

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491476 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.25

(22) Дата подачи заявки
2022.12.09

(51) Int. Cl. *A61K 31/33* (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/66 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)

(54) ДЕСТРУКТОРЫ STAT3 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 63/265,275; 63/383,372

(32) 2021.12.11; 2022.11.11

(33) US

(86) PCT/US2022/052428

(87) WO 2023/107706 2023.06.15

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

(72) Изобретатель:
Де Сави Кристофер, Хо Крис, Жун
Хаоцин, Голлоб Джаред, Энерсон
Брэдди, Дей Джойоти, Агарвал Сагар,
Диксит Вайшали, Голлеркери Ашвин,
Майо Мишель, Ян Бинь (US)

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

(57) В изобретении описаны деструкторы STAT3, их жидкие составы и способы их применения для лечения рака.

202491476
A1

202491476

A1

ДЕСТРУКТОРЫ STAT3 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

5 Перекрестные ссылки на родственные заявки

В данной заявке испрашивается приоритет в связи с предварительной заявкой США № 63/265275, поданной 11 декабря 2021 г., и предварительной заявкой США № 63/383372, поданной 11 ноября 2022 г., каждая из которых в полном объеме включена в настоящий документ в качестве ссылки.

10 Область техники

Настоящее изобретение относится к составу и стандартным лекарственным формам деструктора STAT3, к (2-(((5S,8S,10aR)-3-ацетил-8-(((S)-5-амино-1-(2-хлор-3-(4-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-4-оксобутил)фенокси)-5-оксопентан-2-ил)карбамоил)-6-оксодекагидропирроло[1,2-а][1,5]дiazоцин-5-ил)карбамоил)-1H-индол-5-карбонил)фосфоновой кислоте (соединение А) и способам ее применения.

15 Предпосылки создания изобретения

Убиквитин-протеасомный путь (UPP) представляет собой основной путь, который регулирует принципиально важные белки-регуляторы и разрушает неправильно свернутые или аномальные белки. UPP играет центральную роль во многих клеточных процессах, и его повреждение или разбалансирование приводит к патогенезу различных заболеваний. Ковалентное присоединение убиквитина к специфическим белковым субстратам достигается за счет действия убиквитинлигаз E3. UPP играет важную роль в деградации короткоживущих и регуляторных белков, играющих важную роль во множестве основных клеточных процессов, включая регуляцию клеточного цикла, модуляцию рецепторов клеточной поверхности и ионных каналов, а также презентацию антигена.

30 Белок-переносчик сигнала и активатор транскрипции 3 (STAT3) активируется цитокинами и факторами роста при связывании с родственными им рецепторами клеточной поверхности, что приводит к рекрутингу и фосфорилированию STAT3 янус-киназой (JAK), димеризации, ядерной

транслокации и регуляции транскрипции генов-мишеней STAT3. В то время как в нормальных клетках активность STAT3 строго контролируется регуляцией по принципу обратной связи, при заболеваниях, включая рак и аутоиммунные заболевания, активность STAT3 разрегулируется по механизмам, которые приводят к стойкой активации STAT3, о чем свидетельствуют высокие уровни фосфорилированного STAT3 (pSTAT3). Приблизительно в 70% случаев рака человека, включая как гематологические злокачественные новообразования, так и солидные опухоли, наблюдаются повышенные уровни pSTAT3. Было установлено, что аномальная активация STAT3 происходит за счет прямой мутации гена STAT3, активации киназ, расположенных выше хода транскрипции, таких как JAK или ALK, в результате мутации или транслокации, снижения экспрессии негативных регуляторов, таких как SOCS3, и повышения передачи сигналов рецептора из-за сверхэкспрессии цитокинов и факторов роста в микроокружении опухоли.

Механизмы, с помощью которых разрегулированный STAT3 способствует развитию и прогрессированию опухоли, являются многофакторными. Среди генов-мишеней, регулируемых STAT3, существуют принципиально важные эффекторы нескольких признаков рака, включая передачу пролиферативных сигналов (CCND1, CCND2), устойчивую гибель клеток (BCL2-L1, MCL-1), ангиогенез (VEGF, HIF1 α), разрегулированную клеточную энергетику (MYC)), уклонение от разрушения иммунитетом (PD-L1, IFNA) и воспаление, способствующее развитию опухоли (IL-6). В моделях раковых клеток со значительной активацией STAT3, таких как анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL), генетического нокдауна STAT3 достаточно для ингибирования пролиферации и индукции апоптоза, подтверждающего зависимость от передачи сигналов STAT3. В дополнение к этим автономным путям раковых клеток активированный STAT3 также способствует супрессии ТМЕ за счет прямой регуляции функции иммунных клеток и регуляции перекрестного взаимодействия раковых клеток и ТМЕ. Активация STAT3 в клетках врожденного и приобретенного иммунитета обычно способствует распространению иммуносупрессивных клеток, в то же время снижая пролиферацию, созревание и функцию цитолитических эффекторных клеток. Было установлено, что направленность на STAT3 с помощью антисмысловых

олигонуклеотидов, которые преимущественно поглощаются миелоидными клетками, способствует регрессии иммунной супрессии и восстанавливает противоопухолевую активность цитотоксических Т-клеток на моделях сингенных опухолей мышей. Наконец, было установлено, что STAT3

5 активируется в ответ как на химио-, так и на направленную терапию, такую как ингибиторы EGFR, и способствует развитию лекарственной устойчивости. В совокупности эти данные иллюстрируют важность передачи сигналов STAT3 для формирования и роста опухоли, для супрессии экзогенного опухолевого иммунитета в ТМЕ и развития устойчивости к стандартным методам лечения, и
10 тем самым эти данные позволяют предположить, что селективную деградацию STAT3 можно использовать в качестве эффективного средства подавления передачи сигналов STAT3 для лечения рака.

Существует потребность в разработке дозировки и схем использования деструкторов STAT3 для повышения эффективности ингибиторов STAT3 и
15 других способов лечения и обеспечения активности единого агента при терапии рака.

Краткое описание настоящего изобретения

Было установлено, что деструктор STAT3, (2-(((5S,8S,10aR)-3-ацетил-8-
(((S)-5-амино-1-(2-хлор-3-(4) -(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-(((S)-1-(4-(4-
20 метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-
оксобутан-2-ил)амино)-4-оксобутил)фенокси)-5-оксопентан-2-ил)карбамоил)-6-
оксодекагидропирроло[1,2-а] [1,5]диазоцин-5-ил)карбамоил)-1Н-индол-5-
карбонил)фосфоновая кислота (соединение А) и ее соли, составы и стандартные
25 лекарственные формы, как описано в данном контексте, характеризуются
определенными преимуществами при лечении гематологических и солидных
опухолей.

Соответственно, в одном аспекте настоящего изобретения предлагается жидкий состав или стандартная лекарственная форма, содержащая соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый
30 наполнитель и/или носитель. В некоторых вариантах осуществления жидкий состав или стандартная лекарственная форма по настоящему изобретению содержит натрий-фосфатное буферное вещество. В некоторых вариантах

величина рН жидкого состава или стандартной лекарственной формы по настоящему изобретению составляет приблизительно 6,5.

5 В другом аспекте настоящего изобретения предлагаются способы и применения для лечения гематологического злокачественного новообразования или солидной опухоли у пациента, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, или жидкого состава, как описано в данном контексте. В некоторых вариантах гематологическое злокачественное новообразование или солидная опухоль представляет собой рецидивирующую или резистентную лимфому. В некоторых вариантах гематологическое злокачественное новообразование или солидная опухоль выбраны из крупноклеточного гранулярного лимфоцитарного лейкоза (LGL-L), периферической Т-клеточной лимфомы (PTCL) и кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL).

10 В некоторых случаях способ включает введение пациенту приблизительно до 3,0 мг/кг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в день. В других случаях способ включает введение пациенту приблизительно до 500 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли в день. В некоторых вариантах способ включает внутривенное введение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли пациенту. В некоторых вариантах способ включает введение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли пациенту один раз в неделю (QW). В некоторых вариантах способ включает введение соединения А или его фармацевтически приемлемой соли пациенту в дни 1, 8, 15 и 22 в течение 28-дневного цикла.

25 В некоторых вариантах настоящего изобретения предлагается соединение, которое представляет собой аммонийную соль соединения А.

Эти и другие аспекты настоящего раскрытия представляются очевидными после ознакомления со следующим подробным описанием. С этой целью в настоящем документе представлены различные ссылки на публикации, в которых более подробно представлены определенная исходная информация и процедуры, и каждая из них включена в настоящий документ в полном объеме в качестве ссылки.

Краткое описание фигур

На фиг. 1А и фиг. 1Б представлена противоопухолевая активность после внутривенного введения соединения А раз в неделю и два раза в неделю мышам NOD SCID с привитыми ксенотрансплантатами SU-DHL-1.

5 На фиг. 2А и фиг. 2Б представлена противоопухолевая активность после внутривенного введения соединения А раз в неделю, 2 дня/5 дней перерыва и два раза в неделю мышам NOD SCID, с привитыми ксенотрансплантатами SUP-M2.

На фиг. 3 изображена схема процесса получения лекарственного препарата.

10 На фиг. 4 изображена схема плана исследования фазы 1. * Солидная опухоль применима только к когорте подтверждения MTD/РР2D. **РР2D не всегда совпадает с MTD.

На фиг. 5 представлены данные ФК от 4 пациентов, включенных в исследования DL1.

15 На фиг. 6 представлены данные деградации STAT3 в крови в ходе исследования DL1.

Подробное описание определенных вариантов осуществления изобретения

1. Общее описание определенных вариантов осуществления изобретения

20 Соединение А представляет собой эффективный, высокоселективный, вводимый внутривенно гетеробифункциональный низкомолекулярный терапевтический препарат, направленный на белок STAT3 и лигазу E3 белка Хиппеля-Линдау (VHL), опосредующий селективную деградацию STAT3 через систему убиквитин-протеасомного пути (UPS)).

25 Соединение А характеризовалось значительной и селективной деградацией белка STAT3 и противоопухолевой активностью в серии исследований *in vitro* и *in vivo*. В условиях *in vitro* соединение А разрушает STAT3 в клеточных линиях ALCL, SU-DHL-1 и SUP-M2 человека, в низком наномолярном диапазоне ($\leq 11,8 \pm 2,3$ нМ), что согласуется с результатами клеточных фенотипических анализов, по результатам которых соединение А характеризуется величиной GI50 от 8,1 до 30 57,4 нМ в нескольких клеточных линиях ALCL. Деградация STAT3 в линиях ALCL также индуцировала активность каспазы 3/7, маркера апоптоза, в аналогичных концентрациях. Эксперименты по отмыванию клеточной линии SU-DHL-1 свидетельствовали о необратимом ингибировании роста, которое

происходит приблизительно через 48 ч устойчивой деградации STAT3. В мышинной модели ксенотрансплантата опухоли SU-DHL-1 при введении соединения А в дозе 10 мг/кг один раз в неделю наблюдалась значительная противоопухолевая эффективность, при этом у всех мышей в группе лечения достигалась полная регрессия (фиг. 1А). При этой дозе наблюдалась деградация STAT3 в опухоли, которая превышала 90% в течение 48 ч. Эти данные в сочетании с результатами исследования вымывания *in vitro* позволяют предположить, что относительно короткая продолжительность деградации STAT3 является достаточной для индукции противоопухолевого эффекта и подтверждает возможность относительно коротких воздействий и прерывистых режимов дозировки в клинике. Соединение А проявляло сравнимую эффективность деградации STAT3 в гепатоцитах человека, крысы и собаки. Исследование ФК/ФД на крысах также продемонстрировало значительную деградацию белка STAT3 во многих тканях после внутривенного введения соединения А. Эти данные подтверждают выбор крыс и собак в качестве доклинических видов для оценки безопасности соединения А. При расширенной протеомной оценке было установлено, что соединение А является высокоселективным деструктором STAT3, который не разрушает других членов семейства STAT или других клеточных белков, экспрессируемых в моноклеарных клетках периферической крови (МКПК).

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения гематологического злокачественного новообразования или солидных опухолей у пациента, таких как крупноклеточный гранулярный лимфоцитарный лейкоз (LGL-L), периферическая Т-клеточная лимфома (PTCL) и кожная Т-клеточная лимфома (CTCL), причем указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, или его жидкого состава, как описано в данном контексте.

В некоторых вариантах предлагается способ лечения гематологического злокачественного новообразования у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, или его жидкого состава, как описано в данном контексте.

В некоторых вариантах в настоящем изобретении предлагается способ
лечения рецидивирующих или рефрактерных лимфом у пациента, включающий
введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения А или
его фармацевтически приемлемой соли, или его жидкого состава, как описано в
данном контексте.

В некоторых вариантах предлагается способ лечения солидных опухолей у
пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного
количества соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, или его
жидкого состава, как описано в данном контексте.

В некоторых вариантах предлагается способ лечения LGL-L у пациента,
включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества
соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, или его жидкого
состава, как описано в данном контексте.

В некоторых вариантах предлагается способ лечения PTCL у пациента,
включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества
соединения А, или его фармацевтически приемлемой соли, или его жидкого
состава, как описано в данном контексте.

В некоторых вариантах в настоящем изобретении предлагается способ
лечения CTCL у пациента, включающий введение пациенту терапевтически
эффективного количества соединения А, или его фармацевтически приемлемой
соли, или его жидкого состава, как описано в данном контексте.

В некоторых вариантах предлагается жидкий состав, который содержит
соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически
приемлемый эксципиент и/или носитель. В некоторых вариантах предлагается
стандартная лекарственная форма, которая содержит соединение А или его
фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент
и/или носитель.

В следующем описании изложены некоторые определенные подробности,
чтобы в полном объеме обеспечить понимание различных вариантов
осуществления. Однако специалисту в данной области техники представляется
очевидным, что способы и применения, описанные в данном контексте, можно
осуществлять на практике без этих подробностей. В других случаях хорошо
известные структуры не показаны и не описаны подробно, чтобы исключить

излишнее усложнение описания вариантов осуществления настоящего изобретения. Если в контексте не указано иное, в описании и формуле изобретения, представленных ниже, слово «содержат» и его варианты, такие как «содержит» и «содержащий», следует истолковывать в открытом, широком смысле, то есть как «включающий», но без ограничения перечисленным." Кроме того, заголовки, представленные в данном описании, предназначены только для удобства и не предназначены для интерпретации объема или значения заявленного изобретения.

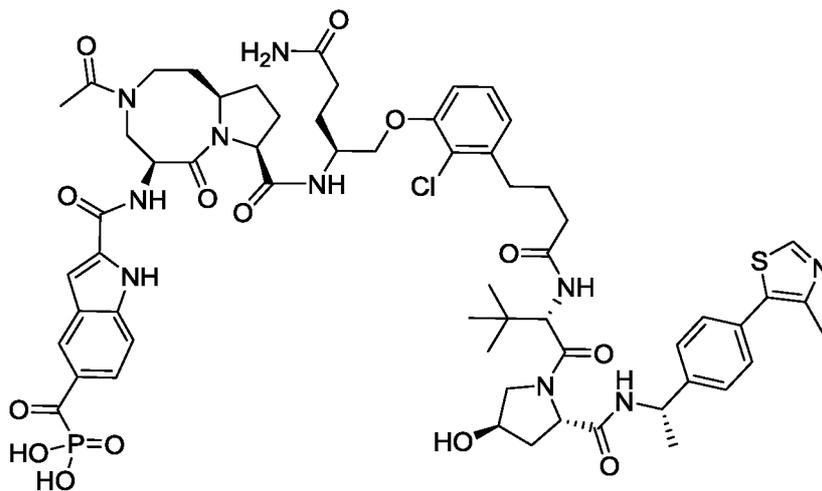
В данном описании ссылка на «один вариант осуществления» или «вариант осуществления» означает, что конкретный признак, структура или характеристика, описанные в связи с вариантом осуществления, включены по меньшей мере в один вариант осуществления. Таким образом, словосочетания «в одном варианте осуществления» или «в варианте осуществления», использованные в различных местах данного описания, не обязательно относятся к одному и тому же варианту осуществления. Кроме того, конкретные признаки, структуры или характеристики можно объединять любым пригодным способом в одном или нескольких вариантах осуществления. Кроме того, использованные в этом описании и прилагаемой формуле изобретения, формы в единственном числе включают ссылки на множественное число, если в описании явно не указано иное. Следует также отметить, что термин «или» обычно используется в том смысле, в котором он включает «и/или», если в описании явно не указано иное.

2. Определения

Следующие термины и сокращения, используемые в описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано иное, имеют указанные значения:

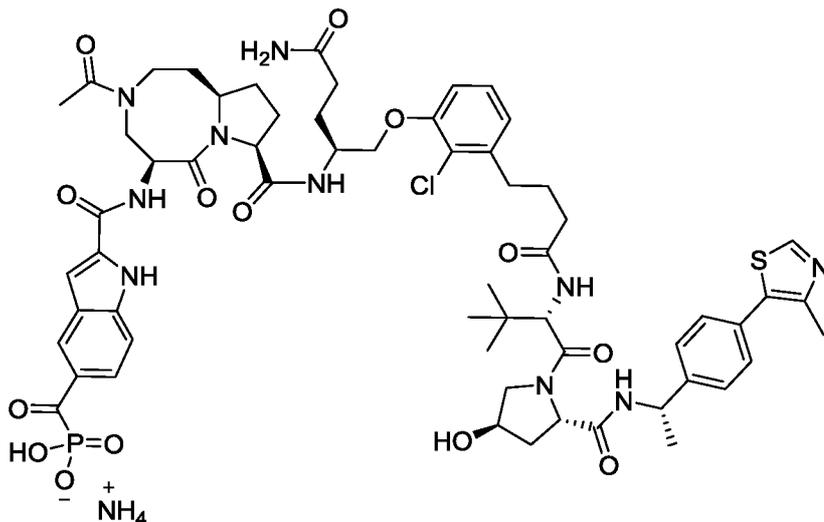
Используемые в данном контексте термины «примерно» или «приблизительно» означают, что значение находится в пределах 20% от заданного значения или диапазона. В некоторых вариантах термин «приблизительно» относится к значению пределов 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% от заданного значения.

Как использовано в данном контексте, «соединение А» относится к деструктору STAT3, (2-(((5S,8S,10aR)-3-ацетил-8-(((S)-5-амино-1-(2-хлор-3-(4-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-4-оксобутил)фенокси)-5-оксопентан-2-ил)карбамоил)-6-оксодекагидропирроло[1,2-а][1,5]дiazоцин-5-ил)карбамоил)-1H-индол-5-карбонил)фосфоновой кислоте формулы:



В некоторых вариантах соединение А представлено в твердой форме, в
10 других вариантах соединение А представлено в аморфной форме.

В настоящем документе «аммонийная соль соединения А» (известная также как «соль соединения А и аммония») относится к деструктору, аммонийной соли STAT3, (2-(((5S,8S,10aR)-3-ацетил-8-((S)-5-амино-1-(2-хлор-3-(4-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-4-оксобутил)фенокси)-5- оксопентан-2-ил)карбамоил)-6-оксодекагидропирроло[1,2-а][1,5]дiazоцин-5-ил)карбамоил)-1H-индол-5-карбонил)фосфоновой кислоты формулы:



В некоторых вариантах аммонийная соль соединения А представлена в твердой форме, в других вариантах аммонийная соль соединения А представлена в аморфной форме.

- 5 Использованный в данном контексте термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, которые, согласно медицинской точке зрения, являются пригодными для контактирования с тканями человека и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции. и т.п. и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, в
- 10 статье S.M.Berge и др. подробно описаны фармацевтически приемлемые соли (см. J. Pharmaceutical Sciences, 66, 1-19 (1977)), включенную в данный контекст в качестве ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают соли, полученные из пригодных неорганических и
- 15 органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных кислотно-аддитивных солей являются соли аминогруппы, образованной с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота,
- 20 щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота. или с использованием других способов, известных в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспарат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат,

камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, fumarat, глюкогоптонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гепаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидрокси-этансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, паратолуолсульфонат, ундеканоат, валерат и т.п.

Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и соли $N^+(C_{1-4}алкил)_4$. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают натрий, литий, калий, кальций, магний и т.п. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, при необходимости, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

Термин «пациент», используемый в данном контексте, означает животное, предпочтительно млекопитающее и наиболее предпочтительно человека. Термин «субъект», используемый в данном контексте, имеет то же значение, что и термин «пациент».

Используемые в данном контексте термины «лечение», «лечить» и «излечивать» относятся к устранению, облегчению, замедлению развития или подавлению прогрессирования заболевания или расстройства, или одного или более их симптомов, как описано в данном контексте. В некоторых вариантах лечение можно проводить после развития одного или более симптомов. В других вариантах лечение можно проводить при отсутствии симптомов. Например, лечение можно назначить восприимчивому индивидууму до появления симптомов (например, с учетом истории болезни и/или с учетом генетических или других факторов восприимчивости). Лечение также можно продолжить после устранения симптомов, например, чтобы предотвратить или отсрочить их рецидив.

Как использовано в данном контексте, пациент или субъект, «нуждающийся в профилактике», «нуждающийся в лечении» или «нуждающийся

в таком лечении», относится к индивидууму, который, по мнению соответствующего практикующего специалиста (например, врача, медсестры или фельдшера в случае человека, ветеринара в случае млекопитающих, не относящихся к человеку), и у которого будет наблюдаться в достаточной степени приемлемый положительный эффект в результате данного лечения или 5 терапии.

«Терапевтически эффективное количество» или «эффективная дозировка» лекарственного препарата или терапевтического агента, такого как соединение А или его фармацевтически приемлемая соль, представляет собой любое 10 количество лекарственного препарата, которое при использовании отдельно или в сочетании с другим терапевтическим агентом, защищает пациента или субъекта от развития заболевания, такого как LGL-L, или способствует регрессии заболевания, о чем свидетельствует уменьшение тяжести симптомов заболевания, увеличение частоты и продолжительности периодов без симптомов 15 заболевания, или способствует профилактике нарушений или инвалидности вследствие заболевания. Способность терапевтического препарата способствовать регрессу заболевания можно оценить с помощью различных методов, известных практикующему врачу, например, у людей во время 20 клинических испытаний, на модельных системах животных, прогнозирующих эффективность у людей, или по результатам анализа *in vitro* активности терапевтического препарата.

В предпочтительных вариантах терапевтически эффективное количество лекарственного препарата, такого как соединение А, способствует регрессии до момента устранения заболевания. Кроме того, термины «эффективный» и 25 «эффективность» в отношении лечения включают как фармакологическую эффективность, так и физиологическую безопасность. Фармакологическая эффективность относится к способности соединения А или его фармацевтически приемлемой соли лечить заболевание у пациента. Физиологическая безопасность относится к уровню токсичности или другим неблагоприятным 30 физиологическим эффектам на уровне клеток, органов и/или организма (неблагоприятные эффекты), возникающим в результате введения препарата.

Используемые в данном контексте термины «терапевтический положительный эффект» или «положительный эффект от терапии» относятся к

улучшению одного или более из следующих показателей: общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, частичный ответ, полный ответ и общая частота объективного ответа, а также могут включать уменьшение тяжести симптомов заболевания, увеличение частоты и продолжительности периодов без симптомов заболевания или предупреждение нарушений или инвалидности вследствие поражения заболеванием.

Словосочетание «женщина детородного возраста» (WOCBP) рассматривается как способная к деторождению: 1. после менархе (первая менструация), 2. с момента менархе до наступления постменопаузы, за исключением случаев необратимой стерильности. Состояние постменопаузы определяется как отсутствие менструаций в течение 12 месяцев без альтернативной медицинской причины. Высокий уровень фолликулостимулирующего гормона (FSH) в постменопаузальном диапазоне можно использовать для подтверждения состояния постменопаузы у женщин, не использующих гормональную контрацепцию или заместительную гормональную терапию (HRT). Однако при отсутствии аменореи в течение 12 месяцев требуется подтверждение по результатам более одного измерения FSH. Женщины, проходящие курс HRT и чей менопаузальный статус находится под сомнением, должны будут использовать один из неэстрогенных гормональных высокоэффективных методов контрацепции, если они хотят продолжать HRT во время исследования. В противном случае они должны прервать HRT, чтобы подтвердить статус постменопаузы перед включением в исследование. Методы необратимой стерилизации (для целей настоящего исследования) включают: документированную гистерэктомию; документированную двустороннюю овариэктомию по данным документированной двусторонней сальпингэктомии»; для индивидуумов с постоянным бесплодием, вызванным альтернативной медицинской причиной, отличающейся от вышеуказанной (например, агенезия мюллеровых протоков, нечувствительность к андрогенам, дисгенезия гонад). Решение о включении в исследование должно приниматься по усмотрению исследователя.

3. Описание типичных вариантов осуществления изобретения

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения гематологических и солидных опухолей у

пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, или жидкого состава, как описано в данном контексте. В некоторых вариантах гематологические и солидные опухоли представляют собой рецидивирующие и/или рефрактерные лимфомы, крупноклеточный гранулярный лимфоцитарный лейкоз и солидные опухоли на поздней стадии. В некоторых вариантах гематологические и солидные опухоли выбраны из крупноклеточного гранулярного лимфоцитарного лейкоза (LGL-L), периферической Т-клеточной лимфомы (PTCL) и кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL).

10 В некоторых вариантах настоящего изобретения предлагается способ лечения гематологических и солидных опухолей у пациента, таких как крупноклеточный гранулярный лимфоцитарный лейкоз (LGL-L), периферическая Т-клеточная лимфома (PTCL) и кожная Т-клеточная лимфома (CTCL), включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, или жидкого состава, как описано в данном контексте.

15 В некоторых вариантах настоящего изобретения предлагается способ лечения LGL-L у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, или жидкого состава, как описано в данном контексте.

20 В некоторых вариантах предлагается способ лечения PTCL у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, или жидкого состава, как описано в данном контексте.

25 В некоторых вариантах предлагается способ лечения CTCL у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, или жидкого состава, как описано в данном контексте.

30 В некоторых вариантах пациентом является мужчина или женщина в возрасте ≥ 18 лет.

В некоторых вариантах у пациента выявлены гистологически или патологически подтвержденный лимфомы (включая лимфомы Ходжкина, В-

клеточные, Т-клеточные, мелкоклеточные лимфоцитарные или НК-клеточные лимфомы или LGL-L) или солидные опухоли.

В некоторых вариантах у пациента выявлены гистологически или патологически подтвержденный PTCL, CTCL (классификация ВОЗ/EORTC), LGL-L [Т-клеточный LGL-L или хроническое НК-клеточное лимфопролиферативное нарушение (CLPD-NK)] или солидные опухоли.

В некоторых вариантах свежий или архивный образец опухолевой ткани, фиксированной формалином и погруженной в парафин (FFPE) или на 15 предметных стеклах, предпочтительно собирают в течение идеального периода 6 месяцев или 2 лет до введения первой дозы исследуемого препарата (для пациентов с лимфомой и солидной опухолью, соответственно). В некоторых вариантах, когда архивные образцы ткани/препараты/блоки недоступны, следует провести биопсию перед введением дозы (необязательно для фазы 1a, необходимо для фазы 1b) и отобрать образец крови во время скрининга для анализа мутаций пути STAT3 и, возможно, для патоморфологической оценки.

В некоторых вариантах пациент с диагнозом лимфомы или солидной опухоли перенес рецидив и/или у него была установлена резистентность заболевания по меньшей мере к двум предшествующим системным стандартным методам лечения или для которого стандартные методы лечения недоступны.

В некоторых вариантах пациент с диагнозом LGL-L перенес рецидив и/или у него установлена резистентность заболевания по меньшей мере к одному предшествующему системному стандартному лечению или для которого стандартные методы лечения недоступны.

В некоторых вариантах пациент с диагнозом всех типов заболеваний перенес рецидив и/или у него установлена резистентность заболевания по меньшей мере к одному предшествующему системному стандартному лечению или для которого стандартные методы лечения недоступны.

В некоторых вариантах определенные гематологические критерии у пациента с диагнозом LGL-L выбраны из одного из следующих показателей: тяжелая форма нейropении $< 500/\text{мм}^3$, симптоматическая анемия и/или трансфузионно-зависимая анемия, $\text{ANC} \geq 200/\text{мкл}$ при скрининге в ходе цикла 1 в день 1 (C1D1) (перед введением дозы) или количество тромбоцитов $\geq 100000/\text{мкл}$ (измеренные через ≥ 7 дней после последнего переливания

тромбоцитов у пациентов с диагнозом тромбоцитопении, при которой требуются тромбоциты).

В некоторых вариантах также являются допустимыми исходные показатели заболевания у пациента с диагнозом LGL-L, выбранные из одного из следующих показателей: популяция клеток $CD3+CD8+ >650/мм^3$, популяция клеток $CD3+CD8+CD57+ >500/мм^3$, присутствие клонального Т-клеточного рецептора (в течение 1 месяца после установления диагноза), и LGL (естественные) клетки-киллеры (NK), при условии, что обнаружена популяция клональных NK-клеток на уровне > 500 клеток/ $мм^3$.

10 В некоторых вариантах у пациентов с диагнозом PTCL с солидными опухолями обнаружены измеряемые критерии заболевания по классификации Лугано для PTCL и критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение (RECIST), версия 1.1 для солидных опухолей при скрининге.

В некоторых вариантах у пациентов установлен статус общего состояния онкобольного по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) на уровне 0-2 при скрининге и C1D1 (перед введением дозы).

В некоторых вариантах у пациентов выявлена адекватная функция костного мозга при скрининге и C1D1 (перед введением дозы) для всех пациентов, за исключением пациентов с диагнозом LGL-L, у которых установлены следующие показатели: абсолютное количество нейтрофилов (ANC) $\geq 1000/мкл$, гемоглобин ≥ 8 г/дл (для пациентов, которым проводят трансфузию тромбоцитов (RBC), и которых уровень гемоглобина следует оценивать по меньшей мере через 14 дней после последней трансфузии тромбоцитов), а также число тромбоцитов на уровне $\geq 100000/мкл$ (измеренное через ≥ 7 дней после последней трансфузии тромбоцитов у пациентов с диагнозом тромбоцитопении, при которой требуются тромбоциты).

В некоторых вариантах у пациентов с диагнозом LGL-L выявлен показатель ANC на уровне $\geq 200/мкл$ при скрининге и C1D1 (перед введением дозы).

В некоторых вариантах у пациентов выявлена адекватная функция органов и C1D1 (перед введением дозы) для всех пациентов, включая пациентов с диагнозом LGL-L, включая следующие показатели: аспартатаминотрансфераза (AST), аланинтрансаминаза (ALT) на уровне $\leq 3x$ верхнего предела нормы (ULN) или $<5x$ ULN в случаях документированной лимфомы печени, общий

сывороточный билирубин на уровне $\leq 3 \times \text{ULN}$ или $< 5 \times \text{ULN}$, если заболевание является вторичным в отношении синдрома Гилберта или документированной лимфомы печени, и клиренс сывороточного креатинина ≥ 50 мл/мин/1,73 м², если он измерен или рассчитан с использованием стандартной формулы

5 Кокрофта-Голта.

В некоторых вариантах пациентки детородного возраста (WOCBP) должны согласиться использовать высокоэффективные методы контрацепции в течение всего периода лечения и в течение 6 месяцев после введения последней дозы соединения А. В некоторых вариантах у пациенток WOCBP должен быть
10 выявлен отрицательный результат анализа сыворотки крови на беременность, тест при скрининге и отрицательный тест на беременность в сыворотке или моче в течение 72 ч до введения первой дозы соединения А.

В некоторых вариантах пациенты мужского пола должны согласиться использовать высокоэффективные методы контрацепции во время лечения и в
15 течение 6 месяцев после введения последней дозы соединения А, если партнером является пациентка WOCBP.

В некоторых вариантах у пациента в анамнезе отсутствуют метастазы в центральной нервной системе (ЦНС) или подозрения на них.

В некоторых вариантах у пациента не был установлен диагноз
20 хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL).

В некоторых вариантах у пациента в анамнезе не было выявлено развитие активного сопутствующего злокачественного новообразования, отличающегося от лимфомы или солидных опухолей, если у пациента не наблюдалось никаких заболеваний в течение ≥ 2 лет. Исключения из предельного срока ≥ 2 лет
25 включают леченную базальноклеточную или локализованную плоскоклеточную карциному кожи, локализованный рак предстательной железы или другие локализованные карциномы, такие как карцинома *in situ* шейки матки, молочной железы или мочевого пузыря.

В некоторых вариантах пациент не восстановился от каких-либо
30 клинически значимых нежелательных явлений (АЕ) предыдущего лечения до исходного уровня до лечения или степени 1 до введения первой дозы соединения А.

В некоторых вариантах у пациента не была выявлена продолжающаяся нестабильная сердечно-сосудистая функция: симптоматическая ишемия или неконтролируемые клинически значимые нарушения проводимости (т.е. исключена желудочковая тахикардия на фоне приема антиаритмических препаратов; не исключена также атриовентрикулярная блокада 1-й степени или бессимптомная блокада передне-верхнего разветвления левой ножки пучка/правой ветви пучка Гиса), или застойная сердечная недостаточность класса \geq III по критериям Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, или инфаркт миокарда в течение 3 месяцев до скрининга.

10 В некоторых вариантах у пациента не был выявлен врожденный синдром удлинённого интервала QT или интервала QT, скорректированного по формуле Фридерция (QTcF), \geq 450 мс (среднее значение трехкратных электрокардиограмм) при скрининге и/или в ходе цикла 1 в день 1 (C1D1) (перед введением дозы) за исключением документированной блокады ножки пучка Гиса или случаев, когда она является вторичной по отношению к кардиостимулятору.

15 В некоторых вариантах у пациента в анамнезе не было выявлено тромбоэмболических или цереброваскулярных нарушений (т.е. транзиторных ишемических атак, нарушений мозгового кровообращения, легочной эмболии или клинически значимого тромбоза глубоких вен) в течение 2 лет до скрининга.

20 В некоторых вариантах у пациента не была выявлена инфекция, требующая применения антибиотиков, противовирусных или противогрибковых препаратов в течение 1 недели до введения первой дозы соединения А. Профилактическое применение этих препаратов является приемлемым, даже если они предназначены для парентерального введения.

25 В некоторых вариантах осуществления у пациента не был установлен диагноз активной инфекции гепатита В и/или гепатита С, что определяется с использованием положительного поверхностного антигена гепатита В (HbsAg) или антитела к вирусу гепатита С (анти-HCV) по подтверждающим результатам тестирования (например, анти-HBc, IgM анти-HBc, анти-HBs, РНК HCV),

30 известной серопозитивной реакции на вирус иммунодефицита человека (HIV).

В некоторых вариантах у пациента отсутствует положительный результат теста на коронавирус-2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) при скрининге.

В некоторых вариантах у пациента не было выявлено сопутствующих заболеваний, включая психические расстройства, которые, по мнению исследователя, будут влиять на возможность пациента участвовать в исследованиях или на достижение целей исследования или представлять угрозу безопасности.

В некоторых вариантах пациентка не является беременной и не кормит грудью.

В некоторых вариантах пациенту не была проведена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток менее чем за 3 месяца до введения первой дозы соединения А.

В некоторых вариантах пациенту ранее не была проведена аллогенная трансплантация гемопоэтической системы или костного мозга.

В некоторых вариантах пациент не проходил курс лучевой терапии в течение 4 недель до введения первой дозы соединения А.

В некоторых вариантах пациент не подвергался обширному хирургическому вмешательству, требующему общей анестезии, в течение 4 недель до введения первой дозы соединения А.

В некоторых вариантах пациенту не вводили живую вакцину в течение 1 месяца до введения первой дозы соединения А.

В некоторых вариантах пациент не проходил курс исследуемой или не-исследуемой противораковой терапии в течение 4 недель или в течение по меньшей мере 5 периодов полураспада (максимум до 4 недель) до приема первой дозы соединения А, в зависимости от того, какой период является короче. Во всех ситуациях максимальный период вымывания не должен превышать 4 недель до введения первой дозы соединения А.

В некоторых вариантах пациент не завершил курс вакцинации против SARS-CoV-2 в течение 14 дней до введения первой дозы соединения А.

В некоторых вариантах пациент не использовал высокоэффективные ингибиторы или индукторы CYP3A4 в течение 14 дней или 5 периодов полураспада после первой дозы соединения А (в зависимости от того, какой период является более продолжительным) в течение предшествующих 14 дней до первой дозы).

В некоторых вариантах пациент не использовал ингибиторы или индукторы ОАТР1В в течение 14 дней или 5 периодов полураспада после первой дозы соединения А (в зависимости от того, какой период является более продолжительным) в течение предшествующих 14 дней до первой дозы).

5 В некоторых вариантах пациент не использовал субстраты ОАТР1В, ВСРР и СУР2С8 с узким терапевтическим индексом (как определено после обсуждения с медицинским наблюдателем) в течение 14 дней или 5 периодов полураспада после первой дозы соединения А (в зависимости от того, какой период является более продолжительным) в течение предшествующих 14 дней до первой дозы).

10 В некоторых вариантах способ по настоящему изобретению включает внутривенное введение жидкого состава, как описано в данном контексте. В некоторых вариантах способ по настоящему изобретению включает введение стандартной лекарственной формы, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах способ по настоящему изобретению включает ежедневное
15 введение пациенту жидкого состава или стандартной лекарственной формы, как описано в данном контексте.

Жидкие составы

В одном варианте осуществления изобретения предлагается жидкий состав, содержащий деструктор STAT3 по настоящему изобретению (например,
20 соединение А) или его фармацевтически приемлемое производное и фармацевтически приемлемый наполнитель (например, буферное вещество) и/или носитель (например, вода). Количество соединения А в жидких составах по настоящему изобретению должно быть эффективным для измеримой деградации и/или ингибирования белка STAT3 или его мутанта у пациента. В
25 некоторых вариантах жидкий состав по настоящему изобретению сформирован для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. В некоторых вариантах композиция по настоящему изобретению сформирована для парентерального (например, внутривенного) введения пациенту.

В некоторых вариантах жидкий состав по настоящему изобретению
30 содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль (такую как аммонийная соль соединения А) в концентрации приблизительно 0,5 мас. %-1,5 мас. % в расчете на общую массу состава. В некоторых вариантах жидкий состав по настоящему изобретению содержит соединение А или его фармацевтически

приемлемую соль (например, аммонийную соль соединения А) в концентрации приблизительно 0,6 мас. %-1,4 мас. %, приблизительно 0,7 мас. %-1,3 мас. %, приблизительно 0,8% мас. %-1,2 мас. % или приблизительно 0,9 мас. %-1,1 мас. % в расчете на общую массу состава. В некоторых вариантах жидкий состав по

5 настоящему изобретению содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль (такую как аммонийная соль соединения А) в концентрации приблизительно 0,60 мас. %, приблизительно 0,65 мас. %, приблизительно 0,70 мас. %, приблизительно 0,75 мас. %, приблизительно 0,80 мас. %, приблизительно 0,85 мас. %, приблизительно 0,9 мас. %, приблизительно 0,95 мас. %,

10 приблизительно 1,00 мас. %, приблизительно 1,05 мас. %, приблизительно 1,10 мас. %, приблизительно 1,15 мас. %, приблизительно 1,20 мас. %, приблизительно 1,25 мас. %, приблизительно 1,30 мас. %, приблизительно 1,35 мас. %, приблизительно 1,40 мас. %, приблизительно 1,45 мас. % или приблизительно 1,50 мас. % в расчете на общую массу состава. В некоторых вариантах жидкий

15 состав по настоящему изобретению содержит соединение А в концентрации приблизительно 0,995 мас. % в расчете на общую массу состава. В некоторых вариантах реализации жидкий состав по настоящему изобретению содержит аммонийную соль соединения А в концентрации приблизительно 1,00 мас. % в расчете на общую массу состава.

20 В некоторых вариантах жидкий состав по настоящему изобретению содержит соединение А или его фармацевтически приемлемую соль (такую как аммонийная соль соединения А) в концентрации приблизительно 5-15 мг/мл. В некоторых вариантах жидкий состав по настоящему изобретению содержит

25 соединение А или его фармацевтически приемлемую соль (такую как аммонийная соль соединения А) в концентрации приблизительно 6-14 мг/мл, приблизительно 6,5-13,5 мг/мл, приблизительно 7-13 мг/мл, приблизительно 7,5-12,5 мг/мл, приблизительно 8-12 мг/мл, приблизительно 8,5-11,5 мг/мл, приблизительно 9-11 мг/мл или приблизительно 9,5-10,5 мг/мл. В некоторых вариантах жидкий состав по настоящему изобретению содержит соединение А

30 или его фармацевтически приемлемую соль (такую как аммонийная соль соединения А) в концентрации приблизительно 8 мг/мл, приблизительно 8,5 мг/мл, приблизительно 9 мг/мл. мл, приблизительно 9,5 мг/мл, приблизительно 10 мг/мл, приблизительно 10,5 мг/мл, приблизительно 11 мг/мл, приблизительно

11,5 мг/мл или приблизительно 12 мг/мл. В некоторых вариантах жидкий состав по настоящему изобретению содержит соединение А в концентрации приблизительно 10 мг/мл. В некоторых вариантах жидкий состав по настоящему изобретению содержит аммонийную соль соединения А в концентрации

5 приблизительно 10,14 мг/мл.

Жидкий состав по настоящему изобретению можно вводить в виде парентеральной инъекции, вливания или имплантации (внутривенно, внутримышечно, подкожно и т.п.) в виде жидкого состава или в виде стандартных лекарственных форм, или через пригодные устройства доставки

10 или имплантаты, содержащие обычные, нетоксичные фармацевтически приемлемые носители и адъюванты.

В некоторых вариантах предлагаемый жидкий состав для парентерального введения предоставлен в виде стандартных лекарственных форм (например, в ампулах на одну дозу) или во флаконах, содержащих несколько доз, и в которые

15 можно добавить пригодный консервант (см. ниже). Обычно такие композиции можно получить в виде инъекционных препаратов, например, растворов или суспензий; твердых и жидких форм, пригодных для использования при приготовлении растворов или суспензий после добавления среды для разведения или разбавления перед инъекцией; эмульсий, таких как эмульсии вода в масле

20 (в/м), эмульсии масло в воде (м/в) и их микроэмульсии, липосомы или эмульсомы. В предпочтительных вариантах жидкий состав или его стандартные лекарственные формы вводят внутривенно. Приготовление таких жидких составов и стандартных лекарственных форм описано в данном контексте, например, в примере 3.

При внутривенном введении жидкие составы или стандартные лекарственные формы упаковывают в форме растворов, содержащих один или более водных буферных растворов. В некоторых вариантах жидкие составы или стандартные лекарственные формы упаковывают в форме растворов, содержащих стерильные изотонические водные буферные растворы. В

25 некоторых вариантах жидкие составы или стандартные лекарственные формы формируют в буферных растворах при рН приблизительно 5-8 или приблизительно рН 6-7 для парентерального введения при разведении. В некоторых вариантах буферное вещество присутствует в количестве,

30

позволяющем довести рН жидкого состава или стандартной лекарственной формы по изобретению приблизительно до 6-8. В некоторых вариантах рН предлагаемого жидкого состава или стандартной лекарственной формы составляет приблизительно 6,5. В некоторых вариантах рН предлагаемого жидкого состава или стандартной лекарственной формы составляет $6,5 \pm 0,3$. В некоторых вариантах рН предлагаемого жидкого состава или стандартной лекарственной формы составляет приблизительно 6,0, приблизительно 6,1, приблизительно 6,2, приблизительно 6,3, приблизительно 6,4, приблизительно 6,5, приблизительно 6,6, приблизительно 6,7, приблизительно 6,8, приблизительно 6,9 или приблизительно 7,0. В некоторых вариантах рН предлагаемого жидкого состава или стандартной лекарственной формы можно регулировать при добавлении небольших количеств кислоты (например, 1 н. соляной кислоты) или основания (например, 1 н. гидроксида натрия).

Пригодные буферные растворы или буферные вещества включают, не ограничиваясь перечисленным, фосфатные буферные вещества, цитратные вещества, ацетатные вещества, гистидиновые вещества или сукцинатные буферные вещества. В некоторых вариантах буферный раствор представляет собой один или более фосфатных буферных веществ. В некоторых вариантах один или более фосфатных буферных веществ представляют собой динатрийфосфат (например, гептагидрат динатрийфосфата) и одноосновный фосфат натрия (например, одноосновный моногидрат фосфата натрия).

В некоторых вариантах жидкий состав или стандартная лекарственная форма по настоящему изобретению содержит натрий-фосфатное буферное вещество. В некоторых вариантах жидкий состав или стандартная лекарственная форма по изобретению содержит натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 25-75 мМ, приблизительно 30-70 мМ, приблизительно 35-65 мМ, око приблизительно ло 40-60 мМ или приблизительно 45-55 мМ. В некоторых вариантах жидкий состав или стандартная лекарственная форма по изобретению содержит натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 25 мМ, приблизительно 30 мМ, приблизительно 35 мМ, приблизительно 40 мМ, приблизительно 45 мМ, приблизительно 50 мМ, приблизительно 55 мМ, приблизительно 60 мМ, приблизительно 65 мМ, приблизительно 70 мМ или приблизительно 75 мМ. В

некоторых вариантах жидкий состав или стандартная лекарственная форма по настоящему изобретению содержит натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 50 мМ.

5 В некоторых вариантах жидкий состав или стандартная лекарственная форма по настоящему изобретению содержит натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 0,2 мас.%-1,1 мас.% в расчете на общую массу состава. В некоторых вариантах жидкий состав или стандартная лекарственная форма по изобретению содержит натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 0,3 мас.%-1,0 мас.%, приблизительно 10 0,4 мас.%-0,9 мас.%, приблизительно 0,5 мас.%-0,8 мас.% или приблизительно 0,6 мас.%-0,7 мас.% в расчете на общую массу состава. В некоторых вариантах жидкий состав или стандартная лекарственная форма по изобретению содержит натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 0,2 мас.%, приблизительно 0,25 мас.%, приблизительно 0,3 мас.%, приблизительно 15 0,35 мас.%, приблизительно 0,4 мас.%, приблизительно 0,45 мас.%, приблизительно 0,5 мас.%. приблизительно 0,55 мас.%, приблизительно 0,6 мас.%, приблизительно 0,65 мас.%, приблизительно 0,7 мас.%, приблизительно 0,75 мас.%, приблизительно 0,8 мас.%, приблизительно 0,85 мас.%, приблизительно 0,9 мас.%, приблизительно 0,95 мас.%, приблизительно 1,0 20 мас.%, приблизительно 1,05 мас.% или приблизительно 1,1 мас.% в расчете на общую массу состава. В некоторых вариантах жидкий состав или стандартная лекарственная форма по изобретению содержит натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 0,64 мас.% в расчете на общую массу состава. В некоторых вариантах жидкий состав или стандартная лекарственная форма по настоящему изобретению содержит натрий-фосфатное буферное 25 вещество в концентрации 0,636 мас.% в расчете на общую массу состава.

В некоторых вариантах жидкий состав или стандартная лекарственная форма по настоящему изобретению содержит натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 2-11 мг/мл в расчете на общую массу 30 состава. В некоторых вариантах жидкий состав или стандартная лекарственная форма по изобретению содержит натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 3-10, приблизительно 4-9, приблизительно 5-8 или приблизительно 6-7 мг/мл. В некоторых вариантах жидкий состав или

стандартная лекарственная форма по изобретению содержит натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 2, приблизительно 2,5, приблизительно 3, приблизительно 3,5, приблизительно 4, приблизительно 4,5, приблизительно 5, приблизительно 5,5, приблизительно 6, приблизительно 6,5, 5 приблизительно 7, приблизительно 7,5, приблизительно 8, приблизительно 8,5, приблизительно 9, приблизительно 9,5, приблизительно 10, приблизительно 10,5 или приблизительно 11 мг/мл. В некоторых вариантах жидкий состав или стандартная лекарственная форма по настоящему изобретению содержит натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 6,4 мг/мл. В 10 некоторых вариантах жидкий состав или стандартная лекарственная форма по настоящему изобретению содержит натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации 6,36 мг/мл.

В некоторых вариантах настоящего изобретения предлагается жидкий состав, величина рН которого составляет приблизительно 6,5, содержащий 15 соединение А в концентрации приблизительно 0,995 мас.% в расчете на общую массу состава и натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 50 мм.

В некоторых вариантах предлагается жидкий состав, величина рН которого составляет приблизительно 6,5, содержащий соединение А в концентрации 20 приблизительно 10 мг/мл и натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 50 мМ.

В некоторых вариантах предлагается жидкий состав, величина рН которого составляет приблизительно 6,5, содержащий соединение А в концентрации приблизительно 0,995 мас.% в расчете на общую массу состава и натрий- 25 фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 0,64 мас.% в расчете на общую массу состава.

В некоторых вариантах предлагается жидкий состав, величина рН которого составляет приблизительно 6,5, содержащий соединение А в концентрации приблизительно 10 мг/мл и натрий-фосфатное буферное вещество в 30 концентрации приблизительно 0,64 мас.% в расчёте на общую массу состава.

В некоторых вариантах предлагается жидкий состав, величина рН которого составляет приблизительно 6,5, содержащий соединение А в концентрации

приблизительно 0,995 мас.% в расчете на общую массу состава и натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 6,4 мг/мл.

5 В некоторых вариантах предлагается жидкий состав, величина рН которого составляет приблизительно 6,5, содержащий соединение А в концентрации приблизительно 10 мг/мл и натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 6,4 мг/мл.

10 В некоторых вариантах предлагается жидкий состав, величина рН которого составляет приблизительно 6,5, содержащий аммонийную соль соединения А в концентрации приблизительно 1,00 мас.% в расчете на общую массу состава и натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 50 мМ.

В некоторых вариантах предлагается жидкий состав, величина рН которого составляет приблизительно 6,5, содержащий аммонийную соль соединения А в концентрации приблизительно 10,14 мг/мл и натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 50 мМ.

15 В некоторых вариантах предлагается жидкий состав, величина рН которого составляет приблизительно 6,5, содержащий аммонийную соль соединения А в концентрации приблизительно 1,00 мас.% в расчёте на общую массу состава и натрий-фосфатное буферное вещество при концентрация приблизительно 0,64 мас.% в расчете на общую массу состава.

20 В некоторых вариантах предлагается жидкий состав, величина рН которого составляет приблизительно 6,5, содержащий водородную аммонийную соль соединения А в концентрации приблизительно 10,14 мг/мл и натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 0,64 мас.% в расчете на общую массу состава.

25 В некоторых вариантах предлагается жидкий состав, величина рН которого составляет приблизительно 6,5, содержащий аммонийную соль соединения А в концентрации приблизительно 1,00 мас.% в расчете на общую массу состава и натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 6,4 мг/мл.

30 В некоторых вариантах предлагается жидкий состав, величина рН которого составляет приблизительно 6,5, содержащий аммонийную соль соединения А в концентрации приблизительно 10,14 мг/мл и натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 6,4 мг/мл.

В некоторых вариантах предлагается стандартная лекарственная форма, которая представляет собой жидкий состав по настоящему изобретению, как описано выше, объемом приблизительно 10 мл. В некоторых вариантах предлагается стандартная лекарственная форма, которая представляет собой жидкий состав по настоящему изобретению, как описано выше, объемом приблизительно 10,5 мл. В некоторых вариантах предлагается стандартная лекарственная форма, которая представляет собой жидкий состав по настоящему изобретению, как описано выше, объемом приблизительно 10,1 мл, приблизительно 10,2 мл, приблизительно 10,3 мл, приблизительно 10,4 мл, приблизительно 10,6 мл, приблизительно 10,7 мл, приблизительно 10,8 мл, приблизительно 10,9 мл, приблизительно 11 мл, приблизительно 11,1 мл, приблизительно 11,2 мл, приблизительно 11,3 мл, приблизительно 11,4 мл или приблизительно 11,5 мл.

В некоторых вариантах предлагается стандартная лекарственная форма, которую можно получить при объединении 101,4 мг аммонийной соли соединения А, 47,8 мг гептагидрата динатрийфосфата, 44,1 мг моногидрата дигидрофосфата натрия и воды до концентрации соединения А приблизительно 10 мг/мл, и при добавлении хлористоводородной кислоты и гидроксида натрия для доведения рН приблизительно до 6,5.

В некоторых вариантах предлагается жидкий состав или стандартная лекарственная форма, как описано в разделе Примеры в данном контексте, то есть в примере 3. В некоторых вариантах предлагается жидкий состав или стандартная дозированная форма, которую можно получить способом, описанным в приведенных в данном контексте примерах, таких как пример 3. В некоторых вариантах стандартная лекарственная форма содержит объем жидкости приблизительно 10 мл.

При необходимости жидкий состав может также включать солюбилизующий агент. Компоненты состава можно представить либо отдельно, либо в виде смеси в стандартной лекарственной форме, например, в виде сухого лиофилизованного порошка (который перед использованием можно разбавлять в носителе, таком как физиологический раствор) или концентрированного раствора в герметично закрытом контейнере, таком как ампула или пакетик с указанием количества активного вещества. Если

композицию следует вводить с помощью вливания, ее можно упаковывать во флаконе или пакете для вливания, содержащих стерильные воду фармацевтической чистоты или физиологический раствор. Если состав предназначен для введения с помощью инъекции, можно использовать ампулу со 5 стерильной водой или физиологическим раствором для смешивания ингредиентов перед инъекцией.

Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, один или более полиолов (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), масла, 10 такие как растительные масла (например, арахисовое масло, кукурузное масло, кунжутное масло и т.д.) и их комбинации. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, при использовании покрытия, такого как лецитин, чтобы поддерживать необходимый размер частиц в случае дисперсии и/или при использовании поверхностно-активных веществ. Во многих случаях 15 предпочтительно включать изотонические агенты, например, сахара или хлорид натрия. В предпочтительных аспектах к составу или стандартной лекарственной форме по настоящему изобретению добавляют воду. В некоторых вариантах количество воды, добавленной в состав или стандартную лекарственную форму, указано в таблице 1 ниже.

20 Растворы и дисперсии активных соединений в виде свободных кислоты или основания или их фармакологически приемлемых солей можно приготовить в воде или другом растворителе или дисперсионной среде, пригодным образом смешанными с одним или более фармацевтически приемлемыми наполнителями, но не ограничиваясь перечисленным, буферные вещества, поверхностно- 25 активные вещества, диспергирующие агенты, эмульгаторы, модификаторы вязкости и их комбинации.

Пригодные поверхностно-активные вещества могут представлять собой анионные, катионные, амфотерные или неионогенные поверхностно-активные вещества. Пригодные анионные поверхностно-активные вещества включают, не 30 ограничиваясь перечисленным, вещества, которые содержат карбоксилатные, сульфонатные и сульфатные ионы. Примеры анионных поверхностно-активных веществ включают длинноцепочечные алкилсульфонаты натрия, калия, аммония и алкиларилсульфонаты, такие как додецилбензолсульфонат натрия;

диалкилсульфосукцинаты натрия, такие как додецилбензолсульфонат натрия; диалкилсульфосукцинаты натрия, такие как бис-(2-этилтиоксил)сульфосукцинат натрия; и алкилсульфаты, такие как лаурилсульфат натрия. Катионные поверхностно-активные вещества включают, не ограничиваясь перечисленным, четвертичные аммониевые соединения, такие как хлорид бензалкония, хлорид бензетония, бромид цетримония, хлорид стеарилдиметилбензиламмония, полиоксиэтилен и амин жирных кислот кокосового масла. Примеры неионогенных поверхностно-активных веществ включают моностеарат этиленгликоля, миристал пропиленгликоля, глицерилмоностеарат, глицерилстеарат, полиглицерил-4-олеат, ацилат сорбита, ацилат сахарозы, лаурат ПЭГ-150, монолаурат ПЭГ-400, полиоксиэтиленмонолаурат, полисорбаты, полиоксиэтиленоктилфениловый эфир, цетиловый эфир ПЭГ-1000, полиоксиэтилентридециловый эфир, бутиловый эфир полипропиленгликоля, Poloxamer® 401, стеароилмоноизопропаноламид и полиоксиэтиленгидрированный амид жирных кислот. Примеры амфотерных поверхностно-активных веществ включают N-додецил-β-аланин натрия, N-лаурил-β-иминодипропионат натрия, миристоамфоацетат, лаурилбетаин и лаурилсульфобетаин. Состав может содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Пригодные консерванты включают, не ограничиваясь перечисленным, парабены, хлорбутанол, фенол, сорбиновую кислоту и тимеросал. Состав также может содержать антиоксидант для предотвращения деградации активного агента(ов).

Водорастворимые полимеры часто используют в составах для парентерального введения. Пригодные водорастворимые полимеры включают, не ограничиваясь перечисленным, поливинилпирролидон, декстран, карбоксиметилцеллюлозу и полиэтиленгликоль.

Стерильные растворы для инъекций можно приготовить при включении активных соединений в необходимом количестве в соответствующий растворитель или дисперсионную среду, содержащую один или более наполнителей, перечисленных выше, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Обычно дисперсии готовят при включении различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и необходимые другие

ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций предпочтительными способами приготовления являются методы вакуумной сушки и сублимационной сушки, которые позволяют получить порошок активного ингредиента плюс
любой дополнительный требуемый ингредиент из его предварительно стерильно
отфильтрованного раствора. Порошки можно приготовить таким образом, чтобы
частицы представляли собой пористые частицы по своей природе, что может
увеличить растворение частиц. Способы изготовления пористых частиц хорошо
известны в данной области техники.

В некоторых вариантах жидкий состав или стандартную лекарственную форму по настоящему изобретению смешивают с носителем для внутривенного вливания. В некоторых вариантах жидкий состав или стандартную лекарственную форму смешивают с инъекционной средой, такой как стандартный физиологический раствор (0,9% хлорид натрия), 5% декстроза (D5W) или инъекционный раствор лактата Рингера. В некоторых вариантах предлагается жидкая фармацевтическая композиция, полученная при смешивании жидкого состава или стандартной лекарственной формы по изобретению с водой с последующим разбавлением физиологическим раствором или 5% декстрозой. В некоторых вариантах жидкую фармацевтическую композицию разбавляют в пакете для внутривенного введения, содержащем физиологический раствор или 5% декстрозу для внутривенного введения. В некоторых вариантах жидкую фармацевтическую композицию в пакете, содержащем физиологический раствор или 5% раствор декстрозы для внутривенного введения, хранят при комнатной температуре (приблизительно 20-25°C) в течение приблизительно 4 ч перед внутривенным введением. В некоторых вариантах жидкую фармацевтическую композицию в пакете с физиологическим раствором или 5% раствором декстрозы для внутривенного введения хранят в охлаждаемых условиях (приблизительно 2-8°C) в течение приблизительно 20 ч перед внутривенным введением. В некоторых вариантах жидкую фармацевтическую композицию в пакете с физиологическим раствором или 5% раствором декстрозы для внутривенного введения хранят в охлаждаемых условиях (приблизительно 2-8°C) в течение приблизительно 20 ч с последующим

хранением при комнатной температуре (приблизительно 20-25°C) вплоть приблизительно до 4 ч перед внутривенным введением.

5 Следует также понимать, что конкретная дозировка и схема лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных препаратов, решение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, подлежащего лечению. Количество соединения по изобретению в композиции также будет зависеть от конкретного деструктора
10 STAT3 в составе композиции.

В некоторых вариантах жидкий состав или стандартная лекарственная форма по настоящему изобретению представляют собой стабилизированный жидкий состав или стабилизированную стандартную лекарственную форму. В некоторых вариантах жидкий состав или стандартная лекарственная форма по
15 настоящему изобретению находится в замороженном состоянии. В некоторых вариантах жидкий состав или стандартная лекарственная форма по настоящему изобретению являются стабильными после 3 циклов замораживания/оттаивания. В некоторых вариантах жидкий состав или стандартная лекарственная форма по настоящему изобретению являются стабильными в течение по меньшей мере 3
20 месяцев при 2-8°C. В некоторых вариантах жидкий состав или стандартная лекарственная форма по настоящему изобретению являются стабильными в течение по меньшей мере 12 месяцев при -20°C. В некоторых вариантах стабильность жидкого состава или стандартной лекарственной формы по настоящему изобретению указана в примере 4 ниже.

25 Дозировка и схемы введения доз

На основании доклинических данных, описанных в данном контексте, было установлено, что деструктор STAT3 (например, соединение А) или его фармацевтически приемлемую соль, или его фармацевтическую композицию вводят пациенту в дозе и по схеме, пригодной для достижения требуемого
30 эффекта регрессии рака с минимальными побочными эффектами. В некоторых вариантах способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту приблизительно до 3,0 мг/кг или приблизительно до 5,0 мг/кг соединения А (например, до 201 мг или 350 мг для пациента с массой тела 70

кг), например, приблизительно 0,25 мг/кг, приблизительно 0,5 мг/кг, приблизительно 0,75 мг/кг, приблизительно 1,0 мг/кг, приблизительно 1,5 мг/кг, приблизительно 2,0 мг/кг, приблизительно 2,5 мг/кг, приблизительно 3,0 мг/кг, приблизительно 3,5 мг/кг, приблизительно 4,0 мг/кг или приблизительно 4,5 мг/кг соединения А. В некоторых вариантах количество соединения А, ежедневно вводимое пациенту, составляет приблизительно 0,05, приблизительно 0,1, приблизительно 0,2, приблизительно 0,4, приблизительно 0,7, приблизительно 1,1, приблизительно 1,5, приблизительно 2,0 или приблизительно 2,7 мг/кг. В некоторых вариантах количество соединения А, ежедневно вводимого пациенту, указано ниже в таблице 8.

В некоторых вариантах способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту приблизительно до 500 мг соединения А, например, приблизительно до 25 мг, приблизительно до 50 мг, приблизительно до 75 мг, до приблизительно 100 мг, приблизительно до 150 мг, приблизительно до 200 мг, приблизительно до 300 мг, приблизительно до 400 мг или приблизительно до 500 мг соединения А. В некоторых вариантах способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту приблизительно 10-500 мг (например, приблизительно 10-400 мг, приблизительно 50-400 мг, приблизительно 100-400 мг, приблизительно 200-400 мг, приблизительно 50-300 мг, приблизительно 100-300 мг, приблизительно 200-300 мг, приблизительно 25-200 мг, приблизительно 75-200 мг, приблизительно 100-200 мг, приблизительно 150-300 мг или приблизительно 200-400 мг) соединения А. В некоторых вариантах способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту приблизительно 50 мг соединения А, например, $0,5 \times 100$ мг стандартной лекарственной формы. В некоторых вариантах способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту приблизительно 100 мг соединения А, например, 1×100 мг стандартной лекарственной формы. В некоторых вариантах способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту приблизительно 150 мг соединения А, например, $1,5 \times 100$ мг стандартной лекарственной формы. В некоторых вариантах способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту приблизительно 200 мг соединения А, например, 2×100 мг стандартной лекарственной формы. В

некоторых вариантах способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту приблизительно 250 мг соединения А, например, $2,5 \times 100$ мг стандартной лекарственной формы. В некоторых вариантах способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту

5 приблизительно 300 мг соединения А, например, 3×100 мг стандартной лекарственной формы. В некоторых вариантах способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту приблизительно 350 мг соединения А, например, $3,5 \times 100$ мг стандартной лекарственной формы. В некоторых вариантах способ по настоящему изобретению включает ежедневное введение пациенту приблизительно 400 мг соединения А, например, 4×100 мг стандартной лекарственной формы. В некоторых вариантах способ по настоящему изобретению включает введение жидкого состава или стандартной лекарственной формы, как описано в данном контексте, один раз в день. В некоторых вариантах способ по настоящему изобретению включает введение

10 состава или стандартной лекарственной формы, как описано в данном контексте, дважды в день. В некоторых вариантах способ по настоящему изобретению включает введение состава или стандартной лекарственной формы, как описано в данном контексте, трижды в день. В некоторых вариантах способ по настоящему изобретению включает введение состава или стандартной

15 лекарственной формы, как описано в данном контексте, от четырех до четырнадцати раз в день.

В некоторых вариантах, когда пациенту ежедневно вводят приблизительно 200 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, дозу вводят два раза в день или BID (дважды в сутки), т.е. две отдельные дозы

25 приблизительно по 100 мг. В некоторых вариантах, когда пациенту ежедневно вводят приблизительно 300 мг соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, дозу вводят три раза в день или TID (трижды в сутки), т.е. три отдельные дозы приблизительно по 100 мг. В некоторых вариантах, когда пациенту ежедневно вводят приблизительно 400 мг соединения А или его

30 фармацевтически приемлемой соли, дозу вводят четыре раза в день или QID (четыре раза за сутки), т.е. четыре отдельные дозы приблизительно по 100 мг.

В некоторых вариантах способ по настоящему изобретению включает введение жидкого состава или стандартной лекарственной формы, как описано в

данном контексте, при этом период между двумя последовательными введениями составляет приблизительно 4-24 ч. В некоторых вариантах период между двумя последовательными введениями составляет приблизительно 4, приблизительно 6, приблизительно 8, приблизительно 12, приблизительно 18 или приблизительно 24 ч.

В некоторых вариантах способ по настоящему изобретению включает введение жидкого состава или стандартной лекарственной формы, как описано в данном контексте, при этом период между двумя последовательными введениями составляет приблизительно 1-7 дней. В некоторых вариантах период между двумя последовательными введениями составляет приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6 или приблизительно 7 дней. В некоторых вариантах жидкий состав или стандартную лекарственную форму, как описано в данном контексте, вводят каждые 7 дней между двумя последовательными введениями.

В некоторых вариантах способ по настоящему изобретению включает введение жидкого состава или стандартной лекарственной формы, как описано в данном контексте, при этом период между двумя последовательными введениями составляет приблизительно 1-4 недели. В некоторых вариантах период между двумя последовательными введениями составляет приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3 или приблизительно 4 недели. В некоторых вариантах жидкий состав или стандартную лекарственную форму, как описано в данном контексте, вводят однократно каждые две недели (Q2W).

В некоторых вариантах соединение А вводят пациенту один раз каждые 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней. В некоторых вариантах жидкий состав или стандартную лекарственную форму по настоящему изобретению вводят пациенту раз в две недели (BIW). Раз в две недели дозы можно вводить с интервалом в несколько часов (например, 1, 3, 6, 12 ч) или дней (например, 1, 2, 3 или 4 дня). В некоторых вариантах дозы вводят раз в две недели в день 1 и день 2. В некоторых вариантах дозы вводят раз в две недели в день 1 и день 4. В некоторых вариантах жидкий состав или стандартную лекарственную форму, как описано в данном контексте, вводят один раз в неделю (QW). В некоторых вариантах соединение А вводят внутривенно пациенту один раз каждые 1, 2, 3 или 4 недели или однократно каждые 7, 10, 14, 17, 21, 24 или 28 дней. В

некоторых вариантах жидкий состав или стандартную лекарственную форму, как описано в данном контексте, вводят однократно каждые две недели (Q2W).

5 Как описано в данном контексте, в некоторых вариантах жидкий состав или стандартную лекарственную форму вводят один раз в неделю в течение двух или трех недель из четырех. В некоторых вариантах жидкий состав или стандартную лекарственную форму вводят два раза в неделю в течение двух или трех недель из четырех. В некоторых вариантах жидкий состав или стандартную лекарственную форму вводят один раз в неделю в течение двух из трех недель. В некоторых вариантах жидкий состав или стандартную лекарственную форму вводят два раза в неделю в течение двух из трех недель. В некоторых вариантах жидкий состав или стандартную лекарственную форму вводят один раз в неделю каждые две недели в течение четырех недель. В некоторых вариантах жидкий состав или стандартную лекарственную форму вводят два раза в неделю каждые две недели в течение четырех недель.

15 В некоторых вариантах жидкий состав или стандартную лекарственную форму вводят пациенту один раз в неделю в течение недели 1 и недели 2 в ходе 3-недельного цикла введения. В некоторых вариантах жидкий состав или стандартную лекарственную форму вводят пациенту один раз в неделю в течение недели 1 и недели 2 в ходе 4-недельного цикла введения. В некоторых вариантах жидкий состав или стандартную лекарственную форму вводят пациенту один раз в неделю в течение недели 1 и недели 3 в ходе 4-недельного цикла введения. В некоторых вариантах жидкий состав или стандартную лекарственную форму вводят пациенту один раз в неделю в течение недель 1-3 в ходе 4-недельного цикла введения. В некоторых вариантах жидкий состав или стандартную лекарственную форму вводят пациенту один раз в неделю в течение недель 1-4 в ходе 4-недельного цикла введения (например, в дни 1, 8, 15 и 22 в ходе 28-дневного цикла).

30 В некоторых вариантах жидкий состав или стандартную лекарственную форму вводят пациенту два раза в неделю в течение недели 1 и недели 2 в ходе 3-недельного цикла введения. В некоторых вариантах жидкий состав или стандартную лекарственную форму вводят пациенту два раза в неделю в течение недели 1 и недели 2 в ходе 4-недельного цикла введения. В некоторых вариантах жидкий состав или стандартную лекарственную форму вводят пациенту один раз

в неделю в течение недели 1 и недели 2 в ходе 4-недельного цикла введения. В некоторых вариантах жидкий состав или стандартную лекарственную форму вводят пациенту два раза в неделю в течение недели 1 и недели 3 в ходе 4-недельного цикла введения. В некоторых вариантах жидкий состав или стандартную лекарственную форму вводят пациенту два раза в неделю в течение недель 1-3 в ходе 4-недельного цикла введения. В некоторых вариантах схема дозировки представлена на фиг. 4.

В некоторых вариантах период внутривенного вливания стандартной лекарственной формы по настоящему изобретению составляет приблизительно 5-180 мин. В некоторых вариантах период внутривенного вливания фармацевтической композиции по настоящему изобретению составляет приблизительно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180 мин или в течение любого периода времени, который устанавливается при использовании двух вышеупомянутых значений времени в качестве конечных точек. В некоторых вариантах период внутривенного введения стандартной лекарственной формы по настоящему изобретению составляет приблизительно 60-120 мин. В некоторых вариантах период внутривенного введения стандартной лекарственной формы по настоящему изобретению составляет приблизительно 120-180 мин. В некоторых вариантах период внутривенного введения стандартной лекарственной формы по настоящему изобретению составляет приблизительно 1, 2, 2,5, 3, 3,5 или 4 ч. В некоторых вариантах период внутривенного введения стандартной лекарственной формы по настоящему изобретению составляет приблизительно 2 ч.

4. Способы лечения заболевания и их применение

В некоторых вариантах в настоящем изобретении предлагается способ лечения гематологического злокачественного новообразования (например, такого как различные лейкозы и лимфомы) или солидной опухоли у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения А. В некоторых вариантах гематологическое злокачественное новообразование или солидное опухолевое заболевание представляет собой крупноклеточный гранулярный лимфоцитарный лейкоз (LGL-L),

периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL) или кожную Т-клеточную лимфому (CTCL).

В некоторых вариантах настоящее изобретение обеспечивает способ лечения гематологического злокачественного новообразования у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения А. В некоторых вариантах гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лейкоз, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), ABC DLBCL (ABC-подтип DLBCL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хроническую лимфоцитарную лимфому, первичную выпотную лимфому, лимфому/лейкоз Беркитта, острый лимфоцитарный лейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмочитарную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема (WM), лимфому маргинальной зоны селезенки, множественную миелому, плазмочитому, внутрисосудистую крупноклеточную В-клеточную лимфому, AML (острый миелоидный лейкоз) или MDS (миелодиспластический синдром).

В некоторых вариантах настоящего изобретения предлагается способ лечения рецидивирующих или рефрактерных лимфом у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения А.

В некоторых вариантах настоящего изобретения предлагается способ лечения солидных опухолей у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения А.

В некоторых вариантах настоящего изобретения предлагается способ лечения LGL-L у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения А.

В некоторых вариантах настоящего изобретения предлагается способ лечения PTCL у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения А.

В некоторых вариантах настоящего изобретения предлагается способ лечения CTCL у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения А.

Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, в настоящем изобретении предлагается способ лечения пролиферативного заболевания, выбранного из доброкачественной или злокачественной опухоли, солидной

опухоли, опухоли жидкой ткани (гигромы), карциномы головного мозга, почки, печени, надпочечника, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, опухоли желудка, яичников, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легких, влагалища, шейки матки, яичек, мочеполовых путей, пищевода, гортани, кожи, костной ткани или щитовидной железы, саркомы, глиобластомы, нейробластомы, множественной миеломы, рака желудка-кишечного тракта, прежде всего карциномы толстой кишки или колоректальной аденомы, опухоли шеи и головы, эпидермальной гиперпролиферации, псориаза, гиперплазии предстательной железы, неоплазии, неоплазии эпителиального характера, аденомы, аденокарциномы, кератоакантомы, эпидермоидного рака, крупноклеточной карциномы, немелкоклеточной карциномы легкого, лимфомы, болезни Ходжкина и неходжкинской болезни, карциномы молочной железы, фолликулярной карциномы, недифференцированной карциномы, папиллярной карциномы, семиномы, меланомы, обусловленного IL-1 нарушения, заболевания, обусловленного MyD88, вялотекущей индолентной множественной миеломы или гематологических злокачественных новообразований (включая лейкоз, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), ABC DLBCL, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хроническую лимфоцитарную лимфому, первичную выпотную лимфому, лимфому/лейкоз Беркитта, острый лимфоцитарный лейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмоцитарную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема (WM), лимфому маргинальной зоны селезенки, множественную миелому, плазмцитому, внутрисосудистую крупноклеточную В-клеточную лимфому).

В некоторых вариантах рак, который можно лечить способами по настоящему изобретению, выбран из глиомы, рака молочной железы, рака предстательной железы, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, меланомы кожи и рака яичников. В некоторых вариантах аномальная активация STAT3 также коррелирует с прогрессированием различных злокачественных заболеваний кроветворной системы, таких как различные лейкозы и лимфомы, и STAT3 часто активируется как в клеточных линиях множественной миеломы, так и в линиях опухолевых клеток, полученных из костного мозга пациентов.

В некоторых вариантах настоящего изобретения предлагается способ лечения рака, выбранного из глиомы, рака молочной железы, рака предстательной железы, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, меланомы кожи, рака яичников, злокачественных опухолей оболочек периферических нервов (MPNST), рака поджелудочной железы, немелкоклеточного рака легких, уротелиального рака, рака печени, рака желчных протоков, рака почки, рака толстой кишки, рака пищевода, рака желудка, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта и гематологических злокачественных новообразований, включая лимфомы, лейкозы, миеломы, миелопролиферативные новообразования и миелодиспластические синдромы.

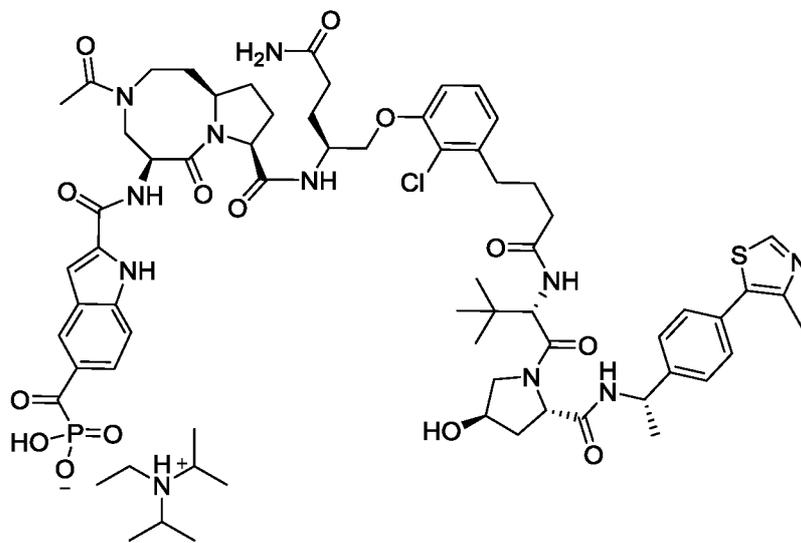
В некоторых вариантах настоящего изобретения предлагается способ лечения JAK-ассоциированного заболевания. В некоторых вариантах JAK-ассоциированное заболевание представляет собой рак, включая заболевания, которые характеризуются солидными опухолями (например, рак предстательной железы, рак почки, рак печени, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак молочной железы, рак легких, рак головы и шеи, рак щитовидной железы, глиобластому, саркому Капоши, болезнь Кастлемана, лейомиосаркому матки, меланому и т. д.), гематологические раковые заболевания (например, лимфому, лейкоз, такой как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML) или множественная миелома) и рак кожи, такой как кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) и кожная В-клеточная лимфома. Примеры CTCL включают синдром Сезари и грибовидный микоз.

В некоторых вариантах настоящего изобретения предлагается способ лечения гистологически или патологически подтвержденных лимфом (включая лимфомы Ходжкина, В-клеточные, Т-клеточные, мелкоклеточные лимфоцитарные или НК-клеточные лимфомы). В некоторых вариантах настоящего изобретения предлагается способ лечения гистологически или патологически подтвержденных PTCL, CTCL, LGL-L [Т-клеточный LGL-L или хроническое лимфопролиферативное нарушение НК-клеток (CLPD-NK)] или солидных опухолей.

5. Способы и промежуточные соединения

В некоторых вариантах настоящего изобретения предлагается способ получения аммонийной соли соединения А. В некоторых вариантах способ

получения аммонийной соли соединения А включает обработку промежуточного соединения F:

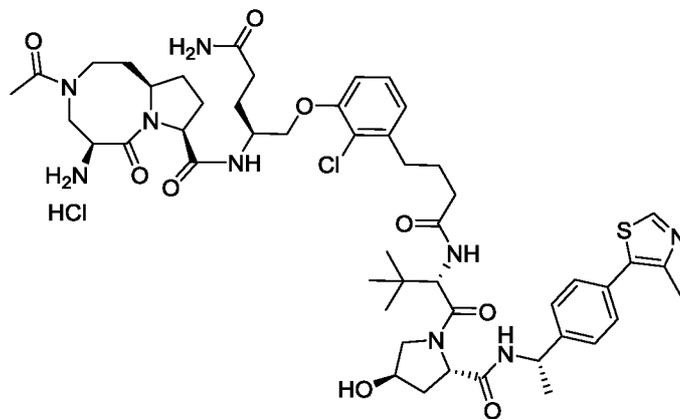


промежуточное соединение F

5 в пригодных условиях солевого обмена с образованием аммонийной соли соединения А.

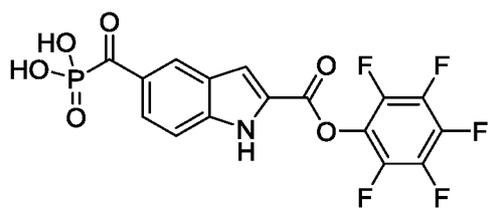
В некоторых вариантах пригодные условия солевого обмена, используемые для получения соли аммония соединения А из промежуточного соединения Е, включают условия, известные в данной области техники для обмена соли DIPEA на соль аммония. В некоторых вариантах пригодные условия солевого обмена 10 включают обработку промежуточного соединения F источником аммония, таким как раствор, содержащий гидрокарбонат аммония. В некоторых вариантах пригодные условия солевого обмена описаны в данном контексте в разделе Примеры, см. пример 1.

В некоторых вариантах способ получения аммонийной соли соединения А дополнительно включает получение промежуточного соединения F, при этом способ включает обработку промежуточного соединения D:



5 промежуточное соединение D

промежуточным соединением E:

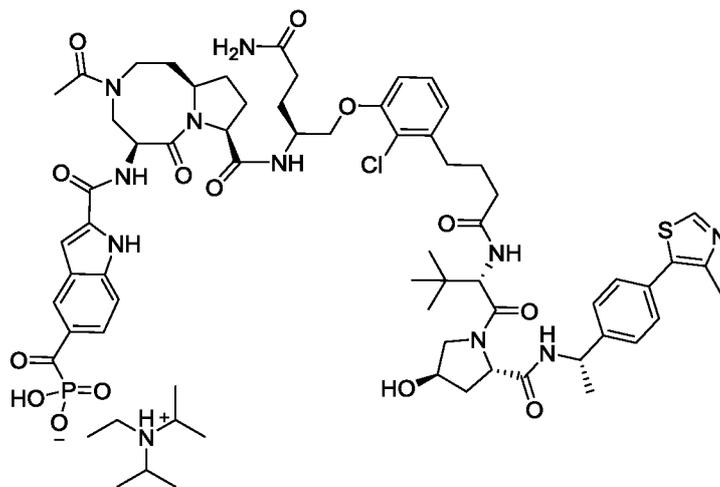


промежуточное соединение E

с образованием промежуточного соединения F.

10 В некоторых вариантах способ получения промежуточного соединения F из промежуточных соединений D и F дополнительно включает основание, такое как DIPEA. В некоторых вариантах способ получения промежуточного соединения F из промежуточных соединений D и F описан в данном контексте в разделе Примеры, см. пример 1.

В некоторых промежуточных вариантах настоящего изобретения предлагается DIPEA-соль соединения А (промежуточное соединение F):



промежуточное соединение F.

- 5 Следующие примеры представлены исключительно в иллюстративных целях и их не следует рассматривать как каким-либо образом ограничивающие объем настоящего изобретения.

Примеры

Список сокращений:

10	AE	нежелательное явление
	ALCL	анпластическая крупноклеточная лимфома
	ALT	аланинаминотрансфераза
	ANC	абсолютное количество нейтрофилов
	AST	аспартаттрансаминаза
15	AUC	площадь под кривой зависимости концентрации от времени
	BSA	площадь поверхности тела
	CHOP	циклофосамид, доксорубин, винкрестин и преднизон
	CL	кажущийся общий клиренс
	C _{max}	максимальная концентрация препарата в плазме
20	CNS	центральная нервная система
	COVID-19	коронавирусное заболевание 2019 г.
	CR	полный ответ
	CRBN	цереблон
	eCRF	электронная история болезни
25	CRO	контрактная исследовательская организация

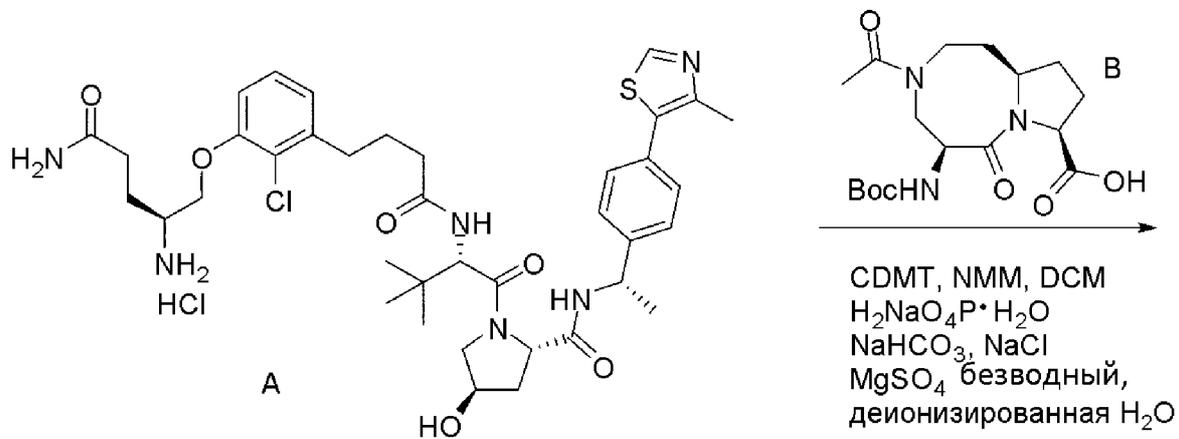
	CT	компьютерная томография
	CTCL	кожная Т-клеточная лимфома
	ctDNA	циркулирующая опухолевая ДНК
	CYP	цитохром P450
5	C1D1	цикл 1 в день 1
	C2D1	цикл 2 в день 1
	DCR	частота контроля заболевания
	DDI	межлекарственное взаимодействие
	DLT	дозолимитирующая токсичность
10	DNA	дезоксирибонуклеиновая кислота
	DOR	продолжительность ответа
	DRF	определение диапазона доз
	ECG	электрокардиограмма
	ECOG	восточная объединенная онкологическая группа
15	EDC	электронный сбор данных
	EMA	европейское медицинское агентство
	OI	завершение вливания
	EOT	завершение лечения
	FDA	Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и
20	лекарственных средств	
	Fe	фракция, выведенная/выделенная с мочой
	FFPE	фиксированный формалином залитый парафином
	FFS	выживаемость, не связанная с неэффективностью лечения
	FIH	клинические исследования, впервые проводящиеся с
25	участием людей	
	FSH	фолликулостимулирующий гормон
	GCP	надлежащая клиническая практика
	GLP	надлежащая лабораторная практика
	HBsAb	антитело к капсидному антигену вируса гепатита С
30	HBsAg	поверхностный антиген вируса гепатита В
	HCV	вирус гепатита С
	HIV	вирус иммунодефицита человека
	HRT	заместительная гормональная терапия

	IB	брошюра исследователя препарата
	ICF	форма информированного согласия
	ICH	Международная конференция по гармонизации
	IEC	Независимый комитет по вопросам этики
5	IMiD	иммуномодулирующий препарат на основе имида
	INR	международный коэффициент нормализации
	IRB	Институциональный наблюдательный совет
	IV	внутривенное
	JAK	янус-киназа
10	LAR	законный полномочный представитель
	LGL-L	крупноклеточный лимфоцитарный лейкоз
	LHRH	рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона
	MAD	максимальная введенная доза
	MF	грибовидный микоз
15	MRI	магнитно-резонансная томография
	mSWAT	инструмент оценки тяжести поражения с учетом модифицированной шкалы
	MTD	максимальная переносимая доза
	NCI TCAE	общие терминологические критерии оценки неблагоприятных последствий Национального института рака
20	NHL	неходжкинская лимфома
	NK	естественные клетки-киллеры
	NTL	нецелевые поражения
	OR	объективный ответ
25	ORR	частота объективных ответов
	OS	общая выживаемость
	PBMC	мононуклеарная клетка периферической крови
	PD	фармакодинамика
	PET	позитронно-эмиссионная томография
30	PFS	выживаемость без прогрессирования
	PK	фармакокинетика
	PR	частичный ответ
	PTCL	периферическая Т-клеточная лимфома

	PTCL-NOS	PTCL – без дополнительных указаний
	q.s.	достаточное требуемое количество
	QTcF	интервал QT, скорректированный по формуле Фридеричия
	QW	один раз в неделю
5	RBC	эритроцит
	RECIST	критерии оценки ответа при солидных опухолях
	RP2D	рекомендуемая доза для фазы 2
	R/R	рецидивирующий/рефрактерный
	SAE	серьезное нежелательное явление
10	SAP	план статистического анализа
	SARS-CoV-2	острый тяжелый респираторный синдром 2 коронавируса
	SRC	Комитет по рассмотрению вопросов безопасности
	SS	синдром Сезари
	STAT	преобразователи сигналов и активаторы транскрипции
15	SUSAR	подозреваемая неожиданная серьезная нежелательная реакция
	t ^{1/2}	период полувыведения
	TEAE	нежелательное явление, возникшее во время лечения
	TL	целевое поражение
20	Tmax	время достижения C _{max} после введения препарата
	LN	верхний предел нормы
	UPS	убиквитин-протеасомная система
	US	Соединенные Штаты
	Vd	кажущийся объем распределения
25	Vdss	объем распределения в стабильном состоянии
	WHO	Всемирная организация здравоохранения
	WHODD	Словарь лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения
	WOCBP	женщина детородного возраста

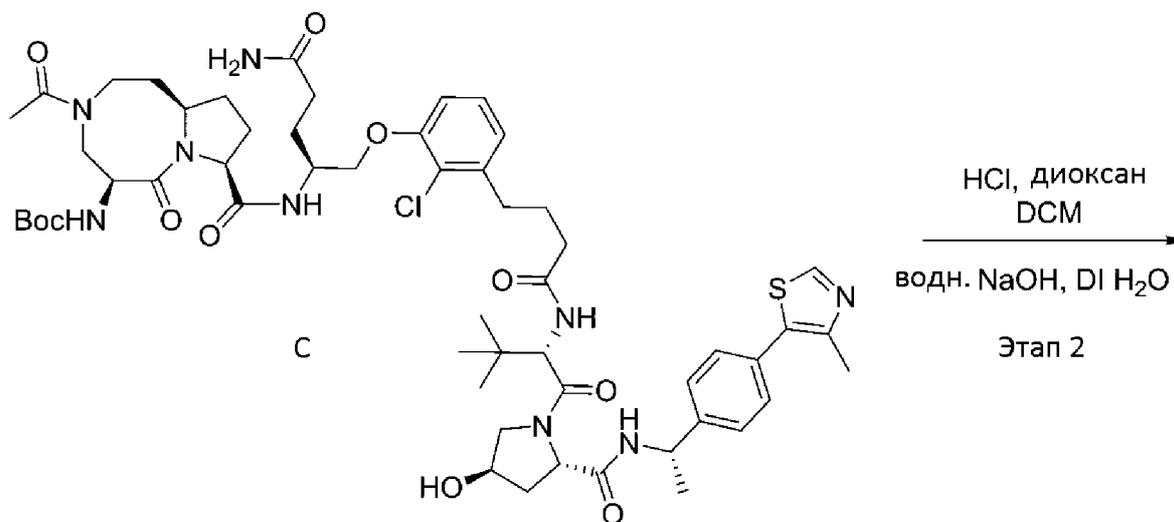
30 Пример 1
Синтез соединения А
Соединение А можно получить способами, известными специалистам в данной области техники, например, как описано в международной заявке

WO 2020/206424, содержание которой, включая указанные ниже промежуточные соединения А, В, С, D и E, включены в данный контекст в качестве ссылки в полном объеме.

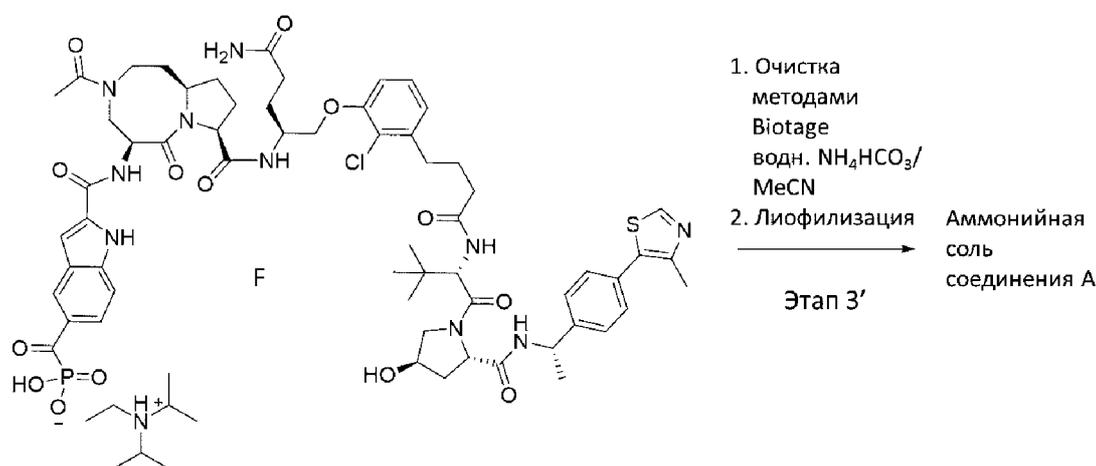
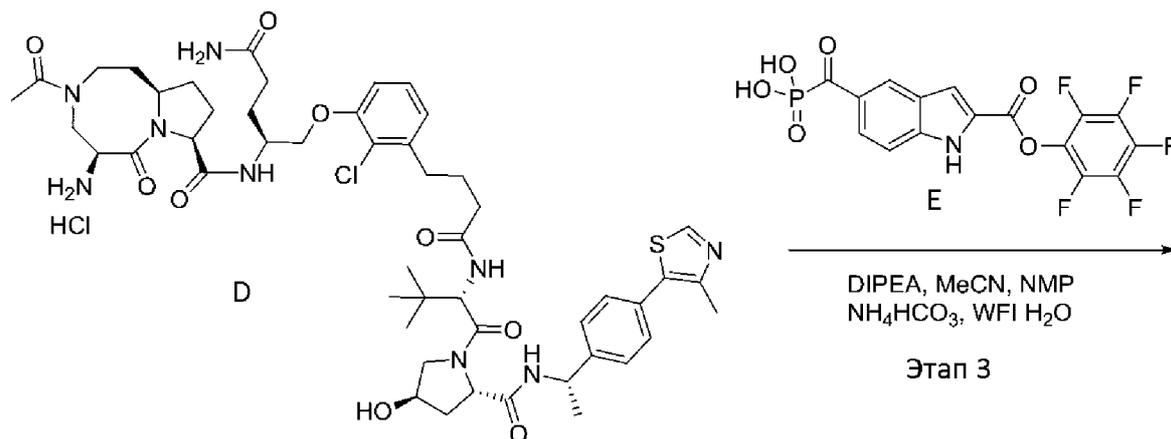


Этап 1

5



Этап 2



Этап 1. Получение промежуточного соединения С. В раствор амина А, кислоты В и 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазина (CDMT) в дихлорметане при комнатной температуре медленно добавляли 4-метилморфолин (NMM).
5 Реакционную смесь перемешивали при этой температуре до достижения полной конверсии А в С (ИРС, контроль в процессе получения (in-process control)), мониторинг конверсии реакции с помощью ВЭЖХ). После завершения реакции добавляли деионизированную воду. Слои разделяли, органическую фазу
10 последовательно промывали водными растворами одноосновного фосфата натрия, бикарбоната натрия и хлорида натрия. Органический слой сушили над сульфатом магния и в фильтрате оценивали содержание воды (ИРС) методом К.Фишера (КФ). Органический поток концентрировали и полученный раствор использовали без дополнительной обработки на этапе 2 (ИРС), чистота и оценка
15 содержания основного вещества методом ВЭЖХ).

Этап 2. Получение промежуточного соединения D. В холодный раствор промежуточного соединения С в дихлорметане (DCM) медленно добавляли раствор соляной кислоты в диоксане. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение по меньшей мере 5 ч. По завершении реакции (ИРС, мониторинг реакции с помощью ВЭЖХ) полученное твердое вещество 5 фильтровали, промывали DCM и сушили (ИРС, содержание воды методом КФ), чистота методом ВЭЖХ и остаточные растворители методом ГХ (GC).

Этап 3. Получение промежуточного соединения F. В холодную суспензию гидрохлорида промежуточного соединения D в MeCN добавляли N,N- 10 диизопропилэтиламин (DIPEA), а затем раствор промежуточного соединения E в N-метилпирролидиноне (NMP) и вторую порцию DIPEA. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали до достижения полной конверсии промежуточного соединения D в F (ИРС, мониторинг конверсии реакции с помощью ВЭЖХ). Реакционную смесь при комнатной температуре 15 медленно переносили в раствор MeCN, и DIPEA-соль соединения A (промежуточное соединение F) выпадала в осадок. Затем суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение по меньшей мере 1 ч перед фильтрованием. Отфильтрованное твердое вещество промывали MeCN и сушили (ИРС, чистота методом ВЭЖХ, остаточные растворители методом ГХ).

Этап 3'. Получение аммонийной соли соединения A. Промежуточное 20 соединение F очищали обращенно-фазовой препаративной хроматографией с использованием бикарбоната аммония и MeCN в качестве элюентов (ИРС, чистота фракции методом ВЭЖХ). Соответствующие фракции объединяли и концентрировали. Объединенные соответствующие фракции концентрировали (ИРС, чистота с помощью ВЭЖХ) и сушили лиофильно, при этом получали 25 аммонийную соль соединения A (ИРС, содержание воды по KF, остаточный растворитель (MeCN) методом ГХ, остаточный растворитель (NMP и DIPEA) методом ГХ).

Пример 2

30 Модели ксенотрансплантатов in vivo

Противоопухолевую эффективность аммонийной соли соединения A оценивали на мышах с ослабленным иммунитетом, которым имплантировали клеточные линии ALCL человека SU-DHL-1 и SUP-M2. Протоколы тестирования

деструкторов STAT3 на моделях ксенотрансплантатов линий клеток человека можно найти, например, в международной заявке WO 2020/206424, включенной в данный контекст в качестве ссылки.

SU-DHL-1

5 Противопухолевую активность аммонийной соли соединения А оценивали на модели ксенотрансплантата человеческой клеточной линии SU-DHL-1, созданной с использованием самок мышей NOD SCID. Мышам с привитыми опухольями (n=5/группа) вводили или 0 (носитель, PBS), 5, 10, 15 или 45 мг/кг соединения А один раз в неделю (QW, в дни 0, 7 и 14) или 0 (носитель, PBS), 10
10 или 30 мг/кг соединения А один раз каждые две недели (Q2W, в дни 0 и 14). За животными, которым вводили QW соединение А, наблюдали до дня 25 после первой дозы, а за животными, которым вводили Q2W соединение А, наблюдали до дня 71 после первой дозы.

15 Всех животных в контрольных группах (QW и Q2W) подвергали эвтаназии в дни 25 и 19, соответственно массе опухоли. В целом, у животных, которым внутривенным способом вводили соединение А, наблюдали увеличение массы тела от незначительного до умеренного.

20 Связанную с соединением А противопухолевую активность наблюдали во всех группах лечения в зависимости от дозы. У животных, которым внутривенно вводили дозы соединения А в количестве 5 мг/кг один раз в неделю, наблюдалось подавление роста опухоли (TGI) на 79,9%, в то время как у всех животных, которым вводили 10, 15 или 45 мг/кг соединения А один раз в неделю, достигалась полная регрессия, которая сохранялась до завершения исследования (фиг. 1А).

25 При введении соединения А Q2W в дозах 10 и 30 мг/кг наблюдали ингибирование роста опухоли (TGI) на уровне 89,8 и 99,8% соответственно, при этом у всех животных в группе, получавшей 30 мг/кг Q2W, наблюдали полную регрессию опухоли, которая сохранялась до завершения исследования (фиг. 1В). Эти данные подтверждают возможность периодического введения соединения А
30 внутривенным способом.

SUP-M2

Противопухолевую активность аммонийной соли соединения А оценивали на модели ксенотрансплантата человеческой клеточной линии SUP-M2,

созданной с использованием самок мышей NOD SCID. Мышам с привитыми
опухолями (n=5/группа) вводили или 0 (носитель, PBS), 10, 20 или 30 мг/кг QW
соединения А (в дни 0, 7 и 14), 10 или 20 мг/кг соединения А 2 из 5 дней вне
графика (в дни 0, 1, 7, 8, 14 и 15) или 0 (носитель, PBS), 20 или 40 мг/кг Q2W
соединения А (в дни 0 и 14). За животными, которым вводили соединение А
5 один раз в неделю или 2 дня из 5 дней, наблюдали до дня 25 после введения
первой дозы, а за животными, которым вводили соединение А Q2W, наблюдали
до дня 52 после введения первой дозы.

10 Всех животных в контрольных группах (QW и Q2W) подвергали эвтаназии
в дни 19 и 20, соответственно массе опухоли. В целом, у животных, которым
соединение А вводили внутривенным способом, наблюдали увеличение массы
тела от незначительного до слабого.

Соединение А характеризовалось значительной дозозависимой
15 противоопухолевой активностью в ксенотрансплантатах SUP-M2. У животных,
которым вводили внутривенно дозы соединения А в количестве 10 мг/кг QW,
достигалось TGI на уровне 83,8%, в то время как у животных, которым вводили
20 и 30 мг/кг QW, достигалась полная регрессия опухоли у 4 из 5 и 5 из 5
животных соответственно, что сохранялось до окончания исследования (фиг.
2А). Введение соединения А по схеме 2 дня из 5 дней в дозе 10 и 20 мг/кг
20 приводило к полной регрессии опухоли у всех животных, которая сохранялась
до завершения исследования (фиг. 2А). Введение соединения А в дозе 20 и 40
мг/кг Q2W приводило к полной регрессии опухоли у 4 из 5 и 5 из 5 животных
соответственно, которая сохранялась до завершения исследования (фиг. 2В).

Пример 3

25 Лекарственный продукт

Лекарственный продукт, соединение А для инъекций (концентрированный
раствор для вливания), состоит из прозрачного бесцветного раствора соединения
А в прозрачных стеклянных флаконах типа I, снабженных резиновой пробкой и
запечатанных откидной алюминиевой крышкой. Лекарственный продукт
30 представляет собой 10 мг/мл свободной кислоты соединения А (что
эквивалентно 10,14 мг/мл аммонийной соли), растворенной в воде для инъекций
(ВДИ), содержащей гептагидрат динатрийфосфата и одноосновный моногидрат

фосфата натрия, доведенных до конечного значения рН 6,5 с помощью соляной кислоты (HCl) или гидроксида натрия (NaOH).

Номинальный объем, указанный на этикетке, составляет 10 мл. Каждый стеклянный флакон содержит как минимум 10,5 мл стерильного раствора соединения А, рассчитанного на номинальную доставку 10,0 мл раствора. Раствор лекарственного продукта предназначен для разведения до необходимой концентрации разбавителем для внутривенных вливаний.

Количественный состав лекарственного продукта приведен в таблице 1.

Таблица 1

Состав соединения А для инъекций.

Компонент	Назначение	% мас./мас.	Количество на 10 мл	Стандарт качества
Соединение А	Активный ингредиент	0,995% ^а	0,1000 г	Внутренний
Гептагидрат гидрофосфата натрия	Буферное вещество	0,478%	0,0478	Фармакопея США
Моногидрат дигидрофосфата натрия	Буферное вещество	0,441%	0,0441	Фармакопея США
1н соляная кислота	Регулирование рН	-	По мере необходимости	Национальный формуляр
1н гидроксид натрия	Регулирование рН	-	По мере необходимости	Национальный формуляр
Вода для инъекций (ВДИ)	Растворитель	q.s. до 100%	q.s. до 10 мл ^б	Фармакопея США, Европейская Фармакопея, Фармакопея Японии

^а В расчете на свободную кислоту (1,000 мг свободной кислоты соединения А эквивалентно 1,014 мг аммонийной соли соединения А). ^б Минимальный избыток объема 0,5 мл включен в соответствии с главой <1151> Фармакопеи США для обеспечения номинального забора 10,0 мл раствора.

Лекарственный продукт получали при растворении соединения А (аморфного твердого вещества грязно-белого цвета) в растворе ВДИ, гептагидрата дигидрофосфата натрия и моногидрата одноосновного фосфата натрия. Конечное значение рН доводили с помощью HCl/NaOH до 6,5±0,3 и q.s. до 10 мг/мл с использованием ВДИ. Раствор готовили в стеклянном сосуде емкостью 20 л при перемешивании. Приготовленный раствор фильтровали через

два последовательно соединенных стерилизующих фильтра, при этом получали стерильный раствор. Затем стерильный раствор разливали в стеклянные флаконы, закупоривали и асептически обжимали. Каждый флакон заполняли 10,5 мл стерильного раствора. Готовый продукт контролировали 100% визуально и маркировали. Флаконы охлаждали для обеспечения равномерного замораживания при температуре -20°C . Технологическая схема производственного процесса представлена на фиг. 3.

Пример 4

Разработка состава

10 Соединение А для инъекций изготавливали в виде замороженного концентрированного раствора, содержащего 10 мг/мл свободной кислоты, предназначенного для разбавления носителем для внутривенного вливания. Соединение А характеризуется растворимостью в воде более 10 мг/мл при рН от 4,5 до 9,0, но менее 10 мг/мл при рН менее или равном 3.

15 Оценку стабильности при исследовании и разработке проводили для состава раствора, содержащего 10 мг/мл свободной кислоты соединения А, растворенной в фосфатном буферном растворе в диапазоне рН от 4,5 до 7,4. После хранения в течение 14 дней при -20°C , 5°C , при комнатной температуре (RT) и 40°C , результаты анализа содержания основного вещества и примесей
20 показали, что раствор соединения А являлся химически и физически стабильным при 5°C и -20°C . Небольшое увеличение содержания примесей наблюдали при хранении при комнатной температуре и рН 4,5. Кроме того, значительную деградацию наблюдали при хранении раствора соединения А при температуре 40°C и рН от 4,5 до 7,4.

25 Дополнительное исследование стабильности проводили для раствора соединения А, 10 мг/мл, в фосфатном буферном растворе в более узком диапазоне рН от 5,0 до 7,0, хранящимся при -20°C , 5°C , при комнатной температуре и 40°C . Химические испытания через 30 дней свидетельствовали об
30 отсутствии значительного увеличения содержания примесей при хранении при температуре -20°C , 5°C и при комнатной температуре. Однако значительное увеличение содержания примесей наблюдали при 40°C в диапазоне рН от 5,0 до 7,0. С учетом этих наблюдений рН состава раствора соединения А для масштабирования способа получения были выбраны равным $6,5 \pm 0,5$, а условия

длительного хранения выбрали при -20°C в виде замороженного раствора, чтобы обеспечить возможность достижения удовлетворительной долгосрочной химической и физической стабильности.

5 В ходе исследования проводили скрининговое исследование буферных свойств. Чтобы продемонстрировать приемлемую кратковременную стабильность раствора соединения А, исследовали несколько 50 мМ буферных растворов, включая фосфатный (рН 6,5), цитратный (рН 6,5), гистидиновый (рН 6,5) и сукцинатный (рН 6,0). Раствор 10 мг/мл соединения А в буферных растворах различного типа хранили при -20°C , $2-8^{\circ}\text{C}$, 25°C и 40°C . Через 14 дней 10 изменения при анализе и в профиле примесей оказались минимальными при температуре до 25°C и сопоставимыми с исследуемыми буферными растворами. Однако значительное изменение цвета отмечали в гистидиновом и сукцинатном буферных растворах при хранении в течение более 7 дней при температуре 40°C . Содержание примесей увеличивалось через 3 дня при 40°C для всех 15 исследованных буферных растворов. Поскольку удовлетворительные результаты по стабильности получили для раствора соединения А в фосфатном буферном растворе и не отмечали значительных преимуществ по сравнению с другими типами буферных растворов, масштабирование исследований продолжали с использованием 50 мМ фосфатного буферного раствора при рН $6,5 \pm 0,5$.

20 Оценивали совместимость соединения А в концентрации 10 мг/мл в 50 мМ фосфатном буферном растворе при рН 6,5 в трех различных растворах-носителях для внутривенного вливания, а именно: в физиологическом растворе (0,9% хлорида натрия), 5% декстрозе (D5W) и лактатном растворе Рингера для инъекций. На основании результатов оценки внешнего вида, рН, анализа 25 содержания основного вещества и примесей, в качестве разбавителя для внутривенного вливания раствора соединения А был выбран изотонический солевой раствор.

Поскольку долгосрочное хранение раствора соединения А в концентрации 10 мг/мл осуществляли при температуре -20°C , исследовали стабильность при 30 замораживании-оттаивании замороженного раствора соединения А в концентрации 10 мг/мл в 50 мМ фосфатном буферном растворе при рН $6,5 \pm 0,5$. Результаты свидетельствовали о том, что после трех полных циклов замораживания-оттаивания во всех флаконах не обнаружено никаких изменений

внешнего вида, pH, содержания основного вещества и примесей по сравнению с исходным раствором.

Изготавливали исследовательскую партию раствора соединения А в концентрации 10 мг/мл в 50 мМ фосфатном буферном растворе (динатрийфосфат и одноосновный фосфат натрия) при pH 6,5±0,5. Результаты, полученные в ходе исследования стабильности этой исследовательской партии, свидетельствовали о том, что состав соединения А являлся химически и физически стабильным (т.е. раствор соединения А оставался прозрачным, бесцветным и не содержал видимых частиц) в течение 18 месяцев при хранении при -20°C, 4 месяца при 2–8°C и 2 месяца при 25°C.

На основании исследований по разработке состава, как обсуждалось выше, изготовили 15,5-литровую партию GMP (с учетом требований надлежащей производственной практики), содержащую 10 мг/мл свободной кислоты соединения А в 50 мМ фосфатном буферном растворе при pH 6,5±0,5, для обеспечения первого исследования препарата с участием человека.

12-месячное исследование проводили с использованием образца GMP партии при -20°C, при этом стабильность и стерильность подтверждали через 12 месяцев, как указано в таблице 2.

Таблица 2

Стабильность в течение 12 месяцев.

Тест	Характеристика	T0	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
Внешний вид	Прозрачный/ без видимых частиц	Соответ- ствует	Соответ- ствует	Соответ- ствует	Соответ- ствует	Соответ- ствует
Оценка с помощью ВЭЖХ (HPLC)	Заявленное содержание: 90-110%	98,9%	102,6%	104,9%	103,6%	104,2%
	Суммарное содержание примесей	1,9%	2,0%	2,3%	2,2%	2,3%
pH после оттаивания	6,50 ± 0,50	6,47	6,49	6,46	6,44	6,47
Механические включения	≥ 10 мкм: ≤ 6000 частиц/флакон	20	-	-	-	153
	≥ 25 мкм: ≤ 600 частиц/флакон	2	-	-	-	1
Бактериаль- ные эндо- токсины	< 0,18 Ед/мг	< 0,10	-	-	-	< 0,10

Тест	Характеристика	T0	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
Стерильность	Стерильно	Стерильно	-	-	-	Отсутствие роста

Система закрытия контейнера. Лекарственный продукт стерильно фильтровали и разливали в стеклянные флаконы с пробкой из барьерной пленки Flurotec, закрепленной алюминиевой откидной крышкой.

5 Микробиологическая характеристика. Лекарственный продукт изготавливали в асептических условиях и тестировали на присутствие бактериального эндотоксина, стерильность при высвобождении и стабильность.

Совместимость. Исследования стабильности/совместимости замороженного концентрированного дозируемого раствора для внутривенного введения проводили при инъекции соединения А. Эти исследования были разработаны для имитации ожидаемых условий, расходных материалов и процедур, которые необходимо соблюдать во время приготовления дозируемых растворов в клинических условиях. В клинике каждую замороженную инъекцию соединения А в дозе 10 мг/мл полностью оттаивали при комнатной температуре. На 10 основании назначенной пациенту дозы затем рассчитывали объем замороженного раствора лекарственного продукта для добавления в пакет для внутривенного введения изотонического солевого раствора пригодного размера. Окончательно разбавленный дозируемый раствор затем вводили пациенту с 15 использованием внутривенного вливания в течение 1-2 ч.

20 Исследование замораживания-оттаивания (FT) соединения А для инъекций. Для оценки стабильности размороженного лекарственного продукта проводили лабораторные эксперименты в типичных условиях, которые наблюдали при приготовлении клинической дозы. Сначала каждый необходимый флакон с соединением А для инъекций извлекали из морозильной камеры с температурой 25 -20°C и оттаивали при комнатной температуре при лабораторном освещении.

Стабильность при замораживании-оттаивании исследовали с использованием замороженного соединения А для инъекций, 10 мг/мл. Для исследования были выбраны четыре флакона с маркировкой FT-T0, FT-1х, FT-2х и FT-3х. Сначала тестировали флакон FT-T0, который служил эталоном для 30 сравнения. Остальные три флакона подвергали циклам замораживания-оттаивания (FT). Каждый цикл FT включал замораживание флакона с

лекарственным продуктом при -20°C в течение 24 ч с последующим полным оттаиванием при комнатной температуре.

После замораживания в течение 24 ч все три флакона (FT-1х, FT-2х и FT-3х) оттаивали при комнатной температуре. Флакон FT-1х отбирали для тестирования. Оставшиеся два флакона (FT-2х и FT-3х) затем снова подвергали вторичному замораживанию в течение 24 ч. После оттаивания FT-2х извлекали и испытывали во втором цикле замораживания-оттаивания. Оставшийся флакон (FT-3х) подвергали заключительному циклу FT. Все флаконы оценивали на внешний вид, рН, содержание основного вещества и присутствие примесей.

Как указано в таблице 3, результаты анализа соединения А для инъекций с концентрацией 10 мг/мл свидетельствовали о приемлемой физико-химической стабильности, по меньшей мере, до 3 циклов FT. По всем параметрам стабильности образцов FT-1х, FT-2х и FT3х сопоставимы с исходным образцом (FT-T0) и эти параметры оставались в пределах, установленных, как указано в спецификации лекарственного продукта, в каждом цикле FT.

Таблица 3

Данные исследования цикла замораживания-оттаивания соединения А для инъекций с концентрацией 10 мг/мл.

	FT-T0	FT-1х	FT-2х	FT-3х
Внешний вид размороженного лекарственного продукта	Прозрачный бесцветный раствор, не содержащий видимых включений			
рН	6,46	6,47	6,43	6,48
Анализ чистоты (% ЖХ)	102,7	102,8	102,9	102,8
Общее содержание примесей (мас.%)	2,3	2,2	2,3	2,3

Растворы соединения А для внутривенной инъекции. Для оценки стабильности и совместимости дозируемых растворов соединения А для внутривенной инъекции с принадлежностями для внутривенного вливания (мешок, трубки и закрытое системное устройство для введения), которые

предназначены для использования в клинических испытаниях, лабораторные эксперименты проводили в условиях, типичных для приготовления клинической дозы. Мешок для внутривенного вливания, наборы для вливания (трубки) и закрытое системное устройство для вливания (CSTD), которые использовали в этом исследовании, указаны в таблице 4.

Таблица 4

Компоненты для внутривенного вливания, использованные в исследованиях стабильности и совместимости дозируемых растворов соединения А для инъекций.

Компонент для внутривенного вливания	Минимальные требования к компоненту, используемому в клиническом исследовании	Пример компонента, используемого в исследовании стабильности/совместимости
Мешок с изотоническим солевым раствором для внутривенного вливания (500 см ³)	- Соответствует требованиям Фармакопеи США для 0,9% раствора хлорида натрия для инъекций - не содержит поливинилхлорид (PVC)/диэтилгексилфталат (DEHP), полиолефиновый мешок	Мешки для внутривенного введения В. Braun Excel (сополимер этилена и пропилена). Код изделия # L8001
Закрытое системное устройство для вливания (CSTD)	Соответствует инструкциям Национального института по охране труда и здоровья (NIOSH). Публикация Министерства здравоохранения и социального обеспечения (DHHS) № 2004-165 Не содержит PVC/DEHP	Устройство В. Braun On-Guard - адаптор для флакона (изделие # 412111) - адаптор для шприца (изделие # 412118) - игольчатый адаптор для порта (изделие # 412113) - стерильный шприц общего назначения с люеровским наконечником (от фирмы Becton Dickinson)
Набор для внутривенного вливания	Не содержит DEHP или латекс натурального каучука	Насос В. Braun Infusomat space - набор для внутривенного введения (изделие # 490102) - с низкой абсорбцией (изделие # 490037)
Дополнительный фильтр для удаления воздуха	Не содержит DEHP или латекс натурального каучука	Фильтр для удаления воздуха В. Braun, 1,2 мкм (изделие # 473994)
Катетер	Не содержит PVC/DEHP	Безопасный катетер В. Braun Introcан (изделие # 4251601-02)

Чтобы учесть диапазон возможных клинических доз, исследования проводили с использованием «брекетинговых» концентраций раствора (метод крайних значений) в мешке для внутривенного вливания: 2 и 0,03 мг/мл (эквиваленты 1000 и 15 мг). Для приготовления растворов для внутривенной дозировки каждый требуемый флакон с соединением А для инъекций (100 мг лекарственного средства/10 мл) размораживали в течение по меньшей мере 1 ч при обычном лабораторном освещении и температурных условиях. Затем рассчитывали соответствующий объем лекарственного продукта для обеспечения концентраций 2 или 0,03 мг/мл (эквиваленты 1000 и 15 мг) в мешке для внутривенного вливания объемом 500 мл. Перед добавлением рассчитанного объема лекарственного продукта сначала удаляли равный объем физиологического раствора из мешка для внутривенного вливания и утилизировали.

После добавления раствора лекарственного продукта в мешок для внутривенного вливания полученный разбавленный раствор для внутривенной дозировки тщательно перемешивали вручную и оставляли при обычных лабораторном освещении и температурных условиях на протяжении всего исследования. Затем образцы отбирали через 0, 8, 24 и 48 ч из порта в мешке для внутривенного вливания с помощью шприца. Эти образцы впоследствии испытывали по параметрам, указывающим на стабильность, включая внешний вид, рН и содержание основного вещества/примесей.

Между тем в нулевой момент времени, при котором концентрация раствора лекарственного средства составляла 2 мг/мл, комплект для внутривенного вливания (трубку) с насадкой, содержащей фильтр для удаления воздуха, и катетером подсоединяли к мешку для внутривенного вливания и заполняли раствором лекарственного средства в физиологическом растворе (заранее подготовленным). После того, как трубка для внутривенного вливания заполнялась раствором лекарственного средства, поднимали конец трубки для внутривенного вливания, снабженный катетером, вверх, чтобы остановить поток раствора лекарственного средства, извлекали трубку для внутривенного вливания из мешка для внутривенного вливания, удерживали оба конца трубки для внутривенного вливания вверху в положении «U», сохраняя разбавленный

раствор лекарственного средства в физиологическом растворе внутри трубки для внутривенного вливания и обеспечивая полное контактирование между раствором лекарственного средства и трубкой для внутривенного вливания на постоянном уровне на случай наихудшего сценария. Затем через 8 ч

5 анализировали раствор лекарственного средства в трубке для внутривенного вливания.

В случае раствора для внутривенного вливания с концентрацией 0,03 мг/мл трубку для внутривенного вливания с фильтром и катетером промывали (наполняя и сливая) 4 раза, используя приблизительно 20 мл раствора

10 лекарственного средства на промывку. При получении каждой фракции после промывки раствор лекарственного средства собирали и анализировали с целью определения любых аналитически определяемых потерь соединения А в трубке для внутривенного вливания. После 4 промывок трубку для внутривенного вливания наполняли раствором лекарственного средства, поднимали конец

15 трубки для внутривенного вливания с катетером, чтобы остановить поток раствора лекарственного средства, извлекали трубку для внутривенного вливания из мешка для внутривенного вливания, удерживали оба конца трубки для внутривенного вливания вверху в положении «U», сохраняя разбавленный раствор лекарственного средства в физиологическом растворе внутри трубки для

20 внутривенного вливания и обеспечивая полное контактирование между раствором лекарственного средства и трубкой для внутривенного вливания на постоянном уровне на случай наихудшего сценария. Затем через 8 ч анализировали раствор лекарственного средства в трубке для внутривенного вливания.

25 Дозируемый раствор соединения А для инъекций (2 мг/мл) в мешке для внутривенного вливания и в трубке для внутривенного вливания. Как указано в таблице 5, дозируемые растворы для внутривенного вливания с концентрацией 2 мг/мл, приготовленные в мешке для внутривенного вливания и заполненные в

30 трубки для внутривенного вливания, характеризовались приемлемыми физико-химическими свойствами стабильности и совместимости до 48 ч и 8 ч соответственно. Все параметры, указывающие на стабильность, оставались в пределах установленных, как указано в спецификации продукта, в каждый момент времени и практически не изменялись.

Таблица 5

Стабильность дозируемого раствора для внутривенного вливания (2 мг/мл) в мешке для внутривенного вливания в течение 48 ч и в трубке для внутривенного вливания в течение 8 ч при хранении в условиях окружающей среды.

5

Дозируемый раствор соединения А для инъекций: 2 мг/мл в мешке для внутривенного вливания					
Показатель качества	Участок отбора пробы	0 ч	8 ч	24 ч	48 ч
Внешний вид - цвет	Порт мешка для внутривенного вливания	Бесцветный	Бесцветный	Бесцветный	Бесцветный
Внешний вид - прозрачность	Порт мешка для внутривенного вливания	Прозрачный и не содержащий видимых включений			
рН	Порт мешка для внутривенного вливания	6,30	6,29	6,34	6,31
Анализ чистоты (% ЖХ)	Порт мешка для внутривенного вливания	100	100	100	100
Общее содержание примесей	Порт мешка для внутривенного вливания	2,0	2,0	2,0	2,0
Дозируемый раствор соединения А для инъекций: 2 мг/мл в трубке для внутривенного вливания через 8 ч					
Внешний вид - цвет	Трубка для внутривенного вливания	-	Бесцветный	-	-
Внешний вид - прозрачность	Трубка для внутривенного вливания	-	Прозрачный и не содержащий видимых включений	-	-

рН	Трубка для внутривенного вливания	-	6,31	-	-
Анализ чистоты (% ЖХ)	Трубка для внутривенного вливания	-	99	-	-
Общее содержание примесей	Трубка для внутривенного вливания	-	2,1	-	-

Дозируемый раствор соединения А для инъекций (0,03 мг/мл) в мешке для внутривенного вливания. Как указано в таблице 6, дозируемые растворы для внутривенного вливания в концентрации 0,03 мг/мл, приготовленные в мешке для внутривенного вливания, характеризовались приемлемой физико-химической стабильностью и совместимостью до 48 ч. При исследовании трубок для внутривенного вливания с фильтром и катетером было установлено, что аналитические потери снизились на 12% во фракции после первой промывки, что указывало на то, что соединение А предположительно адсорбировалось на трубке для внутривенного вливания после первой промывки 20 мл раствора лекарственного средства. Однако процентная оценка оказалась близка к 100% при 2-4 промывках, а также через 8 ч после выдерживания раствора лекарственного средства в наборе для внутривенного вливания. Эти результаты свидетельствовали о том, что количество соединения А, адсорбируемого в наборе для внутривенного вливания, является минимальным и сорбция происходит только при введении первых 20 мл раствора лекарственного средства при концентрации 0,03 мг/мл.

Таблица 6

Результаты анализа различных фракций после промывки в одном и том же наборе для внутривенного введения.

Дозируемый раствор соединения А для инъекций: 0,03 мг/мл в трубке для внутривенного вливания						
Показатель качества	Участок отбора пробы	1-й цикл наполнения/слива	2-й цикл наполнения/слива	3-й цикл наполнения/слива	4-й цикл наполнения/слива	8 ч
Внешний вид - цвет	Трубка для внутривенного вливания	-	-	-	-	Бесцветный
Внешний вид - прозрачность	Трубка для внутривенного вливания	-	-	-	-	Прозрачный и не содержащий видимых включений
рН	Трубка для внутривенного вливания	-	-	-	-	5,78
Анализ чистоты (% ЖХ)	Трубка для внутривенного вливания	88	103	103	103	100
Общее содержание примесей	Трубка для внутривенного вливания	-	-	-	-	-

5 Все параметры, указывающие на стабильность, оставались в пределах, установленных, как описано в спецификации продукта в каждый момент времени и практически не изменялись (таблица 7). Однако общее количество примесей определить не удалось, поскольку уровень содержания примесей в разбавленном растворе соединения А при концентрации 0,03 мг/мл был слишком

10 низким и оказался ниже предела обнаружения методом анализа содержания основного вещества/примесей.

Таблица 7. Стабильность дозируемого раствора для внутривенного вливания (0,03 мг/мл) в мешке для внутривенного вливания в течение 48 ч и в

трубке для внутривенного вливания в течение 8 ч при хранении в условиях окружающей среды.

Дозируемый раствор соединения А для инъекций: 0,03 мг/мл в мешке для внутривенного введения после каждого цикла наполнения/слива через 8 ч					
Показатель качества	Участок отбора пробы	0 ч	8 ч	24 ч	48 ч
Внешний вид - цвет	Порт мешка для внутривенного вливания	Бесцветный	Бесцветный	Бесцветный	Бесцветный
Внешний вид - прозрачность	Порт мешка для внутривенного вливания	Прозрачный и не содержащий видимых включений			
рН	Порт мешка для внутривенного вливания	6,09	5,90	5,95	5,98
Анализ чистоты (% ЖХ)	Порт мешка для внутривенного вливания	100	99	99	99
Общее содержание примесей	Порт мешка для внутривенного вливания	-	-	-	-

Выводы. Данные этого исследования свидетельствуют о том, что замороженный раствор соединения А для инъекций с концентрацией 10 мг/мл характеризуется приемлемой физико-химической стабильностью после 3 циклов замораживания в течение 24 ч и полного оттаивания при комнатной температуре. Аналогичным образом, смоделированная инъекция дозируемых растворов соединения А для внутривенного введения при «брекетинговой» концентрации 0,03 и 2 мг/мл также свидетельствует о приемлемой стабильности при хранении в условиях окружающей среды в мешке для внутривенного вливания и в трубке для внутривенного вливания в течение 48 ч и 8 ч соответственно. Более того, результаты этих исследований свидетельствуют о

приемлемой совместимости при введении соединения А с применяемым разбавителем (0,9% физиологический раствор) и с системой хранения/вливания (выпускаемые фирмами мешок/трубка для внутривенного вливания), которые будут использованы в клинических условиях.

5 Пример 5

Фаза 1. Многоцентровое с открытой этикеткой исследование с повышением и расширением интервала доз для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики, фармакодинамики и клинической активности внутривенно введенного соединения А у взрослых пациентов с диагнозом рецидивирующих или рефрактерных лимфом, крупноклеточного гранулярного лейкоза и солидных опухолей

Обоснование. Деструкторы, направленные на белки-мишени, представляют собой новый терапевтический класс соединений, которые используют убиквитиновую протеасомную систему для специфичной деградации белков.

15 Соединение А является деструктором белка, который направлен на передатчики сигнала и активаторы транскрипции (STAT)3, фактор транскрипции, который играет важную роль при гематологических злокачественных новообразованиях, таких как лимфомы и солидные опухоли. Соединение А вводят с помощью внутривенного вливания (IV) в дозах, определенных в протоколе, в дни 1, 8, 15 и 20 22 в течение 28-дневного цикла.

Цели и ожидаемые результаты.

Фаза 1a.

Цели	Ожидаемые результаты
Основные Оценить общий профиль безопасности повышения дозы соединения А и определить максимально переносимую дозу (MTD) и рекомендуемую дозу фазы 2 (RP2D) у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной (R/R) лимфомой и у пациентов с распространенными солидными опухолями.	Частота и тяжесть нежелательных явлений (АЕ), классифицированные в соответствии с критериями Национального института рака (NCI), с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений (CTCAE), версия 5.0, с клинико-лабораторными нарушениями и отклонениями на электрокардиограмме (ЭКГ)

Цели	Ожидаемые результаты
<p>Вторичные</p> <p>Охарактеризовать фармакокинетические параметры (ФК) соединения А в плазме и моче</p>	<p>ФК-параметры для соединения А в плазме и моче</p>
<p>Получить предварительные оценки клинической активности соединения А</p>	<p>- для R/R лимфом: частота объективного ответа (ORR) на основе оценки исследователя по классификации Лугано от 2014 г. и продолжительность ответа (DOR)</p> <p>- для кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL): общий процент пациентов с объективным ответом с использованием модифицированного инструмента оценки тяжести поражения с учетом модифицированной шкалы (mSWAT) и продолжительность ответа (DOR)</p> <p>- для солидных опухолей: RECIST 1.1 для определения частоты объективных ответов (ORR) (на основе оценки исследователя), полный ответ (CR), частичный ответ (PR), продолжительность ответа (DOR)</p> <p>- для LGL-L: определение ORR (на основе оценки исследователя), включая полный ответ (CR), частичный ответ (PR) и продолжительность ответа (DOR)</p>
<p>Диагностические</p> <p>Оценить взаимосвязь между исходным мутационным статусом STAT3 и другими соответствующими генами и ответом на соединение А</p>	<p>Сравнение клинической активности на основании мутационного статуса в опухоли и циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA)</p>
<p>Оценить фармакодинамические (ФД) эффекты соединения А</p>	<p>Изменение уровней ФД по сравнению с исходным уровнем (до введения дозы) биомаркеров как в крови (периферическая кровь, моноклеарные клетки (МКПК), плазма/сыворотка), так и в опухолевых тканях</p>
<p>Оценить метаболический профиль соединения А в плазме и моче</p>	<p>Идентификация потенциальных метаболитов в плазме и моче</p>

Фаза 1b

Цели	Ожидаемые результаты
<p>Основные</p> <p>Оценить безопасность и переносимость соединения А в рекомендуемой дозе фазы 2 (RP2D) у пациентов с периферической Т-клеточной лимфомой (PTCL), крупноклеточным лимфоцитарным лейкозом (LGL-L), CTCL и солидными опухолями</p>	<p>Частота и тяжесть нежелательных явлений, классифицированная по критериям СТСАЕ, версия 5,0, а также изменения клинико-лабораторных показателей, жизненно важных показателей и отклонений на ЭКГ.</p>
<p>Вторичные</p> <p>Получить предварительные оценки клинической активности соединения А у взрослых пациентов с диагнозом PTCL, CTCL, LGL-L и солидными опухолями</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Для рецидивирующих/рефрактерных (R/R) лимфом и солидных опухолей: частота объективного ответа (ORR), продолжительность ответа (DOR), выживаемость без прогрессирования (PFS), частота контроля заболевания (DCR) и общая выживаемость (OS) - Для CTCL: общий процент пациентов с объективным ответом с использованием модифицированного инструмента оценки тяжести поражения с учетом модифицированной шкалы (mSWAT) и продолжительность ответа (DOR) - Для LGL-L: определение ORR (на основе оценки исследователя) включая CR и PR, DOR
<p>Охарактеризовать фармакокинетику (ФК) соединения А в плазме и моче</p>	<p>ФК-параметры для соединения А в плазме и моче</p>
<p>Диагностические</p> <p>Оценить взаимосвязь между исходным мутационным статусом STAT3 и другими соответствующими генами и ответом на соединение А</p>	<p>Сравнение клинической активности на основании мутационного статуса в опухоли и циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA)</p>
<p>Оценить фармакодинамические (PD) эффекты соединения А</p>	<p>Изменение уровней PD по сравнению с исходным уровнем (до введения дозы) биомаркеров как в крови (периферическая кровь, мононуклеарные клетки (МКПК), плазма/сыворотка), так и в опухолевых тканях</p>
<p>Оценить метаболический профиль соединения А в плазме и моче</p>	<p>Идентификация потенциальных метаболитов в плазме и моче</p>

Общий дизайн исследования. Это открытое, первое с участием человека, исследование фазы 1a (с повышением дозы)/1b (с расширением интервала доз) соединения А у взрослых пациентов с диагнозом рецидивирующих/рефрактерных (R/R) лимфом, LGL-L или прогрессирующих солидных опухолей. Основная цель этапа исследования фазы 1a заключалась в определении максимально переносимой дозы [MTD]/рекомендованной дозы для фазы 2 [RP2D]. В фазу 1b следует включить исследование отдельных когорт пациентов с диагнозом R/R периферической Т-клеточной лимфомы (PTCL), кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL), крупноклеточного лимфоцитарного лейкоза (LGL-L) и солидных опухолей.

Пациентов, которые предоставили информированное согласие и отвечают критериям отбора для участия в исследовании, следует включать в исследование и проводить с ними курс лечения соединением А внутривенно в дни 1, 8, 15 и 22 в ходе 28-дневного цикла. Пациентам следует продолжать курс лечения исследуемым препаратом до наступления прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности, отказа от согласия, каких-либо критериев прекращения исследования или пока исследователь не определит, что прекращение лечения в ходе исследования отвечает интересам пациента.

Следует получить свежий/архивный образец опухолевой ткани, фиксированный формалином и залитый парафином (FFPE). Если архивные ткани/срезы/блоки недоступны, следует провести биопсию перед введением дозы (необязательно для фазы 1a, требуется для фазы 1b). Во время фазы 1b потребуется одна биопсия во время лечения, если только она не противопоказана с медицинской точки зрения или невыполнима. Эта биопсия является необязательной во время фазы 1a. Дополнительная биопсия во время прогрессирования заболевания необязательна для всех пациентов. Любые вопросы, связанные с взятием биопсии, обсуждаются с медицинским наблюдателем. Последующее контрольное посещение врача при завершении лечения/последующего наблюдения для оценки безопасности следует запланировать в течение 30 дней после введения последней дозы соединения А и до начала нового курса противораковой терапии, в зависимости от того, какой курс лечения будет проведен раньше. Кроме того, каждые 3 месяца с пациентами следует связываться для сбора данных о жизненном статусе и последующего

курса терапии на срок до одного года после введения последней дозы соединения А.

Приблизительно до 40 оцениваемых пациентов следует включить в фазу 1a исследования, общее количество пациентов будет зависеть от количества
5 исследованных уровней дозы. В каждую когорту фазы 1b следует включать до 20 оцениваемых пациентов. Схема исследования представлена на фиг.2.

Фаза 1a. Целью этого этапа является характеристика безопасности и переносимости внутривенных еженедельных доз соединения А в
10 последовательных когортах. Этап с повышением дозы следует проводить у пациентов с диагнозом R/R-лимфомы, LGL-L или распространенных опухолей и на этом этапе следует включать ускоренное титрование с последующим планом 3+3 с конечной целью определения максимально переносимой дозы (MTD) и рекомендуемой дозы для фазы 2 (RP2D).

После определения MTD/RP2D дозу следует подтвердить перед
15 включением в соответствующие когорты (с диагнозом R/R-лимфомы или LGL-L в когортах 1, 2 и 3 и распространенных солидных опухолей в когорте 4) в фазе 1b.

Включение в фазу 1b исследования не следует начинать до тех пор, пока пациенты не будут соответствовать следующим критериям:

20 1) всего по меньшей мере 9 пациентам следует пройти лечение в ходе исследования MTD/RP2D, и

2) по меньшей мере 6 пациентам с диагнозом R/R-лимфомы и солидных
опухолей на поздних стадиях следует пройти курс лечения в ходе исследования MTD/RP2D, чтобы соответствующая когорта(-ы) начала регистрацию в фазе 1b
25 исследования,

3) всего по меньшей мере 3 пациентам с диагнозом LGL-L следует пройти курс лечения, чтобы начать регистрацию в фазе 1b исследования.

Набор в когорты с диагнозом лимфомы, LGL-L и солидных опухолей можно начинать независимо от того, будут ли выполнены критерии для
30 соответствующих когорт.

Запланировано оценить приблизительно 9 уровней доз соединения А. Запланированные дозы указаны в таблице 8.

Таблица 8

Запланированные уровни доз для фазы 1a исследования.

Уровни доз (DL)	Запланированная доза ^a (мг/кг, дни 1, 8, 15, 22 в течение каждых 28 дней)
1 ^б (начальная доза)	0,05
2	0,1
3	0,2
4	0,4
5	0,7
6	1,1
7	1,5
8	2,0
9	2,7

^a Указаны запланированные уровни доз. Дозы можно скорректировать для
5 увеличения или уменьшения на основе выявляемых данных по безопасности/ФК/ФД, полученных в ходе исследования, как это определено в рекомендациях Комитета по рассмотрению вопросов безопасности (SRC). ^б В случае, если в первой когорте требуется снижение дозы, можно рассмотреть возможность применения более низкой дозы в соответствии с рекомендациями SRC.
10 SRC.

Уровни повышения дозы и безопасность повышения дозы для проходящих курс лечения пациентов следует определять Комитету SRC на основе анализа всех доступных данных, включая, но не ограничиваясь только ими, безопасность и фармакокинетику (ФК).

15 Как только показатели MTD/РР2D будут определены в ходе исследования у 3-6 пациентов, их следует подтвердить при включении дополнительных пациентов с диагнозом R/R-лимфомы, LGL-L и распространенных солидных опухолей (см. выше) до тех пор, пока не будет зарегистрировано всего 9 пациентов до начала фазы 1b исследования.

20 Фаза 1b, увеличение дозы. После подтверждения частичного ответа РР2D у пациентов с диагнозом R/R-лимфомы, LGL-1 и солидных опухолей курс лечения

следует пройти до 80 дополнительным пациентам для дальнейшей характеристики нежелательных явлений, наблюдаемых во время лечения (TEAE), и для оценки относительной клинической активности соединения А в следующих когортах:

- 5 - когорта 1: PTCL (все подтипы PTCL, кроме CTCL) (n = до 20),
- когорта 2: CTCL (n = до 20),
- когорта 3: LGL-L (n = до 20),
- когорта 4: солидные опухоли (n = до 20).

10 Фазу 1b с расширением интервала доз следует начинать в отдельные периоды времени в когортах 1-3 и когорте 4, что будет зависеть от момента установления дозы RP2D в когортах с диагнозом R/R-лимфомы, LGL-L и солидных опухолей и подтверждения в части фазы 1a. Пациентам следует пройти курс лечения после установления дозы RP2D в соответствующих группах пациентов, участвующих в фазе 1a. Начальную дозу RP2D для пациентов в 15 когорте 3 (LGL-L) следует назначать по данным оценки для пациентов с диагнозом лимфомы, LGL-L и солидных опухолей в фазе 1a. Если дозолIMITирующая токсичность (DLT) при лимфоме у всех пациентов характеризуется преимущественно гематологической (т.е. нейтропенией) или 20 инфекционной природой, то для пациентов с диагнозом LGL-L можно использовать более низкую начальную дозу, чем в чередующихся схемах введения дозы RP2D (например, внутривенно каждые 2 недели) или более низкие дозы, определяемые для пациентов с диагнозом LGL-L после обсуждения с комитетом SRC.

25 Безопасность пациента следует контролировать комитету SRC, назначенному спонсором, на протяжении всего исследования. Этому комитету на постоянной основе следует регистрировать все данные, связанные с лечением, например, ФК и безопасность (включая, но не ограничиваясь только ими, DLT), чтобы непрерывно гарантировать безопасность пациентов, включенных в данное исследование. Совокупные данные следует регистрировать с целью обнаружения 30 любых поздно проявляющихся токсических эффектов.

Исследуемая популяция пациентов

Критерии включения

Пациентов следует включать в исследование только в том случае, если они соответствуют всем следующим критериям:

5 1. Мужчина или женщина в возрасте ≥ 18 лет на день подписания информированного согласия.

10 2. Пациент понимает подписанное и датированное письменное информированное согласие и предоставляет добровольное согласие перед выполнением любых обязательных процедур, связанных с исследованием, отбора проб и анализов. Пациент способен дать подписанное информированное согласие, которое включает соблюдение требований и ограничений, перечисленных в форме информированного согласия (ICF) и в настоящем протоколе.

15 3. Только в ходе фазы 1a: гистологически или патологически подтвержденные лимфомы, включая
- лимфому Ходжкина,
- В-клеточную лимфому,
- Т-клеточную лимфому,
- мелкоклеточные лимфоцитарные или НК-клеточные лимфомы,
20 - LGL-L (см. пункты № 7, 9, 10),
- гистологически или патологически подтвержденные солидные опухоли.

25 4. Только в ходе фазы 1b: гистологически или патологически подтвержденные PTCL, CTCL (по классификации Всемирной организации здравоохранения/Европейской организации исследований по лечению рака (WHO/EORTC)), LGL-L [Т-клеточный LGL-L или хроническое лимфопролиферативное нарушение НК-клеток (CLPD-НК) – см. пункты № 7, 9, 10] или солидные опухоли.

30 5. Свежие или архивные образцы опухолевой ткани, фиксированной формалином и залитой парафином (FFPE) или 15 срезов, предпочтительно собранные в течение идеального периода, составляющего 6 месяцев или 2 года до введения первой дозы исследуемого препарата (для пациентов с диагнозом лимфомы и солидной опухоли соответственно). Если архивные ткани/срезы/блоки недоступны, перед введением дозы следует провести

биопсию (необязательную для фазы 1a, необходимую для фазы 1b), а также следует отобрать образец крови во время скринингового анализа путей мутаций STAT3 и, возможно, для централизованной патоморфологической оценки.

5 6. Только в ходе фазы 1a: лимфома и солидная опухоль. Рецидивирующее и/или рефрактерное заболевание после предварительного применения по меньшей мере двух общих стандартных курсов лечения или для которых стандартные курсы лечения не применимы.

10 7. Только в ходе фазы 1a: LGL-L. Рецидивирующее и/или рефрактерное заболевание после предварительного применения по меньшей мере одного общего стандартного курса лечения или для которого стандартные курсы лечения не применимы.

15 8. Только в ходе фазы 1b: все типы заболеваний. Рецидивирующее и/или рефрактерное заболевание после предварительного применения по меньшей мере одного общего стандартного курса лечения или для которого стандартные курсы лечения не применимы.

9. Только для пациентов с диагнозом LGL-L (специфические гематологические критерии):

- один из следующих:

- 20
- тяжелая нейтропения $< 500/\text{мм}^3$ или
 - симптоматическая анемия и/или,
 - трансфузионно-зависимая анемия,
 - ANC $\geq 200/\text{мкл}$ при скрининге и C1D1 (до введения дозы),
 - количество тромбоцитов $\geq 100000/\text{мкл}$ (оценивали через ≥ 7 дней после последнего переливания тромбоцитов у пациентов с тромбоцитопенией,

25 нуждающихся в тромбоцитах).

10. Только для пациентов с диагнозом LGL-L (исходные характеристики заболевания):

- 30
- популяция клеток CD3+CD8+ $>650/\text{мм}^3$,
 - популяция клеток CD3+CD8+CD57+ $>500/\text{мм}^3$,
 - присутствие клонального T-клеточного рецептора (в течение 1 месяца после постановки диагноза),

- примечание: пациентов с диагнозом T-LGLL следует включать после одобрения главного исследователя (PI), даже если популяция клеток CD3+CD8+

составляет $<650/\text{мм}^3$ или популяция клеток $\text{CD3}+\text{CD8}+\text{CD57}+$ составляет $<500/\text{мм}^3$, хотя требуется присутствие рецептора +TCR,

- 5 - пациенты с диагнозом крупноклеточного лимфоцитарного лейкоза (LGL) естественных киллеров (NK) также допускаются для включения при условии, что наблюдается клональная популяция NK-клеток, составляющая >500 клеток/ мм^3 .

11. Только для пациентов с диагнозом PTCL и солидных опухолей:

10 измеряемые проявления заболевания по Лугано для PTCL и критерии оценки ответа при солидных опухолях (RECIST), версия 1.1 для солидных опухолей при скрининге.

12. Общее состояние онкологического пациента по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) 0-2 при скрининге и C1D1 (перед введением дозы).

15 13. Адекватная функция костного мозга при скрининге и C1D1 (до введения дозы) для всех пациентов, за исключением пациентов с диагнозом LGL-L, определяемая по следующим показателям:

- абсолютное количество нейтрофилов (ANC) $\geq 1000/\text{мкл}$,
- гемоглобин ≥ 8 г/дл (у пациентов, перенесших переливание эритроцитов [RBC], уровень гемоглобина следует оценить как минимум через 14 дней после последнего переливания RBC),
- количество тромбоцитов $\geq 100\ 000/\text{мкл}$ (оценивается через ≥ 7 дней после последнего переливания тромбоцитов у пациентов с тромбоцитопенией, нуждающихся в тромбоцитах).

25 14. Адекватная функция органов при скрининге и C1D1 (до введения дозы) для всех пациентов, включая пациентов с диагнозом LGL-L:

- аспартатаминотрансфераза (AST), аланинтрансаминаза (ALT) $\leq 3 \times$ верхняя граница нормы (ULN) или $< 5 \times \text{ULN}$ в случаях документированного поражения печени лимфомой,
- общий сывороточный билирубин $\leq 3 \times \text{ULN}$ или $< 5 \times \text{ULN}$ на фоне синдрома Жильбера или документированного поражения печени лимфомой,
- клиренс креатинина сыворотки ≥ 50 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, измеренный или рассчитанный с использованием стандартной формулы Кокрофта-Голта (Cockcroft-Gault).

15. Женщинам детородного возраста (WOCBP) следует предоставить согласие использовать высокоэффективные методы контрацепции во время исследуемого лечения и в течение 6 месяцев после введения последней дозы соединения А.

5 16. Женщины WOCBP должны характеризоваться наличием отрицательного результата теста на беременность в сыворотке крови при скрининге и отрицательного результата теста на беременность в сыворотке или моче в течение 72 ч до введения первой дозы исследуемого препарата.

10 17. Мужчинам следует предоставить согласие на использование высокоэффективных методов контрацепции в ходе курса исследуемого лечения и в течение 6 месяцев после введения последней дозы исследуемого препарата, если партнером является женщина WOCBP.

Критерии исключения

15 Пациентов исключают из исследования, если они соответствуют любому из следующих критериев.

1. Регистрируемые в анамнезе или подозрение на метастазы в центральную нервную систему (CNS).

2. Диагноз хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL).

20 3. Регистрируемые в анамнезе или активные сопутствующие злокачественные новообразования, кроме лимфомы или солидных опухолей, за исключением случаев, когда у пациента не регистрировали заболевание в течение ≥ 2 лет. Исключения из срока ≥ 2 лет включают леченную базальноклеточную или локализованную плоскоклеточную карциному кожи, локализованный рак предстательной железы или другие локализованные карциномы, такие как карцинома in situ шейки матки, молочной железы или мочевого пузыря.

25 4. Пациент не восстановился от каких-либо клинически значимых нежелательных явлений (АЕ) после предшествующего лечения до исходного уровня до лечения или степени малигнизации 1 до введения первой дозы исследуемого препарата.

30 5. Продолжающаяся нестабильная сердечно-сосудистая функция:

- симптоматическая ишемия или

- неконтролируемые клинически значимые нарушения проводимости (т.е. исключена желудочковая тахикардия на фоне введения антиаритмических препаратов, не исключены атриовентрикулярная блокада 1-й степени или бессимптомная блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса/блокада правой ножки пучка Гиса) или

- застойная сердечная недостаточность класса \geq III по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации или

- инфаркт миокарда в течение 3 месяцев до скрининга.

6. Врожденный синдром удлиненного интервала QT или интервал QT, скорректированный по формуле Фридеричия ($QTcF$) \geq 450 мс (среднее значение после трехкратной регистрации электрокардиограмм) при скрининге и/или в ходе цикла C1D1 (до введения дозы), за исключением документированной блокады ножки пучка Гиса или если этот случай не является осложнением применения кардиостимулятора. В случае документированной блокады ножки пучка Гиса или наличия кардиостимулятора перед включением в исследование необходимо обсудить это с медицинским наблюдателем.

7. Тромбоэмболические или цереброваскулярные нарушения в анамнезе (т.е. транзиторные ишемические атаки, нарушения мозгового кровообращения, легочная эмболия или клинически значимый тромбоз глубоких вен) в течение 2 лет до скрининга.

8. Инфекция, требующая введения антибиотиков, противовирусных или противогрибковых препаратов в течение 1 недели до приема первой дозы исследуемого препарата. Профилактическое применение этих средств допустимо даже при парентеральном введении.

9. Инфекция гепатита В и/или гепатита С в активной стадии, выявленная по положительному тесту на поверхностный антиген гепатита В (HbsAg) или на антитела к вирусу гепатита С (анти-НСV) с подтверждающим тестированием (например, анти-НВс, IgM анти-НВс, анти-НВs, РНК НCV), установленная серопозитивность к вирусу иммунодефицита человека (HIV).

10. Положительный результат теста на коронавирус-2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) при скрининге.

11. Сопутствующие медицинские состояния, включая психические расстройства, которые, по мнению исследователя, будут влиять на возможность

пациента участвовать в исследованиях или на достижение целей исследования или представлять угрозу безопасности.

12. Пациентка беременна или кормит грудью.

13. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток менее
5 чем за 3 месяца до введения первой дозы исследуемого препарата.

14. Предшествующая аллогенная трансплантация гемопоэтической ткани или костного мозга.

15. Курс лучевой терапии в течение 4 недель до введения первой дозы исследуемого препарата.

10 16. Обширное хирургическое вмешательство, требующее общей анестезии, в течение 4 недель до введения первой дозы исследуемого препарата. Если пациенту потребовалась общая анестезия в течение предшествующих 4 недель, перед включением в исследование необходима консультация с медицинским наблюдателем.

15 17. Живая вакцина была введена в течение 1 месяца до введения первой дозы исследуемого препарата.

18. Курс исследуемой или не исследуемой противораковой терапии, проведенный в течение 4 недель или в течение по меньшей мере 5 периодов полувыведения (максимум до 4 недель) до приема первой дозы исследуемого
20 препарата, в зависимости от того, какой период является более коротким. Во всех ситуациях максимальный период вымывания не должен превышать 4 недель до введения первой дозы исследуемого препарата. Примечание: низкие дозы стероидов (перорально вводимый преднизон или его эквивалент ≤ 20 мг/день), курс локализованной лучевой терапии, не затрагивающей CNS, предыдущий
25 курс гормональной терапии с помощью агонистов рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона при раке предстательной железы, а также лечение бисфосфонатами и ингибиторами лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа-B (RANKL) не являются критериями исключения.

30 18. Пациент завершил курс вакцинации против SARS-CoV-2 в течение 14 дней до введения первой дозы исследуемого препарата.

19. Применение высокоэффективных ингибиторов или индукторов фермента CYP3A4 в течение 14 дней или 5 периодов полувыведения после введения первой дозы исследуемого препарата (в зависимости от того, какой

период является более продолжительным) в течение предшествующих 14 дней до введения первой дозы).

20. Применение ингибиторов или индукторов белка OATP1B в течение 14 дней или 5 периодов полувыведения после введения первой дозы исследуемого препарата (в зависимости от того, какой период является более продолжительным) в течение предшествующих 14 дней до введения первой дозы.).

21. Применение субстратов белков OATP1B, BCRP и CYP2C8 с узким терапевтическим диапазоном (как определено после обсуждения с медицинским наблюдателем) в течение 14 дней или 5 периодов полувыведения первой дозы исследуемого препарата (в зависимости от того, какой период является более продолжительным) в течение предшествующих 14 дней до введения первой дозы).

22. Пациент не способен или не желает прекращать прием запрещенных сопутствующих препаратов или соблюдать ограничения на применение сопутствующих препаратов.

23. Пациент не способен или не желает выполнять все требования исследования.

24. Индивидуум, помещенный в учреждение по официальному или судебному решению.

25. Спонсор или персонал исследовательского центра, который непосредственно участвует в проведении исследования, персонал исследовательского центра, иным образом контролируемый исследователем, и члены их семей.

Статистические аспекты

Никакие формальные статистические гипотезы не будут проверяться в данном исследовании по повышению дозы и по расширению интервала доз при лечении одной группы. Оценки безопасности, эффективности, ФК и фармакодинамики следует суммировать отдельно для этапов исследования, связанных с повышением дозы и установлению расширения интервала доз. Также можно создавать дополнительные сводки объединенных данных по уровням доз и/или когортам, в которых вводили дозу с расширенным интервалом. Для оценок следует представить описательные и сводные

статистические данные, включающие количество наблюдений, среднее значение, стандартное отклонение, медиану и диапазон для непрерывных переменных, при этом категориальные данные следует суммировать с использованием расчета частот событий и в процентном выражении. Можно представить списки и графические сводки данных. Все подробности по обобщению и отображению данных следует представить в официальном плане статистического анализа, который следует полностью доработать до окончательной блокировки базы данных.

Предварительные результаты

10 Деградация STAT3 в крови при первом уровне дозы соответствовала доклиническим прогнозам: средняя максимальная деградация после введения первых 2 доз цикла 1 составляла в среднем 66%, с максимальным нокдауном до 86%. Было установлено, что деградация мишени по меньшей мере в течение 72 ч в доклинических случаях привела к проявлению высокой противоопухолевой активности на моделях, чувствительных к STAT3.

15 Уровень дозы DL1 оказался безопасным и хорошо переносимым, без эффектов DLT (дозолимитирующей токсичности) или SAE (серьезных нежелательных явлений).

20 На фиг. 5 представлены данные ФК от 4 пациентов, включенных в группу, DL1. На фиг. 6 представлена деградация STAT3 в крови пациентов после введения дозы DL1. Наблюдаемая деградация STAT3 на 50-80% клеток МКПКs при уровне дозы 1 соответствует диапазону, предсказанному для опухоли на основе доклинического моделирования данных ФК-ФД ксенотрансплантата SUDHL1. Максимальную деградацию наблюдали через 24–96 ч после 25 внутривенного вливания в ходе цикла 1, в течение недель 1 и 2, с восстановлением уровней содержания STAT3 в периоды между введением доз, как было установлено с помощью доклинических моделей.

30 Хотя авторами описан ряд вариантов по настоящему изобретению, представляется очевидным, что полученные результаты, описанные в разделе Примеры, можно изменять для обеспечения других вариантов, в которых используют соединения и способы по настоящему изобретению. Таким образом, следует понимать, что объем настоящего изобретения определяется прилагаемой

формулой изобретения, а не конкретными вариантами изобретения, которые представлены в качестве примера.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Жидкий состав, содержащий соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент и/или носитель, где соединение А представляет собой (2-(((5S,8S,10aR)-3-ацетил-8-(((S)-5-амино-1-(2-хлор-3-(4-(((S))-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-4-оксобутил)фенокси)-5-оксопентан-2-ил)карбамоил)-6-оксодекагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил)карбамоил)-1H-индол-5-карбонил)фосфоновую кислоту.

2. Жидкий состав по п. 1, содержащий соединение А в концентрации приблизительно 0,995 мас.% в расчете на общую массу состава.

3. Жидкий состав по п. 1, содержащий аммоний водородную соль соединения А в концентрации приблизительно 1,00 мас.% в расчете на общую массу состава.

4. Жидкий состав по п. 1, содержащий соединение А в концентрации приблизительно 10 мг/мл.

5. Жидкий состав по п. 1, содержащий аммоний водородную соль соединения А в концентрации приблизительно 10,14 мг/мл.

6. Жидкий состав по любому из пунктов 1-5, содержащий натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 50 мМ.

7. Жидкий состав по любому из пунктов 1-5, содержащий натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 0,64 мас.% в расчете на общую массу состава.

8. Жидкий состав по любому из пунктов 1-5, содержащий натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 6,4 мг/мл.

9. Жидкий состав по любому из пунктов 1-8, рН которого составляет приблизительно 6,5.

5 10. Жидкий состав по любому из пунктов 1-9, который представляет собой состав, выбранный из следующего:

1) жидкий состав, значение рН которого составляет приблизительно 6,5, содержащий соединение А в концентрации приблизительно 0,995 мас.% в расчете на общую массу состава и натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 50 мМ,

10 2) жидкий состав, значение рН которого составляет приблизительно 6,5, содержащий соединение А в концентрации приблизительно 10 мг/мл и натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 50 мМ,

15 3) жидкий состав, значение рН которого составляет приблизительно 6,5, содержащий соединение А в концентрации приблизительно 0,995 мас.% в расчете на общую массу состава и натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 0,64 мас.% в расчете на общую массу состава,

20 4) жидкий состав, значение рН которого составляет приблизительно 6,5, содержащий соединение А в концентрации приблизительно 10 мг/мл и натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 0,64 мас.% в расчете на общую массу состава,

25 5) жидкий состав, значение рН которого составляет приблизительно 6,5, содержащий соединение А в концентрации приблизительно 0,995 мас.% в расчете на общую массу состава и натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 6,4 мг/мл,

6) жидкий состав, значение рН которого составляет приблизительно 6,5, содержащий соединение А в концентрации приблизительно 10 мг/мл и натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 6,4 мг/мл,

30 7) жидкий состав, значение рН которого составляет приблизительно 6,5, содержащий аммоний водородную соль соединения А в концентрации приблизительно 1,00 мас.% в расчете на общую массу состава и натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 50 мМ,

8) жидкий состав, значение рН которого составляет приблизительно 6,5, содержащий аммоний водородную соль соединения А в концентрации приблизительно 10,14 мг/мл и натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 50 мМ,

5 9) жидкий состав, значение рН которого составляет приблизительно 6,5, содержащий аммоний водородную соль соединения А в концентрации приблизительно 1,00 мас.% в расчете на общую массу состава и натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 0,64 мас. % в расчете на общую массу состава,

10 10) жидкий состав, значение рН которого составляет приблизительно 6,5, содержащий аммоний водородную соль соединения А в концентрации приблизительно 10,14 мг/мл и натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 0,64 мас.% в расчете на общую массу состава,

15 11) жидкий состав, значение рН которого составляет приблизительно 6,5, содержащий аммоний водородную соль соединения А в концентрации приблизительно 1,00 мас.% в расчете на основную массу состава и натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 6,4 мг/мл, и

20 12) жидкий состав, значение рН которого составляет приблизительно 6,5, содержащий аммоний водородную соль соединения А в концентрации приблизительно 10,14 мг/мл и натрий-фосфатное буферное вещество в концентрации приблизительно 6,4 мг/мл.

11. Жидкий состав по любому из пунктов 1-10, который представляет собой стандартную лекарственную форму объемом приблизительно 10 мл.

25 12. Способ лечения гематологического злокачественного новообразования или солидной опухоли у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества жидкого состава по любому из пунктов 1-11.

30 13. Способ по п. 12, где гематологическое злокачественное новообразование или солидная опухоль представляют собой рецидивирующую или рефрактерную лимфому.

14. Способ по п. 12, где гематологическое злокачественное новообразование или солидная опухоль выбраны из группы, состоящей из крупноклеточного лимфоцитарного лейкоза (LGL-L), периферической Т-клеточной лимфомы (PTCL) и кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL).

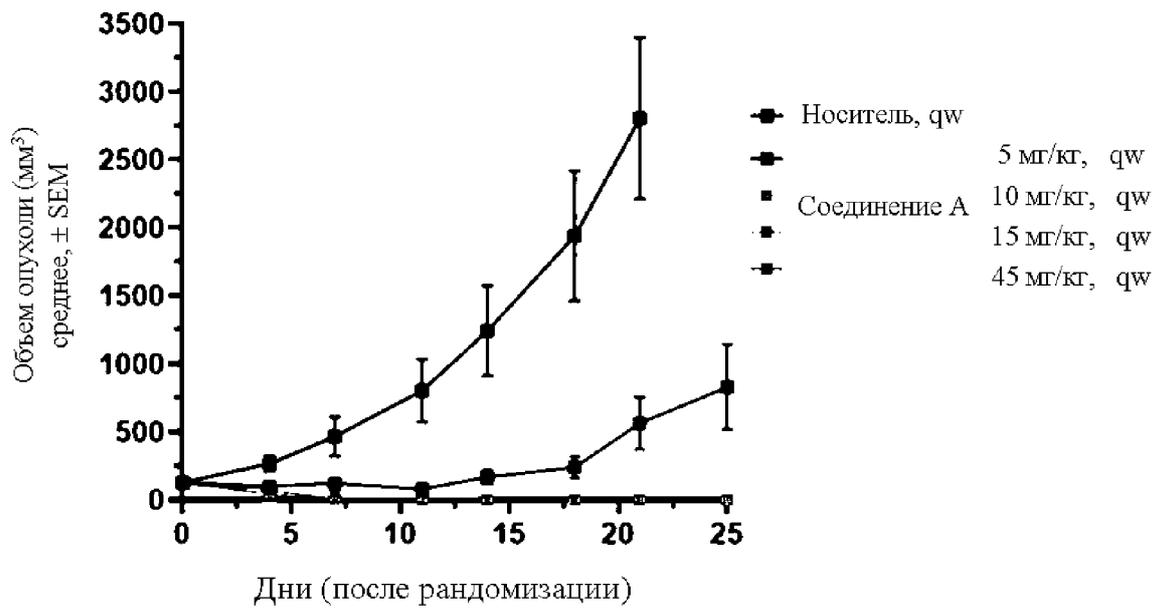
15. Способ по любому из пунктов 12-14, где способ включает введение пациенту приблизительно до 3,0 мг/кг соединения А в день.

16. Способ по любому из пунктов 12-14, где способ включает введение пациенту приблизительно до 500 мг соединения А в день.

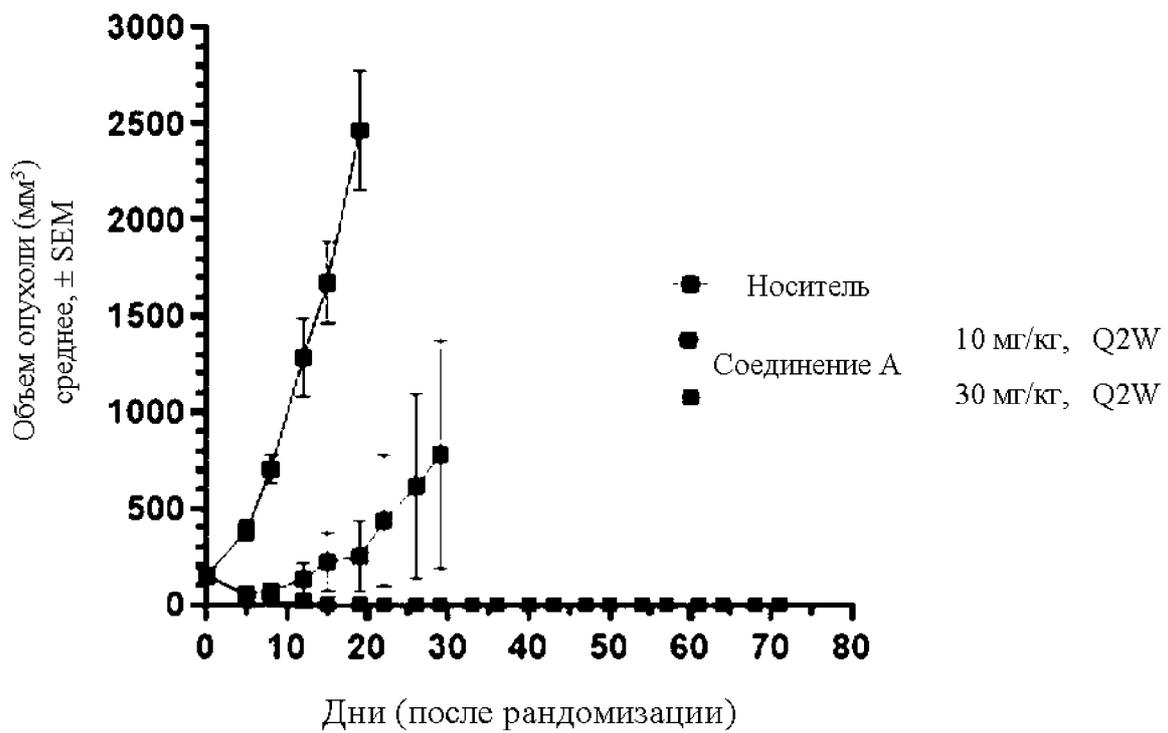
17. Способ по любому из пунктов 12-16, где способ включает введение соединения А пациенту внутривенно.

18. Способ по любому из пунктов 12-17, где способ включает введение соединения А пациенту один раз в неделю (QW).

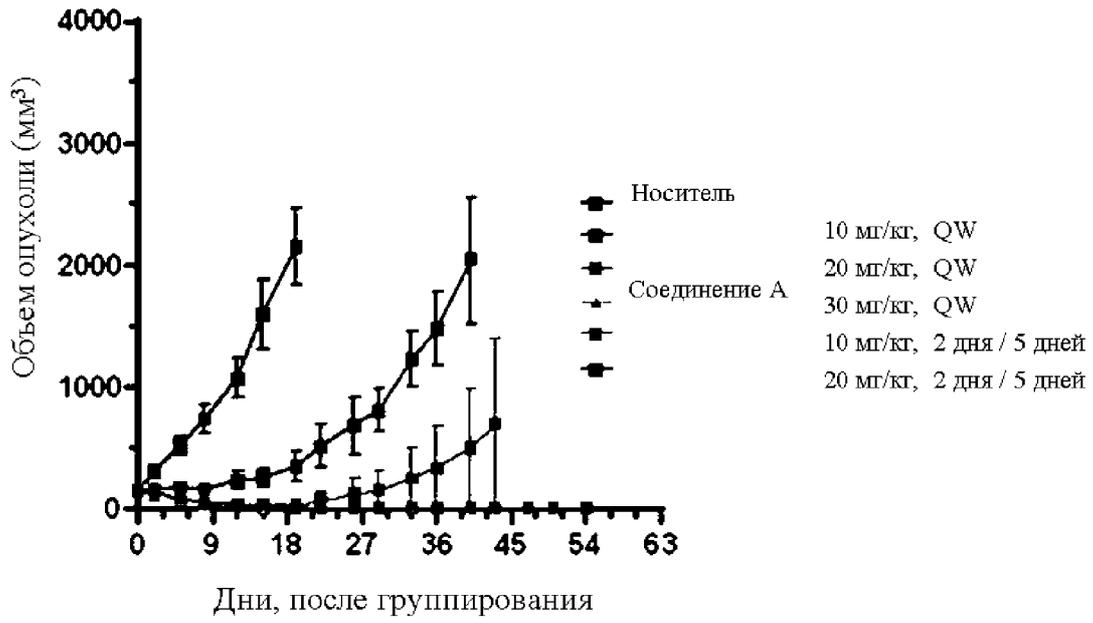
19. Способ по любому из пунктов 12-18, где способ включает введение соединения А пациенту в дни 1, 8, 15 и 22 в течение 28-дневного цикла.



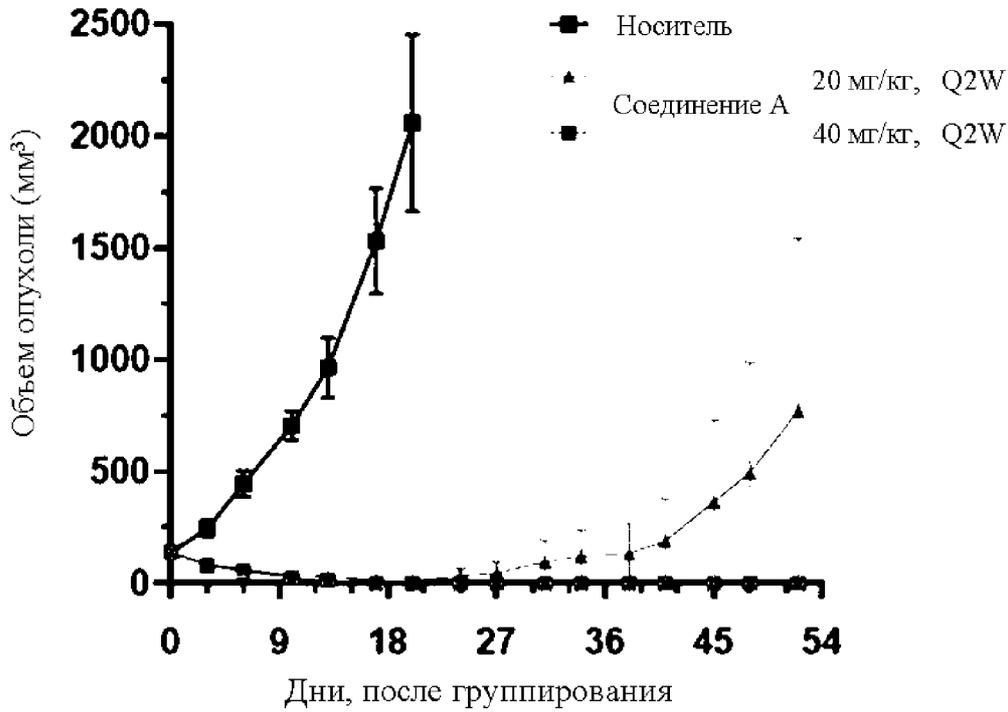
Фигура 1А.



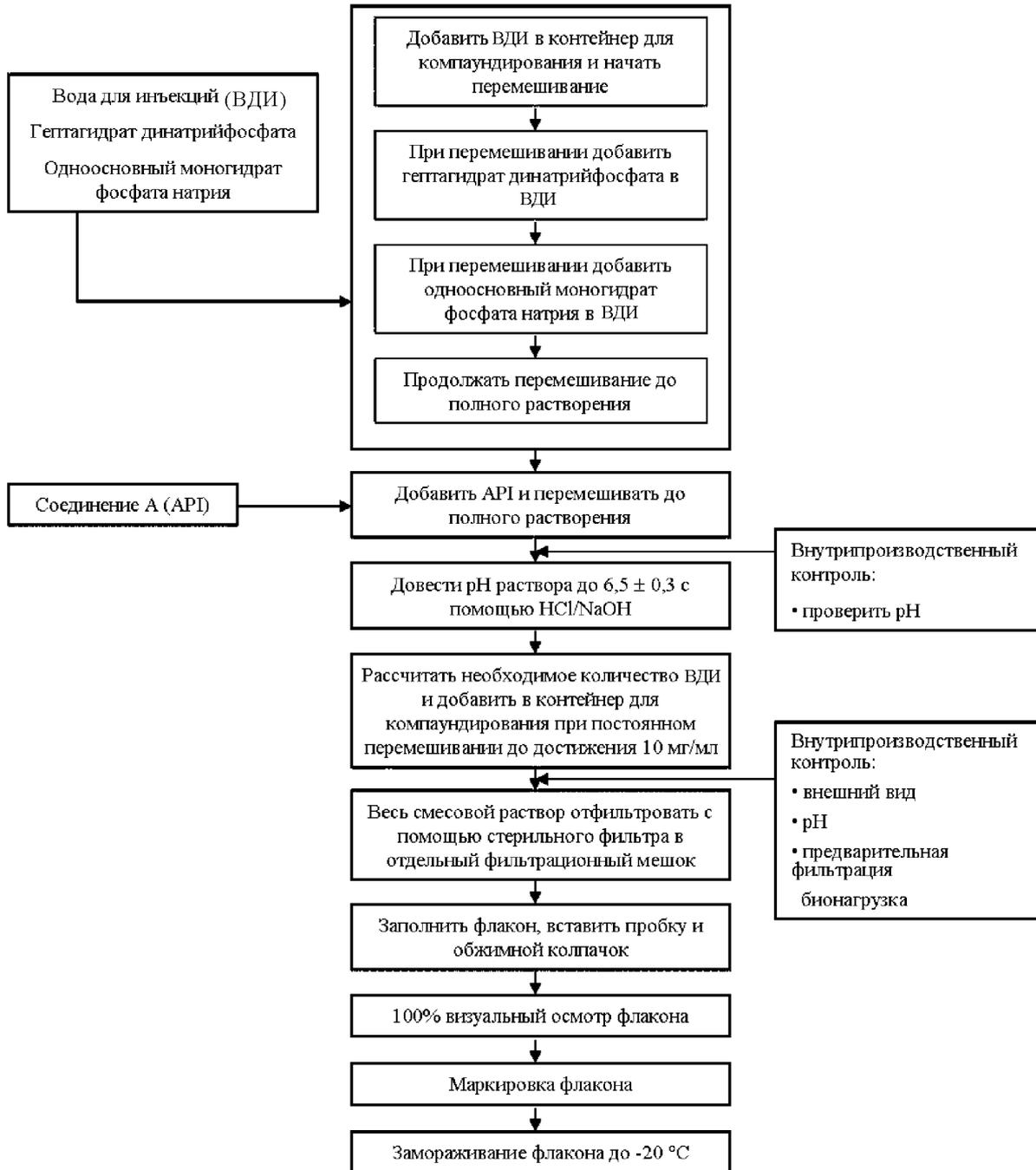
Фигура 1Б.



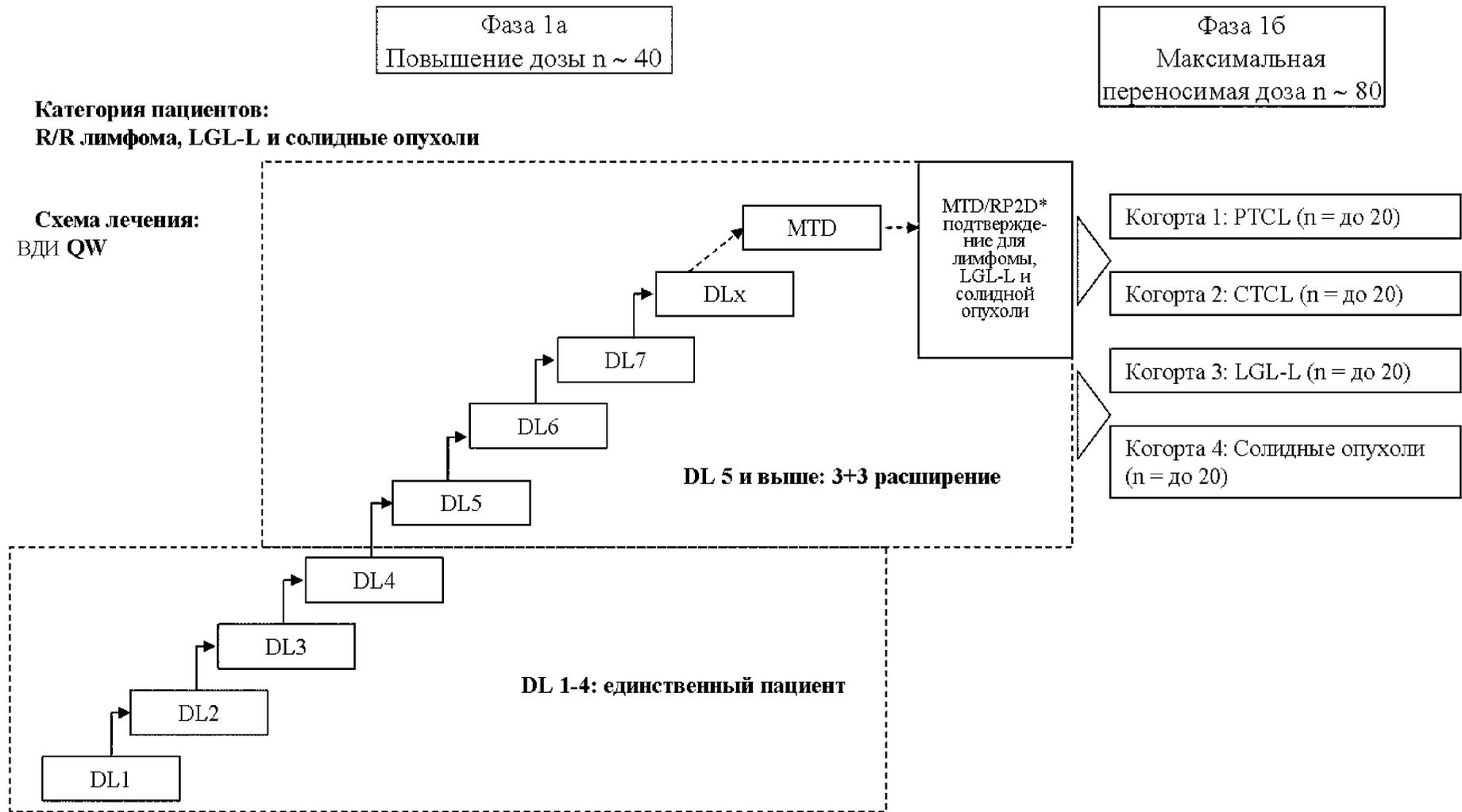
Фигура 2А.



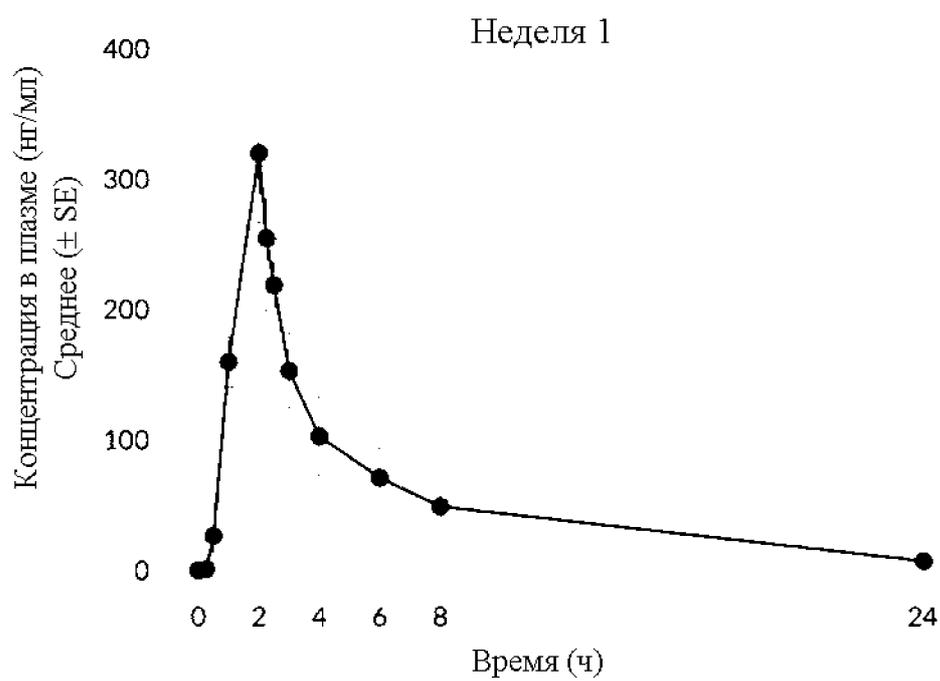
Фигура 2Б.



Фигура 3.



Фигура 4.



PK параметр	DL1 \rightarrow 0,05 мг/кг
	Неделя 1 (n = 4)
C_{\max} (нг/мл)	306 (30,9%)
AUC (нг.ч/мл)	1550 (66,4%)
Vd (л/кг)	0,278 (17,5%)
CL (л/ч/кг)	0,0450 (62,5%)
$t_{1/2}$ (ч)	6,25 (78,8%)

Фигура 5.

