



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **114076** (13) **C2**

(51) МПК (2017.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61P 7/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2013 07185	(72) Винахідник(и):	Джайан Арвінд (US), Какейс Дженіс (US), Теффері Ейалу (US)
(22) Дата подання заявки:	07.11.2011	(73) Власник(и):	ТАРГЕДЖЕН, ІНК., 55 Corporate Drive, Bridgewater, NJ 08807, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.04.2017	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/410,924	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 20090088410 A1, 02.04.2009 WO 2009073575 A2, 11.06.2009 US 2009286789 A1, 19.11.2009 T. L. LASHO ET AL. TG101348, a JAK2-selective antagonist, inhibits primary hematopoietic cells derived from myeloproliferative disorder patients with JAK2V617F, MPLW515K or JAK2 exon 12 mutations as well as mutation negative patients / LEUKEMIA. - 20.03.2008. - vol. 22, № 9. - P. 1790 - 1792
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	07.11.2010		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.09.2013, Бюл.№ 18		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.04.2017, Бюл.№ 8		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2011/059643, 07.11.2011		

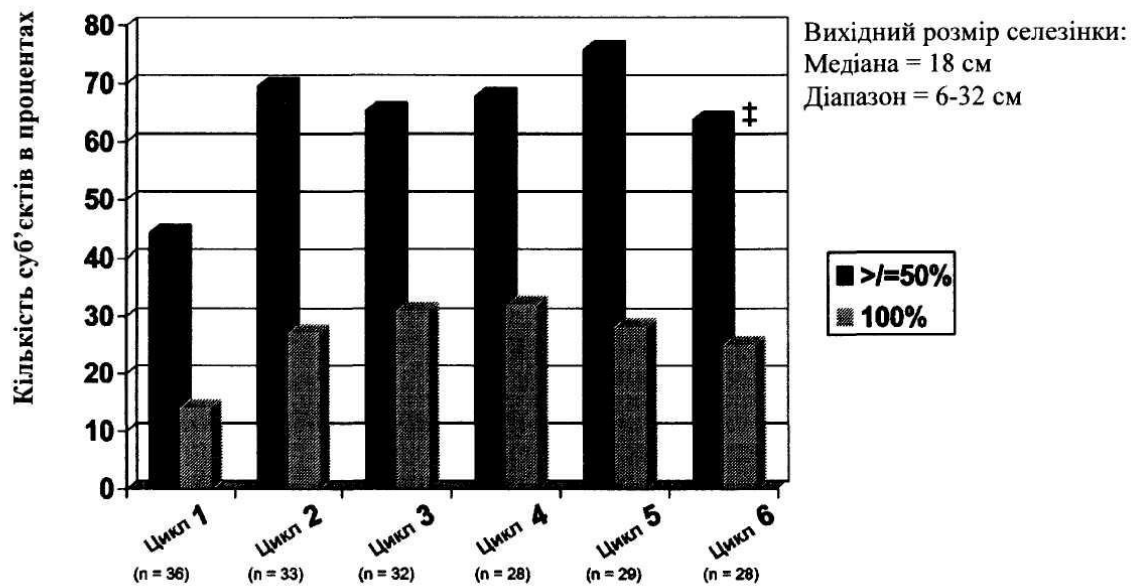
(54) КОМПОЗИЦІЯ І СПОСІБ ЛІКУВАННЯ МІЕЛОФІБРОЗУ

(57) Реферат:

Винахід належить до галузі медицини і стосується капсули для перорального введення для лікування мієлофіброзу у суб'єкта, яка містить суміш N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно}піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід у або його фармацевтично прийнятної солі, або його гідрату, мікрокристалічної целюлози і стеарилфумарату натрію; способу лікування мієлофіброзу у суб'єкта шляхом орального введення такої капсули; способу одержання такого капсульного лікарського продукту; виробу, який містить таку капсулу.

UA 114076 C2

**Зниження пальпованого розміру селезінки за цикл лікування 680
мг/день* TG101348 дозою (N=37)**



*Вихідна доза. Дози (мг/день) Цикл 1. 520-800; Цикли 2-6, 360-680 мг/день.
J22-47%-не збільшення у 3 суб'єктів, які приймали лікарський засіб протягом
-2-3 тижнів безпосередньо перед вимірюванням

Фіг. 1

ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

Ця заявка вимагає пріоритет попередньої заявки США № 61/410924, поданої 7 листопада 2010, яка включена в цей документ шляхом посилання в повному її обсязі.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВІНАХОД

5 У цьому документі надані композиції і способи для лікування мієлофіброзу. Композиції і способи, представлені в цьому документі, стосуються лікування мієлофіброзу сполуками, які інгібують JAK2-кінази, або їх фармацевтично прийнятними солями, або їх гідратами.

ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВІНАХОДУ

10 Мієлофіброз («MF») являє собою рідкісне захворювання, яке в основному вражає людей старечого віку. MF являє собою BCR-ABL1-негативну мієлопроліферативну неоплазію («MPN»), яка є знову виниклим захворюванням (первинним захворюванням) або може передуватися справжньою поліцитемією («PV») або есенціальною тромбоцитемією («ET»). Клінічні ознаки включають прогресуючу анемію, виражену спленомегалію, конституціональні симптоми (наприклад, стомлюваність, нічні припливи, біль в кістках, свербіж і кашель) і втрату ваги (Tefferi A, N. Engl. J. Med. 342:1255-1265, 2000). Медіана виживання коливається в діапазоні від менше 2 роки до більше 15 років, що ґрунтується на виявлених останнім часом прогностичних факторах (Cervantes F. et al., Blood 113:2895-2901, 2009; Hussein K. et al. Blood 115:496-499, 2010; Patnaik MM et al., Eur. J. Haematol 84:105-108, 2010). Мутації, які залучають JAK2-кіназу (James C. et al., Nature 434:1144-1148, 2005; Scott L.M. et al., N. Engl. J. Med. 356:459-468, 2007), ген MPL (монофосфорил ліпід A) (Pikman Y. et al., PLoS. Med. 3:e270, 2006), ген TET2 (Delhommeau F. et al., N. Engl. J. Med. 360:2289-2301, 2009), ген ASXL1 (Carbuccia N. et al., Leukemia 23:2183-2186, 2009), ген IDH1/IDH2 (ізоцитратдегідрогенази) (Green A. et al., N. Engl. J. Med. 362:369-370, 2010; Tefferi A. et al., Leukemia 24:1302-1309, 2010), ген CBL (Grand FH et al., Blood 113:6182-6192, 2009), ген IKZF1 (Jager R. et al., Leukemia 24:1290-1298, 2010), ген LNK (Oh. ST. et al., Blood 116:988-992, 2010), або ген EZH2 (Ernst T. et al., Nat. Genet. 42:722-726) були описані у пацієнтів з MNP, в тому числі у пацієнтів з MF. Деякі мутації виникають з високою частотою при MF (наприклад, мутації JAK2-кіназ у ~50% пацієнтів), і або безпосередньо (наприклад, мутації JAK2-кінази або MPL), або непрямо (наприклад, мутації LNK або CBL) індукують гіперактивацію JAK-STAT-кіназ (сигнальний трансдуктор і активатор транскрипції)-кіназа).

30 Доступні в цей час методи лікування є неефективними в реверсуванні течії процесу MF, будь то первинне або повторне/вторинне захворювання. Єдиною можливістю вилікувати захворювання на сьогоднішній день є трансплантація кісткового мозку. Однак більшість пацієнтів не є відповідними кандидатами для трансплантації кісткового мозку в зв'язку з їх старечим середнім віком на момент постановки діагнозу, де клінічні вияви захворювання і смертність, пов'язані з трансплантацією, зростають. Таким чином, можливості керування протіканням мієлофіброзу на даний момент є неадекватними в тому, щоб задовольняти потреби всіх пацієнтів. Основні можливості для активного втручання включають циторедуктивну терапію, наприклад, за допомогою гідроксисечовини, лікування анемії за допомогою андрогенів, еритропоетину і спленектомії. Ці можливості, як було показано, не покращують виживання і переважно розглядаються як паліативні (що тимчасово полегшують або послаблюють вияв захворювання) (Cervantes F., Myelofibrosis: Biology and treatment options, European Journal of Haematology, 2007, 79 (suppl.68) 13-17). Таким чином, існує потреба в забезпеченні додаткових методів терапії для пацієнтів, страждаючих на мієлофіброз.

КОРОТКИЙ ВИКЛАД СУТІ ВІНАХОДУ

45 У цьому документі надані капсули, які підходять для перорального введення. У деяких варіантах здійснення, капсули містять суміш, яка включає (i) сполуку, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль або його гідрати, (ii) мікрокристалічну целюлозу, і (iii) стеарилфумарат натрію, де суміш міститься в капсулі.

50 У деяких варіантах здійснення, капсула містить приблизно 10 мг - приблизно 680 мг сполуки, де вказана маса дана з розрахунку на масу фрагмента сполуки, що відповідає вільній основі. У деяких варіантах здійснення, капсула містить приблизно 10 мг - приблизно 500 мг сполуки. У деяких варіантах здійснення, капсула містить будь-яку кількість, вибрану з 10 мг, 40 мг, 100 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг, або 600 мг сполуки. У деяких варіантах здійснення, масове співвідношення сполуки до мікрокристалічної целюлози в капсулі знаходиться від приблизно 1:1,5 до 1:15, де маса для сполуки в масовому співвідношенні рівна масі фрагмента сполуки, відповідного вільній основі. У деяких варіантах здійснення, масове співвідношення сполуки до стеарилфумарату натрію в капсулі складає від приблизно 5:1 до приблизно 50:1, і де маса для сполуки в масовому співвідношенні рівна масі фрагмента сполуки, відповідного вільній основі. У деяких варіантах здійснення, мікрокристалічна целюлоза являє собою силікатовану

мікрокристалічну целюлозу. У деяких варіантах здійснення, силікатована мікрокристалічна целюлоза являє собою комбінацію 98% мікрокристалічної целюлози і 2% колоїдного діоксиду кремнію.

Також надані в цьому документі стандартні лікарські форми, які містять суміш, яка включає (i) сполуку, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, (ii) мікрокристалічну целюлозу, і (iii) стеарилфумарат натрію. У деяких варіантах здійснення, стандартні лікарські форми призначені для лікування мієлофіброзу, а саме для лікування мієлофіброзу відповідно до способу, описаного в цьому документі.

У деяких варіантах здійснення, стандартна лікарська форма містить суміш, яка включає (i) від приблизно 10 мг до приблизно 680 мг (або від приблизно 10 мг до приблизно 500 мг) сполуки, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, де вказана маса відповідає масі фрагмента сполуки, який складає вільну основу, (ii) мікрокристалічну целюлозу, і (iii) стеарилфумарат натрію. У деяких варіантах здійснення, стандартна лікарська форма має форму капсули, і суміш міститься в капсулі. У деяких варіантах здійснення, сполука в суміші складає від приблизно 10 мг до приблизно 500 мг, де вказана маса відповідає масі фрагмента сполуки, який складає вільну основу. У деяких варіантах здійснення, добавка містить (i) приблизно 10 мг (або приблизно будь-яку кількість, вибрану з 40 мг, 100 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг, або 500 мг) сполуки, (ii) мікрокристалічну целюлозу, і (iii) стеарилфумарат натрію, де вказана маса дана з розрахунку на масу фрагмента сполуки, що відповідає вільній основі. У деяких варіантах здійснення, сполука являє собою моногідрат дигідрохлориду N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід. У деяких варіантах здійснення, масове співвідношення сполуки до мікрокристалічної целюлози в капсулі знаходиться в діапазоні від приблизно 1:1,5 до приблизно 1:15, де маса сполуки в масовому співвідношенні дана з розрахунку на масу фрагмента сполуки, що відповідає вільній основі. У деяких варіантах здійснення, масове співвідношення сполуки до стеарилфумарату натрію в капсулі знаходиться в діапазоні між приблизно 5:1 і приблизно 50:1, і де маса сполуки в масовому співвідношенні дана з розрахунку на масу фрагмента сполуки, що відповідає вільній основі. У деяких варіантах здійснення, мікрокристалічна целюлоза являє собою силікатовану мікрокристалічну целюлозу. У деяких варіантах здійснення, силікатована мікрокристалічна целюлоза являє собою комбінацію 98% мікрокристалічної целюлози і 2% колоїдного діоксиду кремнію.

У деяких варіантах здійснення, стеарилфумарат натрію становить приблизно 1% (мас./мас.) від маси вмісту капсули. У деяких варіантах здійснення, масове співвідношення сполуки до мікрокристалічної целюлози, наприклад, до силікатованої мікрокристалічної целюлози, складає від приблизно 40:60 до приблизно 10:90 (наприклад, приблизно 40:60 або приблизно 1:1,5, або приблизно 10:90, або приблизно 1:9).

У деяких варіантах здійснення, сполука являє собою моногідрат дигідрохлориду N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід. У деяких варіантах здійснення, стандартна лікарська форма або капсула містить суміш, яка включає приблизно 12 мг моногідрату дигідрохлориду N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід, приблизно 122 мг силікатованої мікрокристалічної целюлози, і приблизно 1 мг стеарилфумарату натрію. У деяких варіантах здійснення, стандартна лікарська форма або капсула містить суміш, яка включає приблизно 47 мг моногідрату дигідрохлориду N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід, приблизно 448 мг силікатованої мікрокристалічної целюлози, і приблизно 5 мг стеарилфумарату натрію. У деяких варіантах здійснення, стандартна лікарська форма або капсула містить суміш, яка включає приблизно 117 мг моногідрату дигідрохлориду N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід. У деяких варіантах здійснення, стандартна лікарська форма або капсула містить суміш, яка включає приблизно 235 мг моногідрату дигідрохлориду N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід, приблизно 357 мг силікатованої мікрокристалічної целюлози, і приблизно 6,00 мг стеарилфумарату натрію. У деяких варіантах здійснення, капсула являє собою тверду желатинову капсулу.

Також надані в цьому документі способи отримання капсульного лікарського продукту, які включають в себе а) змішування мастильної речовини із сполукою, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-

іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, для отримання гранул і b) змішування гранул, отриманих на стадії а), з ексципієнтом. У деяких варіантах здійснення, мастильна речовина являє собою стеарилфумарат натрію. У деяких варіантах здійснення, ексципієнт являє собою мікрокристалічну целюлозу, наприклад, силікатовану мікрокристалічну целюлозу. У деяких варіантах здійснення, стеарилфумарат натрію становить приблизно 1% (мас./мас.) від маси вмісту капсули. У деяких варіантах здійснення, масове співвідношення сполуки до силікатованої мікрокристалічної целюлози складає від приблизно 1:1,5 до приблизно 1:9. У деяких варіантах здійснення, масове співвідношення сполуки до силікатованої мікрокристалічної целюлози становить приблизно 1:1,5. В деяких варіантах здійснення, масове співвідношення сполуки до силікатованої мікрокристалічної целюлози становить приблизно 1:9. У деяких варіантах здійснення, капсула являє собою тверду желатинову капсулу.

Також надані в цьому документі способи лікування мієлофіброзу у суб'єкта, які включають в себе пероральне введення сполуки, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль або його гідрати, і де сполука міститься в суміші, яка включає в себе (i) сполуку, (ii) ексципієнт (наприклад, мікрокристалічну целюлозу), і (iii) мастильну речовину (наприклад, стеарилфумарат натрію). Можуть бути використані будь-які із стандартних лікарських форм або капсул, описаних в цьому документі. У деяких варіантах здійснення, надають спосіб лікування мієлофіброзу у суб'єкта, який включає в себе пероральне введення сполуки, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, і де сполука знаходиться в капсулі, яка містить суміш, що включає в себе (i) сполуку, (ii) мікрокристалічну целюлозу (наприклад, силікатовану мікрокристалічну целюлозу), і (iii) стеарилфумарат натрію.

Також надані в цьому документі способи лікування мієлофіброзу у суб'єкта, які включають в себе введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, де суб'єкт дає негативний результат відносно мутації із заміною валіну на фенілаланін в позиції 617 в гені Янус-Кінази 2 (JAK2) людини або дає негативний результат відносно мутації, що відповідає мутації із заміною валіну на фенілаланін в позиції 617 гена JAK2-кінази людини.

Також надані в цьому документі способи лікування мієлофіброзу у суб'єкта, які включають в себе введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, де суб'єкт раніше отримав інше лікування мієлофіброзу. У деяких варіантах здійснення, попереднє лікування являє собою метод лікування за допомогою інгібітору JAK2-кінази, який являє собою не N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати. У деяких варіантах здійснення, попереднє лікування включає в себе введення INCB018424 (руксолітиніб). У деяких варіантах здійснення, суб'єкт не сприйнятливий до попереднього лікування. У деяких варіантах здійснення, попереднє лікування являє собою метод лікування за допомогою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятної солі, або гідрату солі. У деяких варіантах здійснення, попереднє лікування було перерване при показанні, яке включає підвищені рівні амілази, ліпази, аспартат-амінотрансферази («AST»), аланін-амінотрансферази («ALT»), і/або креатиніну. У деяких варіантах здійснення, попереднє лікування було перерване при показанні гематологічного стану, вибраного з групи, яка складається з анемії, тромбоцитопенії і нейтропенії.

Також надані в цьому документі способи зменшення інтенсивності симптомів стану насиченості клітинами тканини кісткового мозку або фіброзу кісткового мозку, супутнього мієлофіброзу, у суб'єкта, які включають в себе введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати.

Також надані в цьому документі способи зменшення свербіж, супутнього мієлофіброзу, у суб'єкта, які включають в себе введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати.

Також надані в цьому документі способи контролю за проведенням лікування мієлофіброзу у суб'єкта, які включають в себе (а) введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, яка являє

собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно}піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати; (b) контроль негематологічного параметра, вибраного з групи, яка складається з рівня амілази, рівня ліпази, рівня аспартат-амінотрансферази (AST) і рівня креатиніну у суб'єкта; і (c) визначення того, чи потрібно суб'єкту продовжувати лікування або чи потрібно перервати його. Також надані в цьому документі способи контролю за проведенням лікування мієлофіброзу у суб'єкта, які включають в себе введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно}піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати; і переривання лікування при показанні підвищених рівнів одного або більше ферментів або молекул, вибраних із групи, яка складається з амілази, ліпази, аспартат-амінотрансферази (AST), аланін-амінотрансферази (ALT) і креатиніну в сироватці суб'єкта, без попереднього зниження дози. У деяких варіантах здійснення, один або більше підвищених рівнів складають ускладнення 4 ступеня.

Також надані в цьому документі способи контролю за проведенням лікування мієлофіброзу у суб'єкта, які включають в себе (a) введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно}піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати; (b) контроль гематологічного параметра, вибраного з групи, яка складається з анемії, тромбоцитопенії і нейтропенії, в сироватці суб'єкта; і (c) визначення того факту, чи потрібно суб'єкту продовжувати лікування або чи потрібно перервати його. Також надані в цьому документі способи контролю за проведенням лікування мієлофіброзу у суб'єкта, які включають в себе введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно}піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати; і переривання лікування при показанні одного або більше гематологічних станів, вибраних з групи, яка складається з анемії, тромбоцитопенії і нейтропенії, без попереднього зниження дози. У деяких варіантах здійснення, один або більше гематологічних станів складають ускладнення 4 ступеня.

У деяких варіантах здійснення способів контролю за проведенням лікування, які надаються в цьому документі, способи додатково включають в себе введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно}піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, після переривання суб'єкту лікування щонайменше на 2 тижні. У деяких варіантах здійснення, суб'єкту було перервано лікування щонайменше на 3 тижні. У деяких варіантах здійснення, суб'єкту було перервано лікування щонайменше на 4 тижні. У деяких варіантах здійснення, лікування було перерване без попереднього зниження дози.

У деяких варіантах здійснення, сполуку вводять суб'єкту-людині в дозі від приблизно 240 мг на день до приблизно 680 мг на день, і де вказана маса відповідає масі фрагмента сполуки, який складає вільну основу. У деяких варіантах здійснення, сполуку вводять в дозі від приблизно 300 мг на день до приблизно 500 мг на день (наприклад, від приблизно 300 мг на день до приблизно 400 мг на день, або від приблизно 400 мг на день до приблизно 500 мг на день), і де вказана маса відповідає масі фрагмента сполуки, який складає вільну основу. У деяких варіантах здійснення, сполуку вводять в дозі, рівній приблизно будь-якій дозі з приблизно 240 мг на день, 250 мг на день, 300 мг на день, 350 мг на день, 400 мг на день, 450 мг на день, 500 мг на день, 550 мг на день, 600 мг на день, 650 мг на день, або 680 мг на день, і де вказана маса відповідає масі фрагмента сполуки, який складає вільну основу. У деяких варіантах здійснення, сполуку вводять щодня і/або перорально. У деяких варіантах здійснення, сполуку вводять протягом періоду щонайменше 1 циклу, щонайменше 2 циклів, щонайменше 3 циклів, щонайменше 4 циклів, щонайменше 5 циклів, або щонайменше 6 циклів (наприклад, щонайменше 7 циклів, щонайменше 8 циклів, щонайменше 9 циклів, щонайменше 10 циклів, щонайменше 11 циклів, щонайменше 12 циклів, щонайменше 15 циклів, щонайменше 18 циклів, щонайменше 24 циклів), де 1 цикл являє собою 28-денний цикл лікування. У деяких варіантах здійснення, сполука знаходиться в капсулі і вводиться перорально. У деяких варіантах здійснення, сполука знаходиться в стандартній лікарській формі. Можуть бути введені будь-які капсули або стандартні лікарські форми, описані в цьому документі. У деяких варіантах здійснення способів, які надаються в цьому документі, сполука знаходиться в суміші, яка включає (i) сполуку, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно}піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, (ii) мікрокристалічну целюлозу, і (iii) стеарилфумарат натрію. У деяких варіантах здійснення, масове співвідношення сполуки до мікрокристалічної целюлози в

суміші знаходиться в діапазоні від приблизно 1:1,5 до 1:15, і де маса сполуки дана з розрахунку на масу фрагмента сполуки, що відповідає вільній основі. У деяких варіантах здійснення, масове співвідношення сполуки до стеарилфумарату натрію в суміші має значення в діапазоні від приблизно 5:1 до приблизно 50:1, і де маса сполуки дана з розрахунку на масу фрагмента сполуки, що відповідає вільній основі. У деяких варіантах здійснення, сполука являє собою моногідрат дигідрохлориду N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[(4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл)аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід. У деяких варіантах здійснення, мікрокристалічна целюлоза являє собою силікатовану мікрокристалічну целюлозу. У деяких варіантах здійснення, суб'єктом є людина.

У деяких варіантах здійснення композицій і способів, які надаються в цьому документі, суб'єкт має первинний мієлофіброз. У деяких варіантах здійснення композицій і способів, які надаються в цьому документі, суб'єкт має мієлофіброз, розвинений на фоні попередньої справжньої поліцитемії. У деяких варіантах здійснення композицій і способів, які надаються в цьому документі, суб'єкт має мієлофіброз, розвинений на фоні попередньої есеціальної тромбоцитемії. У деяких варіантах здійснення, суб'єкт має високий ризик виникнення мієлофіброзу. У деяких варіантах здійснення, суб'єкт має середній ризик виникнення мієлофіброзу (наприклад, як проміжний 2 рівень ризику виникнення захворювання). У деяких варіантах здійснення композицій і способів, які надаються в цьому документі, суб'єкт дає позитивний результат відносно мутації із заміною валіну на фенілаланін в позиції 617 в Янус-кіназі 2 (JAK2) людини або дає позитивний результат відносно мутації, відповідній мутації із заміною валіну на фенілаланін в позиції 617 JAK2-кінази людини. У деяких варіантах здійснення композицій і способів, які надаються в цьому документі, суб'єкт дає негативний результат відносно мутації із заміною валіну на фенілаланін в позиції 617 в Янус-кіназі 2 (JAK2) людини або дає негативний результат відносно мутації, що відповідає мутації із заміною валіну на фенілаланін в позиції 617 JAK2-кінази людини. У деяких варіантах здійснення композицій і способів, які надаються в цьому документі, суб'єкт має пальповану спленомегалію. У деяких варіантах здійснення, суб'єкт з мієлофіброзом має селезінку, розташовану щонайменше на 5 см нижче ребрових країв, що визначено пальпацією. У деяких варіантах здійснення композицій і способів, які надаються в цьому документі, суб'єкт є трансфузійно-залежним (залежним від підтримуючої трансфузійної терапії). У деяких варіантах здійснення композицій і способів, які надаються в цьому документі, суб'єкт не є трансфузійно-залежним.

У деяких варіантах здійснення способів, які надаються в цьому документі, при введенні сполуки суб'єкту-людині, Стах сполуки досягається в межах від приблизно 2 до приблизно 4 годин після введення дози. У деяких варіантах здійснення, після введення сполуки суб'єкту-людині, період напіввиведення сполуки складає від приблизно 16 до приблизно 34 годин. У деяких варіантах здійснення, середнє значення AUC (площини під кривою), отриманої для сполуки, збільшується більше ніж пропорційно з підвищенням доз, які знаходяться в діапазоні від приблизно 30 мг до приблизно 800 мг на день. У деяких варіантах здійснення, накопичення сполуки знаходиться в діапазоні від приблизно 1,25-кратного до приблизно 4,0-кратного в стаціонарному стані, коли дозу сполуки вводять один раз на день. У деяких варіантах здійснення, сполука знаходиться в суміші, яка включає в себе (i) сполуку, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[(4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл)аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, (ii) мікрокристалічну целюлозу, і (iii) стеарилфумарат натрію. У деяких варіантах здійснення, масове співвідношення сполуки до мікрокристалічної целюлози в суміші знаходиться в діапазоні між приблизно 1:1,5 і 1:15, і де маса сполуки відповідає масі фрагмента сполуки, який складає вільну основу. У деяких варіантах здійснення, масове співвідношення сполуки до стеарилфумарату натрію в суміші має значення в діапазоні від приблизно 5:1 до приблизно 50:1, і де маса сполуки дана з розрахунку на масу фрагмента сполуки, що відповідає вільній основі. У деяких варіантах здійснення, сполука являє собою моногідрат дигідрохлориду N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[(4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл)аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід. У деяких варіантах здійснення, мікрокристалічна целюлоза являє собою силікатовану мікрокристалічну целюлозу.

Також надані в цьому документі вироби виробництва або набори, які містять (а) будь-який виріб з капсул, які забезпечуються в даній заявці, і (b) листок-вкладиш в упаковці або етикетку, де вказано, що капсула корисна для лікування мієлофіброзу у суб'єкта. Також надані в цьому документі вироби виробництва або набори, які містять (а) будь-який виріб з стандартних лікарських форм, що забезпечуються в цій заявці, і (b) листок-вкладиш в упаковці або етикетку, вказуючий(у), що капсула корисна в лікуванні мієлофіброзу у суб'єкта. У деяких варіантах здійснення, надається виріб виробництва або набір, який містить (а) суміш, яка включає в себе

(i) сполуку, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, (ii) мікрокристалічну целюлозу, і (iii) стеарилфумарат натрію, і (b) листок-вкладиш в упаковці або етикетку, вказуючий(у), що добавка корисна в лікуванні мієлофіброзу у суб'єкта.

Також надані в цьому документі вироби виробництва або набори, які містять (a) сполуку, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, і (b) листок-вкладиш в упаковці або етикетку, вказуючий(у), що сполука може бути застосована для лікування мієлофіброзу у суб'єкта, де суб'єкт дає негативний результат відносно мутації із заміною валіну на фенілаланін в позиції 617 Янус-кінази 2 (JAK2) людини або дає негативний результат відносно мутації, що відповідає мутації із заміною валіну на фенілаланін в позиції 617 JAK2-кінази людини.

Також надані в цьому документі вироби виробництва або набори, які містять (a) сполуку, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, і (b) листок-вкладиш в упаковці або етикетку, вказуючий(у), що сполука може бути застосована для лікування мієлофіброзу у суб'єкта, де суб'єкт раніше отримав інше лікування мієлофіброзу. У деяких варіантах здійснення, попереднє лікування являє собою метод лікування із застосуванням інгібітору JAK2-кінази, який не являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати.

Також надані в цьому документі вироби виробництва або набори, які містять (a) сполуку, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, і (b) листок-вкладиш в упаковці або етикетку, вказуючий(у), що сполука може бути застосована для зменшення інтенсивності симптомів стану насиченості клітинами тканини кісткового мозку і/або фіброзу кісткового мозку.

Також надані в цьому документі вироби виробництва або набори, які містять (a) сполуку, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, і (b) листок-вкладиш в упаковці або етикетку, вказуючий(у), що сполука може бути застосована для зменшення свербіж, супутнього мієлофіброзу.

Також надані в цьому документі вироби виробництва або набори, які містять сполуку, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, і листок-вкладиш-інструкцію в упаковці або етикетку, вказуючу на упаковці, що сполука може бути застосована для лікування мієлофіброзу у суб'єкта, і що суб'єкт повинен перервати лікування при показанні підвищених рівнів одного або більше ферментів або молекул, вибраних з групи, яка складається з: амілази, ліпази, аспартат-амінотрансферази (AST), аланін-амінотрансферази (ALT) і креатиніну, в сироватці суб'єкта, і/або при показанні одного або більше гематологічних станів, вибраних з групи, яка складається з анемії, тромбоцитопенії і нейтропенії. У деяких варіантах здійснення, листок-вкладиш в упаковці або етикетка на упаковці додатково вказує, що введення сполуки припинене без попереднього зниження дози. У деяких варіантах здійснення, один або декілька показників підвищених рівнів ферментів або молекул являють собою ускладнення 4 ступеня. У деяких варіантах здійснення, один або декілька гематологічних станів являють собою ускладнення 4 ступеня.

У деяких варіантах здійснення, листок-вкладиш в упаковці або етикетка на упаковці розміщений(а) так, щоб його/її могли побачити передбачувані покупці. У деяких варіантах здійснення, сполука знаходиться в стандартній лікарській формі або капсульній формі.

У деяких варіантах здійснення, листок-вкладиш або етикетка показує, що при введенні суб'єкту-людині Стах сполуки досягається в межах від приблизно 2 до приблизно 4 годин після введення дози. У деяких варіантах здійснення, листок-вкладиш в упаковці або етикетка на упаковці показує, що при введенні сполуки суб'єкту-людині, період напіввиведення сполуки складає від приблизно 16 до приблизно 34 годин. У деяких варіантах здійснення, листок-вкладиш показує, що AUC (середня площа під кривою), отриманою для сполуки, збільшується більше ніж пропорційно із збільшенням доз, які знаходяться в діапазоні від приблизно 30 мг до приблизно 800 мг на день. У деяких варіантах здійснення, листок-вкладиш в упаковці або етикетка на упаковці вказує, що накопичення сполуки знаходиться в діапазоні від приблизно 1,25-кратного до приблизно 4,0-кратного в стаціонарному стані, коли дозу сполуки

вводять один раз на день. У деяких варіантах здійснення, сполука знаходиться в суміші, яка включає в себе (i) сполуку, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, (ii) мікрокристалічну целюлозу, і (iii) стеарилфумарат натрію. У деяких варіантах здійснення, масове співвідношення сполуки до мікрокристалічної целюлози в суміші складає від приблизно 1:1,5 до 1:15, і де маса сполуки дана з розрахунку на масу фрагмента сполуки, що відповідає вільній основі. У деяких варіантах здійснення, масове співвідношення сполуки до стеарилфумарату натрію в суміші має значення в діапазоні від приблизно 5:1 до приблизно 50:1, і де маса сполуки дана з розрахунку на масу фрагмента сполуки, що відповідає вільній основі. У деяких варіантах здійснення, сполука являє собою моногідрат дигідрохлориду N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід. У деяких варіантах здійснення, мікрокристалічна целюлоза являє собою силікатовану мікрокристалічну целюлозу.

У деяких варіантах здійснення, надається застосування сполуки у виготовленні лікарського препарату для лікування мієлофіброзу у суб'єкта, де сполука являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати. У деяких варіантах здійснення, сполука знаходиться в суміші, яка включає в себе (i) сполуку, (ii) ексципієнт (наприклад, мікрокристалічну целюлозу, таку як силікатована мікрокристалічна целюлоза), і (iii) мастильну речовину (наприклад, стеарилфумарат натрію). У деяких варіантах здійснення, сполуку вводять перорально. У деяких варіантах здійснення, застосування здійснюють відповідно до способу, описаного в цьому документі.

У деяких варіантах здійснення, надається застосування сполуки у виготовленні лікарського препарату для лікування мієлофіброзу у суб'єкта, де сполука являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, де суб'єкт дає негативний результат відносно мутації із заміною валіну на фенілаланін в позиції 617 в Янус-кіназі 2 (JAK2) людини або дає негативний результат відносно мутації, що відповідає мутації із заміною валіну на фенілаланін в позиції 617 в JAK2-кінази людини. У деяких варіантах здійснення, надається застосування сполуки у виготовленні лікарського препарату для лікування мієлофіброзу у суб'єкта, де сполука являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, де суб'єкт раніше отримав інше лікування мієлофіброзу. У деяких варіантах здійснення, попереднє лікування включає в себе введення інгібітору JAK2-кінази, який не являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль або його гідрати. У деяких варіантах здійснення, застосування здійснюють відповідно до способу, описаного в цьому документі.

У деяких варіантах здійснення, надають сполуку для лікування мієлофіброзу у суб'єкта, де сполука являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати. У деяких варіантах здійснення, сполука знаходиться в суміші, яка включає в себе (i) сполуку, (ii) ексципієнт (наприклад, мікрокристалічну целюлозу, таку як силікатована мікрокристалічна целюлоза), і (iii) мастильну речовину (наприклад, стеарилфумарат натрію). У деяких варіантах здійснення, сполуку вводять перорально. У деяких варіантах здійснення, застосування здійснюють відповідно до способу, описаного в цьому документі.

У деяких варіантах здійснення, надають сполуку для лікування мієлофіброзу у суб'єкта, де сполука являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, де суб'єкт дає негативний результат відносно мутації із заміною валіну на фенілаланін в позиції 617 в Янус-кіназі 2 (JAK2) людини або дає негативний результат відносно мутації, що відповідає мутації із заміною валіну на фенілаланін в позиції 617 в JAK2-кінази людини. У деяких варіантах здійснення, надається сполука для лікування мієлофіброзу у суб'єкта, де сполука являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, де суб'єкт раніше отримав інше лікування мієлофіброзу. У деяких варіантах здійснення, попереднє лікування включає в себе введення інгібітору JAK2-кінази, який не являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично

прийнятну сіль, або його гідрати. У деяких варіантах здійснення, лікування здійснюють відповідно до способу, описаного в цьому документі.

Потрібно розуміти, що одна, декілька, або всі властивості різних варіантів здійснення, описаних в цьому документі, можуть бути об'єднані з отриманням інших варіантів здійснення композицій і способів, які надаються в цій заявці. Ці і інші аспекти композицій і способів, які надаються в цьому документі, стануть зрозумілі фахівцеві в даній галузі.

КОРОТКИЙ ОПИС ФІГУР

Фігура 1 показує зниження пальпованого розміру селезінки за цикл лікування для пацієнтів, яких лікують за допомогою TG101348 дозою 680 мг/день (вихідна доза) (N=37). Дози для циклу 1 були 520 800 мг/день, і дози для циклів 2-6 були 360-680 мг/день. Для $\geq 50\%$ суб'єктів циклу 6, було 22-47%-не збільшення у 3 суб'єктів, які приймали лікарський засіб протягом ~ 2 -3 тижнів безпосередньо перед вимірюванням.

Фігура 2 показує рівень лейкоцитів в крові (WBC = білі кров'яні тільця) у суб'єктів, які отримували лікування за допомогою TG101348. Вихідний рівень лейкоцитів в крові становив $>11 \times 10^9/\text{л}$. Дози в фазі контрольного спостереження пацієнта знаходилися в діапазоні від 360 до 680 мг/день. Останній візит контрольного спостереження потрапляв у діапазон від 8 до 24 тижнів (медіанне значення 24 тижні). «ULN» означає верхню межу норми.

Фігура 3 показує рівень тромбоцитів у суб'єктів, які отримували лікування за допомогою TG101348. Вихідний рівень тромбоцитів у крові становив $>450 \times 10^9/\text{л}$. Дози в фазі контрольного спостереження пацієнта знаходилися в діапазоні від 360 до 680 мг/день. Останній візит контрольного спостереження потрапляв у діапазон від 12 до 24 тижнів (медіанне значення 24 тижні). «ULN» означає верхню межу норми.

Фігура 4 показує виражену в процентах кількість суб'єктів з погіршеними, незмінними, покращеними або усуненими конституціональними симптомами (стомлюваність, почуття швидкого насичення, кашель, нічні припливи і свербіж) у суб'єктів, які отримували лікування за допомогою TG101348. Останній візит потрапляв в діапазон від 4 до 24 тижнів (медіанне значення 20 тижнів). Дані тут відображали зміни відносно симптомів, присутніх на вихідному рівні. 18 суб'єктів повідомили про вперше виявлений симптом (≥ 1) під час дослідження; з них симптоми у 12 суб'єктів були усунені до моменту останнього візиту контрольного спостереження. Тяжкість оцінювалася суб'єктами за шкалою 1-10: 0 = відсутність симптому; 1-3 = слабо виражений симптом; 4-7 = помірно виражений симптом; 8-10 = сильно виражений симптом. Покращення прирівнюється зниженню ступеня вираженості симптому до відсутності такого або до слабого або помірного ступеня вираженості відносно оцінки ступеня вираженості на вихідному рівні.

Фігура 5 показує рівні цитокінів (IL-6, IL-8, IL-2 (інтерлейкіни) і TNF- α (чинник некрозу пухлини альфа)) у суб'єктів, які отримували лікування за допомогою TG101348.

Фігура 6 показує зміну алельного навантаження при мутації із заміною валіну на фенілаланін в позиції 617 (V617F) відносно вихідного рівня у вигляді частинки вихідного рівня алельного навантаження у суб'єктів з вихідним рівнем $>20\%$ (N=22), яких лікували із застосуванням TG101348. Фігура показує підгрупу суб'єктів з позитивним результатом відносно мутації JAK2V617F в загальній групі пацієнтів (N=48). Дози в фазі контрольного спостереження пацієнта становили 360-680 мг/день. Останній візит контрольного спостереження потрапляв в діапазон від 20 до 72 тижнів (медіанне значення 24 тижні).

Фігура 7 показує насиченість клітинами тканини кісткового мозку на вихідному рівні (насиченість 60%) і після 18 циклів лікування із застосуванням TG101348 (насиченість 5-10%) у 76-річного суб'єкта чоловічої статі, який має первинний мієлофіброз (PMF) з негативним результатом відносно мутації із заміною V617F. вихідна доза була 30 мг/день, і доза в фазі контрольного спостереження пацієнта становила 520 мг/день.

Фігура 8 показує фіброз тканини кісткового мозку на вихідному рівні (3+) і після 18 циклів лікування із застосуванням TG101348 (0) у 56-річного суб'єкта чоловічої статі, який має первинний мієлофіброз (PMF) з негативним результатом відносно мутації із заміною V617F. Вихідна доза була 240 мг/день, і доза в фазі контрольного спостереження пацієнта становила 440 мг/день.

Фігура 9 показує різні показники для суб'єкта, який має первинний мієлофіброз (PMF) з позитивним результатом відносно мутації із заміною V617F JAK2-кінази, якого лікують із застосуванням TG101348 (вихідна доза на рівні 680 мг/день).

Фігури 10A-10G показують розподіл доз TG101348 в кінці кожного циклу лікування для суб'єктів, у яких первинна доза становила 30 мг/день, 60 мг/день, 120 мг/день, 240 мг/день, 360 мг/день, 520 мг/день, і 800 мг/день, відповідно (n=25).

Фігура 11 показує розподіл доз TG101348 в кінці кожного циклу лікування суб'єктів, у яких

первинна доза становила 680 мг/день (n=34).

Фігура 12A показує графік середніх значень концентрацій TG101348 в плазмі крові залежно від часу в напівлогарифмічному масштабі (Цикл 1, День 1). Фігура 12B показує графік середніх значень концентрацій TG101348 в плазмі крові залежно від часу в напівлогарифмічному масштабі (Цикл 1, День 28).

Фігура 13 показує реакцію, яка стосується спленомегалії, на лікування із застосуванням TG101348. Ця фігура показує зниження пальпованого розміру селезінки відносно вихідного рівня після циклу лікування для суб'єктів в когорті з максимальною переносимою дозою (n=37). Показана частка суб'єктів з $\geq 50\%$ -ним і 100% -ним зниженням пальпованої спленомегалії. Що стосується суб'єктів, які завершили 6 циклів лікування, 90% суб'єктів мали $\geq 25\%$ -не зниження пальпованого розміру селезінки, 66% суб'єктів мали $\geq 50\%$ -не зниження пальпованого розміру селезінки, і у 31% суб'єктів селезінка стала непальпованою.

Фігури 14A-14C показують дію TG101348 відносно симптомів мієлофіброзу. (A): Частка суб'єктів в когорті, де отримували максимальну переносиму дозу, з повною регресією почуття швидкого насичення за цикл лікування відносно вихідної оцінки за шкалою симптомів: «слабко виражений симптом» (оцінка = 1-3), «помірно виражений симптом» (оцінка = 4-7), або «сильно виражений симптом» (оцінка = 8-10). Двадцять сім (79%) і 19 (56%) пацієнтів підлягали оцінці відносно зменшення почуття швидкого насичення в кінці 1 і 6 циклів лікування, відповідно. Після 2 циклів лікування, 56% повідомили про повну регресію цього симптому з довготривалою користю. (B): Частка суб'єктів в когорті, де отримували максимальну переносиму дозу, з повною регресією стомлюваності за цикл лікування відносно вихідної оцінки за шкалою симптомів: «слабко виражений симптом» (оцінка = 1-3), або із зменшенням або з повною регресією стомлюваності відносно вихідної оцінки за шкалою симптомів: «помірно виражений симптом» (оцінка = 4-7), або «сильно виражений симптом» (оцінка = 8-10). Двадцять чотири (71%) і 16 (47%) пацієнтів підлягали оцінці відносно зменшення стомлюваності в кінці 1 і 6 циклів лікування, відповідно. Після 6 циклів лікування, 63% пацієнтів повідомляли про зменшення і 25% мали повну регресію цього симптому. (C): Частка суб'єктів в когорті, де отримували максимальну переносиму дозу, з повною регресією нічних припливів за цикл лікування відносно вихідної оцінки за шкалою симптомів: «слабко виражений симптом» (оцінка = 1-3), «помірно виражений симптом» (оцінка = 4-7), або «сильно виражений симптом» (оцінка = 8-10). Чотирнадцять (40%) і 9 (26%) пацієнтів підлягали оцінці відносно зменшення нічних припливів в кінці 1 і 6 циклів лікування, відповідно. Після 1 циклу лікування, 64% суб'єктів мали повну регресію цього симптому; після 6 циклів, ця частка збільшилася до 89% .

Фігура 15 показує реакцію, яка стосується лейкоцитозу, на лікування із застосуванням TG101348. Зміни рівня лейкоцитів в крові (WBC = білі кров'яні тільця) після 6 циклів у суб'єктів, які потрапили на дослідження з лейкоцитозом (рівень WBC $> 11 \times 10^9$ /л. Після 6 циклів лікування, 16 суб'єктів, які отримували дози у всьому діапазоні доз (57%), і 13 суб'єктів в когорті, де отримували максимальну переносиму дозу (MTD), (72%) досягали нормального рівня WBC, з довготривалою користю.

Фігури 16A-16D показують ефект лікування із застосуванням TG101348 у відношенні алельного навантаження мутації із заміною валіну на фенілаланін в позиції 617 (V617F) JAK2-кінази. Представлення даних по алельному навантаженню мутації із заміною V617F JAK2-кінази у вигляді коробчастої діаграми для всіх суб'єктів з позитивною реакцією на мутацію (n=51; фігури A і B) і для підгрупи з вихідним алельним навантаженням $>20\%$ (n=23; фігури 16C і 16D). у-Вісь відображає алельне навантаження мутації із заміною V617F JAK2-кінази від 1,0 (100%) до 0,0 (0%). Зміна алельного навантаження мутації із заміною V617F JAK2-кінази за цикл лікування (аж до кінця 12 циклу; тобто, C13D1) в порівнянні з отриманим в ході попереднього дослідження вихідним рівнем показана для 2 груп (фігури 16A і 16C); зміни в кінці 6 циклу (тобто, C7D1) і 12 циклу показані на фігурах 16B і 16D. Значне зниження алельного навантаження мутації із заміною V617F JAK2-кінази в порівнянні з отриманим в ході попереднього дослідження вихідним рівнем спостерігали в кінці 6 циклу для групи, яка показує позитивний результат відносно мутації (фігура 16B; $p=0,04$), і для підгрупи з вихідним алельним навантаженням $>20\%$ (фігура 16D; $p=0,002$); схоже значне зниження спостерігали в кінці 12 циклу для попередньої (фігура 16B; $p=0,01$) і наступної (фігура 16D; $p=0,002$) груп. Для виконання порівняння медіанного алельного навантаження мутації із заміною V617A JAK2-кінази використовують ранговий критерій узгоджених пар Вілкоксона.

Фігура 17 показує абсолютні зміни рівнів прозапальних цитокінів відносно вихідного рівня на стадії циклу 6: IL-6 (Інтерлейкін-6) (A), TNF- α (фактор некрозу пухлини альфа) (B), IL-8 (Інтерлейкін-8) (C), і IL-2 (Інтерлейкін-2) (D). Абсолютні різниці IL-6 (-4719 пг/мл) і IL-2 (-1827 пг/мл) опущені на фігурах 17A і 17D, відповідно, для 1 суб'єкта (101-039), оскільки вони

спотворюють представлення даних для інших суб'єктів.

Фігура 18 показує залежність середніх концентрацій TG101348 в плазмі крові від часу на лінійній діаграмі після перорального введення доз один раз на день (Цикл 1; День 28).

ДОКЛАДНИЙ ОПИС

5 I. Визначення

«Лікування» або «проведення лікування» означає підхід для отримання благотворних або бажаних результатів, в тому числі клінічних результатів. Благотворні або бажані клінічні результати можуть включати один або більше результатів, вибраних з наступного: зниження симптомів, які виникли внаслідок захворювання, підвищення якості життя суб'єктів, страждаючих від захворювання, зниження дози інших лікарських препаратів, необхідних для лікування захворювання, сповільнення прогресування захворювання, і/або продовження виживання індивідуумів, але не обмежуються цим. У деяких варіантах здійснення, для лікування мієлофіброзу, благотворні клінічні результати включають один або більше результатів, вибраних із зниження спленомегалії, зменшення конституціональних симптомів (таких як

10 почуття швидкого насичення, стомлюваність, нічні припливи, кашель і свербіж), зниження лейкоцитозу, зниження тромбоцитозу, зниження алельного навантаження мутації із заміною V617F JAK2-кінази, зниження фіброзу тканини кісткового мозку, і/або зниження насиченості клітинами тканини кісткового мозку.

«Сповільнення розвитку захворювання» означає відстрочення, затримання, сповільнення, гальмування, стабілізування, і/або віддалення розвитку захворювання (такого як мієлофіброз) або симптомів захворювання, і можуть включати «виживання без прогресування захворювання». Таке сповільнення може мати різну тривалість у часі, залежно від історії захворювання і/або від індивідуума, який підлягає вилікуванню. Фахівцеві в даній галузі буде зрозуміло, що достатнє або значне сповільнення може, по суті, охоплювати попередження

20 (профілактику), в тому значенні, що індивідуум не розвиває захворювання.

«Ефективне дозування» або «ефективна кількість» лікарського засобу, сполуки, або фармацевтичної композиції складає кількість, достатню для отримання благотворних або бажаних результатів. Для профілактичного застосування, благотворні або бажані результати можуть включати, наприклад, один або більше результатів, таких як усунення або зниження

30 ризику, пониження тяжкості, або відстрочення виникнення захворювання, включаючи біохімічні, гістологічні і/або поведінкові симптоми захворювання, його ускладнення і проміжні патологічні фенотипи, які виявляються під час розвитку захворювання. Для терапевтичного застосування, благотворні або бажані результати можуть включати, наприклад, один або більше клінічних результатів, таких як зниження одного або більше симптомів і патологічних станів, зумовлених

35 або пов'язаних із захворюванням, підвищення якості життя індивідуумів, страждаючих на захворювання, зниження дози інших лікарських препаратів, необхідних для лікування захворювання, посилення дії іншого лікарського препарату, наприклад, за допомогою таргетингу (направленої доставки лікарського засобу до органу-мішені), відстрочення прогресування захворювання, і/або продовження виживання. У випадку мієлофіброзу, ефективна кількість

40 лікарського засобу може мати ефект зниження одного або більше симптомів спленомегалії, послаблення конституціональних симптомів (таких як почуття швидкого насичення, стомлюваність, нічні припливи, кашель і свербіж), зниження лейкоцитозу, зниження тромбоцитозу, зниження алельного навантаження мутації із заміною V617F JAK2-кінази, зниження фіброзу тканини кісткового мозку, і/або зниження насиченості клітинами тканини

45 кісткового мозку. Ефективне дозування може бути введене одним або декількома введеннями. Ефективне дозування лікарського засобу, сполуки або фармацевтичної композиції може являти собою, наприклад, кількість, достатню для виконання профілактичного або терапевтичного лікування, або прямого, або опосередкованого. Як зрозуміло з клінічного контексту, ефективне дозування лікарського засобу, сполуки або фармацевтичної композиції може бути досягнуте або

50 може бути не досягнуте в поєднанні з іншим(ою) лікарським засобом, сполукою або фармацевтичною композицією. Таким чином, «ефективне дозування» може бути розглянуте в контексті введення одного або більше терапевтичних засобів, і може бути передбачено, що окремо взятий засіб повинен бути введений в ефективній кількості, якщо в поєднанні з одним або декількома іншими засобами, може бути досягнутим або досягається бажаний результат.

«Зменшення інтенсивності симптомів» насиченості клітинами тканини кісткового мозку або фіброзу тканини кісткового мозку стосується зниження рівня насиченості клітинами тканини кісткового мозку або фіброзу тканини кісткового мозку у суб'єкта в порівнянні з рівнем насиченості клітинами тканини кісткового мозку або фіброзу тканини кісткового мозку до початку лікування сполукою, яка надається в цій заявці. Зниження насиченості клітинами тканини

60 кісткового мозку або фіброзу тканини кісткового мозку може становити щонайменше 5, 10, 20,

30, 40, 50, 60, 70, 80 або 90%.

«У поєднанні з» стосується введення одного методу лікування в доповнення до іншого методу лікування. Саме по собі, вираження «в поєднанні з» може відноситися до введення одного методу лікування до, під час або після введення іншого методу лікування індивідууму.

5 Як використовується в цьому документі, «пацієнт» або «суб'єкт» належить до ссавця, який включає в себе людину, собаку, коня, корову або кішку і так далі.

Термін «фармацевтично прийнятний» стосується того факту, що носій, розріджувач або ексципієнт повинен бути сумісний з іншими інгредієнтами складу і може бути введений суб'єкту.

10 «Фармацевтично прийнятні солі» стосуються розкритих похідних сполук, де вихідна родоначальна сполука є модифікованою внаслідок виготовлення її солей приєднання кислоти або основи.

Форми однини включають посилання на форми множини, якщо контекст не вказує ясно інше.

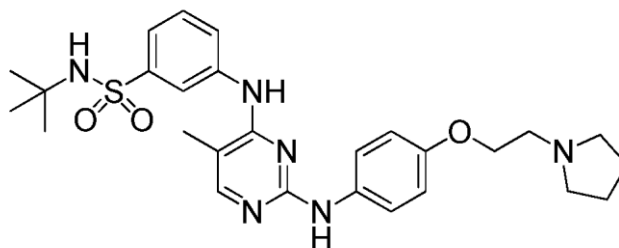
15 Згадка значення або параметра разом з «приблизно» включає (і описує) варіанти здійснення, які направлені на те значення або той параметр сам по собі. Наприклад, опис, який стосується «приблизно X», включає опис «X».

Зрозуміло, що аспекти і варіації композицій і способів, які надаються в цьому документі, можуть включати «той, що складається з» і/або «що в основному, складається з» аспектів і варіацій.

20 II. Сполуки і Фармацевтичні композиції

У цій заявці надається сполука, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати. Також в цій заявці надаються фармацевтичні композиції, які містять

25 N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, і фармацевтично прийнятний ексципієнт або носій. Сполуки і фармацевтичні композиції, описані в цьому документі, можуть бути застосовані для лікування або сповільнення розвитку мієлофіброзу у суб'єкта. N-трет-Бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід має наступну хімічну структуру:



30 Сполука, яка надається в цій заявці, може бути введена до складу терапевтичних композицій у вигляді природних або сольових форм. Фармацевтично прийнятні нетоксичні солі включають солі приєднання основи (утворені вільними карбоксильними або іншими аніонними групами), які можуть бути отримані з неорганічних основ, таких як, наприклад, гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид амонію, гідроксид кальцію, або гідроксид тривалентного заліза, і таких органічних основ, як ізопропіламін, триметиламін, 2-етиламіно-етанол, гістидин, прокаїн і тому подібне. Такі солі також можуть бути утворені як солі приєднання кислоти з будь-якими вільними катіонними групами і, як правило, будуть утворені неорганічними кислотами, такими як, наприклад, хлористоводнева кислота, сірчана кислота, або фосфорна кислота, або органічними кислотами, такими як оцтова кислота, лимонна кислота, пара-толуолсульфо кислота, метансульфо кислота, щавлева кислота, винна кислота, мигдалева кислота і тому подібне.

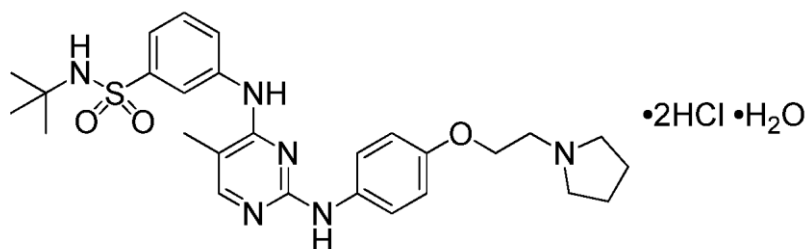
35 Солі сполук, які надаються в цій заявці, можуть включати амінні солі, утворені протонуванням аміногрупи за допомогою неорганічних кислот, таких як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, йодистоводнева кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота і тому подібне. Солі сполук, які надаються в цій заявці, також можуть включати амінні солі, утворені протонуванням аміногрупи за допомогою прийнятних органічних кислот, таких як пара-толуолсульфо кислота, оцтова кислота, метансульфо кислота і тому подібне. Додаткові ексципієнти, які передбачені для використання при практичному застосуванні композицій і способів, які надаються в цій заявці, являють собою ексципієнти, доступні середньому фахівцеві в даній галузі, наприклад, ексципієнти, які можна виявити в Фармакопеї Сполучених Штатів, том XXII, і в Національному Формулярі Сполучених Штатів, том XVII, в Фармакопейній конвенції

США, Inc., Rockville, Md. (1989), релевантний зміст яких включений в цей документ за допомогою посилань.

У доповнення до того, сполуки, які надаються в цій заявці, можуть включати поліморфні модифікації. Сполука, описана в цьому документі, може знаходитися в альтернативних формах. Наприклад, сполука, описана в цьому документі, може включати гідратну форму. «Гідрат» стосується сполуки, яка надається в цій заявці, яка пов'язана з водою в молекулярній формі, тобто в якій зв'язок Н-ОН не розщеплений, і може бути представлена, наприклад, формулою $R \cdot H_2O$, де R являє собою сполуку, яка надається в цьому документі. Дана сполука може утворювати більше одного гідрату, який включає, наприклад, моногідрати ($R \cdot H_2O$) або полігідрати ($R \cdot nH_2O$, де n є цілим числом, яке перевищує 1), в тому числі, наприклад, дигідрати ($R \cdot 2H_2O$), тригідрати ($R \cdot 3H_2O$), і тому подібне, або часткові гідрати, такі як, наприклад, $R \cdot n/2H_2O$, $R \cdot n/3H_2O$, $R \cdot n/4H_2O$ і тому подібне, де n являє собою ціле число.

Сполуки, описані в цьому документі, також можуть включати гідратні форми солі приєднання кислоти. Як використовують в цьому документі, «гідрат солі приєднання кислоти» належить до комплексу, який може бути утворений через зв'язування сполуки, яка має один або більше основних фрагментів щонайменше з однією сполукою, яка має один або більше кислотних фрагментів, або через зв'язування сполуки, яка має один або більше кислотних фрагментів щонайменше з однією сполукою, яка має один або більше основних фрагментів, де згаданий комплекс додатково пов'язаний з молекулами води з утворенням гідрату, де згаданий гідрат є таким самим, як він визначений раніше, і R означає комплекс, описаний в цьому документі вище.

У деяких варіантах здійснення, сполука являє собою моногідрат дигідрохлориду N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід і має наступну хімічну структуру:



Фармацевтичні композиції для введення сполуки, описаної в цьому документі, або як такої, або в комбінації з іншими терапевтичними засобами, можуть бути зручно представлені в дозований одиничній формі і можуть бути приготовані будь-яким способом із способів, добре відомих в галузі фармацевтики, і способами, описаними в Прикладах 4, 5 і 6. Такі способи можуть включати приведення активного інгредієнта до поєднання з носієм, який складається з одного або більше допоміжних інгредієнтів. Загалом, фармацевтичні композиції приготують шляхом приведення активного інгредієнта до однорідного і ретельного з'єднання з рідким носієм або з тонкоподрібненим твердим носієм, або і з тим і з іншим, і потім, за необхідності, шляхом формування продукту з отриманням бажаного складу. У фармацевтичній композиції активна цільова сполука включена в кількості, достатній для того, щоб виконувати бажану дію на патологічний процес або на патологічний стан. Фармацевтичні композиції, які містять активний інгредієнт, можуть мати форму, відповідну для перорального застосування, наприклад, як тверді або м'які капсули. Прийнятна оболонка капсули може являти собою твердий желатин або гідроксипропілметил-целюлозу («HPMC»).

У цій заявці надають склади, які містять (i) сполуку, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, (ii) один або більше ексципієнтів, і (iii) одну або більше мастильних речовин. Склади можуть знаходитися в капсульній формі і вводяться перорально. Склади можуть знаходитися в стандартній лікарській формі. У деяких варіантах здійснення, ексципієнт являє собою лактозу (таку як Fast-Flo), манніт (такий як Parteck M200), мікрокристалічну целюлозу («MCC») (таку як Avicel PH102), MCC (таку як ProSolv 90 HD). У деяких варіантах здійснення, мастильна речовина являє собою стеарат магнію, стеарилфумарат натрію (такий як Pruv), або лаурилфумарат натрію. У деяких варіантах здійснення, мікрокристалічна целюлоза являє собою силікатовану мікрокристалічну целюлозу. У деяких варіантах здійснення, капсула являє собою тверду желатинову капсулу.

У деяких варіантах здійснення, надають капсулу, відповідну для перорального введення, яка містить суміш, що включає (i) сполуку, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-

піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно}піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, (ii) ексципієнт (наприклад, мікрокристалічну целюлозу, таку як силікатована мікрокристалічна целюлоза), і (iii) мастильну речовину (наприклад, стеарилфумарат натрію), де суміш міститься в капсулі. Для виготовлення капсул можуть бути використані способи, відомі в даній галузі і описані в цьому документі. Див., наприклад, Приклад 3. Мікрокристалічна целюлоза може бути використана як наповнювач і/або розріджувач у капсулах, які надаються в цій заявці. Стеарилфумарат натрію може бути використаний як мастильна речовина в капсулах, які забезпечуються в цьому документі. У деяких варіантах здійснення, мікрокристалічна целюлоза являє собою силікатовану мікрокристалічну целюлозу. Наприклад, силікатована мікрокристалічна целюлоза може складатися з мікрокристалічної целюлози і частинок колоїдного діоксиду кремнію. У деяких варіантах здійснення, силікатована мікрокристалічна целюлоза являє собою комбінацію 98% мікрокристалічної целюлози і 2% колоїдного діоксиду кремнію.

У деяких варіантах здійснення, капсула містить від приблизно 10 мг до приблизно 680 мг сполуки, де вказана маса дана з розрахунку на масу фрагмента сполуки, що відповідає вільній основі. У деяких варіантах здійснення, капсула містить від приблизно 10 мг до приблизно 650 мг (або від приблизно 10 мг до приблизно 550 мг, або від приблизно 10 мг до приблизно 500 мг), де вказана маса дана з розрахунку на масу фрагмента сполуки, що відповідає вільній основі. У деяких варіантах здійснення, капсула містить від приблизно 100 мг до приблизно 600 мг (або від приблизно 200 мг до приблизно 550 мг, або від приблизно 300 мг до приблизно 500 мг), де вказана маса дана з розрахунку на масу фрагмента сполуки, що відповідає вільній основі. У деяких варіантах здійснення, капсула містить приблизно 10 мг, приблизно 20 мг, приблизно 40 мг, приблизно 100 мг, приблизно 150 мг, приблизно 200 мг, приблизно 250 мг, приблизно 300 мг, приблизно 350 мг, приблизно 400 мг, приблизно 450 мг, приблизно 500 мг, приблизно 550 мг, приблизно 600 мг, і приблизно 650 мг сполуки, де вказана маса дана з розрахунку на масу фрагмента сполуки, що відповідає вільній основі. У деяких варіантах здійснення, капсула являє собою тверду желатинову капсулу. У деяких варіантах здійснення, сполука являє собою моногідрат дигідрохлориду N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[(4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно}піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід.

У деяких варіантах здійснення, масове співвідношення сполуки до ексципієнту (наприклад, до мікрокристалічної целюлози, такої як силікатована мікрокристалічна целюлоза) в капсулі складає від приблизно 1:1,5 до приблизно 1:15 (наприклад, від приблизно 1:5 до приблизно 1:10, від приблизно 1:5 до приблизно 1:12, або від приблизно 1:10 до приблизно 1:15), де маса сполуки дана з розрахунку на масу фрагмента сполуки, що відповідає вільній основі. У деяких варіантах здійснення, масове співвідношення сполуки до мастильної речовини (наприклад, до стеарилфумарату натрію) в капсулі знаходиться в діапазоні від приблизно 5:1 до приблизно 50:1 (наприклад, між приблизно 5:1 і приблизно 10:1, між приблизно 5:1 і приблизно 25:1, між приблизно 5:1 і приблизно 40:1, між приблизно 7:1 і приблизно 34:1, або між приблизно 8:1 і приблизно 34:1), де маса сполуки дана з розрахунку на масу фрагмента сполуки, що відповідає вільній основі.

У деяких варіантах здійснення, капсула містить від приблизно 5% до приблизно 50% (наприклад, від приблизно 5% до приблизно 10% або від приблизно 5% до приблизно 35%) сполуки від загальної маси вмісту капсули, де маса сполуки дана з розрахунку на масу фрагмента сполуки, що відповідає вільній основі. У деяких варіантах здійснення, капсула містить від приблизно 40% до приблизно 95% (наприклад, від приблизно 50% до приблизно 90% або від приблизно 60% до приблизно 90%) ексципієнта (наприклад, мікрокристалічної целюлози, такої як силікатована мікрокристалічна целюлоза) від загальної маси вмісту капсули. У деяких варіантах здійснення, капсула містить від приблизно 0,2% до приблизно 5% (наприклад, від приблизно 0,2% до приблизно 2% або від приблизно 0,5% до приблизно 1,5%, або приблизно 0,5%, приблизно 1%, або приблизно 1,5%) мастильних речовини (наприклад, стеарилфумарату натрію) від загальної маси вмісту капсули.

Також в цій заявці надають стандартні лікарські форми, які містять суміш, що включає (i) сполуку, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[(4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно}піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, (ii) ексципієнт (такий як мікрокристалічна целюлоза), і (iii) мастильну речовину (таку як стеарилфумарат натрію). Будь-яка з капсул, описаних в цьому документі, може бути використана в стандартній лікарській формі. У деяких варіантах здійснення, стандартна лікарська форма призначена для лікування мієлофіброзу. У деяких варіантах здійснення, лікування провадитиметься відповідно до способу, описаного в цьому документі.

У деяких варіантах здійснення, стандартна лікарська форма містить суміш, яка включає (i) від приблизно 10 мг від приблизно 680 мг (або від приблизно 10 мг від приблизно 500 мг) сполуки, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, де вказана маса відповідає масі фрагмента сполуки, який складає вільну основу, (ii) мікрокристалічну целюлозу, і (iii) стеарилфумарат натрію. У деяких варіантах здійснення, сполука в суміші складає від приблизно 10 мг від приблизно 500 мг, де вказана маса дана з розрахунку на масу фрагмента сполуки, що відповідає вільній основі.

У деяких варіантах здійснення, стандартна лікарська форма має форму капсули, і суміш міститься в капсулі. У деяких варіантах здійснення, стандартна лікарська форма містить приблизно 10 мг, приблизно 20 мг, приблизно 40 мг, приблизно 100 мг, приблизно 150 мг, приблизно 200 мг, приблизно 250 мг, приблизно 300 мг, приблизно 350 мг, приблизно 400 мг, приблизно 450 мг, приблизно 500 мг, приблизно 550 мг, приблизно 600 мг, або приблизно 650 мг сполуки, де вказана маса дана з розрахунку на масу фрагмента сполуки, що відповідає вільній основі. У деяких варіантах здійснення, сполука являє собою моногідрат дигідрохлориду N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід. У деяких варіантах здійснення, добавка містить (i) приблизно 10 мг (або приблизно будь-яку кількість з 40 мг, 100 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг або 500 мг) сполуки, (ii) мікрокристалічну целюлозу, і (iii) стеарилфумарат натрію, де вказана маса дана з розрахунку на масу фрагмента сполуки, що відповідає вільній основі. У деяких варіантах здійснення, сполука являє собою моногідрат дигідрохлориду N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід.

У деяких варіантах здійснення, масове співвідношення сполуки до ексципієнту (наприклад, до мікрокристалічної целюлози, такої як силікатована мікрокристалічна целюлоза) в стандартній лікарській формі знаходиться в діапазоні від приблизно 1:1,5 до приблизно 1:15 (наприклад, між приблизно 1:5 і приблизно 1:10, між приблизно 1:5 і приблизно 1:12, або між приблизно 1:10 і приблизно 1:15), де маса сполуки дана з розрахунку на масу фрагмента сполуки, що відповідає вільній основі. У деяких варіантах здійснення, масове співвідношення сполуки до мастильної речовини (наприклад, до стеарилфумарату натрію) в стандартній лікарській формі складає від приблизно 5:1 до приблизно 50:1 (наприклад, в діапазоні від приблизно 5:1 до приблизно 10:1, від приблизно 5:1 до приблизно 25:1, від приблизно 5:1 до приблизно 40:1, від приблизно 7:1 до приблизно 34:1, або від приблизно 8:1 до приблизно 34:1), де маса сполуки дана з розрахунку на масу фрагмента сполуки, що відповідає вільній основі. У деяких варіантах здійснення, мікрокристалічна целюлоза являє собою силікатовану мікрокристалічну целюлозу. У деяких варіантах здійснення, силікатована мікрокристалічна целюлоза являє собою комбінацію 98% мікрокристалічної целюлози і 2% колоїдного діоксиду кремнію.

У деяких варіантах здійснення, мастильна речовина (наприклад, стеарилфумарат натрію) складає від приблизно 0,1% до приблизно 10%, від приблизно 0,5% до приблизно 5%, від приблизно 0,5% до приблизно 3%, від приблизно 0,5% до приблизно 2%, від приблизно 0,75% до приблизно 1,5% від маси вмісту капсули. У деяких варіантах здійснення, мастильна речовина (наприклад, стеарилфумарат натрію) складає щонайменше приблизно будь-яку кількість з 0,1%, 0,25%, 0,5%, 0,75%, 1%, 1,25%, 1,5%, 1,75%, 2%, 2,5%, 3%, 3,5%, 4%, 4,5% або 5% маси вмісту капсули. У деяких варіантах здійснення, мастильна речовина (наприклад, стеарилфумарат натрію) складає приблизно будь-яку кількість з 0,1%, 0,25%, 0,5%, 0,75%, 1%, 1,25%, 1,5%, 1,75%, 2%, 2,5%, 3%, 3,5%, 4%, 4,5% або 5% від маси вмісту капсули.

У деяких варіантах здійснення, масове співвідношення сполуки, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, до ексципієнту (наприклад, до мікрокристалічної целюлози, такої як силікатована мікрокристалічна целюлоза) в капсулі або в стандартній лікарській формі складає від приблизно 40:60 до приблизно 10:90. У деяких варіантах здійснення, масове співвідношення сполуки до ексципієнту (наприклад, до мікрокристалічної целюлози, такої як силікатована мікрокристалічна целюлоза) в капсулі або в стандартній лікарській формі складає приблизно будь-яке співвідношення, вибране з 95:5, 90:10, 85:15, 80:20, 75:25, 70:30, 65:35, 60:40, 55:45, 50:50, 45:55, 40:60, 35:65, 30:70, 25:75, 20:80, 15:85, 10:90, або 5:95. У деяких варіантах здійснення, масове співвідношення сполуки до ексципієнту (наприклад, до мікрокристалічної целюлози, такої як силікатована мікрокристалічна целюлоза) складає від приблизно 1:1,5 до приблизно 1:9,5, наприклад, приблизно будь-яке співвідношення, вибране з 1:1,5, 1:2, 1:2,5, 1:3, 1:3,5, 1:4, 1:4,5, 1:5, 1:5,5, 1:6, 1:6,5, 1:7, 1:7,5, 1:8, 1:8,5, 1:9 або 1:9,5. В деяких варіантах здійснення, сполука являє собою моногідрат дигідрохлориду N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-

ілетокси)феніл]аміно}піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід.

У деяких варіантах здійснення, капсула містить від приблизно 5% до приблизно 50% (наприклад, від приблизно 5% до приблизно 10% або від приблизно 5% до приблизно 35%) сполуки від загальної маси добавки, де маса сполуки дана з розрахунку на масу фрагмента сполуки, що відповідає вільній основі. У деяких варіантах здійснення, капсула містить від приблизно 40% до приблизно 95% (наприклад, від приблизно 50% до приблизно 90% або від приблизно 60% до приблизно 90%) мікрокристалічної целюлози (такої як силікатована мікрокристалічна целюлоза) від загальної маси добавки. У деяких варіантах здійснення, капсула містить від приблизно 0,2% до приблизно 5% (наприклад, від приблизно 0,2% до приблизно 2% або від приблизно 0,5% до приблизно 1,5%, або приблизно 0,5%, приблизно 1%, або приблизно 1,5%) стеарилфумарату натрію від загальної маси добавки.

У деяких варіантах здійснення, капсула або стандартна лікарська форма містить суміш, яка включає приблизно 12 мг моногідрату дигідрохлориду N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно}піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід, приблизно 122 мг силікатованої мікрокристалічної целюлози, і приблизно 1 мг стеарилфумарату натрію. У деяких варіантах здійснення, капсула або стандартна лікарська форма містить суміш, яка включає приблизно 47 мг моногідрату дигідрохлориду N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно}піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід, приблизно 448 мг силікатованої мікрокристалічної целюлози, і приблизно 5 мг стеарилфумарату натрію. У деяких варіантах здійснення, капсула або стандартна лікарська форма містить суміш, яка включає приблизно 117 мг моногідрату дигідрохлориду N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно}піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід. У деяких варіантах здійснення, капсула або стандартна лікарська форма містить суміш, яка включає приблизно 235 мг моногідрату дигідрохлориду N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно}піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід, приблизно 357 мг силікатованої мікрокристалічної целюлози, і приблизно 6,00 мг стеарилфумарату натрію.

Також в цьому документі надають пероральні складки в формі розчину, які містять сполуку, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно}піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати. У деяких варіантах здійснення, пероральний склад у формі розчину додатково містить метилцелюлозу. У деяких варіантах здійснення, пероральний склад у формі розчину додатково містить метилцелюлозу і Твін 80. У деяких варіантах здійснення, пероральний склад у формі розчину містить сполуку в концентрації від приблизно 1 мг/мл до приблизно 25 мг/мл, від приблизно 2 мг/мл до приблизно 20 мг/мл, від приблизно 3 мг/мл до приблизно 15 мг/мл, від приблизно 5 мг/мл до приблизно 10 мг/мл. У деяких варіантах здійснення, пероральний склад у формі розчину містить сполуку в приблизно будь-якій концентрації з 2 мг/мл, 3 мг/мл, 4 мг/мл, 5 мг/мл, 6 мг/мл, 6,25 мг/мл, 6,5 мг/мл, 7 мг/мл, 8 мг/мл, 9 мг/мл, 10 мг/мл, або 12,5 мг/мл, або 15 мг/мл. У деяких варіантах здійснення, пероральний склад у формі розчину містить від приблизно 0,1% до приблизно 5%, від приблизно 0,2% до приблизно 3%, від приблизно 0,25% до приблизно 2%, від приблизно 0,25% до приблизно 1%, або приблизно 0,5% по масі метилцелюлози. У деяких варіантах здійснення, пероральний склад у формі розчину містить від приблизно 0,01% до приблизно 0,5%, від приблизно 0,02% до приблизно 0,3%, від приблизно 0,025% до приблизно 0,2%, від приблизно 0,025% до приблизно 0,1%, або приблизно 0,05% по масі Твін 80.

У деяких варіантах здійснення, капсула не містить сприяючу всмоктуванню речовину. У деяких варіантах здійснення, капсула містить сприяючу всмоктуванню речовину (наприклад, вітамін E TPGS, Gelucire 44/14, Pluronic F127, або гліцерилмоностеарат).

Капсула або стандартна лікарська форма, яка надається в цій заявці, може мати одну або більше з наступних властивостей: (1) при введенні суб'єкту, такому як людський суб'єкт, Стах сполуки досягається в межах від приблизно 2 до приблизно 4 годин після введення дози; (2) при введенні людському суб'єкту, період напіввиведення сполуки складає від приблизно 16 до приблизно 34 годин; (3) середнє значення AUC (площини під кривою), отриманої для сполуки, збільшується більше ніж пропорційно з підвищенням доз, які знаходяться в діапазоні від приблизно 30 мг до приблизно 800 мг на день; (4) накопичення сполуки знаходиться в діапазоні від приблизно 1,25-кратного до приблизно 4,0-кратного в стаціонарному стані в тому випадку, коли дозу сполуки вводять один раз на день.

Також надають способи отримання капсульного лікарського продукту, які включають а) змішування мастильної речовини із сполукою, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно}піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, для отримання гранул і b) змішування гранул,

отриманих на стадії а), з ексципієнтом. У деяких варіантах здійснення, мастильна речовина являє собою стеарилфумарат натрію. У деяких варіантах здійснення, ексципієнт являє собою мікрокристалічну целюлозу, таку як силікатована мікрокристалічна целюлоза. Такий спосіб може бути використаний для виготовлення капсули або стандартної лікарської форми, описаної в цьому документі. Маса (наприклад, як масове співвідношення або масовий процентний зміст) і компоненти, що стосується сполуки, ексципієнта, і/або мастильної речовини, можуть відповідати будь-якій масі і компонентам, описаним у цьому документі.

III. Способи лікування і попередження мієлофіброзу

У цьому документі надають способи лікування, сповільнення розвитку, і/або попередження мієлофіброзу у суб'єкта, які включають в себе введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати (наприклад, моногідрат дигідрохлориду N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]](бензолсульфонамід)). У деяких варіантах здійснення, суб'єкт має мієлофіброз. У деяких варіантах здійснення, суб'єкт знаходиться в групі ризику розвитку мієлофіброзу. У деяких варіантах здійснення, суб'єкт є людським суб'єктом. Будь-який із складів, описаних в цьому документі, таких як капсули або стандартні лікарські форми, описані в цьому документі, можуть бути використані для лікування суб'єкта з мієлофіброзом. У деяких варіантах здійснення, сполука знаходиться в суміші, яка включає в себе (i) сполуку, яка являє собою (i) сполуку, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, (ii) ексципієнт (такий як мікрокристалічна целюлоза), і (iii) мастильну речовину (таку як стеарилфумарат натрію).

Мієлофіброз, який може бути вилікуваний сполуками, описаними в цьому документі, включає первинний мієлофіброз (MF) і вторинний мієлофіброз (наприклад, мієлофіброз, розвинений на фоні попередньої справжньої поліцитемії (post-PV MF) або есенціальної тромбоцитемії (post-ET MF)). Мієлофіброз, який може бути вилікуваний сполуками, описаними в цьому документі, також включає в себе мієлофіброз високого ризику розвитку, проміжного ризику розвитку, такого як проміжного 2 рівня ризику розвитку захворювання. Способи діагностування різних типів мієлофіброзу відомі в даній галузі. Див., наприклад, Cervantes et al., Blood 2009. У деяких варіантах здійснення, суб'єкт з мієлофіброзом має селезінку, розташовану щонайменше на 5 см нижче ребрових країв, що визначено пальпацією.

У деяких варіантах здійснення, суб'єкт має точкову мутацію із заміною валіну на фенілаланін в позиції 617 в Янус-кіназі 2 (JAK2-кіназа) (JAK2V617F), якщо суб'єкт є людиною, або точкову мутацію, відповідну заміні валіну на фенілаланін в позиції 617 в Янус-кіназі 2 (JAK2-кіназа) (JAK2V617F), якщо суб'єкт не є людиною. У деяких варіантах здійснення, суб'єкт має негативний результат відносно мутації із заміною валіну на фенілаланін в позиції 617 JAK2-кінази в тому випадку, якщо суб'єкт є людиною, або негативний результат відносно мутації, відповідної заміні валіну на фенілаланін в позиції 617 Янус-кінази 2 (JAK2-кінази) в тому випадку, якщо суб'єкт не є людиною. Має суб'єкт позитивний результат або негативний результат відносно мутації JAK2V617F, можна визначити за допомогою аналізу методом полімеразної ланцюгової реакції («PCR») з використанням геномної ДНК з клітин тканини кісткового мозку або клітин крові (наприклад, лейкоцитів суцільної крові). Аналіз методом ПЛР може являти собою алель-специфічну ПЛР (наприклад, алель-специфічну кількісну ПЛР) або ПЛР секвенування. Див. публікації: Kittur J. et al., Cancer 2007, 109(11):2279-84, і McLornan D. et al., Ulster Med J. 2006, 75(2):112-9, кожна з яких явним чином включена в цей документ за допомогою посилань.

У деяких варіантах здійснення, суб'єкт, якого лікують способами, описаними в даному документі, раніше отримав іншу терапію або лікування мієлофіброзу. У деяких варіантах здійснення, суб'єкт не дає клінічної відповіді на іншу терапію мієлофіброзу або має повернення хвороби (рецидив) після отримання іншої терапії мієлофіброзу. Попередня терапія може включати інгібітор JAK2-кінази (наприклад, INCB018424 (також відомий як руксолітиніб, доступний для придбання в Incyte), CEP-701 (лестауртиніб, доступний для придбання в Cephalon), або XL019 (доступний для придбання в Exelixis)) (див. публікацію Verstovsek S., Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2009:636-42) або інгібітор не-JAK2-кінази (такий як гідроксисечовина). У деяких варіантах здійснення, суб'єкт отримав лікування руксолітинібом первинного мієлофіброзу, мієлофіброзу, розвиненого на фоні справжньої поліцитемії (Post-PV MF), мієлофіброзу, розвиненого на фоні есенціальної тромбоцитемії (Post-ET MF), справжньої поліцитемії, або есенціальної тромбоцитемії протягом щонайменше 14 днів, і мав перерву в лікуванні протягом щонайменше 30 днів. У деяких варіантах здійснення, попередня терапія являє собою лікування сполукою, описаною в даному документі, і попередня терапія була

перервана при показанні, яке включає один або більше підвищених рівнів амілази, ліпази, аспартат-амінотрансферази (AST), аланін-амінотрансферази (ALT) і/або креатиніну, в сироватці суб'єкта, і/або при показанні гематологічного стану, вибраного з групи, яка складається з анемії, тромбоцитопенії і нейтропенії. У деяких варіантах здійснення, доза сполуки у другому лікуванні є аналогічною або нижчою, ніж доза в попередній терапії.

Суб'єкт може отримувати пероральне і/або щоденне лікування. Суб'єкт (такий як людина) може отримати лікування шляхом введення сполуки в дозі від приблизно 240 мг на день до приблизно 680 мг на день (або від приблизно 300 мг на день до приблизно 500 мг на день), де вказана маса є масою фрагмента сполуки, відповідного вільній основі. У деяких варіантах здійснення, сполуку вводять в дозі, яка складає приблизно будь-яку кількість, вибрану з 240 мг/день, 250 мг/день, 300 мг/день, 350 мг/день, 400 мг/день, 450 мг/день, 500 мг/день, 550 мг/день, 600 мг/день, 650 мг/день, або 680 мг/день. Сполука може знаходитися в капсулі і/або в стандартній лікарській формі, описаній в даному документі. У деяких варіантах здійснення, сполука, яка вводиться, знаходиться в суміші разом з мікрокристалічною целюлозою і стеарилфумаратом натрію, а суміш міститься в капсулі. У деяких варіантах здійснення, сполуку вводять перорально.

Також в даній заявці надають способи зменшення інтенсивності одного або більше симптомів, супутніх мієлофіброзу. Наприклад, лікування із застосуванням сполуки, описаної в даному документі, є ефективним в зменшенні розміру селезінки, зменшенні інтенсивності конституціональних симптомів (таких як почуття швидкого насичення, стомлюваність, нічні припливи, кашель і свербіж), зниженні лейкоцитозу, зниженні тромбоцитозу, зниженні алельного навантаження мутації JAK2V617F, зменшенні фіброзу кісткового мозку, зменшенні свербіж, зменшенні кахексії, і/або зниженні насиченості клітинами тканини кісткового мозку. Зниження, пониження, зменшення інтенсивності, або покращення стану можливо щонайменше на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, або 90%, в порівнянні з рівнем до початку лікування сполукою, яка надається в даному документі. У деяких варіантах здійснення, селезінка стає непальпованою у суб'єкта після лікування. У деяких варіантах здійснення, суб'єкт має повну регресію лейкоцитозу і/або тромбоцитозу після лікування. У деяких варіантах здійснення, суб'єкт має повну регресію свербіж після лікування.

У деяких варіантах здійснення, сполуку вводять суб'єкту щодня протягом щонайменше 1 циклу, щонайменше 2 циклів, щонайменше 3 циклів, щонайменше 4 циклів, щонайменше 5 циклів, або протягом щонайменше 6 циклів, де цикл становить 28 днів. У деяких варіантах здійснення, сполуку вводять суб'єкту щодня протягом щонайменше 6 циклів, де цикл становить 28 днів, протягом щонайменше 8 циклів, де цикл становить 28 днів, протягом щонайменше 10 циклів, де цикл становить 28 днів, протягом щонайменше 12 циклів, де цикл становить 28 днів, протягом щонайменше 15 циклів, де цикл становить 28 днів, протягом щонайменше 18 циклів, де цикл становить 28 днів, або протягом щонайменше 24 циклів, де цикл становить 28 днів. У деяких варіантах здійснення, сполуку вводять суб'єкту щодня протягом щонайменше одного місяця, протягом щонайменше двох місяців, протягом щонайменше трьох місяців, протягом щонайменше чотирьох місяців, протягом щонайменше п'яти місяців, протягом щонайменше шести місяців, протягом щонайменше восьми місяців, або протягом щонайменше одного року. У деяких варіантах здійснення, сполуку вводять один раз на день.

У деяких варіантах здійснення, при введенні сполуки, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, суб'єкту, такому як суб'єкт-людина, Стах сполуки досягається в межах від приблизно 1 до приблизно 5 годин, від приблизно 1,5 до приблизно 4,5 годин, від приблизно 2 до приблизно 4 годин, або від приблизно 2,5 до приблизно 3,5 годин після введення дози. У деяких варіантах здійснення, при введенні сполуки суб'єкту-людині, період напіввиведення сполуки складає від приблизно 12 до приблизно 40 годин, від приблизно 16 до приблизно 34 годин, або від приблизно 20 до приблизно 30 годин. У деяких варіантах здійснення, середнє значення AUC (площини під кривою), отриманої для сполуки, збільшується більше ніж пропорційно з підвищенням доз, які знаходяться в діапазоні від приблизно 30 мг до приблизно 800 мг в день. У деяких варіантах здійснення, накопичення сполуки знаходиться в діапазоні від приблизно 1,1-кратного до приблизно 5-кратного, від приблизно 1,25-кратного до приблизно 4,0-кратного, від приблизно 1,5-кратного до приблизно 3,5-кратного, від приблизно 2-кратного до приблизно 3-кратного в стаціонарному стані в тому випадку, коли дозу сполуки вводять один раз на день.

У деяких варіантах здійснення, спосіб включає видання розпорядження суб'єкту приймати всередину ефективну кількість сполуки на пустий шлунок. У деяких варіантах здійснення, способи додатково включають видання розпорядження суб'єкту уникати прийому всередину

засобів, які є щонайменше помірно діючими індукторами або інгібіторами ферменту CYP3A4 (цитохром P450 3A4). У деяких варіантах здійснення, суб'єкт не отримує супутню терапію із застосуванням лікарських засобів - рослинних засобів, відомих як щонайменше помірно діючі інгібітори або індуктори ферменту CYP3A4. З урахуванням оцінок *in vitro*, N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід метаболізується ферментом CYP3A4 людини. Засоби, які можуть збільшувати концентрації N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід у плазмі (тобто, інгібітори CYP3A4) або зменшувати концентрації N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід у плазмі (тобто, індуктори CYP3A4), включаючи рослинні засоби і харчові продукти (наприклад, грейпфрут/грейпфрутовий сік), потрібно уникати суб'єктам, які проходять лікування таким чином, як описано в даному документі. У доповнення до того, дані, отримані *in vitro*, показали, що N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід інгібує фермент CYP3A4 частозалежним чином. Засоби, які є чутливими субстратами відносно метаболізму з участю ферменту CYP3A4, потрібно використовувати з обережністю, оскільки спільне введення з N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамідом може призводити до вищих концентрацій спільно введеного засобу в плазмі. Перелік клінічно релевантних субстратів ферменту CYP3A4 включає алфентаніл, циклоспорин, дієрготамін, етинілестрадіол, ерготамін, фентаніл, пимозид, квінідин, сиролімум, такролімум, кларитроміцин, еритроміцин, телітроміцин, алпразолам, діазепам, мідазолам, триаололам, індинавір, ритонавір, саквінавір, прокінетик, цизаприд, астемізол, хлорфенірамін, амлодипін, дилтіазем, фелодипін, ніфедипін, верапаміл, аторвастатин, церивастатин, ловастатин, симвастатин, арипіпразол, глівек, галоперидол, силденафіл, тамоксифен, таксанес, тразодон і вінкрестин. Перелік клінічно релевантних індукторів ферменту CYP3A4 включає карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, піоглітазон, рифабутин, рифампін, звіробої звичайний (продірявлений), і троглітазон. Перелік клінічно релевантних інгібіторів ферменту CYP3A4 включає індинавір, нелфінавір, ритонавір, кларитроміцин, ітраконазол, кетоконазол, нефазодон, еритроміцин, грейпфрутовий сік, верапаміл, дилтіазем, циметидин, аміодарон, флувоксамін, мібефрадил і тролеандоміцин. Див., посилання на публікацію Flockhart et al., <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/clinicaltable.aspx>, 2009.

Також надають в цій заявці способи моніторингу (контролю за проведенням) лікування мієлофіброзу у суб'єкта, які включають в себе (а) введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати; (b) моніторинг (контроль) гематологічного параметра і/або негематологічного параметра у суб'єкта; і (c) визначення того, чи потрібно суб'єкту продовжувати лікування або потрібно перервати його. У деяких варіантах здійснення, гематологічний параметр вибирають з групи, яка складається з анемії, тромбоцитопенії і нейтропенії. У деяких варіантах здійснення, негематологічний параметр являє собою фермент або молекулу в крові або в сироватці, де підвищений рівень ферменту або молекули служить ознакою пошкодження тканини або органу. У деяких варіантах здійснення, сироватковий(а) фермент або молекула може являти собою, наприклад, амілазу, ліпазу, аспартат-амінотрансферазу (AST), аланін-амінотрансферазу (ALT), креатинін, лужну фосфатазу і кальцій. Способи моніторингу цих параметрів відомі в даній галузі і описані в даному документі. Див., Приклади 1- 3. У деяких варіантах здійснення, спосіб додатково включає в себе введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, описаної в даному документі, після того, як суб'єкту перервали лікування щонайменше на 2 тижні, щонайменше на 3 тижні, або щонайменше на 4 тижні. У деяких варіантах здійснення, попереднє лікування було перерване без попереднього зниження дози.

Також в даній заявці надані способи моніторингу лікування мієлофіброзу у суб'єкта, які включають в себе введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, і переривання лікування при показанні підвищених рівнів одного або більше ферментів або молекул, вибраних із групи, яка складається з амілази, ліпази, аспартат-амінотрансферази (AST), аланін-амінотрансферази (ALT) і креатиніну, і/або зниженого рівня кальцію в крові або в сироватці суб'єкта без попереднього зниження дози. Також надані в даному документі способи моніторингу лікування мієлофіброзу у суб'єкта, які включають в себе введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-

ілетокси)феніл]аміно}піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, і переривання лікування при показанні одного або більше гематологічних станів, вибраних з групи, яка складається з анемії, тромбоцитопенії і нейтропенії без попереднього зниження дози. У деяких варіантах здійснення, лікування переривають в тому випадку, коли один або більше параметрів (в тому числі гематологічні і негематологічні параметри) складають ускладнення 3 або 4 ступеня.

Небажані явища 3 або 4 ступеня відносно гематологічних і негематологічних параметрів відомі в даній галузі і показані в Таблиці нижче. Див., наприклад, публікацію: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Варіант 4.0, Опубліковано: 28 травня 2009 р. (v4.03: 14 червня 2010 р.).

Відповідь (гематологічна і негематологічна)	Визначення	Ступінь 3	Ступінь 4
Гіперліпаземія	Виявлення основане на результатах лабораторних досліджень, які показують збільшення рівня ліпази в біологічному зразку.	>2,0-5,0×ULN*	>5,0×ULN
Сироваткова амілаза	Виявлення основане на результатах лабораторних досліджень, які показують збільшення рівнів амілази в сироватковій пробі.	>2,0-5,0×ULN	>5,0×ULN
Підвищений рівень аланін-амінотрансферази	Виявлення основане на результатах лабораторних досліджень, які показують збільшення рівня аланін-амінотрансферази (ALT або SGPT) в пробі крові.	>5,0-20,0×ULN	>20,0×ULN
Підвищений рівень аспартат-амінотрансферази	Виявлення основане на результатах лабораторних досліджень, які показують збільшення рівня аспартат-амінотрансферази (AST або SGOT) в пробі крові.	>5,0-20,0×ULN	>20,0×ULN
Підвищений рівень креатиніну в крові	Виявлення основане на результатах лабораторних досліджень, які показують збільшені рівні креатиніну в біологічному зразку.	>3,0 (вихідний рівень); >3,0	6,0×ULN>6,0×ULN
Підвищений рівень лужної фосфатази в крові	Виявлення основане на результатах лабораторних досліджень, які показують збільшення рівня лужної фосфатази в пробі крові.	>5,0-20,0×ULN	>20,0×ULN
Гіпокальціємія	Порушення, підтверджене результатами лабораторних досліджень, які показують низьку концентрацію кальцію (скореговано за альбуміном) в крові	Скорегований сироватковий кальцій: <7,0–6,0 мг/дл; <1,75-1,5 ммоль/л; Іонізований кальцій <0,9-0,8 ммоль/л; показана госпіталізація	Скорегований сироватковий кальцій: <6,0 мг/дл; <1,5 ммоль/л; Іонізований кальцій <0,8 ммоль/л; загрозові для життя наслідки

Відповідь (гематологічна і негематологічна)	Визначення	Ступінь 3	Ступінь 4
Анемія	Порушення, яке характеризується зниженням кількості гемоглобіну в 100 мл крові. Ознаки і симптоми анемії можуть включати блідість шкіри і слизових оболонок, нестачу повітря (задишка), підвищене серцебиття, м'які систолічні шуми, загальмованість і стомлюваність.	Hgb <8,0 г/дл; <4,9 ммоль/л; <80 г/л; показане переливання	Загрозливі для життя наслідки; показане негайне втручання
Тромбоцитопенія	Кількість тромбоцитів нижче нормального діапазону значень для населення ([+ або -] 2 стандартні похибки). В більшості лабораторій, нормальна кількість тромбоцитів складає від 150000 до 450000/мкл.	25000-<50000/мкл	нижче 25000/мкл
Нейтропенія	Виявлення основане на результатах лабораторних досліджень, які показують зниження кількості нейтрофілів у пробі крові.	<1000-500/мм ³ ; <1,0-0,5×10 ⁹ /л	<500/мм ³ ; <0,5×10 ⁹ /л

*«ULN» стосується верхньої межі нормального діапазону значень

IV. Вироби виробництва і набори

Також надані в даному документі вироби виробництва або набори, які містять сполуку, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[(4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл)аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати. У деяких варіантах здійснення, виріб виробництва або набір додатково включає інструкції по застосуванню сполук, описаних в даному документі, способами, які надаються в даному документі. У деяких варіантах здійснення, виріб виробництва або набір додатково включає етикетку або листок-вкладиш в упаковці, яка(-ий) забезпечує інструкції. У деяких варіантах здійснення, сполука знаходиться в капсулі і/або в стандартній лікарській формі, описаній в даному документі.

У деяких варіантах здійснення, виріб виробництва або набір може додатково включати контейнер. Відповідні контейнери включають, наприклад, пляшки, флакони (наприклад, двокамерні флакони), шприци (такі як шприц або двокамерні шприци) і тест-туби. Контейнер може бути виготовлений з різноманітних матеріалів, таких як скло або пластик, і контейнер може вміщати сполуку, наприклад, в складі, який повинен бути введений. Виріб виробництва або набір може додатково включати етикетку або листок-вкладиш, яка(-ий) знаходиться на контейнері або додається до контейнера, де можуть бути наведені вказівки по перерозчиненню і/або по застосуванню сполуки. У деяких варіантах здійснення, листок-вкладиш або етикетка знаходиться в такому місці, яке є видимим для потенційного покупця.

Етикетка або листок-вкладиш може додатково вказувати, що сполука є корисною або призначена для лікування або попередження мієлофіброзу у суб'єкта. У деяких варіантах здійснення, листок-вкладиш або етикетка вказує, що сполука може бути використана для зменшення інтенсивності насиченості клітинами тканини кісткового мозку і/або фіброзу тканини кісткового мозку. У деяких варіантах здійснення, листок-вкладиш або етикетка вказує, що сполука може бути використана для лікування мієлофіброзу у суб'єкта, де суб'єкт має негативний результат відносно мутації із заміною валіну на фенілаланін в позиції 617 в гені JAK2-кінази (JAK2V617F) людини або негативний результат відносно мутації, що відповідає мутації із заміною валіну на фенілаланін в позиції 617 гена JAK2-кінази людини. У деяких варіантах здійснення, листок-вкладиш або етикетка вказує, що сполука може бути використана

для лікування мієлофіброзу у суб'єкта, і що суб'єкт повинен перервати лікування при показанні підвищених рівнів однієї або більше речовин, вибраних з амілази, ліпази, аспартат-амінотрансферази (AST), аланін-амінотрансферази (ALT), креатиніну і/або лужної фосфатази, і/або зниженого рівня кальцію в сироватці суб'єкта, і/або при показанні одного або більше станів, вибраних з анемії, тромбоцитопенії і/або нейтропенії. У деяких варіантах здійснення, листок-вкладиш або етикетка додатково вказує, що введення сполуки може бути припинене без попереднього зниження дози.

У деяких варіантах здійснення надають набір або виріб виробництва, який містить (а) суміш, яка включає (i) сполуку, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідін-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, (ii) експіцієнт (наприклад, мікрокристалічну целюлозу, таку як силікатована мікрокристалічна целюлоза), і (iii) мастильну речовину (наприклад, стеарилфумарат натрію), і (b) листок-вкладиш або етикетку, вказуючий(у), що добавка є корисною для лікування мієлофіброзу у суб'єкта. У деяких варіантах здійснення надають набір або виріб виробництва, який містить (а) сполуку, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідін-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, і (b) листок-вкладиш або етикетку, вказуючу, що сполука може бути використана для лікування мієлофіброзу у суб'єкта, де суб'єкт раніше отримав іншу терапію мієлофіброзу із застосуванням інгібітору JAK2-кінази, який не являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідін-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати.

У деяких варіантах здійснення, листок-вкладиш або етикетка вказує, що при введенні сполуки суб'єкту-людині, Стах сполуки досягається в межах від приблизно 1 до приблизно 5 годин, приблизно 1,5-4,5 годин, приблизно 2-4 годин, або приблизно 2,5-3,5 годин після введення дози. У деяких варіантах здійснення, листок-вкладиш або етикетка вказує, що при введенні сполуки суб'єкту-людині, період напіввиведення сполуки складає від приблизно 12 до приблизно 40 годин, від приблизно 16 до приблизно 34 годин, або від приблизно 20 до приблизно 30 годин. У деяких варіантах здійснення, середнє значення AUC (площини під кривою), отриманої для сполуки, збільшується більше ніж пропорційно з підвищенням доз, які знаходяться в діапазоні від приблизно 30 мг до приблизно 800 мг на день. У деяких варіантах здійснення, накопичення сполуки знаходиться в діапазоні від приблизно 1,1-кратного до приблизно 5-кратного, від приблизно 1,25-кратного до приблизно 4,0-кратного, від приблизно 1,5-кратного до приблизно 3,5-кратного, від приблизно 2-кратного до приблизно 3-кратного в стаціонарному стані в тому випадку, коли дозу сполуки вводять один раз на день.

У деяких варіантах здійснення листок-вкладиш або етикетка надає розпорядження суб'єкту приймати всередину ефективну кількість сполуки на пустий шлунок. У деяких варіантах здійснення листок-вкладиш або етикетка дає розпорядження суб'єкту уникати прийому всередину засобів, які є щонайменше помірно діючими індукторами або інгібіторами ферменту CYP3A4. У деяких варіантах здійснення індуктор або інгібітор ферменту CYP3A4 являє собою будь-який з індукторів або інгібіторів ферменту CYP3A4, описаних в даному документі.

Також забезпечені застосування сполук у виготовленні лікарського препарату для лікування мієлофіброзу у суб'єкта, де сполука являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідін-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати. У деяких варіантах здійснення застосування проводять відповідно до способу, описаного в даному документі. У деяких варіантах здійснення, сполука знаходиться в суміші, яка включає в себе (i) сполуку, (ii) експіцієнт (наприклад, мікрокристалічну целюлозу, таку як силікатована мікрокристалічна целюлоза), і (iii) мастильну речовину (наприклад, стеарилфумарат натрію). У деяких варіантах здійснення сполуку вводять перорально. У деяких варіантах здійснення застосування здійснюють відповідно до способу, описаного в даному документі. У деяких варіантах здійснення надають застосування сполуки у виготовленні лікарського препарату для лікування мієлофіброзу у суб'єкта, де сполука являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідін-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, де суб'єкт має негативний результат відносно мутації із заміною валіну на фенілаланін в позиції 617 в гені Янус-Кінази 2 (JAK2) людини або дає негативний результат відносно мутації, що відповідає мутації із заміною валіну на фенілаланін в позиції 617 гена JAK2-кінази людини. У деяких варіантах здійснення забезпечують застосування сполуки у виготовленні лікарського препарату для лікування мієлофіброзу у суб'єкта, де сполука являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідін-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, де суб'єкт раніше отримав іншу терапію

мієлофіброзу. У деяких варіантах здійснення попередня терапія включає в себе застосування інгібітору JAK2-кінази, який не являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати.

5 Також надана сполука для лікування мієлофіброзу у суб'єкта, де сполука являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати. У деяких варіантах здійснення лікування проводять відповідно до способу, описаного в даному документі. У деяких варіантах здійснення сполука знаходиться в суміші, яка включає в себе (i) 10 сполуку, (ii) ексципієнт (наприклад, мікрокристалічну целюлозу, таку як силікатована мікрокристалічна целюлоза), і (iii) мастильну речовину (наприклад, стеарилфумарат натрію). У деяких варіантах здійснення сполуку вводять перорально. У деяких варіантах здійснення лікування проводять відповідно до способу, описаного в даному документі. У деяких варіантах здійснення надають сполуку для лікування мієлофіброзу у суб'єкта, де сполука являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4- 15 іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, де суб'єкт має негативний результат відносно мутації із заміною валіну на фенілаланін в позиції 617 в гені Янус-Кінази 2 (JAK2) людини або дає негативний результат відносно мутації, що відповідає мутації із заміною валіну на фенілаланін в позиції 617 гена JAK2-кінази людини. У деяких варіантах здійснення забезпечують сполуку для лікування мієлофіброзу у суб'єкта, де 20 сполука являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати, де суб'єкт раніше отримав іншу терапію мієлофіброзу. У деяких варіантах здійснення попередня терапія включає в себе застосування інгібітору JAK2-кінази, який не являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрати. 25

Наступне являє собою приклади способів і композицій, які надаються в даному документі. Ясно, що на практиці можуть бути застосовані різні інші варіанти здійснення, з урахуванням загального опису, наданого вище. 30

ПРИКЛАДИ

Приклад 1 Оцінювання дії TG101348 при мієлофіброзі

Як використовують в даному документі, «TG101348» стосується моногідрату дигідрохлориду N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4- 35 іл)аміно]бензолсульфонамід. Суб'єктам в цьому дослідженні вводять капсульну форму TG101348, яка описана в Прикладі 5. TG101348 оцінюють в дослідженні I фази відносно лікування мієлофіброзу. Це дослідження відбувається в той момент часу, коли дані зібрані.

Передумови: TG101348 є сильнодіючим, перорально біодоступним, JAK2-селективним інгібітором з невеликою молекулою, який оцінюють в дослідженні I фази відносно лікування 40 мієлофіброзу. Обмежуюча дозу токсичність виявляється як асимптоматична амілаземія/ліпаземія 3 або 4 ступеня, яка є зворотною, і максимальна переносима доза («MTD») становить 680 мг. Найбільш часті негематологічні токсичності складають слабко виражену нудоту, блювання, і/або діарею, що легко контролюється або вирішується спонтанно. Нейтропенію і тромбоцитопенію 3/4 ступеня спостерігають у 14% і 25% пацієнтів, відповідно. 45 TG101348 має активність в зменшенні розміру селезінки, кількості лейкоцитів і алельного навантаження мутації JAK2V617F («VF»). Цей приклад описує результати з акцентом уваги на даних, отриманих для когорти в фазі підтвердження вибраної дози, лікування пацієнтів якої почали з дози 680 мг/день.

Результати: П'ятдесят дев'ять пацієнтів (медіанний вік = 66 років; діапазон 43-86) отримують 50 лікування - 28 у фазі підвищення дози, і 31 у фазі підтвердження дози. Загалом, 44 пацієнти мають PMF (первинний мієлофіброз), 12 - мієлофіброз, розвинений на фоні попередньої справжньої поліцитемії (post-PV MF), і 3 - мієлофіброз, розвинений на фоні есенціальної тромбоцитемії (post-ET MF); 86% мають позитивний результат відносно мутації із заміною валіну на фенілаланін (VF). Середній пальпований розмір селезінки дорівнює 18 см, і для 22 55 пацієнтів потрібне переливання червоних кров'яних клітин («RBC»=еритроцит) у фазі включення пацієнтів в дослідження. Після медіанного контрольного спостереження, яке проходило через 12 тижнів (діапазон <1-76), 18 (31%) пацієнтів припиняють лікування внаслідок токсичності (n=7; тромбоцитопенія = 3, нейтропенія = 1), сумісних захворювань (n=5), відгуку інформованої згоди (n=4), або порушення/відсутності реакції у відповідь (по 1). У тому випадку, 60 коли зібрані дані результатів в цьому прикладі, 41 пацієнт, який залишився, отримує наступні

рівні доз: 680 мг (n=14), 520 600 мг (n=16), 360-440 мг (n=10), і 240 мг (n=1). Кумулятивний час впливу лікарського засобу до того моменту часу, коли зібрані дані в цьому прикладі, становить 362 пацієнт-місяці; час впливу максимальної переносимої дози (MTD) або дози, яка перевищує MTD (≥ 680 мг) становить 154 пацієнт-місяці. Сорок пацієнтів (68%) починають лікування з дози ≥ 680 мг.

Токсичність: TG101348 добре переноситься. З числа пацієнтів, які починають лікування з дози ≥ 680 мг, спостерігають нейтропенію $\frac{3}{4}$ ступеня у 15/0% випадків і тромбоцитопенію $\frac{3}{4}$ ступеня у 20/10% випадків. Двадцять чотирьом (60%) пацієнтам не потрібні переливання RBC в вихідний момент (медіанне значення гемоглобіну («Hgb»)=9,6 г/дл); діапазон 7,4-13,1; у 42% і 8% пацієнтів розвивається анемія 3 Ступеня («Ст3») і 4 Ступеня («Ст4»), відповідно. Більшість пацієнтів, які починають лікування з дози ≥ 680 мг, розвивають слабо виражену нудоту (1 Ст3), блювання (1 Ст3), і/або діарею (3 Ст3), які є самокупійованими або легко контролюються. Інші негематологічні токсичності включають підвищення активності трансаміназ 1/2 Ступеня («Ст1/2») (38%), підвищення рівня сироваткового креатиніну Ст1/2 (38%), і асимптоматичну гіперліпаземію (33%).

Ефективність: Тридцять три пацієнти, які починають лікування з дози ≥ 680 мг, проходять щонайменше 3 цикли лікування; через 3 місяці, зниження пальпованого розміру селезінки (початкове медіанне значення = 18 см; діапазон 6-32) становить щонайменше 50% у 22 (67%) пацієнтів; селезінка стає непальпованою у 9 (27%) пацієнтів. Всі пацієнти в кількості 21 з лейкоцитозом на вихідному рівні (діапазон WBC (вміст лейкоцитів в крові) 11–203 $\times 10^9$ /л), які починають лікування з дози ≥ 680 мг, показують помітне зниження свого рівня WBC (діапазон 4-90); 70% мають нормальний рівень WBC на стадії свого останнього візиту контрольного спостереження. Загалом, 48 з 51 пацієнта з позитивним результатом відносно мутації із заміною валіну на фенілаланін (VF) проходять щонайменше 1 цикл і підлягають оцінюванню відносно реакції у відповідь алельного навантаження мутації із заміною VF; в фазі останнього передбаченого контрольного спостереження, медіанне зниження навантаження мутантного алеля на гранулоцити становить 48%; 21 (44%) пацієнт має $\geq 50\%$ -не зниження, і в групі, яка почала лікування з дози ≥ 680 мг, 48% мають $\geq 50\%$ -не зниження. Для пацієнтів, які підлягають оцінці, має місце клінічно значуща користь або регресія конституціональних симптомів, включаючи почуття швидкого насичення, стомлюваність, кашель, свербіж і нічні припливи.

Висновки: TG101348 добре переноситься пацієнтами з мієлофіброзом. Реакції у відповідь розміру селезінки і рівня лейкоцитів виявляються часто/постійно, спостерігаються швидко і дають істотну клінічну користь для пацієнтів. Такі реакції у відповідь пов'язані зі значним зниженням алельного навантаження мутації із заміною VF і вказують на активність TG101348 відносно клону злоякісних пухлинних клітин при мієлофіброзі.

Приклад 2. Оцінювання дії TG101348 при мієлофіброзі

Суб'єктам в цьому дослідженні вводять капсульну форму TG101348. TG101348 оцінюють в дослідженні I фази відносно лікування мієлофіброзу. Це дослідження також описане в Прикладі 1. У цьому прикладі описують дані, доступні на момент часу збирання даних.

Це дослідження являє собою відкрите, багатоцентрове дослідження із збільшенням дози, яке проводять з розширеною когортою в фазі підтвердження дози при MTD. Основною метою цього дослідження є визначення безпеки/переносимості, DLT (Обмежуючої дозу токсичності), MTD (максимальної переносимої дози), і фармакокінетики TG101348 у суб'єктів з MF. Другорядною метою цього дослідження є оцінювання попередніх даних клінічної і фармакодинамічної активності.

Ключові критерії відбору суб'єктів-учасників дослідження включають: Мієлофіброз (PMF (первинний мієлофіброз або post-PV/ET MF (мієлофіброз, розвинений на фоні попередньої справжньої поліцитемії або есенціальної тромбоцитемії)); Високий ризик або проміжний ризик з симптоматичною спленомегалією/ відсутністю відповідності на терапію, яка надається; показник загального стану хворого за шкалою оцінки ECOG ≤ 2 ; ANC (абсолютне число нейтрофілів $\geq 1 \times 10^9$ /л; Кількість тромбоцитів $\geq 50 \times 10^9$ /л; Сироватковий креатинін ≤ 2 мг/дл; Загальний білірубін ≤ 2 мг/дл; AST/ALT (аспартат-амінотрансфераза/аланін-амінотрансфераза) ≤ 3 Х верхньої межі норми.

Розподіл суб'єктів-учасників для цього дослідження включений в Таблицю 1.

Таблиця 1

Розподіл суб'єктів-учасників дослідження

	MTD* (максимальна переносима доза)	Загальна кількість
Включені в дослідження	40	59
Включені в програму аналізу безпеки	40	59
Включені в програму аналізу активності лікарського засобу	37	55
Переривають лікування	11 (28%)	15 (25%)
Причини переривання лікування:		
Небажане явище	5	6
Суб'єкт відкликає інформаційну згоду на участь в дослідженні	4	6
Розсуд дослідника	2	3
Медіанна (діапазон) тривалість лікування	24 тижні (1 - 24 тижні)	24 тижні (0,3-84 тижні)**

*Включені всі суб'єкти, які починають лікування з дози 680 або 800 мг/день.

**Включене безперервне лікування в розширеному дослідженні.

У Таблицю 2 включені демографічні показники і вихідні характеристики для суб'єктів.

Таблиця 2

Демографічні показники і вихідні характеристики

	MTD (максимальна переносима доза) (n=40)	Загальна кількість (N=59)
Вік (медіана; роки)	65(43-85)	64(43-85)
Суб'єкт чоловічої статі	22(55%)	34(58%)
Позитивний результат відносно мутації JAK2V617F	35(88%)	51(86%)
PMF (Первинний мієлофіброз)	31(78%)	44(75%)
post-PV MF (мієлофіброз, розвинений на фоні попередньої справжньої поліцитемії)	6(15%)	12(20%)
post-ET MF (мієлофіброз, розвинений на фоні есенціальної тромбоцитемії)	3(8%)	3(5%)
Високий ризик	20(50%)	26(44%)
Пальпована спленомегалія	39(98%)	58(98%)
Трансфузійно-залежні суб'єкти	16(40%)	22(37%)

5

Це дослідження являє собою дослідження із збільшенням дози для підтвердження вибору дози для розширеної когорти при MTD. Нижче описуються дані з акцентуванням уваги на когорті в фазі підтвердження вибору дози, яка починає лікування з дози 680 мг/день.

10 Зниження розміру пальпованої селезінки за цикл лікування для суб'єктів, які отримують лікування сполукою TG101348 в дозі 680 мг/день (вихідна доза) (N=37) показано на Фігурі 1. Вихідний розмір селезінки складає: медіанне значення = 18 см; діапазон = 6 - 32 см. 49% суб'єктів досягають клінічного покращення, що виходить з результатів зниження пальпованої спленомегалії (реакція у відповідь IWG) (56% суб'єктів через 12 тижнів; 100% суб'єктів через 20 тижнів). До моменту часу збору даних відсутнє повернення (рецидив) або прогресування

15

На Фігурі 2 показана дія TG101348 на лейкоцитоз. Вихідний рівень WBC становить $>11 \times 10^9/\text{л}$. 73% суб'єктів мають нормальні рівні WBC на момент свого візиту контрольного спостереження. На Фігурі 3 показана дія TG101348 на тромбоцитоз (початковий рівень тромбоцитів $>450 \times 10^9/\text{л}$). TG101348 може знижувати рівні тромбоцитів. На Фігурі 4 показані впливи TG101348 на конституціональні симптоми (початковий рівень відносно рівня в

20

останньому візиті). TG101348 може знижувати конституціональні симптоми, супутні MF. TG101348 не дає значних змін відносно рівнів цитокінів (див. Фігуру 5, всі показані значення є медіанами). Фігура 6 показує дію TG101348 відносно алельного навантаження мутації із заміною V617F у суб'єктів з вихідним рівнем >20% (N=22). Фігура 6 показує, що TG101348 може

5

знижувати алельне навантаження мутації JAK2V617F у 59% суб'єктів з вихідним рівнем >20%. Фігура 7 показує впливи TG101348 на стан насиченості клітинами тканини кісткового мозку у 76-річного суб'єкта чоловічої статі з PMF при негативному результаті відносно мутації із заміною V617F. вихідна доза становить 30 мг/день, і доза на момент часу контрольного спостереження пацієнта становить 520 мг/день. Фігура 7 показує, що TG101348 може знижувати насиченість клітинами тканини кісткового мозку у цього суб'єкта від 60%-ної насиченості клітинами тканини кісткового мозку після 18 циклів лікування. Фігура 8 показує дію TG101348 відносно фіброзу тканини кісткового мозку у 56-річного суб'єкта чоловічої статі з PMF при негативному результаті відносно мутації із заміною V617F. вихідна доза становить 240 мг/день, і доза на момент часу контрольного спостереження становить 440 мг/день. Фігура 8 показує, що TG101348 може

10

15

знижувати фіброз тканини кісткового мозку у суб'єкта від 3+ в вихідний момент до 0 після 18 циклів лікування. Гематологічні токсичності 3&4 ступеня, які з'явилися за час лікування у суб'єктів, які приймають MTD, (N=40) показані в Таблиці 3. Негематологічні небажані явища, які з'явилися за час лікування (за повідомленням щонайменше 5 суб'єктів) у суб'єктів, які приймають MTD, показані в Таблиці 4.

20

Таблиця 3

Гематологічні токсичності 3&4 ступеня, які з'явилися за час лікування у суб'єктів, що приймають MTD, (N=40)

Нейтропенія (N=40)		Тромбоцитопенія (N=40)		Анемія (N=24)*
Ступінь 3	Ступінь 4	Ступінь 3	Ступінь 4	Вимога додаткової трансфузії під час Дослідження†
6(15%)	0	8(20%)	5(13%)	16(67%)

*Суб'єкти, які не є трансфузійно-залежними на вихідний момент.

†Трансфузія щонайменше в двох випадках з урахуванням гемоглобіну («Hb») <10 г/дл.

Таблиця 4

Негематологічні небажані явища, які з'явилися за час лікування у суб'єктів, що приймають MTD, (N=40)

Явище	Ступінь 1	Ступінь 2	Ступінь 3	Ступінь 4
Шлунково-кишкові розлади				
Діарея	21(53%)	4(10%)	5(13%)	0
Нудота	20(50%)	6(15%)	2(5%)	0
Блювання	20(50%)	7(18%)	1(3%)	0
Констипація	6(15%)	1(3%)	0	0
Біль в животі	5(13%)	0	0	0
Інші				
Анорексія	7(18%)		1(3%)	0
Периферичний набряк	7(18%)	1(3%)	0	0
Стомлюваність	2(5%)	3(8%)	1(3%)	0
Закрита травма	5(13%)	0	0	0
Головний біль	4(10%)	1(3%)	0	0
Протеїнурія	2(5%)	3(8%)	0	0

25

Негематологічні лабораторні показники ступеня ≥ 2 , які з'явилися за час лікування у суб'єктів, які приймають MTD, (N=40) показані в Таблиці 5.

Таблиця 5

Негематологічні лабораторні показники ступеня ≥ 2 , які з'явилися за час лікування у суб'єктів, які приймають MTD, (N=40)

Показники	Ступінь 2	Ступінь 3	Ступінь 4
Підвищений креатинін	11(28%)	0	0
Гіпокальцемія	8(20%)	3(8%)	0
Підвищений AST (аспартат-амінотрансфераза)	5(13%)	1(3%)	0
Підвищений ALT (аланін-амінотрансфераза)	8(20%)	2(5%)	0
Гіперкаліємія	3(8%)	2(5%)	1(3%)
Гіперліпаземія	4(10%)	3(8%)	2(5%)
Гіперамілземія	0	1(3%)	1(3%)

Лабораторні показники мають скороминучі і оборотні зміни, і мають повернення до нормальних величин мимовільно або після припинення введення дози і/або зниження дози.

5 Фігура 9 показує різні вимірювання у суб'єкта з PMF при позитивному результаті відносно мутації JAK2V617F, який починає лікування сполукою TG101348 в дозі 680 мг/день. TG101348 може знизити розмір пальпованої селезінки з 9 см до 0 см і призводить до повної регресії свербіж у цього суб'єкта.

10 Висновки: TG101348, як правило, добре переноситься, при наявності керованих шлунково-кишкових ефектів 1 ступеня, особливо при вищих дозах. Дані вказують на нетривало діючі токсичності. Виявляється, що очікувана цільова мієлосупресивна дія в найбільшій мірі обмежена еритропоезом, який може бути ослаблений при нижчих, але як і раніше ефективних, дозах. TG101348 має помітну активність у MF-супутньої спленомегалії: ~ дві третини досягають $\geq 50\%$ -ного зниження пальпованої спленомегалії; ~30% мають повну регресію. TG101348 має значну анти-мієлопроліферативну активність, де фактично всі суб'єкти, які пройшли лікування, демонструють повну регресію лейкоцитозу і тромбоцитозу. TG101348 має помітну активність відносно MF-супутніх конституціональних симптомів, свербіж і кахексії. TG101348 спричиняє значне зниження алельного навантаження мутації JAK2V617F у неабиякої частки суб'єктів, що пройшли лікування. TG101348 має мінімальну дію відносно сироваткових рівнів протизапальних цитокінів; це узгоджується з відсутністю миттєвого небажаного феномена цитокінової віддачі при припиненні прийому лікарського засобу, який досліджується. Не бажаючи бути пов'язаними якою б то не було теорією, вважають, що активність TG101348, мабуть, є прямим наслідком його інгібіторної активності у відношенні JAK2-кінази, а не посереднього ефекту від неспецифічної анти-цитокінової активності. Більше того, попередні спостереження показують 20 зниження насиченості клітинами тканини кісткового мозку (BM) і ретикулярного фіброзу при тривалому лікуванні.

Приклад 3. Оцінювання дії TG101348 при Мієлофіброзі

Суб'єктам в цьому дослідженні вводять капсульну форму TG101348.

30 Дизайн клінічного дослідження: Дослідження включає Фазу 1, випробування із збільшенням дози (MF-TG101348-001). Це дослідження також описане в Прикладах 1 і 2. Досліджувані відповідні для участі в дослідженні пацієнти мають вік ≥ 18 років і входять до групи високого або проміжного ризику виникнення первинного мієлофіброзу (PMF), мієлофіброзу, розвиненого на фоні попередньої справжньої поліцитемії (post-PV MF) або есенціальної тромбоцитемії (post-ET MF) (Tefferi A et al., Leukemia 22:14-22, 2008). Додаткові критерії відбору і центри, які беруть 35 участь в дослідженні, перераховані в Таблиці 6. Всі пацієнти надають інформовану згоду в письмовому вигляді. Первинними кінцевими точками дослідження є визначення безпеки і переносимості, визначення обмежуючої дози токсичності («DLT»), максимальної переносимої дози («MTD») і фармакокінетичні («PK») властивості TG101348. Повторною кінцевою точкою дослідження є оцінка терапевтичної активності.

40

Таблиця 6

Докладна інформація по критеріях включення в дослідження MF-TG101348-001

Критерії включення	Критерії виключення
1. Діагноз MF (PMF, post-PV MF, або post-ET MF) відповідно до уточнених критеріїв ВОЗ*	1. Будь-яка хіміотерапія, терапія з використанням імуномодуючих засобів, імуносупресивна терапія, кортикостероїди >10 мг/день преднізону або еквіваленту, або лікування факторами росту в межах 14 днів (28 днів у випадку дарбепоетину) до початку лікування сполукою TG101348.
2. Високий ризик виникнення MF (визначають за прогностичною бальною системою (PSS) Mayo), або проміжний ризик виникнення MF за Mayo PSS**	2. Велике хірургічне втручання або променева терапія в межах 28 днів до початку проведення лікування сполукою TG101348.
3. Вік щонайменше 18 років.	3. Сумісне лікування засобами, відомими в інгібуванні або в індукванні ферменту CYP3A4, за виключенням тих випадків, коли схвалено спонсором клінічного дослідження.
4. Маса тіла ≥ 50 кг	4. Відома гіперчутливість до будь-яких інгредієнтів досліджуваного лікарського складу
5. Показник загального стану хворого за шкалою оцінки ECOG ≤ 2 .	5. Активна інфекція, яка потребує антибіотиків.
6. В межах 4 днів до початку проведення лікування сполукою TG101348: ANC (абсолютне число нейтрофілів) $\geq 1 \times 10^9$ /л Кількість тромбоцитів $\geq 50 \times 10^9$ /л Сироватковий креатинін $\leq 2,0$ мг/дл Загальний білірубін $\leq 2,0$ мг/дл AST () або ALT () ≤ 3 рази ULN () (крім випадків клінічної несумісності з гепатичним екстремедулярним гемопоєзом (EMH))	6. Неконтрольовані CHF (застійна серцева недостатність) (Ступінь 3 або 4 за класифікації Нью-Йоркської кардіологічної асоціації), ангіна, MI (інфаркт міокарду), CVA (інсульт), операція аортокоронарного шунтування/ шунтування периферичної артерії, TIA (транзиторна ішемічна атака), або емболія судин легень в межах 3 місяців до початку проведення лікування досліджуваним лікарським засобом.
7. Очікуваний життєвий ресурс ≥ 12 тижнів	7. Аритмія серця, потребуюча проведення лікування, блокада ніжки пучка Гіса за даними ЕКГ або з урахуванням тривалості інтервалу QRS >120 мс, або подовження інтервалу QTc (Fridericia) до >450 мс для суб'єктів чоловічої статі або >470 мс для суб'єктів жіночої статі.
8. Негативний результат у дослідженні сироватки крові на наявність вагітності у жінок з репродуктивним потенціалом.	8. Вагітні або лактуючі суб'єкти жіночої статі.
9. Відсутність активної злоякісної пухлини, крім MF, за виключенням базальноклітинної карциноми, що піддається адекватному лікуванню, і плоскоклітинної карциноми шкіри.	9. Жінки з репродуктивним потенціалом, крім стерилізованих хірургічним шляхом протягом щонайменше 3 місяців (тобто, підданих гістероектомії), крім тих, які знаходяться в періоді після менопаузи протягом щонайменше 12 місяців (FSH (фолікуло-стимулюючий гормон >30 Од./мл)), якщо вони не згодні використовувати ефективні, подвійні методи контрацепції (тобто пероральний, ін'єкційний, або бар'єрний метод разом з партнером чоловічої статі, який використовує кондом) під час клінічного дослідження дії досліджуваного лікарського засобу.

Критерії включення	Критерії виключення
10. Надання інформованої згоди на участь в клінічному дослідженні в письмовому вигляді.	10. Чоловіки, які є партнером жінки з репродуктивним потенціалом, якщо вони не згодні використовувати ефективні, подвійні методи контрацепції (тобто кондом, разом з партнером жіночої статі, що використовує пероральний, ін'єкційний, або бар'єрний метод) в період клінічного дослідження дії досліджуваного лікарського засобу.
11. Бажання дотримуватися планових візитів, планів лікування, лабораторних досліджень, і інших пов'язаних з дослідженням процедур.	11. Відоме захворювання, пов'язане з ВІЛ або зі СНІДом. 12. Клінічно активний гепатит В або С. 13. Будь-який тяжкий, гострий або хронічний медичний, неврологічний або психічний стан, або відхилення лабораторних показників від норми, які можуть збільшити ризик, пов'язаний з участю в дослідженні або з введенням досліджуваного лікарського засобу, можуть заважати процесу надання інформованої згоди і/або процесу дотримання вимог даного клінічного дослідження, або можуть заважати процесу інтерпретації результатів дослідження і, на думку дослідника, можуть зробити пацієнта непридатним для входження в це дослідження.

Скорочення: AIDS = синдром набутого імунodefіциту; ALT = аланін-амінотрансфераза; ANC = абсолютне число нейтрофілів; AST = аспартат-амінотрансфераза; CHF = застійна серцева недостатність; CVA = інсульт; ECG = електрокардіограма; ECOG = Східна об'єднана онкологічна група; EMH = екстрамедулярний гемопоєз; FSH = фолікуло-стимулюючий гормон; HIV = вірус імунodefіциту людини; MF = мієлофіброз; MI = інфаркт міокарду; NYHA = Нью-Йоркська кардіологічна асоціація; PSS = прогностична бальна система; TIA = транзиторна ішемічна атака; WBC = білі кров'яні тільця (вміст лейкоцитів крові).

*Tefferi and Vardiman. Leukemia. 2008 Jan;22(1):14-22

**Захворювання високого ризику виникнення вимагає два і захворювання проміжного ризику виникнення вимагає один з наступних прогностичних факторів: гемоглобін <10 г/дл, рівень WBC <4 або >30×10⁹/л, кількість тромбоцитів <100×10⁹/л, абсолютна кількість моноцитів ≥1×10⁹/л

Пацієнтів приписують однією з 8 дозових когорт, відмінних дозами, які знаходяться в діапазоні від 30 до 800 мг на день, з використанням когортного дизайну 3+3. TG101348 вводять перорально один раз на день, де план лікування передбачає безперервну щоденну терапію протягом 24 тижнів (6×28-денні цикли). Збільшення дози всередині суб'єкта дозволяється після завершення щонайменше 3 циклів лікування лікарським засобом в вихідній дозі. Як тільки визначена DLT (обмежуюча дозу токсичність), когорта в фазі підтвердження вибору дози починає лікування лікарським засобом в MTD (в максимальній переносимій дозі). Лікування більше за 6 циклів дозволяється в розширеному клінічному дослідженні (MF-TG101348-002; NCT00724334), якщо воно визнане благотворним для пацієнта і якщо добре переноситься.

Оцінювання токсичності і реакції у відповідь: Оцінювання безпеки проводяться щотижня під час 1 циклу, через тиждень під час 2 і 3 циклів, і після цього один раз на чотири тижні. Токсичність розподіляють по ступенях токсичності відповідно до загальної термінології критеріїв небажаних явищ Національного інституту раку США (NCI-CTCAE) (версія 3.0).

Міжнародна Робоча Група вимірює кожні 4 тижні реакції у відповідь при використанні Дослідження MNP (найбільш вірогідної кількості) і Критеріїв Лікування (IWG-MRT) (Tefferi A et al., Blood 108:1497-1503, 2006). Оцінювання гістології кісткового мозку проводять в вихідний момент і кожні 24 тижні терапії. Зміни алельного навантаження мутації JAK2V617F у фракції гранулоцитів периферичної крові вимірюють так само, як описано раніше (Kittur J. et al., Cancer 109:2279-2284, 2007); оцінювання призначають у вихідний момент і кожні 4 тижні під час перших 6 циклів, і в кожному 6-ому циклі терапії в розширеному клінічному дослідженні.

Фармакокінетичні характеристики: Криві концентрація-час для TG101348 в плазмі крові оцінюють за допомогою аналізу без урахування компартментів (з використанням програмного забезпечення WinNonlino, версія 5.2).

Оцінювання рівнів цитокінів: Зразки для вимірювання вмісту цитокінів збирають у вихідний момент дослідження і після цього кожні 4 тижні. Рівні цитокінів вимірюють з використанням мультиплексного аналізу із застосуванням «сендвічевого» методу ELISAs (Millipore, St. Charles, MO).

5 Результати

Включення пацієнтів в дослідження: Усього включено в дослідження 59 суб'єктів; 28 - у фазі збільшення дози і 31 - у фазі підтвердження вибору дози (Таблиця 7). Сорок чотири суб'єкти мають PMF (первинний мієлофіброз), 12 - post-PV MF (мієлофіброз, розвинений на фоні попередньої справжньої поліцитемії), і 3 post-ET MF (мієлофіброз, розвинений на фоні попередньої есенціальної тромбоцитемії); 86% мають позитивний результат відносно мутації JAK2V617F. Медіанна тривалість захворювання складає 3,4 року (діапазон 0,06-25,8). У фазі включення в дослідження, медіанний пальпований розмір селезінки дорівнює 18 см, де селезінка розташована нижче лівого ребрового краю (83% мають пальпований розмір селезінки >10 см), медіанний рівень гемоглобіну дорівнює 9,2 г/дл (діапазон 6,6-15,2) і 21 (36%) суб'єкт має залежність від трансфузії еритроцитів по критеріях IWG-MRT.

Таблиця 7

Демографічні і вихідні характеристики суб'єкта

Характеристика	Вихідна доза TG101348 (мг/день)								Когорта 3 MTD	Всі Дози
	30	60	120	240	360	520	680	800		
	n=4	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=34	n=6		
Вік – число років	63,5	64,0	63,0	68,0	66,0	57,0	63,5	69,0	65,1 (10,47) †	64,5 (9,70) †
Діапазон	55-76	56-66	53-71	55-79	61-71	50-66	43-83	50-85	43-85	43-85
Стать										
Чоловіча	2	3	1	2	2	2	18	4	22 (55,0%)	34 (57,6%)
Жіноча	2	0	2	1	1	1	16	2	18 (45,0%)	25 (42,4%)
Раса										
Білошкірий	3	2	3	3	3	2	29	6	35 (87,5%)	51 (86,4%)
Чорношкірий, афроамериканець	0	0	0	0	0	0	1	0	1 (2,5%)	1 (1,7%)
Азіат	1	1	0	0	0	0	3	0	3 (7,5%)	5 (8,5%)
Інші	0	0	0	0	0	1	1	0	1 (2,5%)	2 (3,4%)
Діагноз										
PMF (Первинний мієлофіброз)	3	2	1	3	2	2	27	4	31 (77,5%)	44 (74,6%)
Post-PV MF (мієлофіброз, розвинений на фоні попередньої справжньої поліцитемії)	1	1	2	0	1	1	6	0	6 (15,0%)	12 (20,3%)
Post-ET MF (мієлофіброз, розвинений на фоні есенціальної тромбоцитемії)	0	0	0	0	0	0	1	2	3 (7,5%)	3(5,1%)

Характеристика	Вихідна доза TG101348 (мг/день)								Когорта з MTD	Всі Дози
	30	60	120	240	360	520	680	800		
	n=4	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=34	n=6	n=40	n=59
Категорія ризику (Mayo PSS)										
Високий ризик	0	0	1	2	0	3	14	6	20 (50,0%)	26 (44,1%)
Невисокий ризик*	4	3	2	1	3	0	20	0	20 (50,0%)	33 (55,9%)
Позитивний результат відносно мутації JAK2 V617F	3	3	3	2	3	2	29	6	35 (87,5%)	51 (86,4%)
Наявність залежності від трансфузії	1	1	0	1	0	2	13	3	16 (40,0%)	21 (35,6%)
Розмір селезінки > 10 см	3	3	3	2	3	2	28	5	33 (82,5%)	49 (83,1%)

Скорочення: ET = есенціальна тромбоцитемія; JAK = Янус-кіназа; MF = мієлофіброз; PMF = первинний мієлофіброз; PV = справжня поліцитемія; PSS = прогностична бальна система.

*Еквівалентний симптоматичному/резистентному до лікування захворюванню проміжного ризику виникнення.

† Середнє (стандартне відхилення)

У фазі збільшення дози, вихідна доза TG101348 становить 30 мг/день, і подальші рівні дози становлять 60, 120, 240, 360, 520, 680 і 800 мг/день (Таблиця 7). При дозі 800 мг/день, 2 з 6 пацієнтів випробовують обмежуючу дозу токсичність; як наслідок, MTD (максимальна переносима доза) заявлена при 680 мг/день. У фазі підтвердження вибору дози, всі пацієнти починають лікування при MTD. «Когорта з MTD» (n=40; Таблиця 7) включає пацієнтів, які отримують 680 мг/день як свою вихідну дозу (когорта в фазі збільшення дози, n=3; когорта в фазі підтвердження вибору дози, n=31), і пацієнтів, чия доза лікарського засобу знижена від 800 мг/день (n=6) до 680 мг/день після оголошення MTD.

Медіанне значення (діапазон) впливу TG101348 для всіх когорт (n=59) і для когорт з MTD (n=40) становить 155 (2-172) і 147 (8-171) днів, відповідно. Дози TG101348 в кінці кожного циклу для дозової когорти проілюстровані на Фігурах 10 і 11. У когорті з MTD, для 28 суб'єктів (70%) потрібне зниження дози протягом перших 6 циклів; основними причинами є: цитопенія(і) (20%), шлунково-кишкові небажані явища (12,5%), підвищення рівня амілази/ліпази (10%), підвищення рівня ALT (аланін-амінотрансферази) (7,5%), розсуд дослідника (7,5%), або інші небажані явища (12,5%). Медіанним циклом у фазі зниження дози для когорти з MTD є 3 цикл (діапазон 1-7); медіанне значення (діапазон) дози в кінці 3 циклу становить 680 мг/день (360-680 мг/день); і 520 мг/день (360-680 мг/день) в кінці 6 циклу.

Сорок три (73%) суб'єкти, включаючи 28 (70%) з когорти з MTD, продовжують лікування в розширеному дослідженні; в фазі входження в розширене дослідження, 31 (72%) суб'єкт отримує <680 мг/день лікарських засобів (медіанне значення 520 мг/день; діапазон 120-680 мг/день). На момент закінчення збору даних, медіанне значення (діапазон) кумулятивного впливу TG101348 для 43 суб'єктів становить 380 днів (170-767). Число завершених циклів лікування знаходиться в діапазоні від 7-29; 39 суб'єктів (66%), включаючи 27 (68%) з когорти з MTD, завершують 12 циклів лікування. На момент закінчення збору даних, 28%, і 14% суб'єктів, які увійшли в розширене дослідження, завершили 18 і 24 цикли лікування, відповідно. Медіанне значення (діапазон) дози лікування під час розширеної фази становить 440 мг/день (120-680 мг/день).

Фармакокінетичні властивості: Максимальна (пікова) концентрація TG101348 в плазмі досягається через 1-4 години після введення дози. TG101348 показує більше ніж пропорційні дози, збільшення фармакокінетичних параметрів плазми (C_{max} і AUC_{0-t}) (Таблиця 8 і Фігура 12). Середні стаціонарні значення C_{max} і AUC_{0-t} збільшуються приблизно 54-кратно і 88-кратно, відповідно, в порівнянні з 27-кратним збільшенням дози. Період напіввиведення в термінальній фазі в стаціонарному стані залишається схожим для всіх доз (16-34 години), скерованим з лінійним виведенням лікарського засобу. Фігура 18 показує графік залежності середніх концентрацій TG101348 в плазмі відносно часу на лінійному графіку, отриманому після перорального введення доз один раз на день (цикл 1; День 28). Фігура показує значення IC₅₀, IC₉₀, і 3-кратні значення IC₉₀ (3×IC₉₀) для TG101348 відносно концентрації TG101348 в плазмі

залежно від часу. Доза 520 мг/день дозволяє отримати концентрацію TG101348 в плазмі, яка перевищує значення $3 \times IC_{90}$ протягом щонайменше 24 годин після введення дози. Доза 360 мг/день дозволяє отримати C_{max} , що перевищує значення $3 \times IC_{90}$, і концентрацію TG101348 в плазмі, яка перевищує IC_{90} протягом щонайменше 24 годин після введення дози.

5

Таблиця 8

Середні значення (\pm стандартне відхилення(SD)) фармакокінетичних параметрів плазми після введення багатократних щоденних доз TG101348 (Цикл 1, День 28) в дослідженні MF-TG101348-001

Параметр	Доза/День							
	30 мг (n=3)	60 мг (n=3)	120 мг (n=3)	240 мг (n=3)	360 мг (n=3)	520 мг (n=3)	680 мг (n=27)	800 мг (n=5)
C_{max} (нг/мл)	81,85 (95,630)	257,33 (121,138)	556,67 (135,500)	1796,67 (648,254)	1717,33 (1558,705)	3886,67 (3560,707)	3064,07 (1129,671)	4380,00 (1764,809)
T_{max}^* (година)	2,00 (0,5, 4,0)	1,00 (1,0, 4,0)	2,00 (0,5, 4,0)	2,00 (2,0, 2,1)	2,00 (2,0, 4,0)	4,00 (4,0, 4,0)	4,00 (0,0, 8,3)	2,25 (2,0, 4,0)
$AUC_{(0-t)}$ (година*нг/мл)	806,76 (806,973)	2426,53 (1048,264)	7645,69 (2810,740)	26193,40 (11767,460)	23879,05 (16898,162)	61749,22 (57240,295)	55111,68 (25702,038)	70840,97 (32668,886)
$T_{1/2}$ (година)	20,94 (7,039)	15,68 (3,464)	24,42 (8,434)	20,77 (6,238)	21,39 (7,090)	20,94 (5,006)	33,71 (33,674)	23,99 (9,674)
λ_z (1/година)	0,0354 (0,01016)	0,0456 (0,00918)	0,0305 (0,00932)	0,0352 (0,00903)	0,0353 (0,01309)	0,0343 (0,00723)	0,0301 (0,01421)	0,0331 (0,01321)

* T_{max} представляють як медіанне значення (min, max)

SD вказує стандартне відхилення;

C_{max} = максимальна концентрація в плазмі;

T_{max} = час, що відповідає максимальній концентрації;

$AUC_{(0-t)}$ = площа під кривою концентрація-час від часу нуля до останньої вимірюваної концентрації;

$T_{1/2}$ = термінальний період напіввиведення; і

λ_z = константа швидкості виведення.

Профіль безпеки: Обмежуюча дозу токсичність (DLT) у 2 з 6 пацієнтів, які отримали лікування в дозі 800 мг/день, являє собою асимптоматичну гіперамілаземію 3 або 4 ступеня (поряд з гіперліпаземією або без такої), яка є зворотною. Найпоширеніші негематологічні небажані явища щонайменше можливо пов'язані з TG101348, переважно включають нудоту 1 ступеня, діарею і блювання; ускладнення 3 ступеня підтверджуються в загальній когорті/когорті з MTD для 3%/5%, 10%/13%, і 3%/3% суб'єктів, відповідно, і відсутні ускладнення 4 ступеня (Таблиця 9). Ці небажані явища є дозо-залежними, де поява небажаного явища 3 ступеня спостерігається майже виключно при вихідній дозі TG101348 \geq 680 мг/день. Шлунково-кишкові симптоми в основному є самокупіюваними або контролюються симптоматичним лікуванням і/або за допомогою зниження дози. Інші небажані явища (Ступеня 3/4; загальна когорта/когорта з MTD) включає асимптоматичні збільшення рівнів сироваткової ліпази (10%/15%), AST (аспартат-амінотрансферази) (2%/3%), ALT (аланін-амінотрансферази) (7%/8%), креатиніну (0%/0%) і лужної фосфатази (0%/0%) (Таблиця 9).

10

15

20

Таблиця 9

Виявлені під час лікування негематологічні небажані явища, розглянуті щонайменше як можливо пов'язані з TG101348, і підтверджені для $\geq 10\%$ суб'єктів

Небажані явища	Когорта с MTD (n=40)		Всі суб'єкти (n=59)	
	Ступінь тяжкості 1-2	Ступінь тяжкості 3-4	Ступінь тяжкості 1-2	Ступінь тяжкості 3-4
Шлунково-кишкові розлади				
Нудота	31	2 (5,0%)	39	2 (3,4%)
Діарея	25	5	32	6 (10,2%)
Блювання	27	1 (2,5%)	32	2 (3,4%)
Біль в животі	4 (10,0%)	0	6 (10,2%)	0
Загальні розлади				
Анорексія	6 (15,0%)	0	8 (13,6%)	0
Периферичний набряк	4 (10,0%)	0	6 (10,2%)	0
Відхилення від норми значень показників, отриманих в лабораторних дослідженнях				
Гіперліпаземія	9 (22,5%)	6	10	6 (10,2%)
Підвищений рівень аланін-амінотрансферази	9 (22,5%)	3 (7,5%)	11	4 (6,8%)
Підвищений рівень аспартат-амінотрансферази	13	1 (2,5%)	15	1 (1,7%)
Підвищений рівень креатиніну в крові	11	0	14	0
Підвищений рівень лужної фосфатази в крові	9 (22,5%)	0	10	0
Гіпокальціємія	6 (15,0%)	1 (2,5%)	7 (11,9%)	1 (1,7%)
Захворювання шкіри і підшкірної тканини				
Лущення шкіри	8 (20,0%)	0	8 (13,6%)	0
Суха шкіра	6 (15%)	0	6 (10,2%)	0

- 5 Гематологічні небажані явища 3/4 ступеня, які розглядаються щодо TG101348, включають анемію (35% з 37 суб'єктів, які не є трансфузійно-залежними на вихідному рівні), тромбоцитопенію (24%) і/або нейтропенію (10%) (Таблиця 10). Велика частина виниклих під час лікування цитопеній відмічена в перших трьох циклах лікування. З 13 суб'єктів, які захворіли на анемію 3/4 ступеня (всі в когорті з MTD), 67% беруть участь в дослідженні з анемією 2 ступеня. Виникнення необхідності трансфузії значно нижче для суб'єктів, які починали лікування в дозі 240-520 мг/день (33%) в порівнянні з суб'єктами, які почали лікування в дозі 680 мг/день (72%).
- 10 З 14 суб'єктів з тромбоцитопенією 3/4 ступеня, 4 і 5 суб'єктів беруть участь в дослідженні з тромбоцитопенією 1 і 2 ступеня, відповідно.

Таблиця 10

Виниклі під час лікування гематологічні небажані явища, розглянуті щонайменше як можливо пов'язані з TG101348, і підтверджені для $\geq 10\%$ суб'єктів

Небажані явища	Когорта с MTD (n=40)		Всі суб'єкти (n=59)	
	Ступінь тяжкості 1-2	Ступінь тяжкості 3-4	Ступінь тяжкості 1-2	Ступінь тяжкості 3-4
Анемія*	2(8,3%)	13(54,2%)	3(8,1%)	13(35,1%)
Тромбоцитопенія	8(20,0%)	11(27,5%)	10(17,0%)	14(23,7%)
Нейтропенія	2(5,0%)	4(10,0%)	2(3,4%)	6(10,2%)

*Представлені ускладнення, підтверджені тільки для суб'єктів, які не були трансфузійно-залежними при вступанні в дослідження (когорта з MTD, n=24; Всі суб'єкти, n=37)

На момент закінчення збирання даних, ніякі специфічні з точки зору безпека дані не виявляються у разі безперервного введення дози TG101348 більше за 6 циклів терапії.

- 5 Серйозні небажані явища, які розглядаються щонайменше як можливо пов'язані з TG101348, виникають у 8 суб'єктів і включають асимптоматичну гіперліпаземію, тромбоцитопенію/нейтропенію, депресію, синдром лізису пухлини, інсульт (гостре порушення мозкового кровообігу), і зневоднення (Таблиця 11). Один суб'єкт припиняє лікування в зв'язку з тромбоцитопенією 4 ступеня; всі інші явища є зворотними, і суб'єкти можуть продовжувати/поновлювати лікування при нижчій дозі після регресії небажаного явища.

10

Таблиця 11

Серйозні небажані явища, оцінювані дослідниками як щонайменше
можливо пов'язані з Терапією (MF-TG101348-001 і MF-TG101348-002)

Суб'єкт №	Небажане явище	Вихідна Доза/ Доза в фазі наявності небажаного явища (мг/день)	Виникнення явища від моменту початку введення дози (дні)	Ступінь тяжкості СТCAE	Дія, спричинена досліджуванім лікарським засобом	Наслідок
105-013	Тромбоцитопенія	240/360	215	4	Немає	Одужання/ регресія
	Тромбоцитопенія	240/360	247	4	Прийом перерваний назавжди	Немає одужання/ немає регресії
	Гіперліпаземія	240/0	356	4	Немає	Одужання/ регресія
104-015	Депресія	360/520	256	3*	Прийом перерваний назавжди	Немає одужання/ немає регресії
106-024	Нудота	800/680	87	2	Прийом тимчасово зупинений	Одужання/ регресія
	Блювання	800/680	87	2	Прийом тимчасово зупинений	Одужання/ регресія
	Діарея	800/680	87	3	Прийом тимчасово зупинений	Одужання/ регресія
	Зневоднення	800/680	87	2	Прийом тимчасово зупинений	Одужання/ регресія
	Синдром лізису пухлини	800/440	366	3	Прийом тимчасово зупинений	Одужання/ регресія
	Зневоднення	800/400	474	3	Немає	Одужання/ регресія
106-033	Плевритичний біль в грудній клітці	680/680	8	2	Прийом тимчасово зупинений	Одужання/ регресія
106-045	Зневоднення	680/440	170	3	Прийом тимчасово зупинений	Одужання/ регресія

Суб'єкт №	Небажане явище	Вихідна Доза/ Доза в фазі наявності небажаного явища (мг/день)	Виникнення явища від моменту початку введення дози (дні)	Ступінь тяжкості СТCAE	Дія, спричинена досліджуваним лікарським засобом	Наслідок
101-047	Нейтропенія	680/680	52	2	Прийом тимчасово зупинений	Одужання/ регресія
105-056	Інсульт	680/680	22	4	Прийом тимчасово зупинений	Одужання/ регресія
	Біль в жовчному міхурі	680/520	95	3	Прийом тимчасово зупинений	Одужання/ регресія із залишковими явищами
105-059	Гіперліпаземія	680/680	8	3	Прийом тимчасово зупинений	Одужання/ регресія
	Гіперліпаземія	680/520	28	3	Прийом тимчасово зупинений	Одужання/ регресія
	Зупинка серцевої діяльності	680/360	42	5	Прийом перерваний назавжди	Смертельний наслідок

*Суб'єкт помер (суїцид) приблизно через 12 тижнів після переривання прийому досліджуваного лікарського засобу

Один суб'єкт мав тяжку легеневу гіпертензію і серцеву недостатність в ділянці правих відділів серця під час 4 циклу (при 240 мг/день); явище розглядалося дослідником як

5

П'ятнадцять (25%) суб'єктів припиняють лікування під час перших 6 циклів терапії (Таблиця 12). Причини припинення прийому лікарського засобу включають пов'язані з проведенням лікуванням небажані явища (n=6); прийняття дослідником рішення/інтеркурентну хворобу (n=3) або відгук інформаційної згоди (n=6). Вісім з 43 суб'єктів (19%) переривають лікування під час розширеного дослідження, в тому числі 3 суб'єкти через небажані явища, виникаючі після проведення терапії протягом в цілому 24-46 тижнів (Таблиця 12).

10

Таблиця 12

Суб'єкти, які переривають свою участь в дослідженні внаслідок смерті, токсичності, відкликання інформованої згоди або виникнення інтеркурентної хвороби
Причини Переривання Лікування MF-TG101348-001 (Таблиця 12A)

Суб'єкт	Вихідна Доза (мг/день)	Доза в фазі закінчення дослідження(мг/день)	Тривалість лікування (дні)	Причина
102-002	30	30	2	Розсуд дослідника – раніше недіагностований кардіологічний стан з довгим інтервалом QT _c
106-009	120	240	109	Пацієнт відкликав інформовану згоду
101-011	240	240	100	Пацієнт відкликав інформовану згоду
102-019	520	520	42	Небажане явище – нейтропенія (3 ступінь тяжкості; можливо пов'язане з проведенням лікування)
102-023	800	680	70	Розсуд дослідника – рецидивуюча макроглобулінемія Вальденстрема
104-027	800	680	77	Небажане явище – тромбоцитопенія (4 ступінь тяжкості; можливо пов'язане з проведенням лікування)
106-028	800	520	44	Небажане явище – тромбоцитопенія (4 ступінь тяжкості; можливо пов'язане з проведенням лікування)
104-029	680	680	44	Небажане явище – ендокардит (3 ступінь тяжкості; непов'язаний з проведенням лікування), емболічний інсульт (3 ступінь тяжкості; непов'язаний з проведенням лікування)
101-032	680	680	8	Розсуд дослідника – набутий інгібітор фактора VIII
101-040	680	520	24	Небажані явища – діарея (3 ступінь тяжкості; можливо пов'язана з проведенням лікування)
103-043	680	360	68	Пацієнт відкликав інформовану згоду
103-046	680	680	26	Пацієнт відкликав інформовану згоду
102-051	680	600	108	Пацієнт відкликав інформовану згоду
102-054	680	680	75	Пацієнт відкликав інформовану згоду
105-059	680	360	27	Небажане явище – зупинка серцевої діяльності (5 ступінь тяжкості; можливо пов'язана з проведенням лікування)

Причини Переривання Лікування MF-TG101348-002 (Таблиця 12В)

Суб'єкт	Вихідна Доза (мг/день)	Доза в фазі закінчення дослідження(мг/день)	Загальна тривалість лікування (дні)	Причина
101-005	60	360	196	Розсуд дослідника –відсутність відповідної реакції на лікування
106-010	120	520	185	Розсуд дослідника
105-013	240	360	321	Небажане явище – тромбоцитопенія (4 ступінь тяжкості; можливо пов'язана з проведенням лікування)
104-015	360	520	257	Небажане явище – депресія (3 ступінь тяжкості; можливо пов'язана з проведенням лікування)
106-016	360	680	527	Розсуд дослідника –відсутність відповідної реакції на лікування
104-017	520	200	309	Розсуд дослідника – прогресування захворювання
105-021	680	520	357	Пацієнт відкликав інформовану згоду
101-047	680	320	233	Небажане явище – підвищений рівень креатиніну (2 ступінь тяжкості; можливо пов'язаний з проведенням лікування)

Три суб'єкти мають прогресування захворювання (вказані дози в фазі початку і припинення дослідження): кожний з них має прогресуючу гепатоспленомегалію і асцит на фоні ендокардиту (2 цикл; 680 і 520 мг/день), гострий мієлофіброз (13 цикл; 520 і 200 мг/день) і лейкемічну трансформацію (2 цикл; 520 і 520 мг/день).

Реакції у відповідь показані нижче.

Спленомегалія: Початок реакції у відповідь селезінки виникає швидко, і, як правило, спостерігається в межах перших двох циклів. До 6 циклу, 36 суб'єктів (61%) показують мінімум 25%-не зменшення пальпованого розміру селезінки, в тому числі 65% в когорті з MTD (аналіз вибірки «мав намір лікуватися»). До цього моменту часу, $\geq 50\%$ -не зменшення пальпованого розміру селезінки, яке зберігається протягом щонайменше 8 тижнів, (тобто Клінічне Покращення («CI») згідно з критеріями IWG-MRT) спостерігається у 39% і 45% суб'єктів загальної когорти і в когорті з MTD, відповідно. Реакції у відповідь селезінки на цикл лікування для когорти з MTD показані на Фігурі 13. Троє з 4 суб'єктів (75%) з MF при наявності негативного результату відносно мутації JAK2V617F, які завершили 6 циклів лікування, досягають клінічного покращення (CI). Найнижча вихідна доза, при якій спостерігається CI, становить 240 мг/день. Медіанний час (діапазон) досягнення CI по всіх дозах становить 141 день (41-171), і 113 днів (41-170) для когорти з MTD. До 12 циклу, реакції у відповідь селезінки (CI) спостерігаються у 48% і 50% суб'єктів, для загальної когорти і для когорти з MTD, відповідно. Середнє значення (\pm стандартне відхилення (SD)) тривалості реакції у відповідь розміру селезінки згідно з критеріями IWG-MRT становить 315 (± 129) днів і 288 (± 76) днів для загальної когорти і когорти з MTD, відповідно.

Конституціональні симптоми: Тридцять п'ять суб'єктів в когорті з MTD підтверджують наявність і тяжкість почуття швидкого насичення, стомлюваності, нічних припливів, кашлю і свербіжу за 11-бальною шкалою (0 = відсутність симптомів - 10 = найгірші з можливих симптомів) на вихідному рівні і в кінці щонайменше одного циклу. Симптоми поділяють по таких групах, як «відсутність симптому» (оцінка в балах = 0), «слабко виражений симптом» (оцінка в балах = 1-3), «помірно виражений симптом» (оцінка в балах = 4-7), або «сильно виражений симптом» (оцінка в балах = 8-10).

Почуття швидкого насичення підтверджують 29 (85%) суб'єктів на вихідному рівні. Після 2 циклів лікування (n=27), 56% повідомляють про повну регресію цього симптому (Фігура 14А). Стомлюваність підтверджують на вихідному рівні 26 (76%) суб'єктів. Після 6 циклів (n=16), 63% повідомляють про покращення стану, і 25% повідомляють про повну регресію цього симптому

(Фігура 14В). Нічні припливи підтверджують на вихідному рівні 14 (40%) суб'єктів. Після 1 циклу 64% суб'єктів мають повну регресію цього симптому; після 6 циклів ця частка збільшується до 89% (n=9) (Фігура 14С). Кашель підтверджують на вихідному рівні 13 (37%) суб'єктів. Після 1 циклу (n=12) 75% підтверджують покращення стану, і 67% підтверджують повну регресію цього симптому. Свербіж підтверджують 8 (23%) суб'єктів на вихідному рівні. Після 1 циклу лікування, 75% мають покращення стану, де 50% повідомляють про повну регресію. Реакції у відповідь конституціональних симптомів є тривалими в більшості випадків.

Маса тіл: У кінці 6 і 12 циклів, медіанне значення маси тіл є стабільним відносно вихідного рівня для загальної когорти і для когорти з MTD (Таблиця 13).

Таблиця 13

Зміна маси під час досліджуваного лікування

Маса (кг)	Вихідний рівень		6 циклів		12 циклів	
	Загальна кількість (n=57)	Когорта з MTD (n=38)	Загальна кількість (n=43)	Когорта з MTD (n=28)	Загальна кількість (n=36)	Когорта з MTD (n=26)
Медіанне значення (діапазон)	75,6 (48,2-105,2)	77,7 (48,2-96,1)	76,9 (51,4-105,8)	77,7 (51,4-97,6)	76,1 (49,8-106,8)	76,5 (49,8-99,5)
Зміна відносно медіанного значення (діапазону) на вихідному рівні	немає даних	немає даних	0,4 (-11,7-8,9)	0,6 (-9,2-8,9)	0,7 (-10,7-13,7)	0,35 (-10,7-13,7)

kg означає кілограми;

n, число, і

MTD = максимальна переносима доза

Лейкоцитоз і Тромбоцитоз: Лейкоцитоз (рівень $WBC > 11 \times 10^9/\text{л}$) є на вихідному рівні в 33 суб'єктів (56%), 28 з яких завершують 6 циклів лікування; з них 18 знаходяться в когорті з MTD. Після 6 циклів 16 суб'єктів по всіх дозах (57%) і 13 суб'єктів у когорті з MTD (72%) досягають нормального рівня WBC (лейкоцити = білі кров'яні тільця) (Фігура 15); після 12 циклів 14 суб'єктів з 25 (56%) по всіх дозах і 10 суб'єктів з 17 (59%) у когорті з MTD мають нормальні рівні WBC.

Тромбоцитоз (кількість тромбоцитів $> 450 \times 10^9/\text{л}$) відзначають на вихідному рівні для 10 (17%) суб'єктів по всіх дозах, і для 7 суб'єктів (19%) у когорті з MTD (n=37), усі з яких завершили 6 циклів терапії. До цього моменту часу, 90% і 100% суб'єктів по всіх дозах і в когорті з MTD, відповідно, досягають нормального рівня тромбоцитів; після 12 циклів 7 з 8 суб'єктів (88%) по всіх дозах і всі 6 суб'єктів у когорті з MTD мають нормальну кількість тромбоцитів.

Алельне навантаження мутації JAK2V617F: П'ятдесят один суб'єкт (86%) мають позитивний результат відносно мутації JAK2V617F, з медіанним значенням (діапазоном) алельного навантаження 20% (3-100%); з них 23 (45%) мають «значне» алельне навантаження (визначене на вихідному рівні як $> 20\%$) з медіанним значенням (діапазоном) алельного навантаження 60% (23-100%). Для всіх суб'єктів з позитивним результатом у відношенні мутації, має місце значне зниження алельного навантаження мутації JAK2V617F після 6 циклів ($p=0,04$) і після 12 циклів лікування ($p=0,01$) (Фігури 16А и 16В). Після 6 і 12 циклів лікування, медіанне значення (діапазон) алельного навантаження складає 17% (0-100%) і 19% (0-100%), відповідно. Подібно до того, для 23 суб'єктів з алельним навантаженням мутації JAK2V617F на вихідному рівні $> 20\%$, має місце значне і навіть більш різко виражене зниження алельного навантаження мутації JAK2V617F після 6 циклів ($p=0,002$) і 12 циклів лікування ($p=0,002$) (Фігури 16С и 16D). Після 6 і 12 циклів лікування, медіанне значення (діапазон) алельного навантаження складає 31% (4-100%) і 32% (7-100%), відповідно. Після 6 циклів, 16 з 20 суб'єктів (80%) з алельним навантаженням на вихідному рівні $> 20\%$, що досягали цієї тимчасової точки, показують медіанне 61%-не (діапазон 6-96%) зниження, і 9 суб'єктів (45%) мають $\geq 50\%$ -не зниження алельного навантаження мутації JAK2V617F. На противагу тому, 4 суб'єкта (20%) демонструють підвищення (18%, 21%, 30% і 58%). Вісімнадцять суб'єктів (78%) групи з алельним навантаженням $> 20\%$ завершують 12 циклів лікування з медіанним 50%-ним (діапазон 29-82%) зниженням, і 7 (39%) суб'єктів мають $\geq 50\%$ -не зниження мутації JAK2V617F. Три (17%) суб'єкти

показують підвищення алельного навантаження (7%, 18% і 22%), і 2 інших з 100%-ним алельним навантаженням на вихідному рівні не демонструють ніякої зміни.

Обговорення: Значна частка пацієнтів, які одержали лікування в цьому дослідженні, відчують швидке, істотне, і тривале регулювання симптоматичної спленомегалії, лейкоцитозу, тромбоцитозу, і конституціональних симптомів. На додаток до того, також є підтвердження значного зниження тяжкості геномного захворювання, що вказує на потенціал у відношенні активності, яка змінює протікання захворювання. Відповідні реакції є у пацієнтів з MF, які давали негативний результат у відношенні мутації JAK2V617F. Невідомо, чи мають суб'єкти, які беруть участь у цьому дослідженні, інші мутації на шляху сигнальної трансдукції JAK-STAT (Янус-Кіназа – Сигнальний трансдуктор і активатор шляху транскрипції), такі як мутації MPL, LNK чи ще невідомих алелей (Pardanani AD et al., Blood 108:3472-3476, 2006; Oh ST et al., Blood First Edition Paper, prepublished online April 19, 2010; DOI 10.1182/blood-2010-02-270108 2010; Pardanani A et al., Leukemia In press: 2010).

Результати клінічного дослідження показують, що терапія із застосуванням TG101348 може бути припинена без попереднього зниження дози або поступового зниження дози. Суб'єкти, які припиняють лікування (з поновленням лікування на більш пізній стадії або без того), не випробують «цитокінову віддачу». Це вказує на те, що лікування може бути перерване без попереднього зниження дози.

Цитокінова віддача в контексті мієлофіброзу являє собою феномен, який виникає в пацієнтів, що одержують терапію, яка відрізняється від терапії за допомогою TG101348, і яким з якої-небудь причини переривають лікування. У деяких випадках, пацієнти, які припинили лікування, відчують тяжкі симптоми, які включають сильне збільшення розміру селезінки і повернення конституціональних симптомів. У деяких випадках, пацієнти, які припинили лікування, відчують загрозливі для життя гемодинамічні порушення (Wadleigh and Tefferi, Clinical Advances in Hematology & Oncology, 8:557-563, 2010).

Слід зазначити, що з числа інгібіторів, які мають невелику молекулу, шляхи JAK-STAT-кіназ при MF, TG101348, очевидно, є унікальними за своєю здатністю індукувати значне і стійке зниження навантаження мутантного алеля JAK2V617F. Не бажаючи бути зв'язаними якою б то не було теорією, думають, що, очевидно, ефект інгібування JAK2-кінази відносно тяжкості захворювання є основою підтвердження клінічної ефективності лікування мієлофіброзу за допомогою TG101348, на відміну від непрямого антицитокінового ефекту, який може відігравати головну роль у відповідних реакціях на дію антагоністів сімейства JAK-кіназ, які мають нецільову активність у відношенні JAK1-кінази, а також у відношенні JAK2-кінази. У підтримку цього, відсутні узгоджені між собою зміни рівнів протизапальних цитокінів (інтерлейкін («IL»)-6, IL-2, IL-8, і TNF- α) щодо вихідного рівня під час лікування з застосуванням сполуки TG101348 (Фігура 17). На противагу, і відповідно до цільової активності TG101348 відносно JAK2-кінази, після початку лікування можна побачити підвищення сироваткових рівнів EPO (еритропоєтину) і в меншій мірі TPO (тромбопоєтину) щодо вихідного рівня (дані не показані).

DLT (асимптоматичну гіперамілаземію, іноді в поєднанні з гіперліпаземією) для TG101348 спостерігають щодо інших інгібіторів, які мають невелику молекулу, які включають нілотиніб (Kantarjian H.M. et al., Blood 110:3540-3546, 2007). Шлунково-кишкові небажані явища в цьому дослідженні виявляються часто, але є причиною припинення лікування тільки в одного суб'єкта. Ці симптоми виникають уже після першої введеної дози, і показують чітку залежність від дози. Мієлосупресивні ефекти TG101348 також є дозозалежними.

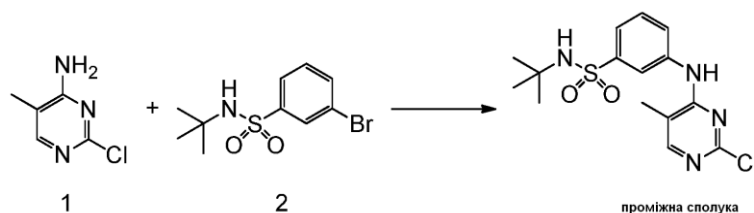
Хоча MTD (680 мг/день) сполуки TG101348 є найбільш ефективною дозою, вона також має зв'язок з найвищим числом нових випадків небажаних явищ. Отже, більш низька вихідна доза (наприклад, 400-500 мг/день) може забезпечити оптимальний баланс ризик/користь. Крім того, оскільки мієлофіброз є гетерогенним захворюванням, динамічний режим введення дози може максимально підвищити можливість для визначення індивідуальної для пацієнта оптимальної дози.

Ці спостереження дозволяють припустити, що на додаток до MF, TG101348 також може мати потенційну роль у лікуванні PV (справжньої поліцитемії) і ET (есенціальної тромбоцитемії).

Приклад 4. Синтез TG101348

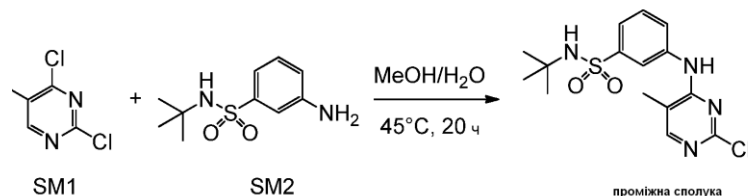
Приклад 4.1. N-трет-Бутил-3-(2-хлор-5-метил-піримідин-4-іламіно)бензолсульфонамід (Проміжна сполука)

Приклад 4.1(a)



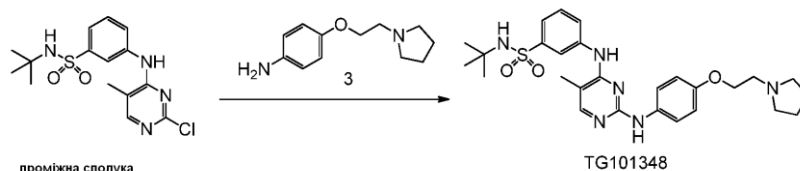
Суміш 2-хлор-5-метил-піримідин-4-іламіну (1) (0,4 м, 2,8 ммоль), 3-бром-N-трет-бутил-бензолсульфонаміду (2) (1,0 м, 3,4 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,17 м, 0,19 ммоль), Xantphos (0,2 м, 3,5 ммоль) і карбонату цезію (2,0 м, 6,1 ммоль) суспендують у діоксані (25 мол) і гріють при кип'ятінні з оборотним холодильником в атмосфері аргону протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і розбавляють дихлорметаном (DCM) (30 мол). Суміш фільтрують, і фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють у етилацетаті (EtOAc), і додають гексани доти, доки не випаде в осад тверда речовина. Після фільтрації зазначену в заголовку сполуку (1,2 м, 98%) одержують у вигляді твердої речовини ясно-коричневого кольору. Її використовують на наступній стадії без очищення. Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (MS (ES⁺)): m/z 355 (M+H)⁺.

Приклад 4.1(b)



Проміжну сполуку синтезують з 2,4-дихлор-5-метилпіримідину (SM1) і N-т-бутил-3-амінобензолсульфонаміду (SM2) на наступних стадіях: (1) Змішують MeOH (6,7 UOa) і SM1 (Combi Blocks) (UOa); (2) Додають SM2 (1,15 UOa, 0,82 екв.) і H₂O (8,5 UOa); (3) Нагрівають при 45°C 20 годин, під N₂, IPC CPL SM2<2%; (4) охолоджують до 20°C; (5) Піддають центрифугуванню, під N₂; (6) Промивають H₂PRO (2,1 UOa) + MeOH (1,7 UOa); (7) Змішують тверду речовину в H₂O (4,3 UOa) + MeOH (3,4 UOa); (8) Піддають центрифугуванню, під N₂; (9) Промивають H₂O (2,1 UOa) + MeOH (1,7 UOa); і (10) Сушать при 45°C, у вакуумі 15 годин. Одержують проміжну сполуку, маса 49,6 кг (UOb); Вихід 79%; Оптична чистота (OP): 99,6%.

Приклад 4.2. N-трет-Бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-ил)аміно]бензолсульфонамід



Приклад 4.2(a)

Суміш N-трет-Бутил-3-(2-хлор-5-метил-піримідин-4-іламіно)бензолсульфонаміду (Проміжна сполука) (0,10 м, 0,28 ммоль) і 4-(2-піролідин-1-ілетокси)-феніламіну (3) (0,10 м, 0,49 ммоль) в оцтовій кислоті (3 мол) герметизують у пробірці для проведення реакції в умовах мікрохвильового випромінювання й опромінюють мікрохвильовим випромінюванням при 150°C протягом 20 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури кришку видаляють і суміш концентрують. Залишок очищають за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (HPLC), і зібрані фракції поєднують і виливають у насичений розчин NaHCO₃ (30 мол). Об'єднані водяні шари екстрагують етилацетатом (2×30 мл), і об'єднані органічні шари промивають розсолон, сушать над безводним Na₂SO₄ і фільтрують. Фільтрат концентрують, і тверду речовину, яка виходить у результаті, розчиняють у мінімальній кількості EtOAc, і гексани додають доти, поки тверда речовина не випаде в осад. Після фільтрації, зазначену в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору (40 мг, 27%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,12 (с, 9H), 1,65-1,70 (м, 4H), 2,12 (с, 3H), 2,45-2,55 (м, 4H), 2,76 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,99 (т, J=6,0 Гц, 2H), 6,79 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,46-7,53 (м, 4H), 7,56 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 8,10-8,15 (м, 2H), 8,53 (с, 1H), 8,77 (с, 1H). Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням (MS (ES⁺)): m/z 525 (M+H)⁺.

Приклад 4.2(b)

Моногідрат дигідрохлориду N-трет-Бутил-3-[(5-метил-2-[(4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл)аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід одержують з 4-[2-(1-піролідиніл)етокси]анілін-дигідрохлориду (SM3) і Проміжної сполуки після стадій (A) і (B).

Стадія (A), одержання вільної основи SM3 (3) з SM3, включає стадії (1)–(9): (1) Солюбілізують NaOH (0,42 UOb) у H₂O (9 UOb); (2) охолоджують до <20°C, під N₂; (3) Додають TBME (6 UOb), потім SM3 (Malladi Drugs) (1,06 UOb); (4) Змішують >20 хвилин, потім припиняють змішування; (5) Дренують Водну фазу, потім екстрагують за допомогою TBME (3 UOb); (6) Поєднують органічну фазу; (7) Концентрують, у вакуумі, T<40°C, з одержанням Олії; (8) Солюбілізують у IPA (2,5 UOb); і (9) Обчислюють сухий екстракт 23%.

Стадія (B) включає стадії (1)–(6): (1) Змішують IPA (10,5 UOb) і Проміжну Сполуку (UOb); (2) Додають вільну основу SM3 (0,75 UOb, 1,33 екв./пром. спол.); (3) додають концентровану HCl (0,413 UOb); (4) Нагрівають при 70°C 20 годин, під N₂, IPC CPL Проміжна сполука <2%; (5) охолоджують до <20°C; (2) Піддають центрифугуванню, N₂; (3) Промивають IPA (3 UOb); (4) Сушать при 50°C, у вакуумі, 26 годин; (5) Розподіляють масу в подрібнювачі Fitzmill; і (6) Вміщують у поліетиленовий пакет (x2)/барабан з поліетиленовим вкладишем. Одержують моногідрат дигідрохлориду TG101348, маса 83,8 кг; Вихід 98%; Оптична чистота (OP): 99,5%.

Приклад 5. Капсульна форма TG101348 і Спосіб виготовлення TG101348

Лікарські продукти на основі TG101348 надають у вигляді капсул з 10-мг-, 40-мг- і 200-мг-дозуванням (вмістом діючої речовини в лікарській формі), де маси задані за кількістю активного (тобто, вільної основи) фрагмента TG101348. Кількісний склад для кожного дозування TG101348 у випадку капсульного лікарського продукту, показаний у Таблиці 14.

Таблиця 14

Перелік всіх компонентів і склад одиничної дози для 10-мг-, 40-мг-, і 200-мг-дозувань TG101348 у випадку капсульного лікарського продукту

Компонент і Стандарт якості (і ступінь чистоти, якщо використовується)	Функція	Склад одиничної дози		
		TG101348 10 мг капсула	TG101348 40 мг капсула	TG101348 200 мг капсула
TG101348 (лікарська речовина)*	Активний інгредієнт	11,73 мг	46,90 мг	234,80 мг
Силікатована мікрокристалічна целюлоза (Prosolv SMCC 90 HD ®)†	Наповнювач/ Розріджувач	121,92 мг	448,10 мг	356,70 мг
Стеарилфумарат натрію (Pruv®)	Мастильна речовина	1,35 мг	5,00 мг	6,00 мг
Загальна Маса вмісту Капсули	немає даних	135,00 мг	500,00 мг	597,50 мг
Тверда желатинова капсула	Контейнер	1 капсула (матово-білий колір, розмір 3, кожна капсула важить 48±3 мг)	1 капсула (матово-білий колір, розмір 00, кожна капсула важить 118±7 мг)	1 капсула (оранжево-червона матова, розмір 00, кожна капсула важить 118±7 мг)

*Корегують для отримання повної активності (повний вміст діючих речовин), основуючись на ступені чистоти використовуваного лота лікарської речовини TG101348.

†Корегують для приведення у відповідність мас всіх компонентів з тим, щоб надійно забезпечувати постійну загальну масу вмісту капсули.

USP = Фармакопея Сполучених Штатів;

NF = Національний формуляр Сполучених Штатів;

EP = Європейська Фармакопея;

JP = Японська Фармакопея;

NA = немає даних/не використовується.

Компоненти, які використовують в процесі виготовлення капсули з кожним дозуванням, на основі одної партії, показані в Таблиці 15.

Таблиця 15

Перелік всіх компонентів для виготовлення лікарських форм

Дозування (Заявлене на етикетці)	TG101348 Капсула 10 мг	TG101348 Капсула 40 мг	TG101348 Капсула 200 мг
Розмір порції	1620,000 г	6000,000 г	5975,000 г
Компонент і Стандарт якості (і ступінь чистоти, якщо використовується)	Кількість на Порцію (г)	Кількість на Порцію (г)	Кількість на порцію (г)
ІНТРАГРАНУЛЯРНІ КОМПОНЕНТИ			
TG101348*	140,780	562,800	2348,175
Силікатована мікрокристалічна целюлоза (Prosolv SMCC 90HD)†	214,160	856,800	3567,075
Стеарилфумарат натрію (Pruv)	3,560	14,400	59,750
ЕКСТРАГРАНУЛЯРНІ КОМПОНЕНТИ			
Силікатована мікрокристалічна целюлоза (Prosolv SMCC 90HD)	1248,860	4520,400	не включені
Стеарилфумарат натрію (Pruv)	12,640	45,600	не включені
ЗАГАЛЬНА КІЛЬКІСТЬ: ІНТРАГРАНУЛЯРНІ КОМПОНЕНТИ + ЕКСТРАГРАНУЛЯРНІ КОМПОНЕНТИ			
Загальна маса Порції	1620,000 г	6000,000 г	5975,000 г
КАПСУЛЬНІ ОБОЛОНКИ			
Тип капсульної оболонки	Твердий желатин	Твердий желатин	Твердий желатин
Розмір капсули	Розмір 3	Розмір 00	Розмір 00
Колір капсули	Білий, матовий	Білий, матовий	Оранжево-червоний, матовий
Розмір загальної порції (капсули)	12,000	12,000	10,000

*Корегують для отримання повної активності (повний вміст діючих речовин), засновуючись на ступені чистоти використовуваного лота лікарської речовини TG101348.

†Корегують для приведення у відповідність мас всіх компонентів з тим, щоб надійно забезпечувати постійну загальну масу порції.

Спосіб виготовлення капсул з TG101348 описують нижче:

- А. Сухе гранулювання інтрагранулярних компонентів (здійснюють для всього трьох дозувань лікарського продукту): 1. TG101348 і інтрагранулярний стеарилфумарат натрію змішують у V-подібному змішувачі протягом 5 хвилин. 2. Суміш пропускають через подрібнювач конічної форми, оснащений круглим сітчастим фільтром 18-меш і круглою лопатевою мішалкою. Суміш повторно завантажують у V-подібний змішувач. 3. Інтрагранулярну силікатовану мікрокристалічну целюлозу просівають через сітчастий фільтр 20-меш і додають в змішувач. Суміш змішують протягом 15 хвилин. 4. Суміш пропускають через роликовий прес. 5. Отримані за допомогою роликового преса смужки пропускають через конічний подрібнювач, оснащений круглим сітчастим фільтром 16-меш і круглою лопатевою мішалкою. 6. Подрібнений матеріал змішують в V-подібному змішувачі протягом 5 хвилин. 7. Зразки, які пройшли міжопераційну перевірку (IPC), витягують з V-подібного змішувача з допомогою пробовідбірника. Зразки піддають аналізу на їх дієвість.
- В. Додавання екстрагранулярних компонентів (здійснюють для капсул з дозуванням 10 мг і 40 мг): 1. У тому випадку, де дієвість гранул (отриманих на Стадії 7 Стадії А) має величину поза діапазоном номінальних доз 98-102% (мас./мас.), екстрагранулярну силікатовану мікрокристалічну целюлозу регулюють відповідно. 2. У V-подібний змішувач завантажують моногідрат дигідрохлориду TG101348/силікатовану мікрокристалічну целюлозу/гранулу стеарилфумарату натрію (отримані на стадії А). 3. Екстрагранулярну силікатовану мікрокристалічну целюлозу просівають через сітчастий фільтр 20-меш і додають у V-подібний змішувач. 4. У V-подібний змішувач додають екстрагранульований стеарилфумарат натрію. 5. Інтрагранулярні і екстрагранулярні компоненти змішують протягом 15 хвилин. 6. Зразки, які

пройшли міжопераційну перевірку, витягують з V-подібного змішувача за допомогою пробовідбірника і аналізують на їх дієвість.

С. Заповнення капсул (здійснюють для всіх трьох дозувань лікарського продукту): 1. Якщо дієвість (для капсул з дозуванням 200 мг, які отримуються на стадії 7 стадії А, або для капсул з дозуванням 10 мг і 40 мг, які отримуються на стадії 6 стадії В) має величину поза діапазоном номінальних доз 98-102% (мас./мас.), масу вмісту в капсулі корегують відповідно. 2. Отриманий матеріал інкапсулюють з використанням автоматичної машини для заповнення капсул. Отримані капсули розкладають по пляшечках і зберігають при 20-28°F (68-82°C) і при вологості навколишнього середовища.

Досліджують однорідність складу (дозування за вмістом) і розчинення. Валідацію методу HPLC (високоєфективна рідинна хроматографія) виконують за допомогою одного хіміка-аналітика, із застосуванням дизайну один процес - один хімік-аналітик, і він відповідає всім необхідним критеріям за специфічністю, чутливістю, відтворюваністю (прецизійністю), точністю, лінійністю, і стабільністю зразка. Специфічність оцінюють і підтверджують шляхом порівняння дозволу піків між TG101348 і всіма його спорідненими сполуками, проміжними сполуками, і деградантами (встановлюють в ході досліджень форсованої деградації). Межу кількісного визначення і межу виявлення встановлюють на рівні 0,10 мкг/мл і 0,03 мкг/мл TG101348, відповідно. Відтворюваність результатів (прецизійність) за однорідністю складу оцінюють за допомогою шести ін'єкційних препаратів з капсул з дозуванням 10 мг і 200 мг, приготованих в цільовій аналітичній концентрації. Результати RSD відповідають 3,7% і 5,8% для капсул з дозуванням 10 мг і 200 мг, відповідно. Відтворюваність результатів по розчиненню оцінюють по шести ін'єкційних препаратах в кожній часовій точці розчинення капсул з дозуванням 10 мг і 200 мг. Дані результатів по відносному стандартному відхиленню («RSD») для всього дозування і відповідних часових точок добре потрапляють в діапазон критеріїв прийнятності ($\pm 10\%$), який задається у валідаційному протоколі. Точність (визначають в результаті здобування речовини, яка аналізується, доданої у відомій кількості в розчин-плацебо, у випадку капсул з дозуванням 10 мг і 200 мг) оцінюють при 70%, 100% і 130% відносно цільової аналітичної стандартної концентрації. Значення по здобуванню для всіх вимірювань знаходяться в межах діапазону критеріїв прийнятності (93-105%), який задається у валідаційному протоколі. Лінійність показують в діапазоні від 50% до 120% відносно цільової аналітичної стандартної концентрації, і дають показник r^2 , дорівнює 1,00. Під час валідації методу також продемонстровані стабільність зразка і стійкість методу.

Приклад 6. Дослідження складу для TG101348

Проводять дослідження складу для моногідрату дигідрохлориду N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід.

Сумісність моногідрату дигідрохлориду N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід з капсульними оболонками.

Було невідомо, чи могла бути несумісна лужна/кислотна природа моногідрату дигідрохлориду N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід (моногідрат ди-HCl TG101348) з капсулами внаслідок згаданої можливої лужної/кислотної природи дигідрохлориду.

Тверді желатинові і гідроксипропілметил-целюлозні (HPMC) капсульні оболонки (розмір №00250) наповнюють 250 міліграмами моногідрату дигідрохлориду TG101348. Заповнені капсули піддаються прискореному випробуванню на стабільність (40°C/75%-на відносна вологість (RH) і 25°C/60%-на відносна вологість). Капсули упаковують в 30-мілілітрові (1 oz) пляшечки з поліетилену високої густини (HDPE) темно-бурштинового кольору. Короткий опис складів і протоколу прискореного випробування на стабільність щодо дослідження стабільності показаний в Таблиці 16.

Таблиця 16

Склади	(i)Розмір №00 Тверда желатинова (Біла Матова) Капсула, наповнена 250 мг ⁽¹⁾ (ii)Розмір №00 Тверда HPLC- (Біла Матова) Капсула, наповнена 250 мг ⁽¹⁾			
Номери Лотів	191-031A: Вміст желатинової капсули зберігали при 25°C/60% RH 191-031B: Вміст желатинової капсули зберігали при 40°C/75% RH 191-031C: Вміст HPLC- капсули зберігали при 25°C/60% RH 191-031D: Вміст HPLC- капсули зберігали при 40°C/75% RH			
Умови зберігання	Часові точки (тижні)			
	t=0	t=1 тиждень	t=2 тижні	t=3 тижні
40°C/75%-на RH	1 капсула	1 капсула	1 капсула	1 капсула
25°C/60%-на RH		1 капсула	1 капсула	1 капсула
Висновки				
Зберігання	Ємність на 30 мл (1 oz) широкогорла темного кольору, HDPE =ПЕВП, фірми Nalgene Зберігання капсул кожного складу при кожній умові в одній і тій самій банці			
Зовнішній вигляд/ Кількісний склад проби/ Домішки	1 капсула на пул			

⁽¹⁾Кількісний склад вільної основи 83,78%. 250 мг TG101348 еквівалентно 209,45 мг вільної основи.

Було виявлено, що моногідрат дигідрохлориду TG101348 сумісний з твердими желатиновими капсулами. Ніяких помітних змін в характеристиках (зовнішній вигляд, кількісний склад проби, домішки) не було відмічено у тимчасових точках дослідження (t=1, 2 і 3 тижні).

Сумісність суміші лікарських речовин з наповнювачами і мастильними речовинами

Складають матрицю приготування сумішей для дослідження сумісності моногідрату дигідрохлориду TG101348 з чотирма наповнювачами і двома мастильними речовинами (Таблиця 17). Суміші виготовляють в кількості 2,5 г кожну шляхом попереднього просіювання через сітчасті фільтри (500 мкм), змішування всіх компонентів за винятком мастильної речовини за допомогою змішувача Turbula T2B протягом 10 хвилин при швидкості обертання мішалки 22 оберти на хвилину (rpm), просіювання суміші через сітчастий фільтр (500 мкм), змішування протягом 10 хвилин, додавання мастильної речовини (маса регулюється) і змішування протягом 5 хвилин. Суміші виготовляють і після цього зберігають в банках з HDPE (ПЕВП) темного кольору місткістю 30 мл в основних (60°C/ вологість навколишнього середовища) і резервних (40°C/75% RH, 25°C/60% RH, і 5°C) умовах. Короткий виклад протоколу прискореного випробування на стабільність показаний в Таблиці 18. Ніяких помітних змін характеристик (зовнішній вигляд, кількісний склад проби, домішки) не було відмічено під час дослідження.

Таблиця 17

Інгредієнти	Склад (% мас./мас.)								Контрольний зразок
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Моногідрат дигідро-хлориду TG101348 ⁽¹⁾	50,46%	50,46%	50,46%	50,46%	50,46%	50,46%	50,46%	50,46%	100%
Лактоза (Fast-Flo)	48,54%	48,54%	-	-	-	-	-	-	-
Манніт (Parteck M200)	-	-	48,54%	48,54%	-	-	-	-	-
Мікрокристалічна целюлоза (MCC) (Avicel PH102)	-	-	-	-	49,04%	49,04%	-	-	-
MCC (ProSolv 90 HD)	-	-	-	-	-	-	49,04%	49,04%	-
Стеарат магнію	1,0%	-	1,0%	-	0,5%	-	0,5%	-	-
Стеарил-фумарат натрію (Pruv)	-	1,0%	-	1,0%	-	0,5%	-	0,5%	-

⁽¹⁾ З розрахунку на TG101348 з кількісним вмістом вільної основи 81,26% (що еквівалентно 41,00% (мас./мас.) вмісту вільної основи в складі).

Таблиця 18

Умови зберігання	Часові точки (тижні)				
	t=0	t=1 тиждень	t=2 тижні	t=4 тижні	t=12 тижнів
60°C/вологість навколишнього середовища	X	X	X	X	X
40°C/75%-на RH		O	O	O	O
25°C/60%-на RH		O	O	O	O
5°C		O	O	O	O
Висновки					
Зберігання	Ємність на 30 мл (1 oz) широкогорла темного кольору, HDPE=ПЕВП, фірми Nalgene Зберігання капсул кожного складу при кожній умові в одній і тій самій банці				
Випробування	Візуальне вивчення зовнішнього вигляду Кількісний аналіз Аналіз наявності домішок				

O = Необов'язкові умови зберігання

Розробка лікарської форми Порошок-в-Капсулі

5 Вибір ексципієнта

Випробування на сумісність з ексципієнтами, яке проводиться для сухих сумішей моногідрату дигідрохлориду TG101348 з чотирма наповнювачами (лактозою, манітом, мікрокристалічною целюлозою (MCC) Avicel PH102, і SMCC ProSolv 90 HD) і з двома мастильними речовинами (стеаратом магнію і стеарилфумаратом натрію (Pruv)) (Таблиця 17)

10 не виявив несумісності. ProSolv SMCC 90HD (тобто, силікатовану мікрокристалічну целюлозу) і лактозу Fast-Flo (тобто, висушений розпиленням моногідрат лактози) вибирають як наповнювач для додаткового випробування, основуючись на властивостях, відповідних для технологій прямого сухого змішення. Стеарат магнію (рослинного походження) і стеарилфумарат натрію (Pruv) вибирають як мастильні речовини для додаткового випробування. Все ексципієнти схвалені органами нормативно-правового регулювання для застосування в твердих пероральних лікарських формах (США, Євросоюз, Японія).

15

Придатність для розробки технології із застосуванням Сухого Порошку

- Справжня щільність частинок округлого/гранулярного зовнішнього вигляду, що містять моногідрат дигідрохлориду TG101348, силікатованої мікрокристалічної целюлози (ProSolv SMCC 90HD), і стеарилфумарату натрію (Pruv) вимірюють за допомогою гелієвого пікнометра (Micromeritics Ассірус 1340). Справжня щільність лікарської речовини і ексципієнтів (наповнювачів/розріджувачів) виявляються добре співпадаючими.

Капсульні склади

Складають «матрицю» капсульних складів прототипу для оцінювання стабільності, і дані зводять разом в Таблиці 19. Вибирають дві величини дозування, 10 і 125 мг.

Таблиця 19

	Склад Прототипу							
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8
Суха суміш								
Компонент	% мас./масу композиції							
Моногідрат дигідрохлориду TG101348 ⁽¹⁾	49,37	49,37	49,37	49,37	49,37	49,37	49,37	49,37
ProSolv SMCC 90 HD	50,13	50,13	50,13	50,13	-	-	-	-
Лактоза Fast-Flo	-	-	-	-	49,63	49,63	49,63	49,63
Стеарат магнію	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0	1,0	1,0	1,0
Всього	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Вміст капсули								
Тип капсули	Желатин Розмір №00	Желатин Розмір №00	HPLC Розмір №00	HPLC Розмір №00	Желатин Розмір №00	Желатин Розмір №00	HPLC Розмір №00	HPLC Розмір №00
Колір капсули	Білий Матовий	Білий Матовий	Білий Матовий	Білий Матовий	Білий Матовий	Білий Матовий	Білий Матовий	Білий Матовий
Вміст капсули	Склад-суміш 24,39 мг	Склад-суміш 304,86 мг	Склад-суміш 24,39 мг	Склад-суміш 304,86 мг	Склад-суміш 24,39 мг	Склад-суміш 304,86 мг	Склад-суміш 24,39 мг	Склад-суміш 304,86 мг
Доза								
Доза (мг, а саме вільної основи)	10 мг	125 мг	10 мг	125 мг	10 мг	125 мг	10 мг	125 мг

⁽¹⁾В розрахунку на кількісний вміст вільної основи, яка складає 83,05% (що еквівалентно 41,00% (мас./мас.) вмісту вільної основи в складі)

Протокол Прискореного Випробування на Стабільність

- Таблиця 20 стисло викладає протокол прискореного випробування на стабільність, який застосовується для капсульних прототипів. Ніяких помітних змін характеристик (зовнішній вигляд, кількісний склад проби, домішки, розчинення in vitro) не було відмічено у часових точках дослідження (t=1, 2, 4, і 8 тижнів при 40°C/75% RH і при 25°C/60% RH). Основуючись на цих результатах, Прототипи P2 і P6 вибирають для додаткового оцінювання.

Таблиця 20

Умови зберігання	Часові точки (тижні)				
	t = 0	2 тижні	4 тижні	8 тижнів	Непередбачувана зміна тривалості
40°C/75% RH	16 капсул	5 капсул	5 капсул	5 капсул	7 капсул
25°C/60% RH		5 капсул	5 капсул	5 капсул	7 капсул
Висновки					
Зберігання	Зберігати кожний пул роздільно в індивідуальних банках ємністю 30 мл (1 oz) темного кольору, з широким горлом, з HDPE (ПЕВП) фірми Nalgene				
Зовнішній вигляд/ Кількісний склад / Домішки	2 капсули на пул (відібрану пробу)				
Розчинення in vitro	3 капсули на пул				
Примітки	16 капсул для t=0 для включення забезпечення для розробки методології розчинення in vitro				

Розсуд Характеристик Розчинення in vitro

У випробуванні розчинення in vitro, склади прототипів, введені в желатинові капсульні оболонки (P1, P2, P5, P6) демонструють >85%-не вивільнення лікарського засобу в межах 15 хвилин. Склади прототипів, введених в гідроксипропілметил-целюлозні (HPMC) капсульні оболонки (наприклад, P3, P4, P7, P8) звичайно показують <60%-не вивільнення лікарського засобу після закінчення 60 хвилин. Прототипи в HPMC-капсулах, отже, не проходять з капсул в ході випробування після t=0.

Розробка Капсул, які містять речовину, сприяючи всмоктуванню

TG101348 має проміжну проникність між «низькою» і «високою» проникністю, на основі даних по проникності в клітинах CaCo-2. У доповнення до того, біодоступність в декількох зразках звичайно становить 20-25%. Отже, не відомо, чи буде необхідною «сприяюча всмоктуванню речовина» в складі для досягнення адекватної біодоступності.

Вибір Експіцієнта

На основі сумісності з експіцієнтами, описаній вище, силікатовану мікрокристалічну целюлозу (ProSolv SMCC 90 HD) використовують як основний наповнювач/експіцієнт-носіє для складу, який повинен мати властивість полегшення всмоктування. Чотири кандидати на роль експіцієнта, які мають властивість полегшення всмоктування, вибирають для додаткового випробування (Таблиця 21).

Таблиця 21

Експіцієнт, сприяючий всмоктуванню	Фірма-виробник Експіцієнта	Механізм полегшення всмоктування
Вітамін Е D-α-токоферил поліетилен-гліколь-сукцинат (Вітамін Е TPGS)	Eastman Chemical Company	Ліпідний експіцієнт (поверхнево-активна речовина), інгібітор Р-глікопротеїну (PGP)
Gelucire 44/14 (ПЕГ-32 гліцерил-лаурат)	Компанія Gattefosse S.A.	Ліпідний експіцієнт (амфіфільний)
Pluronic F127	BASF Chemical Company	Полімерна амфіфільна поверхнево-активна речовина/міцелярна солюбілізація/інгібітор Р-глікопротеїну (PGP)
Гліцерил-моностеарат 40-55	Компанія Gattefosse S.A.	Ліпідний експіцієнт (емульгатор) Інгібітор Р-глікопротеїну (PGP)

Склади і Способи виготовлення Складів

Таблиця 22 зводить разом перевірені склади, які мають властивість сприяти всмоктуванню. Для виготовлення складу вибирають гранулювання в розплаві для порівняння зі способом виготовлення прямим змішуванням.

Таблиця 22

	Склади, які мають властивість сприяти всмоктуванню			
	A	B	C	D
Гранули				
Компонент	% мас./ масу композиції			
Моногідрат дигідрохлориду TG101348 ⁽¹⁾	50,17%	50,17%	50,17%	50,17%
Вітамін E TPGS	25,00%			
Gelucire 44/14		25,00%		
Pluronic F127			3,33%	
Гліцерил-моностеарат				3,33%
Силікатована мікрокристалічна целюлоза ProSolv SMCC 90 HD	24,33%	24,33%	46,00%	46,00%
Стеарат магнію	0,50%	0,50%	0,50%	0,50%
Вміст Капсули				
Тип капсули	Желатинова, Розмір №00	Желатинова, Розмір №00	Желатинова, Розмір №00	Желатинова, Розмір №00
Колір капсули	Білий матовий	Білий матовий	Білий матовий	Білий матовий
Вміст капсули	300 мг гранул	300 мг гранул	300 мг гранул	300 мг гранул
Доза				
Доза (мг, а саме вільної основи)	125 мг	125 мг	125 мг	125 мг

⁽¹⁾ В розрахунку на TG101348 з кількісним вмістом вільної основи 83,05% (що еквівалентно 41,67% (мас./мас.) вмісту вільної основи в складі)

Перехресне Дослідження фармакокінетичних властивостей (РК), проведене на собаці породи Бігль

- 5 Перехресне дослідження фармакокінетичних властивостей (РК) на собаці породи Бігль проводять з випробуванням п'яти складів: перорального розчину, який описаний нижче, двох капсульних складів без речовини, що сприяє всмоктуванню, і двох капсульних складів з речовиною, що сприяє всмоктуванню.

П'яти собакам породи Бігль вводять кожний склад з дозою TG101348 125 мг, або приблизно 11 мг/кг з розрахунку на середню масу тіла, з періодом вимивання в один тиждень між дозами.

- 10 Введені склади зведені разом в Таблиці 23.

Таблиця 23

Фаза	Доза	Склад	Дозування (вміст діючої речовини в лікарській формі)	Кількість дози	Складана матриця
1	Пероральний розчин	Водний, 0,5% МС, 6,25 мг/мл	125 мг	20 мл	Плазма
2	Прототип Капсула Р2	Вміст капсули, який включає в себе суху суміш: 49,37% TG101348 (Лот К-18); 50,13% Prosolv SMCC 90HD; 0,5% стеарату магнію	125 мг	Одна капсула	Плазма
3	Прототип Капсула Р6	Вміст капсули, який включає в себе суху суміш: 49,37% TG101348 (Лот К-18); 49,63% лактози Fast-Flo; 1,0% стеарату магнію	125 мг	Одна капсула	Плазма

Фаза	Доза	Склад	Дозування (вміст діючої речовини в лікарській формі)	Кількість дози	Складана матриця
4	Прототип Капсула А	Вміст капсули, який включає в себе гранули, які складаються з: 50,17% TG101348 (Лот К-18); 3,33% гліцерил-моностеарату, 46,00% Prosolv SMCC 90HD; 0,5% стеарату магнію	125 мг	Одна капсула	Плазма
5	Прототип Капсула D	Вміст капсули, який включає в себе гранули, які складаються з: 50,17% TG101348 (Лот К-18); 25,00% Вітаміну Е TPGS, 24,33% Prosolv SMCC 90HD; 0,5% стеарату магнію	125 мг	Одна капсула	Плазма

Всі чотири капсульні склади мають характеристики миттєвого вивільнення нарівні з демонстрацією біоеквівалентності дозі еталонного розчину. Таким чином, незважаючи на проміжну (між високою і низькою) проникність в клітинах CaCo-2 людини і 20-25 %-ну біодоступність у різних видів тварин, капсульні склади без складу речовин, сприяючих всмоктуванню, демонструють характеристики миттєвого вивільнення.

Розробка технології

Морфологія частинок лікарської речовини

Різну морфологію частинок, від округлених, гранулярних частинок (середній розмір частинок ≈ 25 мкм), до частинок у формі невеликих голок (середній розмір частинок $\approx 7-10$ мкм) виявлений серед різних лотів лікарської речовини. Голчата форма, як виявлено, має високий статичний заряд, що може негативно впливати на виготовлення лікарського продукту і також негативно впливати на однорідність складу лікарського продукту.

Технологія сухого гранулювання

Первинний склад, розроблений з лікарською речовиною, який має округлі, гранулярні частинки із середнім розміром частинок 25 мкм, має співвідношення 50:50 за масою лікарської речовини TG101348 і наповнювача, з 0,5 % (мас./мас.) мастильної речовини. Перед вальцюванням виготовляють суміш лікарської речовини, наповнювача, і мастильної речовини. Як описано в цьому документі, лікарську речовину пропускають через установку для спільного подрібнення для деагломерації перед змішуванням з ексципієнтами складу. Лікарська речовина, яка має частинки в формі невеликих голок, демонструє високу агломерованість при зберіганні. Після деагломерування лікарської речовини, яка має частинки в формі невеликих голок, значна повторна агломерація або 'грудкування' може відбуватися майже вмиль. Таку повторну агломерацію значно знижують за допомогою змішування лікарського засобу із мастильною речовиною перед подрібненням.

Первинний склад з моногідратом дигідрохлориду TG101348 має співвідношення за масою лікарської речовини TG101348 і наповнювача 50:50, з 0,5 % (мас./мас.) мастильної речовини. Цей склад показує погану сипучість і значне прилипання до металевих вальців всередині роликового преса.

Кількість мастильної речовини стеарату магнію може бути збільшена в складі, однак підвищення концентрації в складі може вплинути негативний чином на кінетику вивільнення лікарського засобу. Мастильна речовина лаурилфумарат натрію, як також показано, сумісна з моногідратом дигідрохлориду TG101348 і менш гігроскопічна, ніж стеарат магнію, і його додають (в масовому співвідношенні 2,0 % мас./мас.) замість стеарату магнію, що мінімізує прилипання складу до металевих вальців роликового преса. Однак, сипучість порошку залишається поганою.

Співвідношення лікарської речовини TG101348 до наповнювача знижують з приблизно 50:50 до приблизно 40:60. Вміст мастильної речовини (Pruv) також знижують до 1 % мас./мас., що забезпечує прийнятну сипучість і мінімальне прилипання всередині роликового преса.

Розробка багатодозових складів

При випробуваннях заповнення капсул вручну, методом енергійного набивання, желатинових капсульних оболонок розміром №00, виявлено, що приблизно 600 мг гранул, очевидно, складають максимально досяжну масу вмісту капсул. При введенні до складу 40 % (мас./мас.) лікарської речовини, і при використанні порції моногідрату дигідрохлориду TG101348, яка має вміст вільної основи 83,78 %, виявилось, що верхній рівень дозування 200 мг для капсули є практично досяжним.

Описана в цьому документі технологія сухої грануляції, розроблена для отримання частинок, які містять інтрагранулярні моногідрат дигідрохлориду TG101348 і лаурилфумарат натрію, дозволяє отримати ряд дозування капсул із застосуванням технологій сухого змішування.

Середній розмір гранул становить приблизно 300 мкм, і середній розмір частинок силікатованої мікрокристалічної целюлози становить приблизно 100 мкм. Отже, склади для капсул з дозуванням 40 мг і 10 мг отримують внаслідок розбавлення гранул екстрагранулярною мікрокристалічною целюлозою. Загалом, розміри частинок з урахуванням Розміру гранул і частинок екстрагранулярної силікатованої мікрокристалічної целюлози є досить схожими, що дозволяє забезпечити гомогенне змішування.

Капсули з дозуванням 40 мг отримують з використанням об'єму склад-включаючого вмісту, порівнянного з 200 мг складу, в аналогічній капсульній оболонці (тверда желатинова капсула розміром №00). Для отримання капсул з дозуванням 10 мг, використовують звичайну суміш із складом для отримання дозування капсули 40 мг, для заповнення капсули меншого розміру.

Склад у формі розчину для перорального введення

Розробляють склад у формі розчину для перорального введення, який містить лікарську речовину, 0,5 % метилцелюлози (MC) і 0,05 % Твін 80. Дослідження рН-стабільності проводять при 60°C на складах, які пройшли через фільтр з полієфірсульфону (PES) з розміром комірок 0,22 мкм. Ніяких помітних змін характеристик (зовнішній вигляд, кількісний склад, домішки) не було відмічено під час дослідження (14 днів). Розробляють другий склад у формі розчину для перорального введення, який містить лікарську речовину і 0,5 % MC. Другий склад у формі розчину для перорального введення використовують в дослідженні фармакокінетичних властивостей на собаці.

Хоча вищенаведені приклади описані досить детально шляхом ілюстрації прикладів з метою прояснення розуміння, описи і приклади не треба тлумачити як обмежуючі об'єм винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Капсула, прийнятна для перорального введення, яка містить суміш, що включає (i) сполуку, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрат, (ii) мікрокристалічну целюлозу, і (iii) стеарилфумарат натрію, де суміш міститься в капсулі.

2. Капсула за п. 1, де капсула містить приблизно від 10 мг до приблизно 500 мг сполуки, де вказана маса є масою фрагмента сполуки, що відповідає вільній основі.

3. Капсула за п. 2, де капсула містить приблизно 10 мг, приблизно 40 мг, приблизно 100 мг або приблизно 200 мг сполуки.

4. Капсула за п. 3, де капсула містить приблизно 100 мг сполуки.

5. Капсула за будь-яким з пп. 1-4, де масове співвідношення сполуки і мікрокристалічної целюлози в суміші знаходиться в діапазоні від приблизно 1:1,5 до приблизно 1:15, де маса сполуки в масовому співвідношенні дана з розрахунку на масу фрагмента сполуки, що відповідає вільній основі.

6. Капсула за будь-яким з пп. 1-5, де масове співвідношення сполуки і стеарилфумарату натрію в суміші знаходиться в діапазоні від приблизно 5:1 до приблизно 50:1, де маса сполуки в масовому співвідношенні дана з розрахунку на масу фрагмента сполуки, що відповідає вільній основі.

7. Капсула за будь-яким з пп. 1-6, де мікрокристалічна целюлоза являє собою силікатовану мікрокристалічну целюлозу.

8. Капсула за будь-яким з пп. 1-7, де сполука являє собою моногідрат дигідрохлориду N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід.

9. Капсула за п. 8, де капсула містить суміш, яка включає приблизно 12 мг моногідрату дигідрохлориду N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]аміно]піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід, приблизно 122 мг силікатованої мікрокристалічної целюлози і приблизно 1 мг стеарилфумарату натрію.

10. Капсула за п. 8, де капсула містить суміш, яка включає приблизно 47 мг моногідрату дигідрохлориду N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідін-1-ілетокси)феніл]аміно}піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід, приблизно 448 мг силікатованої мікрокристалічної целюлози і приблизно 5 мг стеарилфумарату натрію.

5 11. Капсула за п. 8, де капсула містить суміш, яка включає приблизно 117 мг моногідрату дигідрохлориду N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідін-1-ілетокси)феніл]аміно}піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід.

12. Капсула за п. 8, де капсула містить суміш, яка включає приблизно 235 мг моногідрату дигідрохлориду N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідін-1-ілетокси)феніл]аміно}піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід, приблизно 357 мг силікатованої мікрокристалічної целюлози і приблизно 6 мг стеарилфумарату натрію.

13. Капсула за будь-яким з пп. 1-8, де стеарилфумарат натрію становить приблизно 1 мас. % від маси вмісту капсули.

14. Капсула за п. 7 або 8, де масове співвідношення сполуки і силікатованої мікрокристалічної целюлози становить приблизно 1:1,5.

15 15. Капсула за п. 7 або 8, де масове співвідношення сполуки і силікатованої мікрокристалічної целюлози становить приблизно 1:9.

16. Капсула за будь-яким з пп. 1-15, де капсула являє собою тверду желатинову капсулу.

17. Спосіб лікування мієлофіброзу у суб'єкта, який включає оральне введення капсули, яка містить суміш (i) N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідін-1-ілетокси)феніл]аміно}піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятної солі, або його гідрату, (ii) мікрокристалічної целюлози, і (iii) стеарилфумарату натрію, де суміш міститься в капсулі.

18. Спосіб за п. 17, де суб'єкт має первинний мієлофіброз.

19. Спосіб за п. 17, де суб'єкт має мієлофіброз, розвинений на фоні попередньої справжньої поліцитемії (post-PV MF).

20. Спосіб за п. 17, де суб'єкт має мієлофіброз, розвинений на фоні попередньої есенціальної тромбоцитемії (post-ET MF).

21. Спосіб за будь-яким з пп. 17-20, де сполуку вводять щодня.

22. Спосіб за будь-яким з пп. 17-21, де масове співвідношення сполуки і мікрокристалічної целюлози в суміші знаходиться в діапазоні від приблизно 1:1,5 до приблизно 1:15, і де маса сполуки дана з розрахунку на масу фрагмента сполуки, що відповідає вільній основі.

23. Спосіб за будь-яким з пп. 17-22, де масове співвідношення сполуки і стеарилфумарату натрію в суміші знаходиться в діапазоні від приблизно 5:1 до приблизно 50:1, і де маса сполуки дана з розрахунку на масу фрагмента сполуки, що відповідає вільній основі.

24. Спосіб за будь-яким з пп. 17-23, де суб'єкт являє собою людину.

25 25. Спосіб за будь-яким з пп. 17-23, де сполука являє собою моногідрат дигідрохлориду N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідін-1-ілетокси)феніл]аміно}піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід.

26. Спосіб отримання капсульного лікарського продукту, який включає а) змішування стеарилфумарату натрію із сполукою, яка являє собою N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідін-1-ілетокси)феніл]аміно}піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або його гідрат, для отримання гранул; і б) змішування гранул, отриманих на стадії а), з силікатованою мікрокристалічною целюлозою.

27. Спосіб за п. 26, де стеарилфумарат натрію становить приблизно 1 мас. % від маси вмісту капсули.

28. Спосіб за п. 26 або 27, де масове співвідношення сполуки і силікатованої мікрокристалічної целюлози становить приблизно 1:1,5.

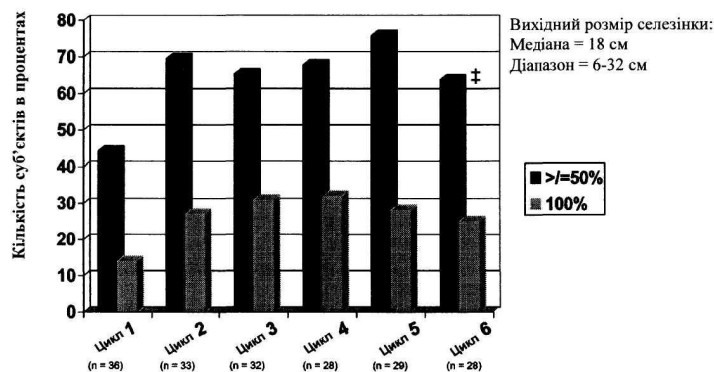
29. Спосіб за п. 26 або 27, де масове співвідношення сполуки і силікатованої мікрокристалічної целюлози становить приблизно 1:9.

30. Спосіб за будь-яким з пп. 26-29, де капсула являє собою тверду желатинову капсулу.

31. Виріб, який містить (а) капсулу, придатну для перорального введення, яка містить суміш (i) N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-[[4-(2-піролідін-1-ілетокси)феніл]аміно}піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід або його фармацевтично прийнятної солі, або його гідрату, (ii) мікрокристалічної целюлози, і (iii) стеарилфумарату натрію, де суміш міститься в капсулі, і (b) листок-вкладиш в упаковці або етикетку, де вказано, що суміш корисна для лікування мієлофіброзу у суб'єкта.

32. Виріб за п. 31, де листок-вкладиш в упаковці або етикетка на упаковці знаходиться в такому місці, яке є видимим для потенційних покупців.

Зниження пальпованого розміру селезінки за цикл лікування 680 мг/день* TG101348 дозою (N=37)



*Вихідна доза. Дози (мг/день) Цикл 1. 520-800; Цикли 2-6, 360-680 мг/день. J22-47%-не збільшення у 3 суб'єктів, які приймали лікарський засіб протягом -2-3 тижнів безпосередньо перед вимірюванням

Фіг. 1

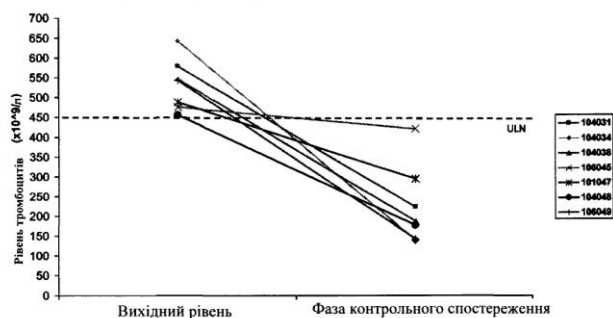
Дія TG101348 на лейкоцитоз (Вихідний рівень лейкоцитів в крові > 11 x 10⁹/л)



Дози в фазі контрольного спостереження пацієнта знаходяться в діапазоні від 360 до 680 мг/день. Останній візит контрольного спостереження потрапляє в діапазон від 8 до 24 тижнів (медіанне значення 24 тижні). «ULN» означає верхню межу норми.

Фіг. 2

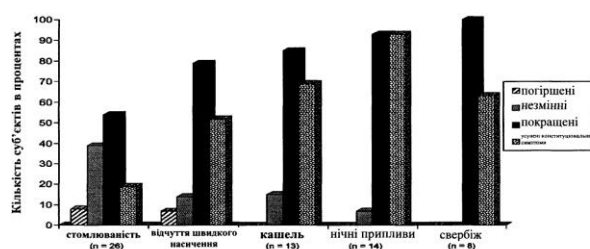
Дія TG101348 на тромбоцитоз (Вихідний рівень тромбоцитів в крові > 450 x 10⁹/л)



Дози в фазі контрольного спостереження знаходяться в діапазоні від 360 до 680 мг/день. Останній візит контрольного спостереження потрапляє в діапазон від 12 до 24 тижнів (медіанне значення 24 тижні). «ULN» означає верхню межу норми

Фіг. 3

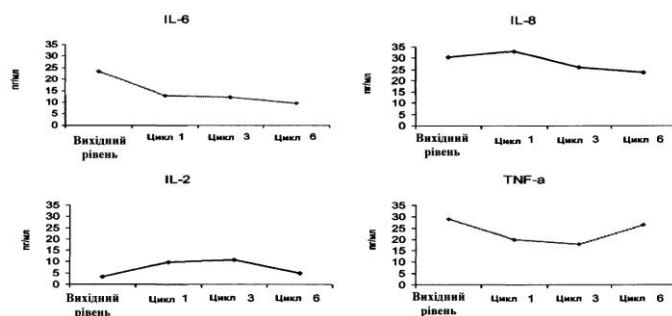
Дія TG101348 на Конституціональні симптоми: в вихідній фазі лікування - в останній візит



Останній візит потрапив в діапазон від 4 до 24 тижнів (остатнє значення 20 тижнів). Дані відображають зміни відносно симптомів, присутніх на вихідному рівні. 18 суб'єктів повідомляють про вперше виявлені симптоми (≥ 1) під час дослідження; з них симптоми у 12 суб'єктів були усунені до моменту останнього візиту контрольного спостереження. Важкість оцінювалася суб'єктами за шкалою 1 - 10. Для проведення аналізу, 0 = відсутність симптомів; 1 - 3 = слабо виражений симптом; 4 - 7 = помірно виражений симптом; 8 - 10 = сильно виражений симптом. Покращення прорізняється нижньою ступенем вираженості симптомів до відсутності такого або до слабого або помірного ступеня вираженості відносно оцінки ступеня вираженості на вихідному рівні.

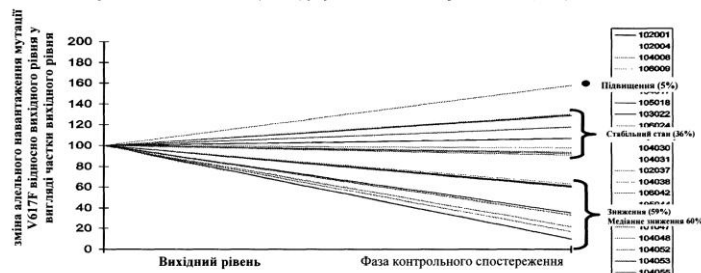
Фіг. 4

Відсутність істотних змін рівнів цитокінів у суб'єктів, які отримували лікування за допомогою TG101348



Всі значення є медіанами

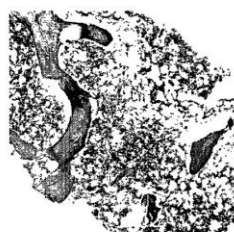
Фіг. 5

Дія TG101348 відносно алейного навантаження мутації із заміною валіну на фенілаланін в позиції 617 (V617F) у суб'єктів з вихідним рівнем $>20\%$ (N=22)*

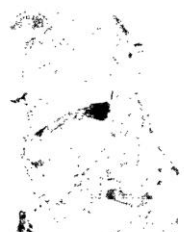
*підгрупа суб'єктів з позитивним результатом відносно мутації JAK2V617F в загальній групі пацієнтів (N = 48). Дози в фазі контрольного спостереження пацієнта становлять 360 - 680 мг/день. Останній візит контрольного спостереження потрапив в діапазон від 20 до 72 тижнів (медіанне значення 24 тижнів).

Фіг. 6

Дія відносно насиченості клітинами тканини кісткового мозку



Вихідний рівень: насиченість 60%

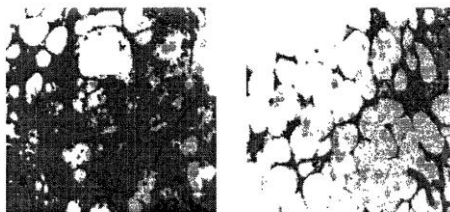


Після 18 циклів лікування: насиченість 5-10%

76-річний суб'єкт чоловічої статі, первинний мієлофіброз (PMF) з негативним результатом відносно мутації V617F; вихідна доза 30 мг/день; доза в фазі контрольного спостереження пацієнта 520 мг/день.

Фіг. 7

Дія відносно фіброзу кісткового мозку



Вихідний рівень: 3+

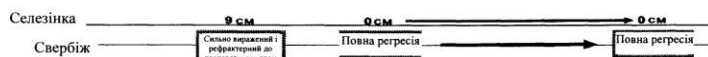
Після 18 циклів лікування: 0

56-річний суб'єкт чоловічої статі, первинний мієлофіброз (PMF) з негативним результатом відносно мутації V617F; вихідна доза 240 мг/день; доза в фазі контрольного спостереження пацієнта 440 мг/день.

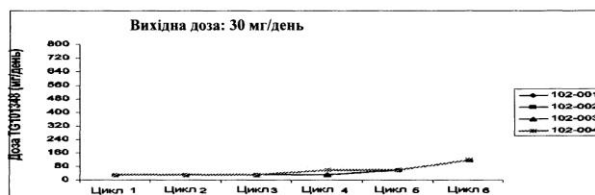
Фіг. 8

Суб'єкт, який страждає на первинний мієлофіброз (PMF) з позитивним результатом відносно мутації зі заміною V617F JAK2-кінази, який почав лікування з дози 680 мг/день (TG101348)

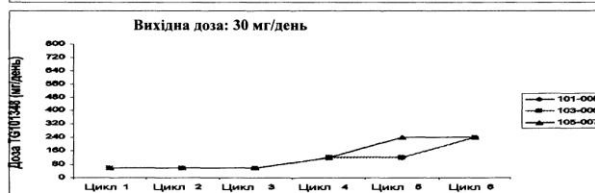
	День -8	Відбір -1	C1D8	C2D1	C2D15	C3D1	C6D1	C9D1
Hgb (g/dL)	9	9	9.4	7.9**	9.2	8	9.8	10.9
WBC (x 10 ⁹ /L)	13.5	14.9	18.6	7.1	6.2	7.3	5.4	5.2
Meta	2	0	немає даних	0	0	0	0	0
Myelo	10	6		0	0	0	0	1
Blasts	0	1		0	1	0	0	0
nuRBC	18	10		0	0	0	1	0
Plt (x 10 ⁹ /L)	577	546	731	289	183	183	192	212
LDH U/L	943	928	1001	581	529	479	455	444



Фіг. 9

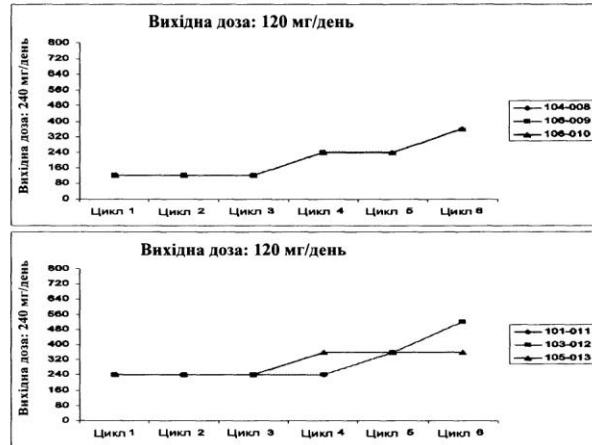


Фіг. 10A

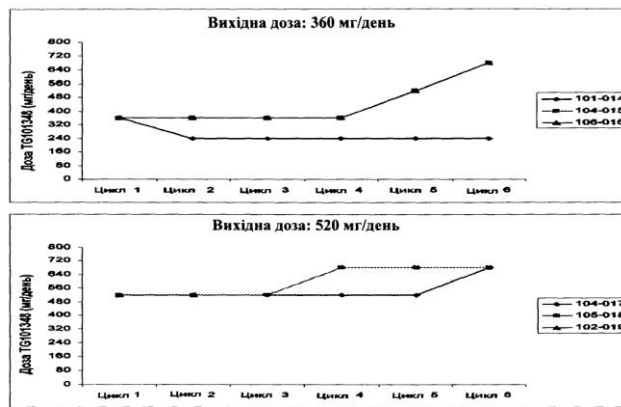


Фіг. 10B

Фіг. 10C

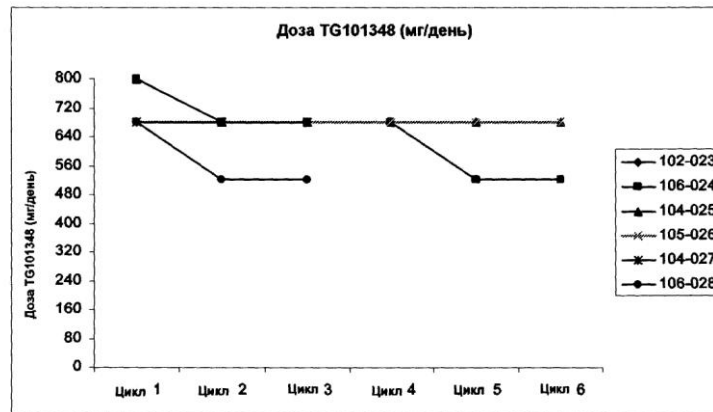


Фіг. 10D

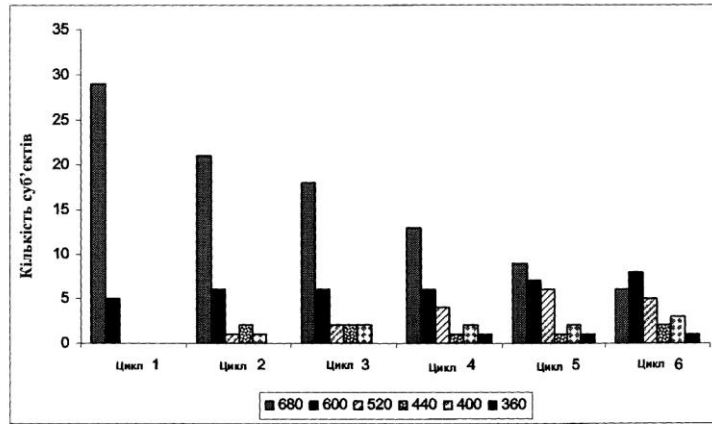


Фіг. 10E

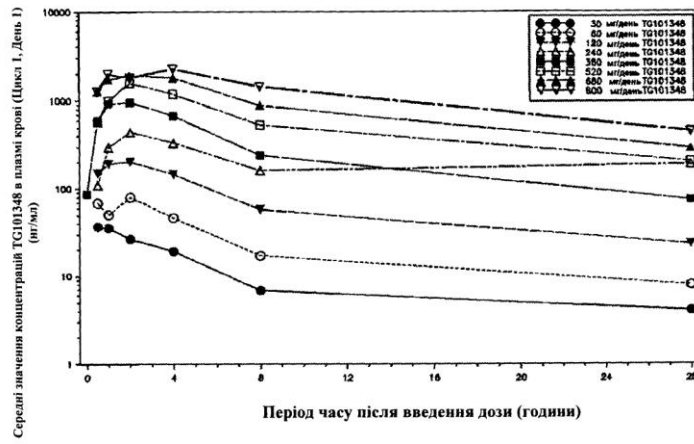
Фіг. 10F



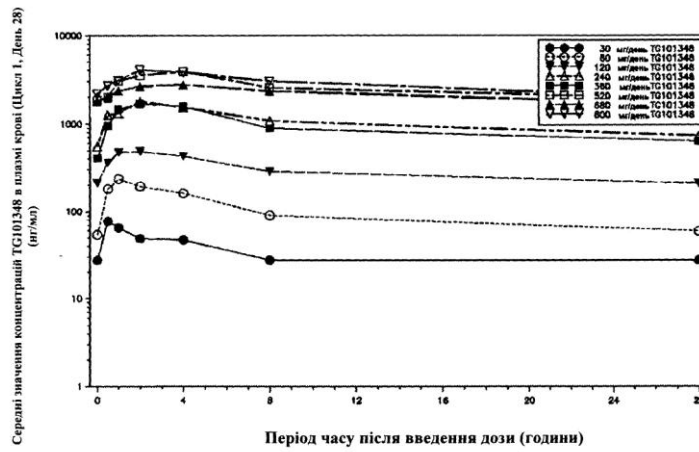
Фіг. 10G



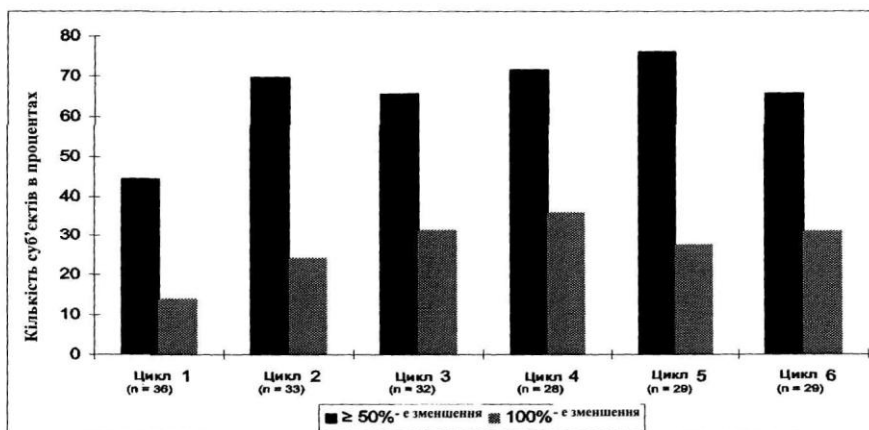
Фіг. 11



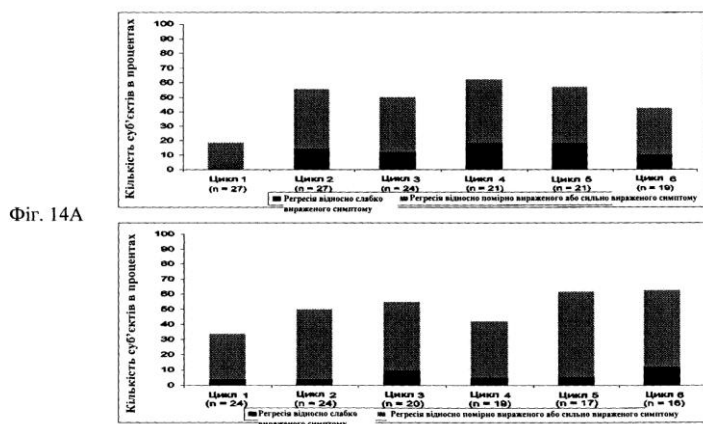
Фіг. 12A



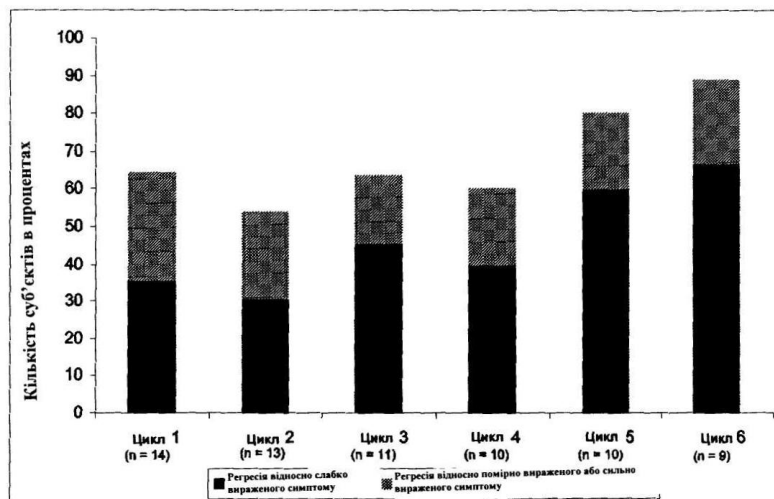
Фіг. 12B



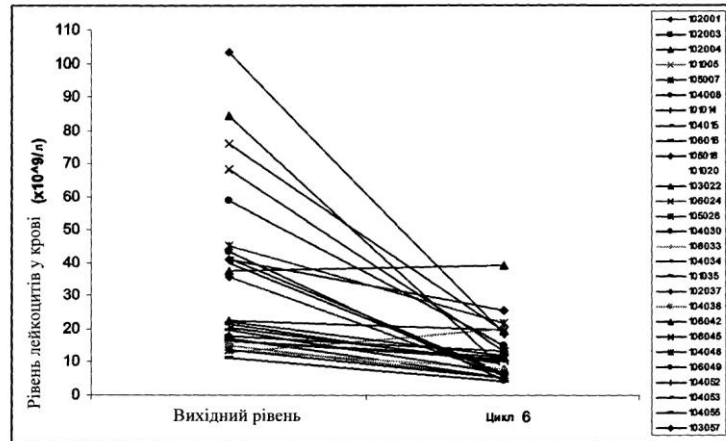
Фіг. 13



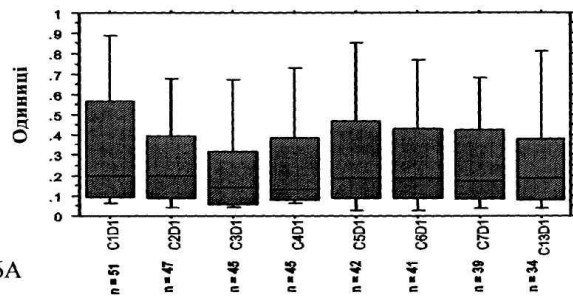
Фіг. 14B



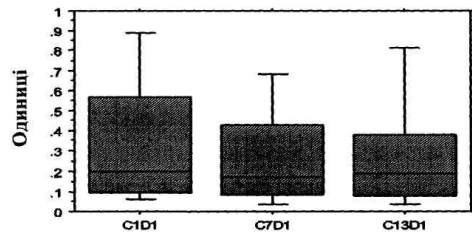
Фіг. 14C



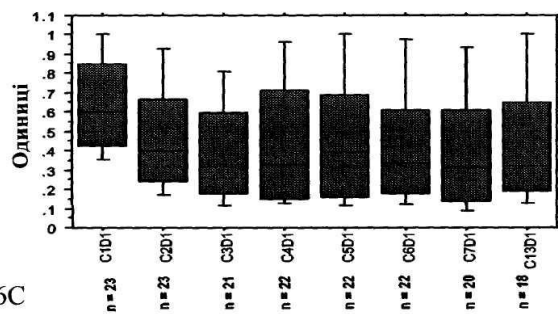
Фіг. 15



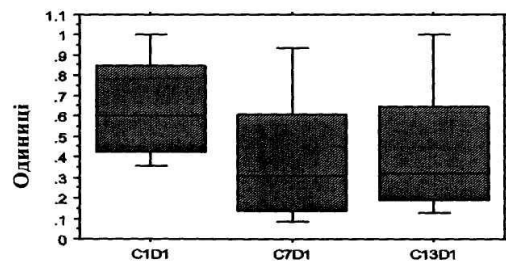
Фіг. 16A



Фіг. 16B

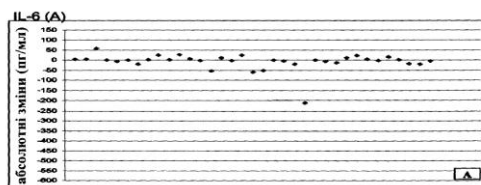


Фіг. 16C

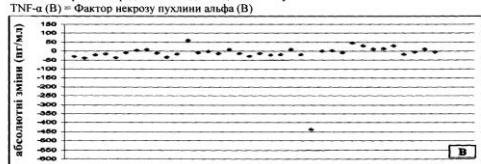


Фіг. 16D

Фіг. 17А

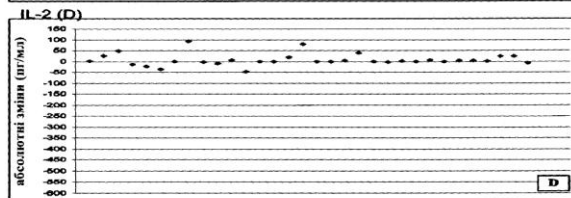
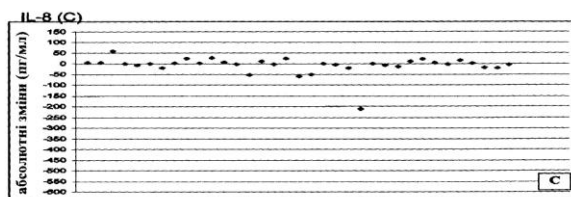


Абсолютні різниці для IL-6 (-4719 pg/ml) і IL-2 (-1827 pg/ml) виключені з панелей А і D, відповідно, для 1 суб'єкта (101-039), оскільки вони спотворювали представлення даних для інших суб'єктів.

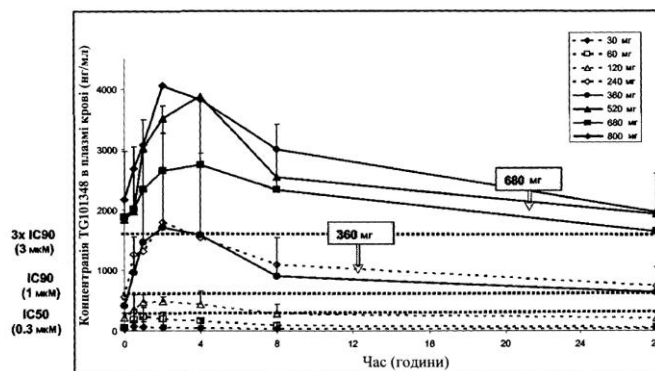


Фіг. 17В

Фіг. 17С



Фіг. 17D



Фіг. 18

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601