немедленным или модифицированным высвобождением, включая формы с отсроченным, пролонгированным, импульсным, контролируемым, направленным и запрограммированным высвобождением.

[0095] Композиции по настоящему изобретению могут содержать другой активный ингредиент, который не снижает терапевтическую или профилактическую эффективность композиции, и/или может содержать вещество, которое усиливает или дополняет эффективность композиции.

[0096] В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват можно вводить перорально. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват

можно вводить в виде капсулы. В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват можно вводить в виде таблетки.

[0097] В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват можно получить, как описано в патенте США 10391094, который включен в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых аспектах композиции по настоящему изобретению, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, могут содержать от примерно 50 мг до примерно 700 мг, от примерно 75 мг до примерно 400 мг или от примерно 90 мг до примерно 200 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата. В некоторых аспектах композиции по настоящему изобретению могут содержать соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват в количестве примерно 25 мг, примерно 30 мг, примерно 35 мг, примерно 40 мг, примерно 45 мг, примерно 50 мг, примерно 55 мг, примерно 60 мг, примерно 65 мг, примерно 70 мг, примерно 75 мг, примерно 80 мг, примерно 85 мг, примерно 90 мг, примерно 95 мг, примерно 100 мг, примерно 110 мг, примерно 120 мг, примерно 130 мг, примерно 140 мг, примерно 150 мг, примерно 160 мг, примерно 170 мг, примерно 180 мг, примерно 190 мг, примерно 200 мг, примерно 210 мг, примерно 220 мг, примерно 230 мг, примерно 240 мг, примерно 250 мг, примерно 260 мг, примерно 270 мг, примерно 280 мг, примерно 290 мг, примерно 300 мг, примерно 310 мг, примерно 320 мг, примерно 330 мг, примерно 340 мг, примерно 350 мг, примерно 360 мг, примерно 370 мг, примерно 380 мг, примерно 390 мг, примерно 400 мг, примерно 410 мг, примерно 420 мг, примерно 430 мг, примерно 440 мг, примерно 450 мг, примерно 460 мг, примерно 470 мг, примерно 480 мг, примерно 490 мг, примерно 500 мг, примерно 550 мг, примерно 600 мг, примерно 650 мг или примерно 700 мг, или в количестве в диапазоне от и до любого из этих значений. В некоторых аспектах композиции по настоящему изобретению могут содержать примерно 50 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата. В некоторых аспектах композиции по настоящему изобретению могут содержать примерно 100 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата. В некоторых аспектах композиции по настоящему изобретению могут содержать примерно 150 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата. В некоторых аспектах композиции по настоящему изобретению могут содержать примерно 50 мг соединения формулы (Ia). В некоторых аспектах композиции по настоящему изобретению могут содержать

примерно 100 мг соединения формулы (Ia). В некоторых аспектах композиции по настоящему изобретению могут содержать примерно 150 мг соединения формулы (Ia).

[0098] В некоторых аспектах композиции по настоящему изобретению можно вводить от 1 до 10 раз в день. В некоторых аспектах композиции по настоящему изобретению можно вводить от 1 до 5 раз в день. В некоторых аспектах композиции по настоящему изобретению можно вводить 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз в день. В некоторых аспектах композиции по настоящему изобретению можно вводить один раз в день. В некоторых аспектах композиции по настоящему изобретению можно вводить через день. В некоторых аспектах композиции по настоящему изобретению можно вводить один раз через день. В некоторых аспектах композиции по настоящему изобретению можно вводить каждые два дня. В некоторых аспектах композиции по настоящему изобретению можно вводить один раз каждые два дня.

Примеры

Пример 1

Открытое исследование фазы 1 по оценке влияния двойного ингибитора CYP2C19 и CYP4A4, флуконазола, на фармакокинетику федратиниба у здоровых взрослых субъектов

[0099] Открытое исследование фазы 1 проводится для поддержки всех показаний, для которых разрабатывается федратиниб. Первичной целью является оценка влияния многократных доз двойного ингибитора CYP2C19 и CYP3A4, флуконазола, на фармакокинетику (PK) однократной дозы федратиниба у здоровых взрослых субъектов. Вторичной целью является оценка безопасности и переносимости однократной дозы федратиниба при одновременном применении с флуконазолом или без него у здоровых взрослых субъектов. Исследовательская цель исследования состоит в изучении биомаркеров CYP и транспортеров (например, 4-бета-гидроксихолестерина), метаболитов и/или других эндогенных биомаркеров, связанных с транспортерами.

[0100] *Обоснование и цель исследования:* На основании оценок *in vitro*, федратиниб метаболизируется несколькими CYP, с преобладающим вкладом CYP3A4 и меньшими вкладами CYP2C19 и флавиносодержащих монооксигеназ (FMO). Кроме того, на основании физиологически обоснованного фармакокинетического моделирования (PBPK) прогнозируется, что совместное введение двойного ингибитора CYP2C19 и CYP3A4, флуконазола, увеличивает воздействие федратиниба примерно в 4 раза.

[0100] Таким образом, это исследование разработано для тестирования эффекта флуконазола (двойного ингибитора CYP2C19 и CYP3A4) на фармакокинетику федратиниба. Информация об этих эффектах может быть использована для определения необходимости корректировки дозы при одновременном применении федратиниба с препаратами, являющимися двойными ингибиторами CYP2C19 и CYP3A4.

[0102] *Обоснование плана клинического исследования:* Это открытое исследование, поскольку конечными точками являются объективные параметры, полученные в результате измерений концентраций в плазме. Используемая в этом исследовании перекрестная модель с фиксированной последовательностью типична для исследований лекарственных взаимодействий, где требуется относительно небольшое количество субъектов, поскольку она устраняет межсубъектную вариабельность при сравнении между видами лечения. Проведение исследования на здоровых субъектах нивелирует потенциальные искажающие эффекты болезненного состояния и сопутствующих лекарственных препаратов, а также трудности включения в исследование, связанные с популяцией пациентов с МН. Исходя из эффективного периода полувыведения $t_{1/2}$ федратиниба, 17 дней между дозами федратиниба считаются достаточными для предотвращения переноса на вторую дозу федратиниба.

[0103] Было выбрано пероральное введение, поскольку это предполагаемый путь введения федратиниба в клинических условиях. На основании известной фармакокинетики федратиниба и с учетом потенциального снижения клиренса федратиниба за счет ингибирования CYP2C19 и CYP3A4, время взятия проб и продолжительность этого исследования считаются адекватными для достижения целей исследования. Эффективный период полувыведения федратиниба у здоровых субъектов составляет около 30 часов, и через 168 часов после введения приблизительно 90% от общей AUC федратиниба выводится у здоровых субъектов. Это подтверждает предложенный в этом исследовании интервал взятия проб для оценки РК федратиниба, составляющий до 216 часов после введения дозы, который учитывает вероятные изменения периода полувыведения.

[0104] *Обоснование выбора дозы, графика и режима:* Клинически рекомендуемая доза федратиниба составляет 400 мг один раз в день (QD). Кроме того, однократные дозы федратиниба, составляющие до 680 мг, переносились здоровыми пациентами. Доза федратиниба в этом исследовании будет составлять 100 мг, так что экспозиция федратиниба после прогнозируемого ~4-кратного увеличения за счет двойного

ингибитора CYP2C19 и CYP3A4 останется в терапевтическом диапазоне и не превысит экспозицию, наблюдаемую после дозы 680 мг у здоровых субъектов.

[0105] Было показано, что профилактика ондансетроном уменьшает тошноту и рвоту в предыдущем исследовании 1 фазы федратиниба. Чтобы уменьшить вероятность тошноты и рвоты, связанных с федратинибом в этом исследовании, все субъекты будут получать пероральную дозу 8 мг ондансетрона приблизительно за 1 час до каждого приема федратиниба. Последующая пероральная доза(ы) ондансетрона может быть назначена по мере необходимости в соответствии с листком-вкладышем к препарату для США (United States Package Insert, USPI).

[0106] В соответствии с Проектом руководства FDA по дизайну клинического исследования лекарственных взаимодействий, анализу данных и клиническим проявлениям (FDA, 2017), используется дизайн исследования с однократной дозой, поскольку фармакокинетика федратиниба в клинически значимом диапазоне доз носит линейный характер, при этом фармакокинетика однократной дозы позволяет прогнозировать фармакокинетику многократных доз. Во время этого исследования будут применяться клинически рекомендуемые дозы флуконазола (400 мг в первый день, а затем 200 мг QD). Флуконазол будет вводиться перорально в течение 8 дней перед совместным введением с федратинибом для достижения стабильного двойного ингибирования CYP2C19 и CYP3A4. Дополнительные дозы флуконазола будут вводиться после однократной дозы федратиниба. Эта продолжительность дозирования флуконазола была выбрана на основании предыдущего успешного дизайна исследования, в котором оценивалось влияние двойного ингибирования CYP2C19 и CYP3A4 на фармакокинетику селуметиниба (Dymond, 2017) и учитывался длительный период полувыведения федратиниба.

[0107] Дизайн исследования: Это исследование предназначено для оценки влияния многократных доз флуконазола на фармакокинетику, безопасность и переносимость однократной дозы федратиниба у здоровых взрослых субъектов. Исследование будет состоять из нерандомизированного открытого дизайна с фиксированной последовательностью. Субъекты будут участвовать следующим образом:

- Скрининговый период
- Период лечения (включая исходный уровень)
- Телефонный звонок последующего наблюдения

[0108] Субъекты будут подвергнуты скринингу на пригодность к участию в исследовании. Субъекты, которые соответствуют всем критериям включения и ни одному из критериев исключения, вернутся в место проведения клинического исследования в день -1 для оценок, указанных в протоколе, и будут проживать в месте проведения клинического исследования в дни с -1 по 27. Однократную дозу федратиниба будут вводить натощак в день 1. Период отмывки федратиниба будет происходить в дни с 2 по 17. Субъекты будут получать флуконазол 400 мг в день 10 и флуконазол 200 мг один раз в день (QD) в дни 11-23 включительно. На день 18 будет введена однократная доза федратиниба натощак вместе с флуконазолом.

[0109] Субъекты будут выписаны из места проведения клинического исследования на день 27 после удовлетворительной оценки безопасности и завершения связанных с исследованием процедур. Каждый субъект получит телефонный звонок последующего наблюдения через 4 дня (± 2 дня) после выписки. В случае, если по какой-либо причине субъект досрочно выбывает из исследования, будет проведен визит досрочного завершения (ET) исследования. Во время визита досрочного завершения следует проводить только оценки безопасности, запланированные на день выписки. Каждый субъект, досрочно выбывающий из исследования, также должен получить телефонный звонок последующего наблюдения через 4 дня (± 2 дня) после завершения визита ET.

[0110] Во время исследования пробы крови будут браться в заранее установленные моменты времени для фармакокинетического анализа (PK). Безопасность субъектов будет контролироваться на протяжении всего исследования. Исследование будет проводиться в соответствии с техническими требованиями Международного совета по гармонизации (ICH) для регистрации фармацевтических препаратов для использования человеком/надлежащей клинической практики (GCP) и применимыми нормативными требованиями.

[0111] Приблизительно 16 здоровых взрослых субъектов будут включены в исследование, так чтобы по меньшей мере 12 субъектов завершили исследование. Расчетная продолжительность от скрининга до телефонного звонка последующего наблюдения составляет приблизительно 8 недель. Окончание исследования определяется либо как дата последнего визита последнего субъекта для завершения последующего наблюдения после окончания лечения, либо как дата получения конечной точки данных от последнего субъекта, которая требуется для первичного и/или вторичного анализа, как указано в протоколе, в зависимости от того, что наступит позже.

[0112] Введение и схема лечения: Вечером перед каждым дозированием все субъекты начинают ночное голодание, по меньшей мере за 10 часов до дозирования. Не допускается прием пищи или напитков (кроме воды) в течение по меньшей мере 4 часов после дозирования. Вода допускается по желанию, за исключением 1 часа до и 1 часа после каждого дозирования.

[0113] Примечание: В день 18 продолжительность ночного голодания и ограничение приема пищи/напитков (за исключением воды) после введения дозы зависят от дозирования флуконазола.

[0114] Каждую дозу принимают перорально, запивая приблизительно 240 мл негазированной воды комнатной температуры. Модификации дозы или перерывы в этом исследовании недопустимы. Все субъекты будут получать последующие пероральные дозы IP после ночного голодания в указанной ниже фиксированной последовательности:

[0115] Лечение в рамках исследования: Все субъекты будут получать следующие пероральные дозы исследуемого препарата (IP) после ночного голодания в фиксированной последовательности, указанной ниже:

[0116] День 1: Однократная доза 100 мг федратиниба (1 x 100-мг капсула федратиниба).

[0117] Дни с 10 по 23 включительно: Однократная доза 400 мг флуконазола в день 10 (2 x 200-мг таблетки флуконазола) и QD дозы 200 мг флуконазола в дни с 11 по 23 включительно (1 x 200-мг таблетка флуконазола).

[0118] День 18: Однократная доза 100 мг федратиниба (1 x 100-мг капсула федратиниба), даваемая с дозой 200 мг флуконазола (1 x 200-мг таблетка флуконазола).

[0119] Все субъекты будут получать 8 мг ондансетрона перорально приблизительно за 1 час до каждого приема федратиниба, чтобы уменьшить вероятность тошноты и рвоты, связанных с федратинибом. Последующая пероральная доза(ы) ондансетрона может быть дана по мере необходимости в соответствии с листком-вкладышем к препарату для США (United States Package Insert, USPI).

[0120] Обзор оценок фармакокинетических параметров: Фармакокинетические параметры федратиниба в плазме будут рассчитаны с использованием некомпартментных методов. Следующие фармакокинетические параметры будут оцениваться в соответствии с данными:

- Максимальная наблюдаемая концентрация в плазме (C_{max})
- Время достижения C_{max} (T_{max})

- Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC) от нулевого времени до последней измеряемой концентрации (AUC_{0-t})
- AUC от нулевого момента времени, экстраполированного до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$)
- Конечный период полувыведения ($t_{1/2}$)
- Кажущийся общий плазменный клиренс при пероральном приеме (CL/F)
- Кажущийся общий объем распределения при пероральном приеме (V_z/F) в терминальной фазе.

[0121] Все оценки безопасности будут сведены в таблицы и обобщены соответствующим образом. Концентрации в плазме и фармакокинетические параметры будут перечислены и обобщены с использованием описательной статистики.

[0122] Для сравнения фармакокинетических параметров федратиниба после приема однократной дозы в присутствии и в отсутствие QD доз флуконазола будет выполнена модель дисперсионного анализа (ANOVA) с лечением в качестве фиксированного эффекта и субъектом в качестве случайного эффекта для естественных логарифмически преобразованных значений C_{max} , AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$. Средние геометрические, а также отношения средних геометрических (выраженные в процентах) и соответствующие 90% доверительные интервалы (CI) будут представлены для следующего сравнения фармакокинетических параметров:

- федратиниб плюс флуконазол (исследуемая терапия) против монотерапии федратинибом (терапия сравнения).

[0123] Для T_{max} критерий знаковых рангов Уилкоксона, оценка Ходжеса-Лемана и ее 90% CI будут рассчитываться для медианного различия между терапиями. Исследовательское моделирование и анализ может быть проведен для дальнейшей оценки потенциального эффекта DDI.

Таблица 1: Конечные точки исследования

Конечная точка	Название	Описание	Временная рамка
Первичная	Фармакокинетические параметры	C_{max} и AUC для федратиниба	Запланированные временные точки на протяжении всего исследования.
Вторичная	Безопасность и переносимость	АЕ, SAE, измерения основных показателей состояния организма, клинические лабораторные	АЕ: с момента подписания ICF до завершения исследования и до 30

		исследования безопасности (включая гематологию, биохимию и анализ мочи), ECG в 12 отведениях, рассмотрение сопутствующих лекарственных препаратов и процедур	дней после последней дозы IP, когда об этом стало известно исследователю. SAE: будут зафиксированы в тех же временных рамках, что и для АЕ, и в любое время впоследствии при подозрении на связь с IP. Все другие оценки безопасности: как указано в таблице явлений.
Поисковая	Биомаркеры CYP и транспортеров, метаболиты и/или другие эндогенные биомаркеры транспортеров	Могут быть измерены уровни в плазме биомаркеров CYP и транспортеров (например, 4β-НС), метаболитов и/или других эндогенных биомаркеров транспортеров.	Любая из запланированных временных точек взятия проб для фармакокинетического анализа (РК) на протяжении всего исследования.

4β-НС = 4 бета-гидроксихолестерин; АЕ = нежелательное явление; AUC = площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени; C_{max} = максимальная наблюдаемая концентрация в плазме; CYP = цитохром P450; ECG = электрокардиограмма; ICF = форма информированного согласия; IP = исследуемый препарат; РК = фармакокинетический анализ; SAE = серьезное нежелательное явление

[0124] Фармакокинетический анализ: Взятие проб крови для фармакокинетического анализа следует проводить в установленное время (моменты времени), указанное в данном клиническом протоколе. Концентрации федратиниба в плазме крови для РК будут определять с использованием утвержденного метода жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии.

[0125] Все фактические моменты времени взятия проб крови для РК будут зарегистрированы в исходных документах и электронной форме истории болезни (eCRF). В исходных документах и eCRF должны быть представлены пояснения для любых пропущенных или неправильно обработанных проб, а также для любых проб, взятых за пределами временных интервалов, указанных в таблице 2:

Таблица 2. Временные интервалы сбора крови для фармакокинетического анализа

Установленное время	Разрешенный интервал для фармакокинетического анализа
До приема препарата	В пределах 60 минут до дозирования
0,5 - 4 часов после приема препарата, включительно	± 5 минут
6 - 12 часов после приема препарата, включительно	± 10 минут
24 часа и более	± 60 минут

[0126] Приблизительно 3 мл цельной крови будет взято в следующие моменты времени применительно к дозированию федратиниба в день 1 и день 18: до приема препарата и через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 120, 168 и 216 часов после приема.

[0127] В дополнение к использованию для измерения концентраций федратиниба в плазме, эти образцы можно использовать для исследовательских анализов биомаркеров СУР и транспортеров (например, 4-бета-гидроксихолестерина), метаболитов и/или других эндогенных биомаркеров транспортеров.

[0128] *Фармакогенетика:* Пробу крови для фармакогенетического анализа (PG) (до 10 мл) для потенциального анализа дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), связанной с метаболизмом и транспортом лекарственного средства, будут брать перед дозированием в день 1.

[0129] Для пробы для PG время обработки и хранения пробы должно быть зарегистрировано в исходных документах. Конкретные сведения, касающиеся взятия, обработки, хранения и отправки проб для PG, представлены отдельно (например, в отдельном Руководстве по лабораторным исследованиям или в его эквиваленте).

Определения исследуемой популяции

[0130] Все субъекты, которые получают по меньшей мере одну дозу IP, будут включены в популяцию для анализа безопасности. Популяция для анализа безопасности будет использована в анализе безопасности.

[0131] Все субъекты, которые получают по меньшей мере одну дозу IP и имеют по меньшей мере одно измеряемое значение концентрации, будут включены в популяцию для анализа PK. Популяция для анализа PK будет использована в анализе PK.

[0132] Для субъектов, которые вышли из исследования или прекратили в нем участие, все имеющиеся данные по PK и безопасности (включая последующее наблюдение)

будут перечислены и обобщены до момента выхода/прекращения. Причина выхода/прекращения участия будет включена в окончательный отчет об исследовании.

Оценка объема выборки и мощности

[0133] Приблизительно 16 субъектов будут включены в исследование, так чтобы по меньшей мере 12 субъектов завершили исследование. Прекратившие участие в исследовании субъекты могут быть заменены по усмотрению исследователя и медицинского наблюдателя, назначенного спонсором.

[0134] Точность сравнения параметров РК рассчитывают для различных оценок внутрисубъектного стандартного отклонения (SD) по шкале натуральных логарифмов и объему выборки (таблица 3). Точность представляет ширину 90% доверительного интервала (CI) для отношений геометрических средних в исходной шкале.

[0135] Основываясь на результатах более ранних исследований, оцененное внутрисубъектное стандартное отклонение составило 0,191 для C_{max} . Двенадцать субъектов обеспечат достаточную точность.

Таблица 3: Точность и внутрисубъектное стандартное отклонение

Объем выборки	Точность			
	Внутрисубъектное SD = 0,2	Внутрисубъектное SD = 0,3	Внутрисубъектное SD = 0,4	Внутрисубъектное SD = 0,5
n = 12	15,8%	24,6%	34,1%	44,3%
n = 14	14,3%	22,2%	30,7%	39,7%
n = 16	13,2%	20,4%	28,1%	36,3%

n = число субъектов; SD = стандартное отклонение

[0136] Следует принимать во внимание, что для интерпретации формулы изобретения следует использовать раздел «Подробное описание изобретения», а не разделы «Краткое описание изобретения» и «Реферат». В разделах «Краткое описание изобретения» и «Реферат» могут излагаться один или несколько, но не все иллюстративные аспекты настоящего изобретения, предусмотренные изобретателем (изобретателями), и, следовательно, они не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения и прилагаемой формулы изобретения.

[0137] Настоящее изобретение было описано выше с помощью функциональных составляющих блоков, иллюстрирующих осуществление установленных функций и их взаимосвязей. Границы этих функциональных составляющих блоков определены в

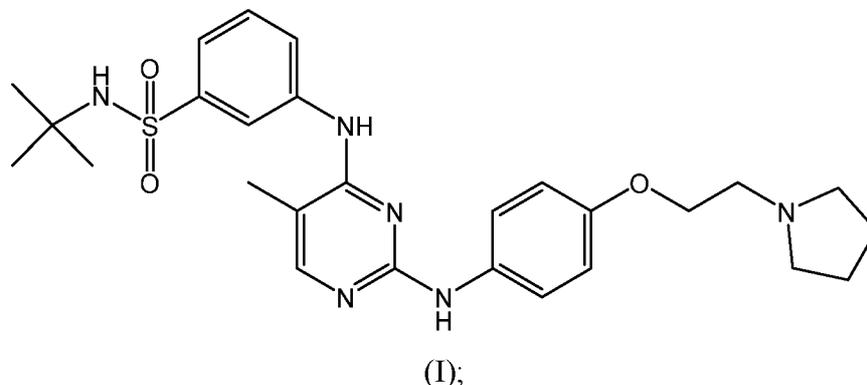
настоящем документе для удобства описания. Можно определять альтернативные границы, если установленные функции и их взаимосвязи осуществляются должным образом.

[0138] Приведенное выше описание конкретных аспектов столь полно раскрывает общий характер изобретения, что другие, используя знания в рамках необходимой в данной области квалификации, могут легко модифицировать и/или адаптировать такие конкретные аспекты для различных сфер применения без излишнего экспериментирования и не отклоняясь от общей концепции настоящего изобретения. Таким образом, основываясь на идее и методологических принципах, представленных в настоящем документе, предполагается, что такие адаптации и модификации находятся в рамках содержания и объема эквивалентов описанных аспектов. Следует понимать, что приведенная в настоящем документе фразеология или терминология используется с целью описания, а не ограничения, так что терминологию или фразеологию в настоящем описании квалифицированный специалист в данной области должен интерпретировать в свете представленных идей и методологических принципов.

[0139] Сфера действия и объем настоящего изобретения не должны ограничиваться каким-либо из описанных выше примерных аспектов, а должны определяться только в соответствии со следующими пунктами формулы изобретения и их эквивалентами.

Формула изобретения

1. Способ лечения миелопролиферативного заболевания у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту эффективного для лечения миелопролиферативного заболевания количества соединения формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, при этом пациент одновременно получает двойной ингибитор CYP2C19 и CYP3A4.

2. Способ по п. 1, в котором сольват представляет собой гидрат.
3. Способ по п. 1 или 2, в котором фармацевтически приемлемая соль представляет собой хлористоводородную соль или ее гидрат.
4. Способ по любому из пп. 1-3, в котором вводят дигидрохлорида моногидрат соединения формулы (I).
5. Способ по любому из пп. 1-4, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в стандартной дозе.
6. Способ по любому из пп. 1-4, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в дозе, которая меньше стандартной дозы.
7. Способ по п. 5 или 6, в котором стандартная доза составляет примерно 400 мг/сутки.

8. Способ по любому из пп. 1-4, 6 или 7, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в дозе, которая составляет примерно 1/2 стандартной дозы.

9. Способ по любому из пп. 1-4 или 6-8, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в дозе примерно 200 мг/сутки.

10. Способ по любому из пп. 1-4, 6 или 7, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в дозе, которая составляет примерно 1/4 стандартной дозы.

11. Способ по любому из пп. 1-4, 6, 7 или 10, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в дозе примерно 100 мг/сутки.

12. Способ по любому из пп. 1-11, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят один раз в день.

13. Способ по любому из пп. 1-4, 6 или 7, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в дозе, которая составляет примерно 1/8 стандартной дозы.

14. Способ по любому из пп. 1-4, 6, 7 или 13, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в дозе примерно 50 мг/сутки.

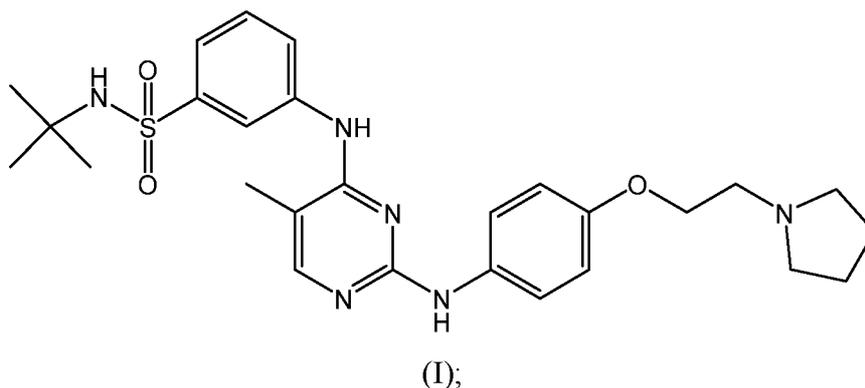
15. Способ по любому из пп. 1-4, 6, 7 или 13, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят через день.

16. Способ по любому из пп. 1-4, 6, 7, 13 и 15, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в дозе примерно 100 мг через день.

17. Способ по любому из пп. 1-16, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят перорально.

18. Способ лечения миелопролиферативного заболевания у пациента, получающего двойной ингибитор CYP2C19 и CYP3A4, при этом способ включает:

(а) введение пациенту эффективного для лечения миелопролиферативного заболевания количества соединения формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата;

(b) наблюдение за пациентом на предмет побочных реакций; и
(c) по итогам указанного мониторинга сохранение или корректировку дозы соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

19. Способ по п. 18, в котором дозу соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата сохраняют.

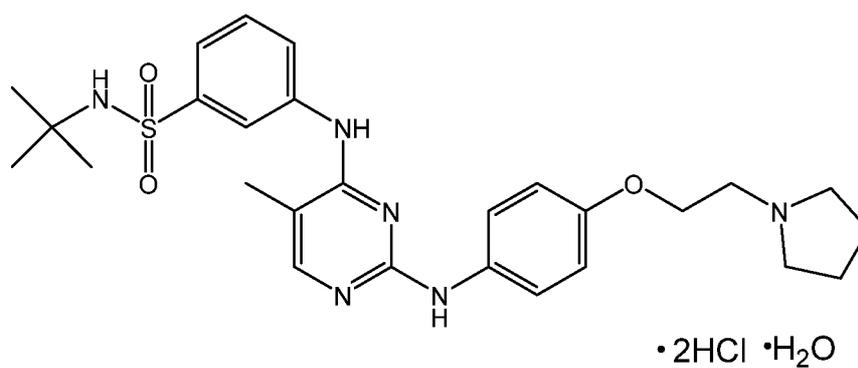
20. Способ по п. 18, в котором дозу соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата корректируют.

21. Способ по п. 20, в котором дозу соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата снижают.

22. Способ по любому из пп. 1-21, в котором двойной ингибитор CYP2C19 и CYP3A4 выбирают из итраконазола, флуконазола, флувоксамина, вориконазола и их комбинаций.

23. Способ по любому из пп. 1-22, в котором двойной ингибитор CYP2C19 и CYP3A4 представляет собой флуконазол.

24. Способ по любому из пп. 1-23, в котором пациенту вводят соединение формулы (Ia):



(Ia).

25. Способ по любому из пп. 1-24, в котором миелопролиферативное заболевание представляет собой миелофиброз.

26. Способ по п. 25, в котором миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз.

27. Способ по п. 26, в котором первичный миелофиброз выбран из первичного миелофиброза промежуточного риска и первичного миелофиброза высокого риска.

28. Способ по п. 25, в котором миелофиброз представляет собой вторичный миелофиброз.

29. Способ по п. 25, в котором миелофиброз представляет собой постэссенциальный тромбоцитемический миелофиброз.

30. Способ по п. 25, в котором миелофиброз представляет собой постполицитемический истинный миелофиброз.

31. Способ по любому из пп. 1-24, в котором миелопролиферативное заболевание представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML).

32. Способ по любому из пп. 1-24, в котором миелопролиферативное заболевание представляет собой истинную полицитемию.

33. Способ по любому из пп. 1-24, в котором миелопролиферативное заболевание представляет собой эссенциальную тромбоцитемию.

34. Способ по любому из пп. 1-33, дополнительно включающий введение пациенту тиамин или эквивалента тиамин до, одновременно с или после соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

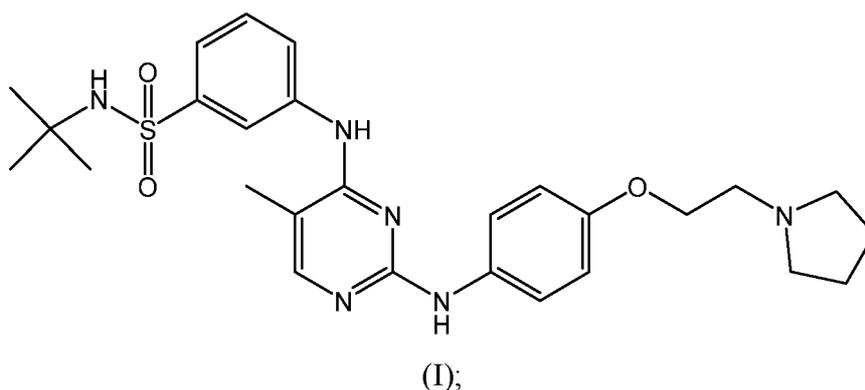
35. Способ по п. 34, в котором тиамин или эквивалент тиамин вводят перорально.

36. Способ по п. 35, в котором тиамин или эквивалент тиамин вводят внутривенно.

37. Способ по любому из пп. 1-36, дополнительно включающий введение пациенту антагониста рецепторов 5-HT₃ до, одновременно или после соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

38. Способ по п. 37, в котором антагонист рецепторов 5-HT₃ представляет собой ондасетрон.

39. Способ повышения безопасности и/или переносимости соединения формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, при этом способ включает:

- (a) введение пациенту, одновременно получающему двойной ингибитор CYP2C19 и CYP3A4, дозы соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата;
- (b) наблюдение за пациентом на предмет побочных реакций; и
- (c) по итогам указанного мониторинга сохранение или корректировку дозы двойного ингибитора CYP2C19 и CYP3A4 у пациента для получения желаемого клинического эффекта.

40. Способ по п. 39, в котором дозу соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата сохраняют.

41. Способ по п. 39, в котором дозу соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата корректируют.

42. Способ по п. 41, в котором дозу соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата снижают.

43. Способ по любому из пп. 39-42, в котором сольват представляет собой гидрат.

44. Способ по любому из пп. 39-43, в котором фармацевтически приемлемая соль представляет собой хлористоводородную соль или ее гидрат.

45. Способ по любому из пп. 39-44, в котором вводят дигидрохлорида моногидрат соединения формулы (I).

46. Способ по любому из пп. 39-45, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в стандартной дозе.

47. Способ по п. 46, в котором стандартная доза составляет примерно 400 мг/сутки.

48. Способ по любому из пп. 39-45 или 47, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в дозе, которая составляет примерно 1/2 стандартной дозы.

49. Способ по любому из пп. 39-45, 47 или 48, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в дозе примерно 200 мг/сутки.

50. Способ по любому из пп. 39-45 или 47, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в дозе, которая составляет примерно 1/4 стандартной дозы.

51. Способ по любому из пп. 39-45, 47 или 50, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в дозе примерно 100 мг/сутки.

52. Способ по любому из пп. 39-51, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят один раз в день.

53. Способ по любому из пп. 39-45 или 47, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в дозе, которая составляет примерно 1/8 стандартной дозы.

54. Способ по любому из пп. 39-45 или 53, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в дозе примерно 50 мг/сутки.

55. Способ по любому из пп. 39-54, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят через день.

56. Способ по любому из пп. 39-45 или 53, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят в дозе примерно 100 мг через день.

57. Способ по любому из пп. 39-56, дополнительно включающий введение увеличенной дозы соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, если пациент прекращает прием двойного ингибитора CYP2C19 и CYP3A4.

58. Способ по п. 57, в котором увеличенная доза меньше стандартной дозы.

59. Способ по п. 57, в котором увеличенная доза представляет собой стандартную дозу.

60. Способ по любому из пп. 39-59, в котором безопасность и/или переносимость повышается по сравнению с таковыми при введении пациенту стандартной дозы.

61. Способ по любому из пп. 39-60, в котором введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата обеспечивает лечение миелопролиферативного заболевания у пациента и уменьшает проявление одного или нескольких состояний, выбранных из анемии, тромбоцитопении, желудочно-кишечной токсичности, гепатотоксичности, повышения уровня амилазы и повышения уровня липазы.

62. Способ по любому из пп. 39-61, в котором повышение безопасности и/или переносимости включает снижение токсичности и/или побочных эффектов.

63. Способ по любому из пп. 39-62, в котором повышенная безопасность и/или переносимость включает снижение одного или нескольких состояний,

выбранных из анемии, тромбоцитопении, желудочно-кишечной токсичности, гепатотоксичности, повышения уровня амилазы и повышения уровня липазы.

64. Способ по п. 61, в котором миелопролиферативное заболевание представляет собой миелофиброз.

65. Способ по п. 64, в котором миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз.

66. Способ по п. 65, в котором первичный миелофиброз выбран из первичного миелофиброза промежуточного риска и первичного миелофиброза высокого риска.

67. Способ по п. 64, в котором миелофиброз представляет собой вторичный миелофиброз.

68. Способ по п. 64, в котором миелофиброз представляет собой постэссенциальный тромбоцитемический миелофиброз.

69. Способ по п. 64, в котором миелофиброз представляет собой постполицитемический истинный миелофиброз.

70. Способ по п. 61, в котором миелопролиферативное заболевание представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML).

71. Способ по п. 61, в котором миелопролиферативное заболевание представляет собой истинную полицитемию.

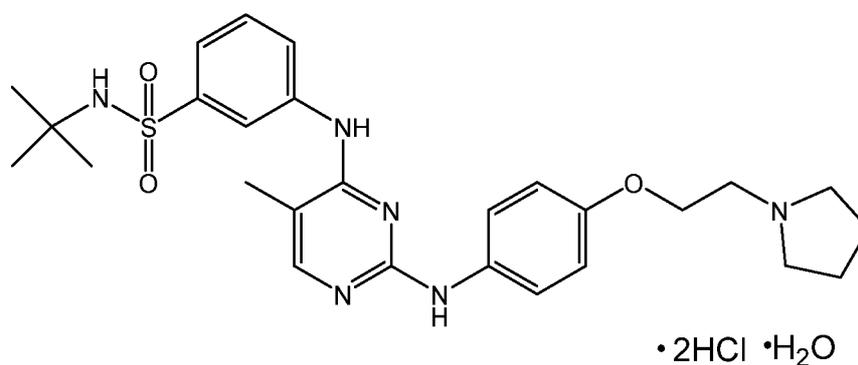
72. Способ по п. 61, в котором миелопролиферативное заболевание представляет собой эссенциальную тромбоцитемию.

73. Способ по любому из пп. 39-72, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват вводят перорально.

74. Способ по любому из пп. 39-73, в котором двойной ингибитор CYP2C19 и CYP3A4 выбирают из итраконазола, флуконазола, флувоксамина, вориконазола и их комбинаций.

75. Способ по любому из пп. 39-74, в котором двойной ингибитор CYP2C19 и CYP3A4 представляет собой флуконазол.

76. Способ по любому из пп. 39-75, в котором пациенту вводят соединение формулы (Ia):



(Ia).

77. Способ по любому из пп. 39-76, дополнительно включающий введение пациенту тиамин или эквивалента тиамин до, одновременно или после соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

78. Способ по п. 77, в котором тиамин или эквивалент тиамин вводят перорально.

79. Способ по п. 77, в котором тиамин или эквивалент тиамин вводят внутривенно.

80. Способ по любому из пп. 39-79, дополнительно включающий введение пациенту антагониста рецепторов 5-HT₃ до, одновременно или после соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

81. Способ по п. 80, в котором антагонист рецепторов 5-HT₃ представляет собой ондасетрон.