



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010151660/14, 18.05.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
18.05.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
16.05.2008 EP 08380154.8

(43) Дата публикации заявки: 27.06.2012 Бюл. № 18

(45) Опубликовано: 20.06.2014 Бюл. № 17

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: TSUKAMOTO S. et al. Natural products inhibiting the ubiquitin-proteasome proteolytic pathway, a target for drug development. Curr Med Chem. 2006;13(7), реферат. WO 2007052076 A2, 10.05.2007. WO 2007/019116 A1, 15.02.2007. US 2007086942 A1, 19.04.2007. RU 2005131578 A, 27.01.2006. РУКОВИЦИН О.А. Применение протеасомных ингибиторов при лечении (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 16.12.2010

(86) Заявка РСТ:
EP 2009/055978 (18.05.2009)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/138509 (19.11.2009)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ОСИО Энрике (ES),
ПАНДИЭЛЬЯ Атанасио (ES),
САН МИГЕЛЬ Хесус (ES),
АВИЛЕС МАРИН Пабло Мануэль (ES)

(73) Патентообладатель(и):

ФАРМА МАР, С.А. (ES)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к терапии и фармакологии. Млекопитающему, в частности человеку, страдающему множественной миеломой, вводят терапевтически эффективное количество вещества РМ00104 или его фармацевтически приемлемой соли. При этом РМ00104 или его фармацевтически

приемлемую соль вводят в комбинации с лекарственными средствами, представляющими собой антимиеломные средства. Изобретение позволяет улучшить лечение множественной миеломы, что достигается за счет снижения токсичности действующего вещества. 5 н. и 23 з.п. ф-лы, 5 ил., 4 пр.

(56) (продолжение):

больных множественной миеломой. Терапевтический архив 2006, 78, 10, с. 40-44. YANG Y et al. Proteasome inhibitor PS-341 induces growth arrest and apoptosis of non-small cell lung cancer cells via the JNK/c-Jun/AP-1 signaling. Cancer Sci. 2004 Feb;95(2):176-80.

R U 2 5 1 9 7 5 0 C 2

R U 2 5 1 9 7 5 0 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 519 750** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

A61K 31/4995 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2010151660/14, 18.05.2009**

(24) Effective date for property rights:
18.05.2009

Priority:

(30) Convention priority:
16.05.2008 EP 08380154.8

(43) Application published: **27.06.2012** Bull. № 18

(45) Date of publication: **20.06.2014** Bull. № 17

(85) Commencement of national phase: **16.12.2010**

(86) PCT application:
EP 2009/055978 (18.05.2009)

(87) PCT publication:
WO 2009/138509 (19.11.2009)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**OSIO Ehnrike (ES),
PANDIEhL'Ja Atanasio (ES),
SAN MIGEL' Khesus (ES),
AVILES MARIN Pablo Manuehl' (ES)**

(73) Proprietor(s):

FARMA MAR, S.A. (ES)

(54) **METHOD OF TREATING MULTIPLE MYELOMA**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to the field of medicine, namely to therapy and pharmacology. A therapeutically efficient amount of the substance PM00104 or its pharmaceutically acceptable salt is introduced to a mammal, in particular a human being. PM00104 or its pharmaceutically acceptable salt is in-

roduced in a combination with medications, representing antimyeloma medications.

EFFECT: invention makes it possible to improve treatment of multiple myeloma, which is achieved due to reduction of the active substance toxicity.

28 cl, 5 dwg, 4 ex

Настоящее изобретение относится к лечению раковых заболеваний и, в частности, к эффективному лечению множественной миеломы с использованием соединения РМ00104.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Множественная миелома представляет собой злокачественную пролиферацию (разрастание) плазматических клеток одного клона. Термины множественная миелома и миелома используют взаимозаменяемо.

Плазматические клетки вырабатывают антитела, протеины, которые движутся по кровотоку, помогая организму избавиться от вредных веществ. Каждый тип плазматической клетки реагирует только на одно конкретное вещество, что дает большое количество одного типа антитела. Такие антитела находят и действуют против того одного вещества. Так как в организме имеется много типов плазматических клеток, то он может реагировать на многие вещества. В том случае, когда рак затрагивает плазматические клетки, организм поддерживает выработку все большего количества таких клеток. Нетребуемые плазматические клетки - все аномально измененные и все в точности похожие - называются миеломными клетками. Миеломные клетки имеют тенденцию скапливаться в костном мозгу и в твердой наружной части костей. Иногда они скапливаются только в одной кости и образуют единую массу, или опухоль, называемую плазмацитомой. В большинстве случаев, однако, миеломные клетки скапливаются во многих костях, часто образуя многие опухоли и вызывая другие проблемы. В том случае, когда это происходит, заболевание называют как множественная миелома (ММ).

Так как люди с множественной миеломой имеют аномально большое число идентичных плазматических клеток, то они также имеют слишком много антител одного типа. Опухоль, ее продукты и реакция организма-хозяина на развитие опухоли приводят к ряду органных дисфункций и симптомов, проявляющихся в виде боли в кости или в виде перелома кости, почечной недостаточности, восприимчивости к инфекции, анемии, гиперкальцемии и к периодическим нарушениям свертывания крови, неврологическим симптомам и к сосудистым проявлениям гипервязкости.

Множественная миелома является второй чаще всего диагностируемой гемобластозой в Западном мире с ежегодным числом случаев возникновения заболевания, составляющим ~15000 новых случаев только в Соединенных Штатах, и является 14-й причиной смерти от рака при учете всех видов опухолей. К несчастью, множественную миелому считают неизлечимой болезнью, и общая выживаемость пациентов с множественной миеломой остается по существу неизменной и составляет в среднем 3-4 года несмотря на значительные усилия, предпринимаемые за последние ~3 десятилетия для улучшения действия методов терапии этого заболевания, основанных на цитотоксической химиотерапии. Важно то, что средний возраст пациентов с диагнозом множественная миелома составляет <65 лет, и >1/3 пациентов с множественной миеломой имеют возраст <55 лет при диагностировании. Для этой значительной доли относительно молодых пациентов с множественной миеломой диагноз множественная миелома означает даже в отсутствие других сопутствующих патологий высокую вероятность того, что их общая выживаемость будет значительно ниже, чем средняя продолжительность жизни пациентов, не страдающих множественной миеломой, соответственной возрастной группы.

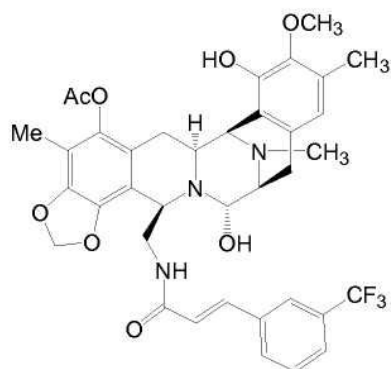
В последнее время сделано несколько важных достижений в тактике терапии множественной миеломы, а именно в документальном подтверждении антимиеломной активности двух новых классов противораковых препаратов: талидомида (и его

иммуномодулирующих производных, таких как леналидомид (Dimopoulos M. Et al. N. Engl. J. Med. 2007, 357, 2123-2132; Weber D.M. et al. N. Engl. J. Med. 2007, 357, 2133-2142)) и ингибиторов протеасомы, таких как бортезомиб (Richardson P.G. et al. N. Engl. J. Med. 2005, 352, 2487-2498). Несмотря на то что было показано, что эти классы препаратов являются активными в практике лечения пациентов с множественной миеломой, которые перенесли рецидив/были резистентны к традиционным схемам лечения или к схемам лечения на основе высокодозовой цитотоксической химиотерапии, значительная часть пациентов с множественной миеломой имеет с самого начала устойчивость к тем новым препаратам, тогда как первые респонденты (пациенты, исходно ответившие на лечение) (даже респонденты, достигающие длительной полной ремиссии) могут в конечном счете переносить рецидив. Таким образом, разработка новых классов антимиеломных препаратов срочно требуется, для того чтобы дополнительно улучшить исход лечения пациентов с множественной миеломой и, как следует надеяться, чтобы достигнуть высоких показателей эффективности лечения этой в настоящий момент неизлечимой неоплазии (возникновение и развитие новой, обычно опухолевой, ткани).

Большее количество информации о множественной миеломе может быть обнаружено в медицинской литературе, такой как справочник «Handbook Cancer. Principles & Practice of Oncology», 7-th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Соединение PM00104 представляет собой алкалоид, родственный Джорумицину и соединениям семейства Рениерамицинов и также к соединениям семейства сафрацинов и семейства сафрамицинов. Джорумицин представляет собой природное соединение, выделенное из кожи и из слизи тихоокеанского голожаберного моллюска *Jorunna funebris* (Fontana A., et al., Tetrahedron (2000), 56, 7305-8). Кроме того, семейство Рениерамицинов раскрывают как семейство соединений, выделенное из губок и оболочников (James M.F. et al. J. Am. Chem. Soc. (1982), 104, 265-269; Oku N., et al. Journal Natural Products (2003), 66, 1136-9). Соединения семейства сафрацинов и семейства сафрамицинов раскрывают в публикации: Manzanares I., et al. Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents (2001), 1, 257-276, а также в международной публикации WO 00/18233 и WO 01/87894.

Соединение PM00104 продемонстрировало существенную активность *in vitro* в отношении клеточных линий солидной и несолитной опухолей, а также существенную активность *in vivo* в нескольких ксенографт-линиях клеток человека у мышей, таких как линии рака молочной железы и простаты. Предварительное осмысление механизма действия соединения PM00104 позволило предположить изменения клеточного цикла, ДНК-связывающие свойства и ингибирование транскрипции. Для получения дополнительной подробной информации о соединении PM00104 смотри международную публикацию WO 01/87894. Это соединение показывает следующую химическую структуру:



Дополнительно, что касается фармацевтических композиций и дозировок и режимов

введения соединения РМ00104, можно обратиться к международным публикациям WO 2007/052076 и WO 2008/135792, которые включены в этот документ путем ссылки.

Целью настоящего изобретения является обеспечение новых и улучшенных форм лечения множественной миеломы с использованием соединения РМ00104.

5 Другой целью настоящего изобретения является обеспечение новых применений соединения РМ00104 в терапии рака.

Краткое изложение сущности изобретения

Авторами впервые было установлено, что соединение РМ00104 обладает противоопухолевой активностью в отношении множественной миеломы (ММ) и,
10 следовательно, что оно может быть успешно применено в лечении этого заболевания.

Таким образом, это изобретение направлено на фармацевтические композиции, наборы, способы для лечения множественной миеломы с использованием соединения РМ00104 и на применения соединения РМ00104 в изготовлении лекарственного препарата для лечения множественной миеломы.

15 В соответствии с одним аспектом этого изобретения предлагается лечение пациента, который нуждается в таком лечении, посредством терапевтически эффективного количества соединения РМ00104 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения множественной миеломы.

В родственном варианте осуществления изобретение дополнительно предусматривает
20 применение соединения РМ00104 или его фармацевтически приемлемой соли в приготовлении лекарственного препарата для лечения множественной миеломы.

В дополнительном аспекте изобретение обеспечивает соединение РМ00104 или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении множественной миеломы.

В другом аспекте настоящее изобретение также направлено на фармацевтическую
25 композицию, содержащую соединение РМ00104 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент, которая должна быть применена в лечении множественной миеломы.

Настоящее изобретение, кроме того, обеспечивает способ лечения млекопитающего, в особенности человека, страдающего множественной миеломой, включающий введение
30 страдающему указанным недугом индивидууму терапевтически эффективного количества соединения РМ00104 или его фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения обеспечивают набор лекарственных препаратов для введения соединения РМ00104, включающий печатные инструкции для введения соединения РМ00104 в соответствии с применениями и
35 способами лечения, изложенными в этом документе, и фармацевтическую композицию, содержащую соединение РМ00104 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РИСУНКОВ

Фиг. 1. Соединение РМ00104 ингибирует жизнеспособность клеток множественной
40 миеломы при сохранении нормальных кроветворных клеток-предшественников. Девять клеточных линий множественной миеломы инкубируют с различными концентрациями соединения РМ00104 в течение 24 часов (Фиг. 1А), 48 часов (Фиг. 1В) и 72 часов (Фиг. 1С) и анализируют жизнеспособность клеток посредством анализа на основе 3-{4,5-диметилтиазол-2-ил}-2,5-дифенилтетразолий-бромид (МТТ). Средние значения
45 пролиферации для контрольных необработанных образцов принимают за 100%. Данные представляют как среднее значение $\pm$ среднее квадратическое отклонение для четырех одинаковых образцов эксперимента, который выполняют повторно, по меньшей мере, дважды.

Фиг. 2. Только что выделенные клетки костного мозга, полученные у шести пациентов с множественной миеломой, обрабатывают *ex vivo* соединением РМ00104 (1-50 нМ) в течение 18 часов. По истечении периода инкубирования клетки окрашивают с помощью комбинации Аннексина-V+, меченного флуоресцин-изотиоцианатом, (Annexin V-FITC), и трех моноклональных антител по отношению к антигенам на поверхности плазматических клеток (CD38, CD56 и CD45), что делает возможным анализ индукции апоптоза в популяции клеток при миеломатозном поражении. Результаты даны в виде процентного содержания положительных клеток с Аннексином-V+, отнесенного к процентному содержанию жизнеспособных клеток в необработанном образце.

Фиг. 3. Соединение РМ00104 ослабляет защитные эффекты цитокина IL-6, инсулиноподобного фактора роста IGF-I, и присоединение к стромальным клеткам костного мозга (BMSCs) пациента. Клетки MM1S обрабатывают в течение 48 часов соединением РМ00104, взятым в упомянутых концентрациях, в присутствии или в отсутствие цитокина IL-6 (Фиг. 3А), инсулиноподобного фактора роста IGF-I (Фиг. 3В) или стромальных клеток костного мозга (BMSCs), полученных у пациента с множественной миеломой (Фиг. 3С). Синтез ДНК обнаруживают путем измерения инкорпорации бромдезоксимуридина (BrdU) в течение последних 8 часов 48-часового культивирования клеток. Кроме того, стромальные клетки костного мозга (BMSCs) культивируют при различных дозах соединения РМ00104 в течение 48 часов и анализируют цитотоксичность посредством анализа на основе 3-{4,5-диметилтиазол-2-ил}-2,5-дифенилтетразолий-бромид (Фиг. 3D). Данные представляют как среднее значение $\pm$ среднеквадратичное отклонение для четырех одинаковых образцов эксперимента.

Фиг. 4. Антимиеломный эффект *in vivo*. Процесс роста объема плазмоцитом на основе клеточной линии MM1S (Фиг. 4А) и клеточной линии OPM-1 (Фиг. 4С) в течение указанных дней и выживаемость подвергнутых лечению мышей, имеющих клеточную линию MM1S (Фиг. 4В) и клеточную линию OPM-1 (Фиг. 4D).

Фиг. 5. Соединение РМ00104 усиливает антимиеломное действие традиционных и новых антимиеломных средств. Клетки MM1S обрабатывают соединением РМ00104 (Zalypsis, Z) и другими антимиеломными средствами, такими как Дексаметазон (Dex), мелфалан (Mel), доксорубин (Dox), бортезомиб (Bort) и леналидомид (Len), взятыми в субоптимальных концентрациях, используя двойные (Фиг. 5А) и тройные комбинации (Фиг. 5В).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

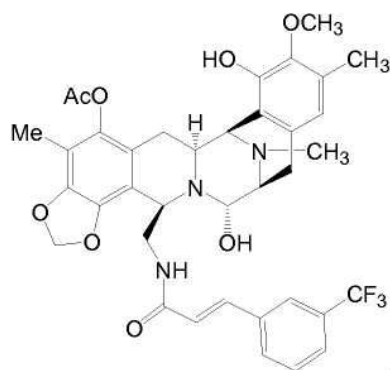
Несмотря на последние достижения в тактике терапии множественной миеломы по-прежнему существует потребность в обнаружении новых терапевтических средств с антимиеломной активностью, особенно для пациентов, которые переносят рецидивы или не реагируют оптимально на традиционные и/или новые методы терапии.

Авторы обнаружили, что соединение РМ00104 обладает сильной антимиеломной активностью, как в анализах *in vitro*, так и в анализах *in vivo*. В исследованиях *in vitro* соединение РМ00104 сильно действует на клеточные линии с множественной миеломой, так же как на клетки пациента, и его IC₅₀-значения для большинства клеточных линий находятся в низком наномолярном или пикомолярном диапазоне числовых значений, что указывает на более высокую эффективность по сравнению с другими лекарственными средствами, применяемыми в терапии множественной миеломы. Более того, соединение РМ00104 обладает синергическим эффектом при применении в нескольких из этих используемых в текущий момент процедур лечения множественной миеломы, что дает возможность использования этого лекарственного средства в

комбинации с теми другими хорошо проверенными лекарственными средствами. Интересно, что соединение РМ00104 также является в равной степени эффективным на клеточных линиях, таких как ММ1R и RPMI-LR5, выбранных за их устойчивость к традиционным антимиеломным процедурам лечения, что указывает на то, что это лекарственное средство могло бы быть использовано для преодоления лекарственной устойчивости, обычной ситуации, обнаруживаемой у пациентов с множественной миеломой, подвергнутых лечению. В дополнение к результатам исследований *in vitro* изучение на животных *in vivo* подтверждает антимиеломную активность соединения РМ00104. Оказалось, что это лекарственное средство является хорошо переносимым и оказывает сильное влияние на рост ксенографт-плазмацитом ММ1S и OPM-1 у мышей.

Термин «лечение», который используют в этом документе, если не указано иначе, означает реверсию, частичное снятие, ингибирование развития, ослабление симптомов или патологического основания заболевания или предупреждение нарушения или состояния, к которому такой термин применяется, или одного или более симптомов такого нарушения или состояния. Термин «процедура лечения», который используют в этом документе, если не указано иначе, относится к процессу лечения, которое определено выше как «лечение».

Как упомянуто выше, соединение РМ00104 представляет собой алкалоид, родственный морскому соединению Джорумину и морским соединениям семейства Рениерамицинов и также соединениям семейства сафрацинов и семейства сафрамицинов, имеющим следующую структуру:



Термин «соединение РМ00104» предназначен для охватывания любой(ого) фармацевтически приемлемой(ого) соли, сольвата, гидрата, пролекарства или любого другого соединения, которое при введении пациенту является действенным в обеспечении (прямо или опосредованно) соединения, которое описано в этом документе. Приготовление солей, сольватов, гидратов и пролекарств может быть выполнено способами, известными в данной области.

Фармацевтически приемлемые соли могут быть синтезированы из родительского соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, посредством общепринятых химических способов. Как правило, такие соли приготавливают, например, путем подвергания реакции свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в смеси воды и органического растворителя. Как правило, неводные среды, такие как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, являются предпочтительными. Примеры солей присоединения кислоты включают соли присоединения минеральной кислоты, такие как, например, гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, сульфат, нитрат, фосфат, и соли присоединения органической кислоты, такие как, например, ацетат, трифторацетат,

малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, малат, манделат, метансульфонат и п-толуолсульфонат. Примеры солей присоединения основания включают неорганические соли, такие как, например, натриевые, калиевые, кальциевые и аммониевые соли, и соли органических оснований, такие как, например, этилендиамин, этаноламин, N,N-диалкиленэтаноламин, триэтаноламин и соли основных аминокислот.

Любое соединение, которое является пролекарством РМ00104, находится в рамках объема и сущности изобретения. Термин «пролекарство» используют в его самом широком смысле, и он охватывает те производные, которые превращаются *in vivo* в соединение РМ00104. Пролекарство может подвергаться гидролизу, окисляться или иным образом реагировать в биологических условиях с обеспечением соединения РМ00104. Примеры пролекарств включают производные и метаболиты РМ00104, которые включают биогидролизуемые фрагменты, такие как биогидролизуемые амиды, биогидролизуемые сложные эфиры, биогидролизуемые карбаматы, биогидролизуемые карбонаты, биогидролизуемые уреиды и биогидролизуемые фосфатные аналоги, но не ограничиваются этим. Пролекарства обычно могут быть приготовлены с использованием общеизвестных способов, таких как способы, описанные в работах Burger «Medicinal Chemistry and Drug Discovery» 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) and «Design and Applications of Prodrugs» (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers).

Кроме того, любое лекарственное средство, упоминаемое в этом документе, может находиться в кристаллическом виде, либо в форме свободного соединения, либо в форме сольватов (например, гидратов), и подразумевается, что обе формы находятся в рамках объема настоящего изобретения. Способы сольватации являются общеизвестными в данной области.

Соединение РМ00104 для применения в соответствии с настоящим изобретением может быть получено, следуя способу синтеза, раскрытому в международной публикации WO 01/87894, которая включена в этот документ путем ссылки.

Фармацевтические композиции соединения РМ00104, которые могут быть использованы, включают растворы, суспензии, эмульсии, лиофилизированные композиции и так далее с подходящими эксципиентами для внутривенного введения. Предпочтительно соединение РМ00104 может быть поставлено и сохранено в виде стерильного лиофилизованного продукта, содержащего соединение РМ00104 и эксципиенты в составе, адекватном для терапевтического применения. В частности, состав, содержащий сахарозу и фосфатную соль, буферизованный до адекватного pH, является предпочтительным. Дополнительное методическое руководство по составам соединения РМ00104 дано в международной публикации WO2007/052076, которая включена в этот документ путем ссылки в полном своем объеме.

Введение соединения РМ00104, или его фармацевтических композиций, или фармацевтических композиций, содержащих это соединение, предпочтительно осуществляют посредством внутривенной инфузии. Могут быть использованы длительности инфузии вплоть до 72 часов, более предпочтительно от 1 до 24 часов, наиболее предпочтительно либо приблизительно 1 час, приблизительно 3 часа либо приблизительно 24 часа. Короткие длительности инфузии, которые позволяют проводить лечение без ночного пребывания в больнице, являются особенно желательными. Однако инфузия может длиться приблизительно 24 часа или даже больше, если это необходимо.

Предпочтительно введение соединения РМ00104 выполняют циклами. В предпочтительном способе введения внутривенную инфузию соединения РМ00104 делают пациентам обычно в первый день каждого цикла и затем пациентам дают

возможность восстанавливаться в течение оставшейся части цикла. Предпочтительная продолжительность каждого цикла обычно составляет 3 или 4 недели; при необходимости могут быть даны многократно повторяющиеся циклы. Отсрочки дозы и/или снижения дозы и корректировки схемы введения осуществляют при необходимости в зависимости от состояния конкретного пациента или от переносимости процедур лечения. Для получения дополнительного руководства по введению и дозировкам соединения РМ00104 смотри, например, международную публикацию WO 2008/135792, которая включена в этот документ путем особой ссылки на узкую предметную рубрику. Дополнительное руководство по введению и дозировкам соединения РМ00104 может быть обнаружено в публикациях: Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol. 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 2517, и Eur. J. Cancer, 2008, Vol. 6 (suppl. 12), page 57 Abstract No. 179, которые также являются включенными в этот документ путем особой ссылки на узкую предметную рубрику.

Хотя выше дано руководство по дозировке, точная дозировка соединения может быть изменена в соответствии с конкретными составом, способом применения и в соответствии с конкретными расположением, пациентом и опухолью, подлежащей лечению. Следует принимать во внимание и другие факторы, такие как возраст, вес тела, пол, диета, длительность введения, скорость выделения лекарственного средства, состояние пациента, комбинирование лекарственных средств, чувствительность в реакции на лекарственный препарат и тяжесть заболевания. Отсрочки дозы и/или снижения дозы и корректировки схемы введения осуществляют при необходимости в зависимости от состояния конкретного пациента или от переносимости процедур лечения.

В зависимости от типа опухоли и стадии развития заболевания противораковые эффекты способов осуществления процедур лечения настоящего изобретения включают ингибирование роста опухоли, задержку роста опухоли, регрессию опухоли, сморщивание опухоли, увеличение времени на возобновление роста опухоли при отмене процедуры лечения, замедление прогрессирования заболевания и предупреждение метастазирования, но не ограничиваются этим. Предполагают, что в том случае, когда способ осуществления процедуры лечения настоящего изобретения назначают пациенту, который нуждается в такой процедуре лечения, упомянутый способ осуществления процедуры лечения будет производить эффект, который оценивают, например, посредством измерения степени противоракового эффекта, скорости реакции на лекарственный препарат, длительности прогрессирования заболевания или показателя выживаемости. В частности, способы осуществления процедуры лечения изобретения подходят для пациентов-людей, особенно для пациентов-людей, которые переносят рецидив или являются не восприимчивыми (резистентными) к предыдущей химиотерапии. Терапия первой линии также является предусмотренной.

В одном аспекте изобретение обеспечивает способ лечения любого млекопитающего, в особенности человека, страдающего множественной миеломой, включающий введение страдающему этим недугом индивидууму терапевтически эффективного количества соединения РМ00104 или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к набору лекарственных препаратов для введения соединения РМ00104, включающему печатные инструкции для введения соединения РМ00104 при осуществлении процедуры лечения множественной миеломы, и фармацевтическую композицию, содержащую соединение РМ00104 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

В еще одном аспекте настоящее изобретение также предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение РМ00104 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент, которая должна быть использована в процедуре лечения множественной миеломы.

В еще одном аспекте изобретение дополнительно предусматривает применение соединения РМ00104 или его фармацевтически приемлемой соли, в изготовлении лекарственного препарата для осуществления процедуры лечения множественной миеломы.

В дополнительном аспекте изобретение обеспечивает соединение РМ00104 или его фармацевтически приемлемую соль для применения в процедуре лечения множественной миеломы.

Соединение РМ00104 или его фармацевтически приемлемая соль может быть использовано(а) вместе с другими лекарственными средствами для обеспечения комбинированной терапии в процедуре лечения множественной миеломы. Другое лекарственное средство может составлять часть таковой композиции или может быть обеспечено в виде отдельной композиции для введения в одно и то же время или в другой момент времени. Предпочтительно другое лекарственное средство представляет собой антимиеломное средство, включающее дексаметазон, мелфалан, доксорубицин, бортезомиб, леналидомид, преднизон, кармустин, этопозид, цисплатин, винкристин, циклофосфамид и талидомид, но не ограниченное этим. Особенно предпочтительной является комбинация соединения РМ00104 или его фармацевтически приемлемой соли с дексаметазоном, мелфаланом, доксорубицином, бортезомибом, леналидомидом, преднизолом, кармустином, этопозидом, цисплатином, винкристином, циклофосфамидом и талидомидом и еще более предпочтительной является комбинация с дексаметазоном, мелфаланом, доксорубицином, бортезомибом и леналидомидом. Эффективные комбинированные методы терапии, основанные на использовании трех лекарственных средств, соединения РМ00104 или его фармацевтически приемлемой соли плюс двух дополнительных лекарственных средств, также являются охваченными настоящим изобретением. Особенно предпочтительной является тройная комбинация с дексаметазоном и третьим лекарственным средством, выбранным из мелфалана, доксорубицина и леналидомида.

Термин «комбинация», который используют на протяжении всего описания изобретения, предназначен для охватывания введения пациенту, страдающему множественной миеломой, вышеупомянутых терапевтических средств в одном фармацевтическом составе или в отдельно взятых фармацевтических составах и в одно и то же время или в различные моменты времени. Если терапевтические средства вводят в различные моменты времени, их следует вводить достаточно быстро один за другим для обеспечения возникновения усиливающего действия или синергической реакции.

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют изобретение. Их не следует рассматривать как ограничение объема данного изобретения.

Для обеспечения более краткого описания некоторые из количественных выражений, приведенных в этом документе, не сопровождаются термином «приблизительно».

Полагают, что используется ли термин «приблизительно» в явном виде или нет, каждое количество, приведенное в этом документе, как подразумевают, относится к конкретному истинному данному значению и также оно относится, как подразумевают, к приближению к такому данному значению, которое могло быть принято в разумных пределах на основе среднего уровня компетентности в данной области, включая

эквиваленты и приближения, обусловленные условиями эксперимента и/или измерения такого данного значения. Кроме того, если не установлено иное, то в том случае, когда значения даны в виде диапазонов, верхние и нижние значения, как правило, рассматривают как предпочтительные значения.

5 ПРИМЕРЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

ПРИМЕР 1. Антипролиферативный/цитотоксический эффект соединения РМ00104 в отношении клеток множественной миеломы.

Противоопухолевую активность соединения РМ00104 в множественной миеломе оценивают посредством использования панели клеточных линий, содержащей следующие
10 9 клеточных линий множественной миеломы: MM1S, MM1R, MM144, RPMI8226, RPMI-LR5, U266, U266-LR7, OPM-1 и OPM-2. Эти клеточные линии выращивают в среде RPMI 1640 с L-глутамином, дополненной антибиотиками (пенициллин в концентрации 100 ед./мл, стрептомицин в концентрации 100 мкг/мл) и 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS) при 37°C во влажной среде в присутствии 5% CO₂-95% воздуха.

Клеточные линии обрабатывают соединением РМ00104, взятым с увеличивающимися концентрациями (0,1-50 нМ), в течение 24, 48 и 72 часов и анализируют жизнеспособность клеток с использованием колориметрического анализа на основе 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий-бромид (МТТ). Кратко, клеточные линии множественной миеломы высевают с плотностью 50000 клеток/200 мкг/мл среды на лунку в 48-луночных
20 планшетах и обрабатывают лекарственным средством заданной дозы и в течение заданного времени. За два часа до конца обработки добавляют раствор 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий-бромид (МТТ) (5 мг/мл в забуференном фосфатом физиологическом растворе (PBS)) и соль тетразолия восстанавливают метаболически активными клетками до получения окрашенных кристаллов формазана.
25 После солюбилизации этих кристаллов в ходе инкубирования в течение ночи посредством 10-%-ного раствора додецилсульфата натрия (SDS-HCl) измеряют поглощение при 570 нм с коррективкой при 630 нм. Результаты представляют как среднее значение $\pm$ среднеквадратичное отклонение (SD) для четырех одинаковых образцов эксперимента, который повторяют, по меньшей мере, дважды.

Как показано на фигурах 1А-С, все клеточные линии являются очень чувствительными к лекарственному средству со значениями IC₅₀ при 48 часах, находящимися в диапазоне от пикомолярных концентраций в некоторых клеточных линиях (MM1S, MM1R и MM144) до низких наномолярных концентраций (1-2 нМ) в
35 менее чувствительных клеточных линиях (RPMI8226, RPMI-LR5, U266, U266-LR7, OPM-1 и OPM-2). Чувствительность к соединению РМ00104 не зависит от картины устойчивости клеточных линий по отношению к традиционным антимиеломным средствам, таким как дексаметазон (все клеточные линии являются устойчивыми к дексаметазону за исключением клеточных линий MM1S и MM144) или к мелфалану (клеточные линии RPMI-LR5 и U266-LR7 являются устойчивыми к мелфалану).

Кроме того, эффект соединения РМ00104 дополнительно изучают *ex vivo* в клетках, выделенных из образцов костного мозга (ВМ), полученных от шести пациентов с множественной миеломой. Образцы лизируют хлоридом аммония для того, чтобы удалить красные кровяные клетки, а лейкоциты сохраняют в среде RPMI-1640,
40 содержащей антибиотика (пенициллин в концентрации 100 ед./мл, стрептомицин в концентрации 100 мкг/мл) и 20% фетальной бычьей сыворотки (FBS). Впоследствии клетки костного мозга инкубируют с соединением РМ00104, взятым в различных концентрациях (1-50 нМ), в шести луночных планшетах в течение 18 часов при 37°C. Для того чтобы различить миеломатозные плазматические клетки (РС) и другие клетки

костного мозга (BM), проводят процедуру с мультипараметрической оценкой, в которой клетки инкубируют в течение 15 минут при комнатной температуре в темноте с 5 мкл Аннексина-V+, меченного флуоресцин-изотиоцианатом (FITC) (Bender MedSystems, Burlingame, CA) вместе с комбинацией моноклональных антител к обусловленным миеломой антигенам (анти-CD56-PE, анти-CD45-APC и анти-CD38-perCP/Cy5 (BD Biosciences)). Все 50000 клеток обнаруживают (и получают информацию о них) на проточном цитометре FACScalibur (BD Biosciences) и анализируют с помощью программы «Paint-a-Gate». Апоптоз анализируют на основе положительной пробы с Аннексином-V в различных популяциях: опухолевых плазматических клетках, а также в нормальных остаточных лимфоцитах и грануло-моноцитах. Процентное содержание положительных клеток по Аннексину-V после процедуры лечения соединением PM00104 вычисляют относительно отрицательных клеток по Аннексину-V (жизнеспособные клетки) в контрольных пробах-образцах (без процедуры лечения).

Четыре из шести проанализированных образцов-проб, включающие две пробы, полученные при постановке диагноза (пациенты 1 и 6), одну пробу, полученную в момент рецидива (пациент 3) и оставшуюся одну пробу, которая представляет собой лейкемию плазматических клеток, вторичную рецидивирующей множественной миеломе (пациент 5), являются очень чувствительными к низким концентрациям соединения PM00104. Еще одна проба, соответствующая вторичной лейкемии плазматических клеток (пациент 4), имеет промежуточную чувствительность (Фигура 2).

ПРИМЕР 2. Соединение PM00104 аннулирует преимущество «выживаемости» и устойчивость к лекарственным средствам, вызванные микроокружением (питательная среда) клеток костного мозга (BM)

Присутствие микроокружения (питательная среда) клеток костного мозга сообщает защиту клеткам с множественной миеломой через их адгезию или через продуцирование нескольких цитокинов, таких как IL-6 или IGF-I. Для того чтобы испытать, эффективно ли соединение PM00104 в ингибировании этого защитного эффекта микроокружения клеток костного мозга, клетки MM1S инкубируют с цитокином IL-6 (1 нМ) или IGF-I (10 нМ) или культивируют совместно со стромальными клетками костного мозга (BMSCs) в течение 48 часов и затем обрабатывают соединением PM00104, взятым с увеличивающимися концентрациями. Стромальные клетки костного мозга высевают в 96-луночные чашки для культивирования (50000 клеток/луночка) и дают достигнуть конfluence в течение 48 часов. Затем 30000 миеломных клеток высевают в среду RPMI 1640, содержащую 10% сыворотки. Затем оценивают пролиферацию клеток множественной миеломы посредством инкорпорации бромдезоксимуридина (BrdU) (Maiso P. Et al. Br. J. Haematol. 2008, 141, 470-482). Бромдезоксимуридин добавляют в течение последних 8 часов и инкорпорацию бромдезоксимуридина измеряют с использованием серийно выпускаемого набора (Roche Biochemicals), следуя инструкциям производителя.

Вопреки пролиферативному преимуществу клеткам множественной миеломы, придаваемому всеми этими моделями, соединение PM00104 полностью аннулирует эффект растворимых цитокинов IL-6 и IGF-I (Фигуры 3А и 3В) и сильно ингибирует защитный эффект вследствие адгезии плазматических клеток на поверхности стромальных клеток костного мозга (BMSCs) (Фиг.3С). В противоположность этому стромальные клетки костного мозга являются очень устойчивыми к цитотоксическому эффекту соединения PM00104 (Фиг.3D).

ПРИМЕР 3. Антимиеломная эффективность соединения PM00104 *in vivo*

Эффективность соединения PM00104 *in vivo* изучают на модели плазмоцитомы человека, привитой мышам CB17-SCID. Эти эксперименты выполняют с использованием

очень чувствительной клеточной линии MM1S и менее чувствительной клеточной линии OPM-1. Двум когортам из тридцати мышей делают подкожно инъекцию каждой клеточной линии и мышей рандомизируют (располагают в случайном порядке) по трем группам, получающим среду для лекарства как таковую, 0,8 мг/кг соединения PM00104 или 1 мг/кг соединения PM00104 внутривенно (iv) один раз в неделю по три дозы.

Мышам CD17-SCID (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA) подкожно инокулируют (делают прививку) в правый бок поясницы посредством 3×10^6 клеток линии MM1S или OPM-1 в 100 мкл среды RPMI-1640 и в 100 мкл Matrigel (Becton Dickinson). В том случае, когда опухоли становятся доступными пальпации, мыши получают соединение PM00104 или среду для лекарственного препарата как таковую. Процедуру лечения соединением PM00104 осуществляют внутривенно (iv) в дозах 0,8 мг/кг и 1 мг/кг один раз в неделю по три дозы. Контрольная группа получает среду для лекарственного препарата как таковую (стерильная вода для инъекции плюс физиологический раствор).

Измерения каверномером диаметров опухолей выполняют каждый день и объем опухоли оценивают как объем эллипса с использованием следующей формулы: $V = 4/3 \pi \times (a/2) \times (b/2)^2$, где «a» и «b» соответствуют самому большому и самому короткому диаметру соответственно. К животным применяют эвтаназию в том случае, когда их опухоли достигают 2 см. Разности объемов опухолей между обработанными и контрольными группами оценивают с использованием однофакторного дисперсионного анализа и апостериорных критериев Bonferroni. Выживаемость оценивают со дня инициирования процедуры лечения и статистические расхождения оценивают по кривым Kaplan-Meier посредством логарифмического рангового критерия Log-Rank. Статистические анализы проводят с использованием программного обеспечения SPSS-15.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA), статистический уровень значимости определяют как $p < 0,05$.

Как показано на Фигурах 4А и 4С, обе дозы соединения PM00104 снижают рост плазмоцитом со статистически достоверной разницей. Для плазмоцитом MM1S, по истечении 15 дней процедуры лечения объем опухоли составляет 1207 ± 645 , 420 ± 242 и 176 ± 78 мм³ (среднее значение $\pm$ среднеквадратичное отклонение) для когорт, получающих среду для лекарственного препарата 0,8 мг/кг и 1 мг/кг соответственно ($p < 0,001$ для общего сравнения и для сравнений каждого из подвергнутых лечению субъектов относительно контрольных субъектов). В менее чувствительной и более быстро растущей клеточной линии OPM-1 результаты являются похожими в отношении объемов опухолей по истечении 14 дней процедуры лечения, составляющих 4091 ± 903 , 1879 ± 731 и 1042 ± 596 мм³ (среднее значение $\pm$ среднеквадратичное отклонение) для аналогичных групп мышей ($p < 0,001$ для всех сравнений). Такая задержка роста опухоли находится в соответствии с увеличением выживаемости подвергнутых лечению мышей в сравнении с контрольной группой мышей (Фигура 4В и 4D). В этом смысле выживаемости в клеточной линии MM1S, выраженные как срединное значение $\pm$ среднеквадратическая ошибка, составляют $29 \pm 3,9$, $52 \pm 4,8$ и $59 \pm 5,5$ дней для контрольного испытания со средой для лекарственного препарата, для 0,8 мг/кг соединения PM00104 и для 1 мг/кг соединения PM00104 соответственно (Фигура 4В); тогда как выживаемости для аналогичных групп в плазмоцитомах OPM-1 составляют: 14 ± 0 , $21 \pm 0,8$ и $23 \pm 1,1$ дней (Фигура 4D). Различия оценивают с помощью логарифмического рангового критерия Log-Rank, который в результате дает статистически достоверную разницу в сравнении с контрольным испытанием с

использованием среды для лекарственного препарата для обеих доз в обоих ксенографтах ($p < 0,001$).

Интересно то, что процедуре лечения соединением PM00104 не сопутствует никакая существенная общая токсичность и наблюдается лишь небольшая потеря веса (около 10% массы тела по сравнению с контрольными испытаниями) при самых высоких дозах соединения PM00104.

ПРИМЕР 4. Соединение PM00104 потенцирует эффективность традиционных антимиеломных средств.

Поскольку процедура лечения большинства раковых заболеваний, включая множественную миелому, основана на комбинировании лекарственных средств с различными механизмами действия, авторы изучили эффект действия соединения PM00104 в комбинации с лекарственными средствами, обычно используемыми в процедуре лечения множественной миеломы.

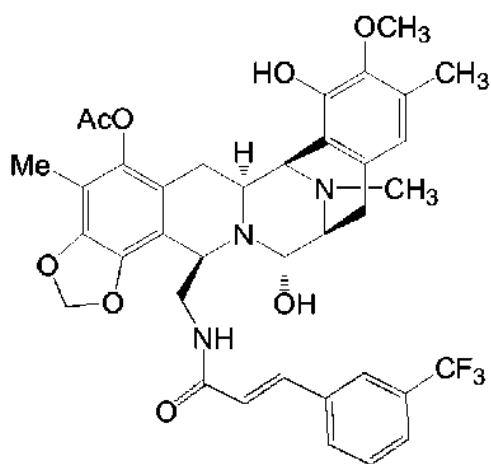
Клетки MM1S обрабатывают в течение 72 часов, как описано в примере 1, комбинациями соединения PM00104, взятого в субоптимальных дозах, и других антимиеломных средств, таких как дексаметазон, мелфалан, доксорубин, бортезомиб и леналидомид, в двойных и тройных комбинациях. Жизнеспособность клеток анализируют с помощью анализа на основе 3-{4,5-диметилтиазол-2-ил}-2,5-дифенилтетразолий-бромид (ММТ), который описан в примере 1. Активность комбинации количественно оценивают с помощью программного обеспечения CalcuSyn (Biosoft, Ferguson, MO), которое основано на способе Chou Talalay, который позволяет вычислять индекс действия комбинации (CI) со следующей интерпретацией: $CI > 1$: антагонистический эффект, $CI = 1$: аддитивность и $CI < 1$: синергический эффект.

Соединение PM00104 со всей очевидностью потенцирует эффект действия традиционных антимиеломных средств, таких как дексаметазон, мелфалан и доксорубин, в клетках MM1S (Фигура 5А). Соединение PM00104 также испытывают в комбинации с бортезомибом и леналидомидом, двумя новыми средствами, которые недавно были включены в набор лекарственных средств для лечения пациентов, страдающих множественной миеломой, с многообещающими аддитивными/синергическими результатами, которые являются особенно очевидными в комбинации с леналидомидом (Фигура 5А). Анализ этих данных с использованием способа Chou и Talalay показывает, что соединение PM00104 является синергически действующим с дексаметазоном ($CI = 0,78$), мелфаланом ($CI = 0,48$), доксорубином ($CI = 0,64$) и леналидомидом ($CI = 0,55$).

Эти многообещающие результаты с двойными комбинациями подтолкнули к исследованию тройных комбинаций наиболее синергично действующих соединений в клеточной линии MM1S. Как можно увидеть на фигуре 5В, тройные комбинации: соединение PM00104+дексаметазон+любое соединение из следующего: мелфалан, доксорубин или леналидомид, значительно усиливают эффективность соответствующих двойных комбинаций.

Формула изобретения

1. Способ лечения любого млекопитающего, в частности человека, страдающего множественной миеломой, включающий введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества



PM00104

или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п.1, где пациент представляет собой пациента-человека.

3. Способ по п.1, где пациент переносит рецидив или является невосприимчивым к предыдущей химиотерапии.

4. Способ по п.2, где пациент переносит рецидив или является невосприимчивым к предыдущей химиотерапии.

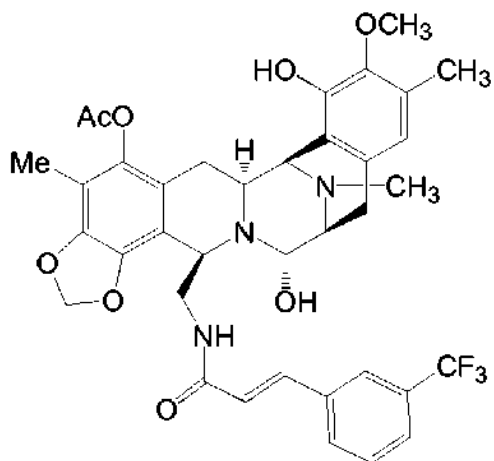
5. Способ по любому из пунктов 1-4, где PM00104 или его фармацевтически приемлемую соль используют в комбинации с другим лекарственным средством или другими лекарственными средствами для обеспечения комбинированной терапии.

6. Способ по п.5, где другое лекарственное средство или другие лекарственные средства представляют собой антимиеломные средства.

7. Способ по п.6, где антимиеломное средство выбирают из дексаметазона, мелфалана, доксорубина, бортезомиба, леналидомида, преднизона, кармустина, этопозиды, цисплатина, винкристина, циклофосфида и талидомида.

8. Способ по п.7, где антимиеломное средство выбирают из дексаметазона, мелфалана, доксорубина, бортезомиба и леналидомида.

9. Применение



PM00104

или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для способа лечения любого млекопитающего, в частности человека, страдающего множественной миеломой, включающего введение указанному индивидууму

терапевтически эффективного количества РМ00104 или его фармацевтически приемлемой соли.

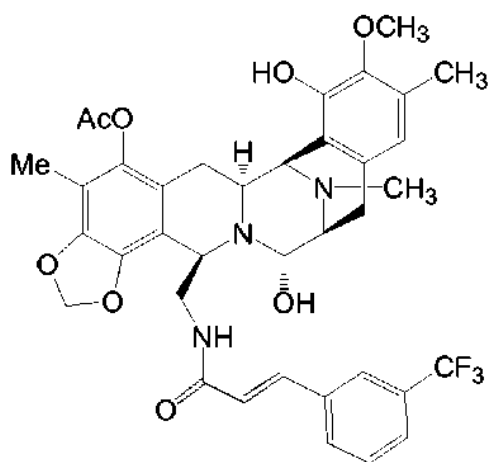
10. Применение по п.9, где способ включает введение нуждающемуся в этом индивидууму терапевтически эффективного количества РМ00104 или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с другим лекарственным средством или лекарственными средствами для обеспечения комбинированной терапии.

11. Применение по п.10, где другое лекарственное средство или другие лекарственные средства являются антимиеломными средствами.

12. Применение по п.11, где антимиеломное средство выбирают из дексаметазона, мелфалана, доксорубина, бортезомиба, леналидомида, преднизона, кармустина, этопозиды, цисплатина, винкристина, циклофосфида и талидомида.

13. Применение по п.12, где антимиеломное средство выбирают из дексаметазона, мелфалана, доксорубина, бортезомиба и леналидомида.

14. Фармацевтическая композиция, включающая



РМ00104

или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент для применения в способе лечения любого млекопитающего, в частности человека, страдающего множественной миеломой, включающий введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества РМ00104 или его фармацевтически приемлемой соли.

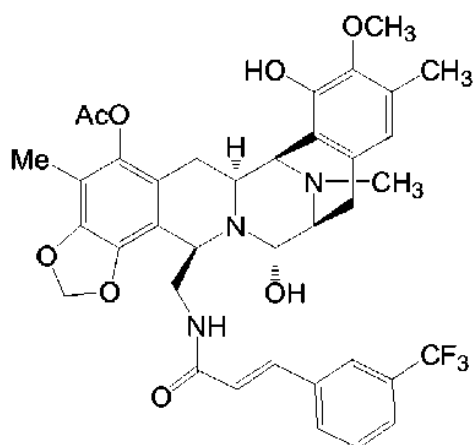
15. Фармацевтическая композиция по п.14, где способ включает введение нуждающемуся в этом индивидууму терапевтически эффективного количества РМ00104 или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с другим лекарственным средством или лекарственными средствами для обеспечения комбинированной терапии.

16. Фармацевтическая композиция по п.15, где другое лекарственное средство или другие лекарственные средства являются антимиеломными средствами.

17. Фармацевтическая композиция по п.16, где антимиеломное средство выбирают из дексаметазона, мелфалана, доксорубина, бортезомиба, леналидомида, преднизона, кармустина, этопозиды, цисплатина, винкристина, циклофосфида и талидомида.

18. Фармацевтическая композиция по п.17, где антимиеломное средство выбирают из дексаметазона, мелфалана, доксорубина, бортезомиба и леналидомида.

19. Применение



PM00104

или его фармацевтически приемлемой соли в способе лечения любого
млекопитающего, в частности человека, страдающего множественной миеломой,
включающий введение указанному индивидууму терапевтически эффективного
количества PM00104 или его фармацевтически приемлемой соли.

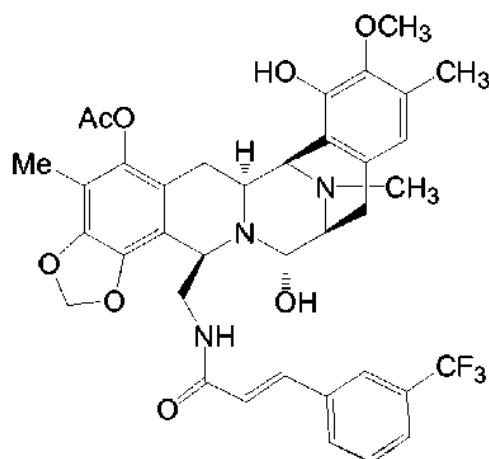
20. Применение по п.19, где способ включает введение нуждающемуся в этом
индивидууму терапевтически эффективного количества PM00104 или его
фармацевтически приемлемой соли в комбинации с другим лекарственным средством
или лекарственными средствами для обеспечения комбинированной терапии.

21. Применение по п.20, где другое лекарственное средство или другие лекарственные
средства являются антимиеломными средствами.

22. Применение по п.21, где антимиеломное средство выбирают из дексаметазона,
мелфалана, доксорубина, бортезомиба, леналидомида, преднизона, кармустина,
этопозид, цисплатина, винкристина, циклофосфида и талидомида.

23. Применение по п.22, где антимиеломное средство выбирают из дексаметазона,
мелфалана, доксорубина, бортезомиба и леналидомида.

24. Медицинский набор для введения



PM00104

включающий печатные инструкции для введения соединения PM00104 в способе

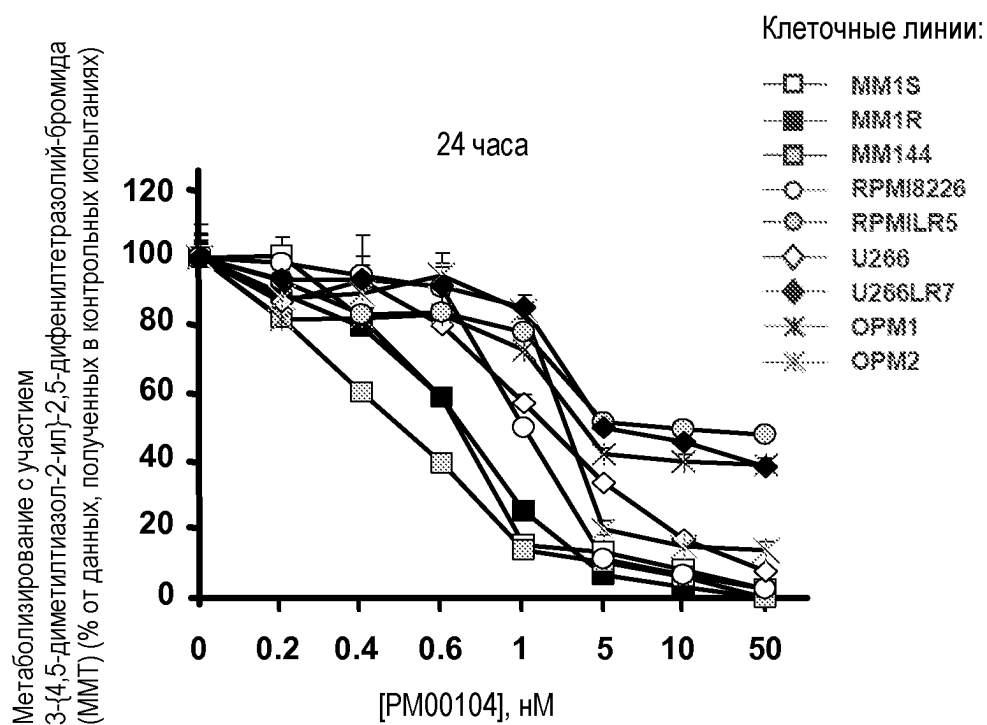
лечения любого млекопитающего, в частности человека, страдающего множественной миеломой, включающий введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества РМ00104 или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтическую композицию, включающую РМ00104 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

25. Медицинский набор по п.24, где способ включает введение нуждающемуся в этом индивидууму терапевтически эффективного количества РМ00104 или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с другим лекарственным средством или лекарственными средствами для обеспечения комбинированной терапии.

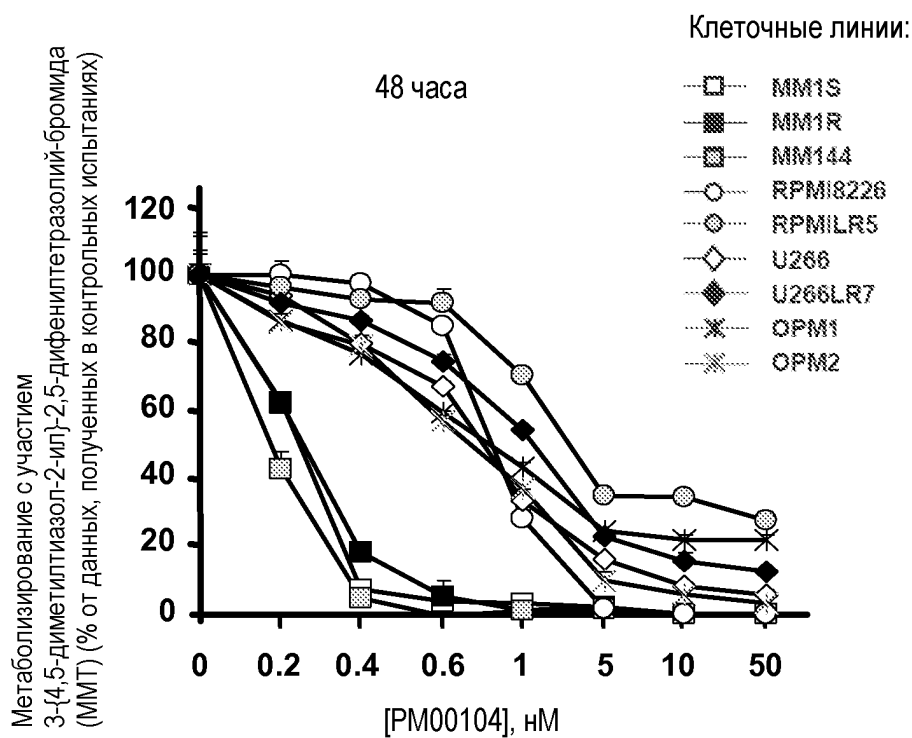
26. Медицинский набор по п.25, где другое лекарственное средство или другие лекарственные средства являются антимиеломными средствами.

27. Медицинский набор по п.26, где антимиеломное средство выбирают из дексаметазона, мелфалана, доксорубицина, бортезомиба, леналидомида, преднизона, кармустина, этопозиды, цисплатины, винкристины, циклофосфамида и талидомида.

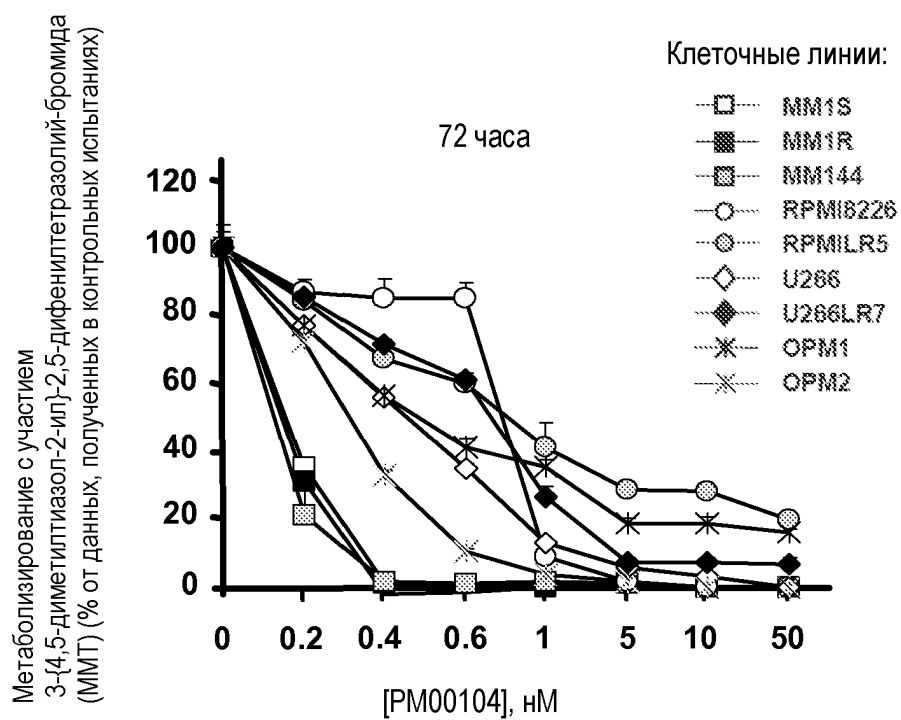
28. Медицинский набор по п.27, где антимиеломное средство выбирают из дексаметазона, мелфалана, доксорубицина, бортезомиба и леналидомида.



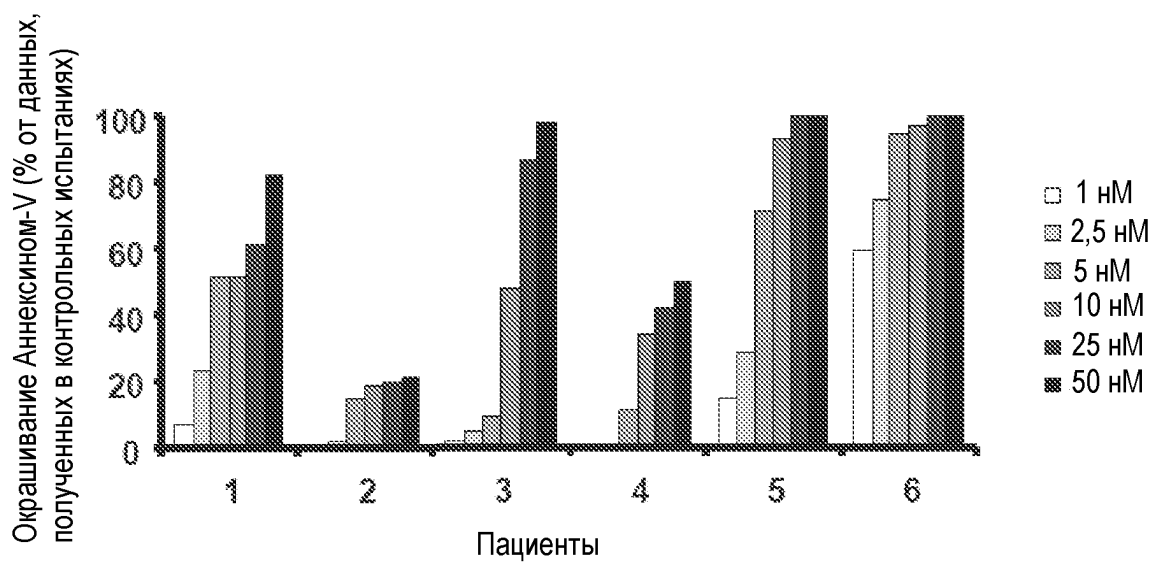
Фиг. 1А



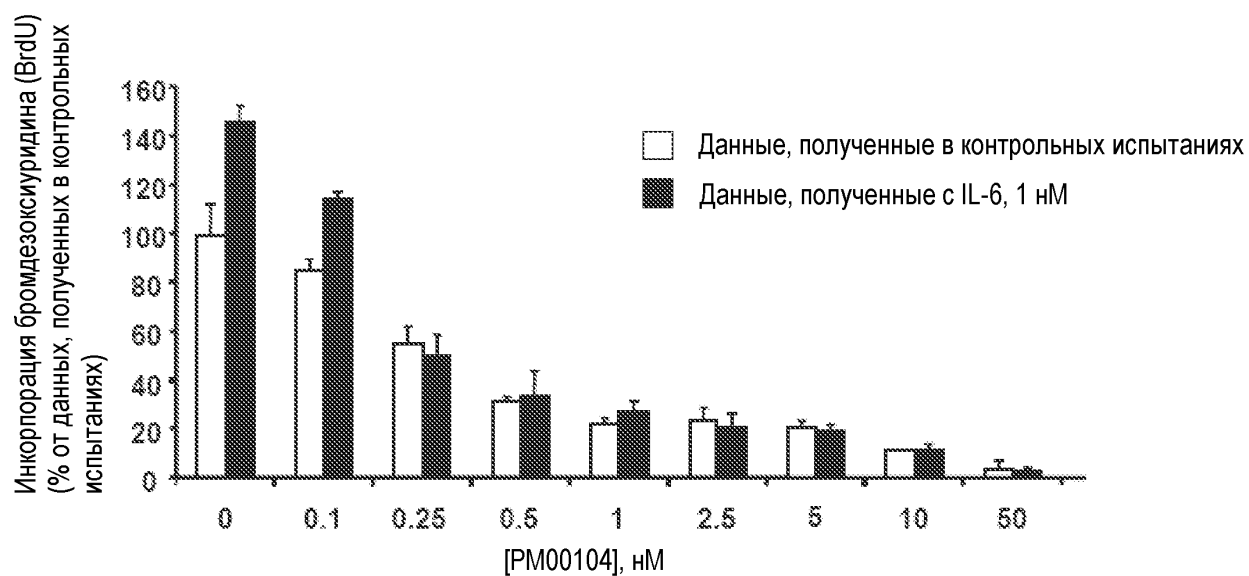
Фиг. 1В



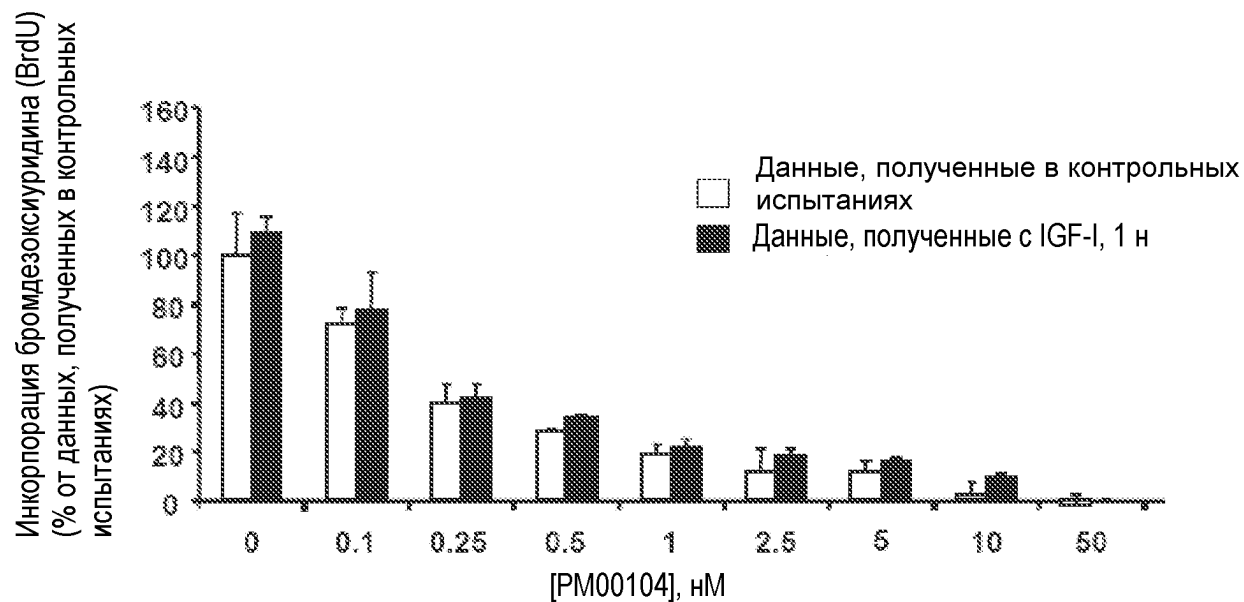
Фиг. 1С



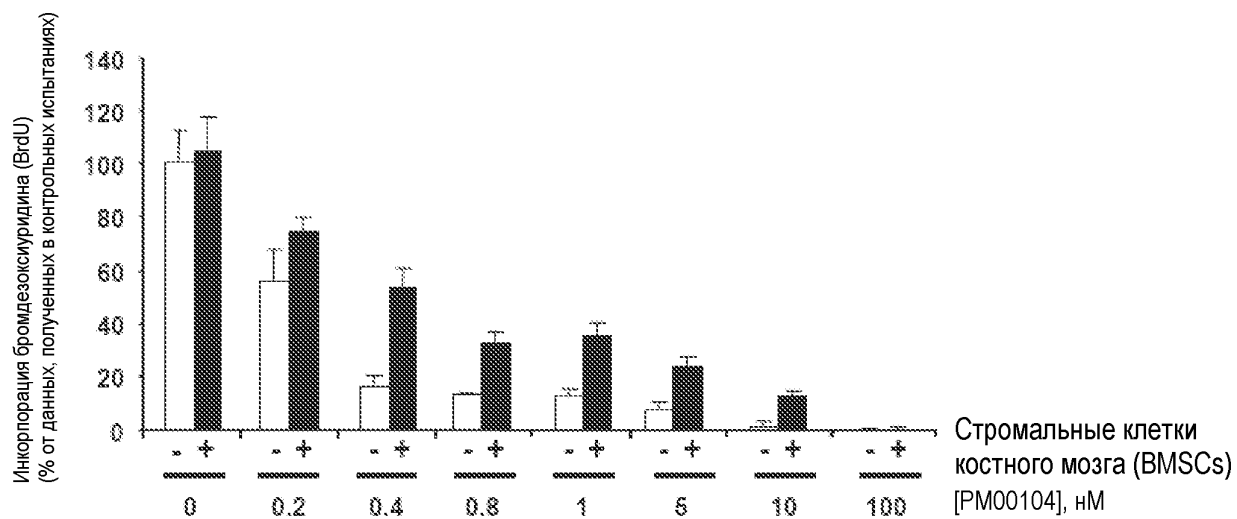
Фиг. 2



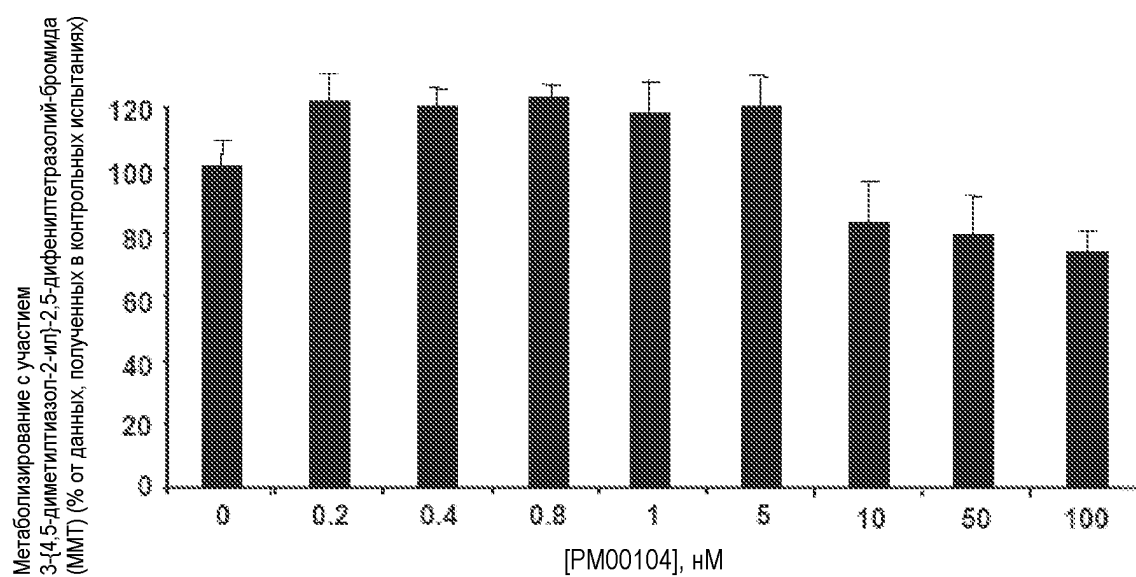
Фиг. 3А



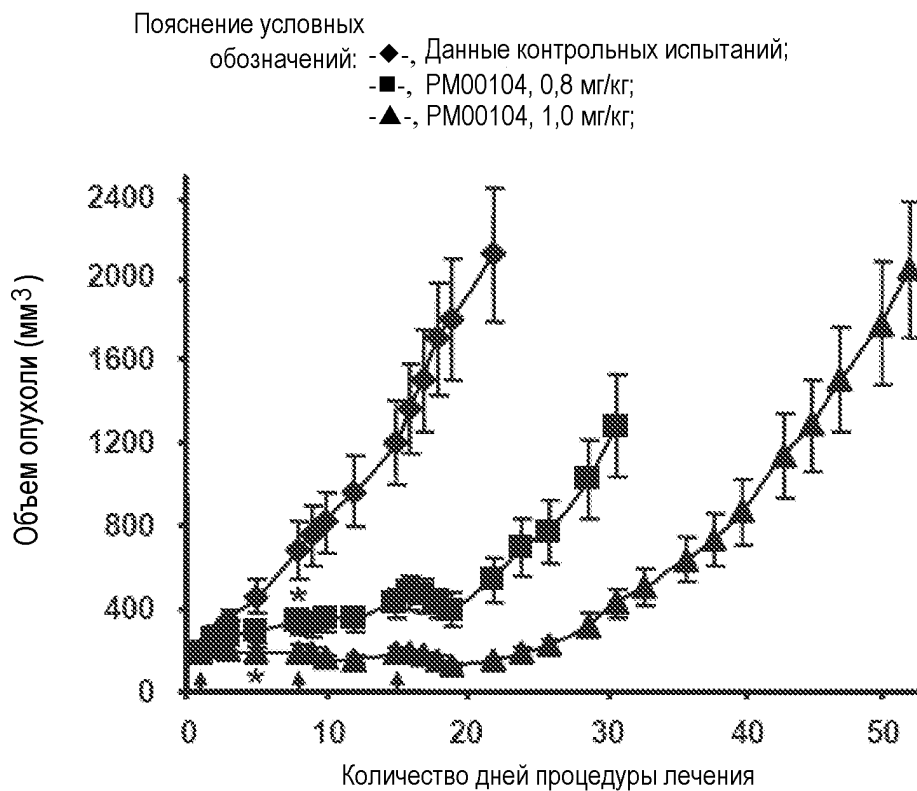
Фиг. 3В



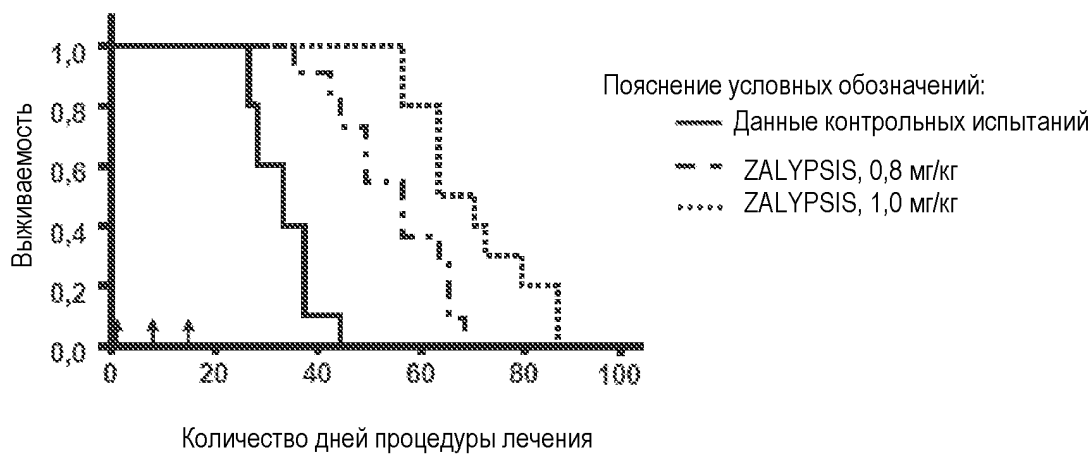
Фиг. 3С



Фиг. 3D

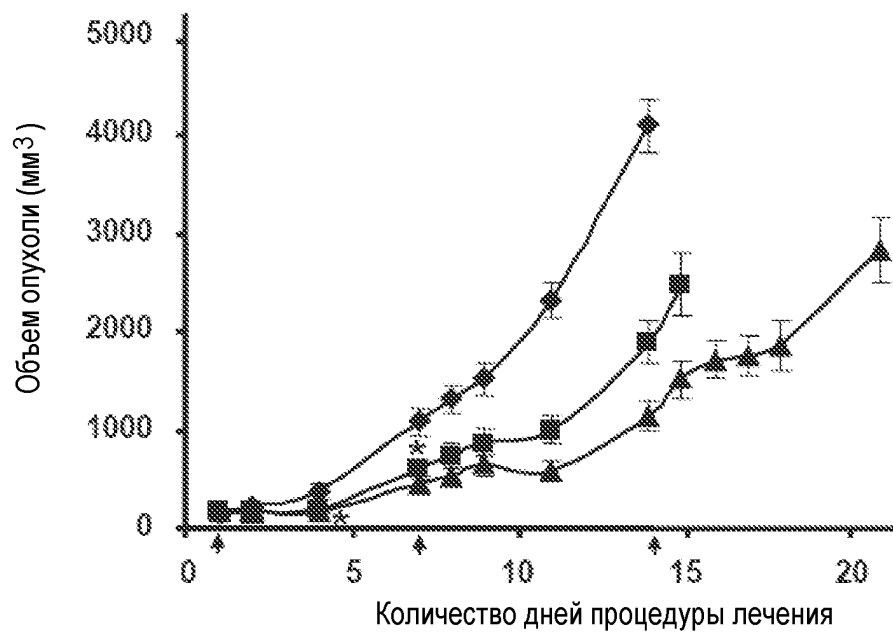


Фиг. 4А

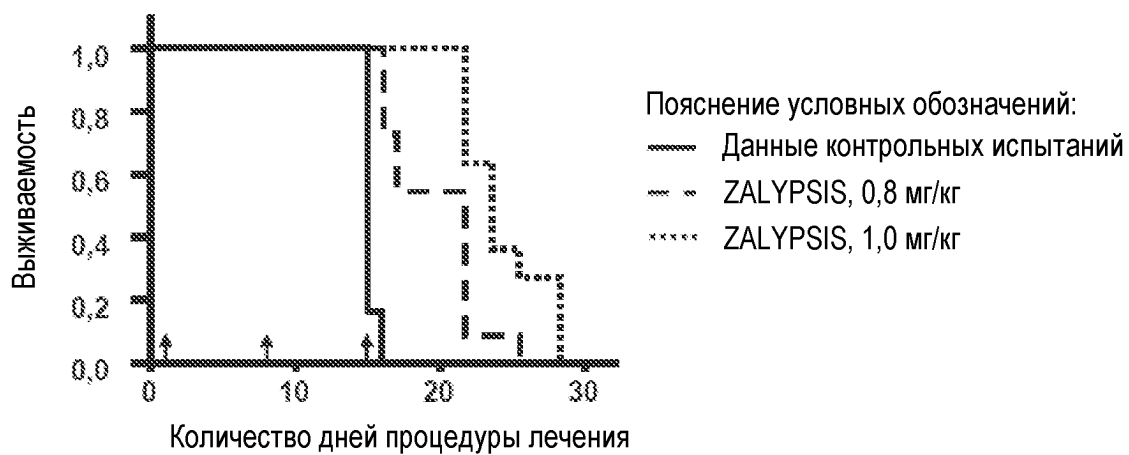


Фиг. 4В

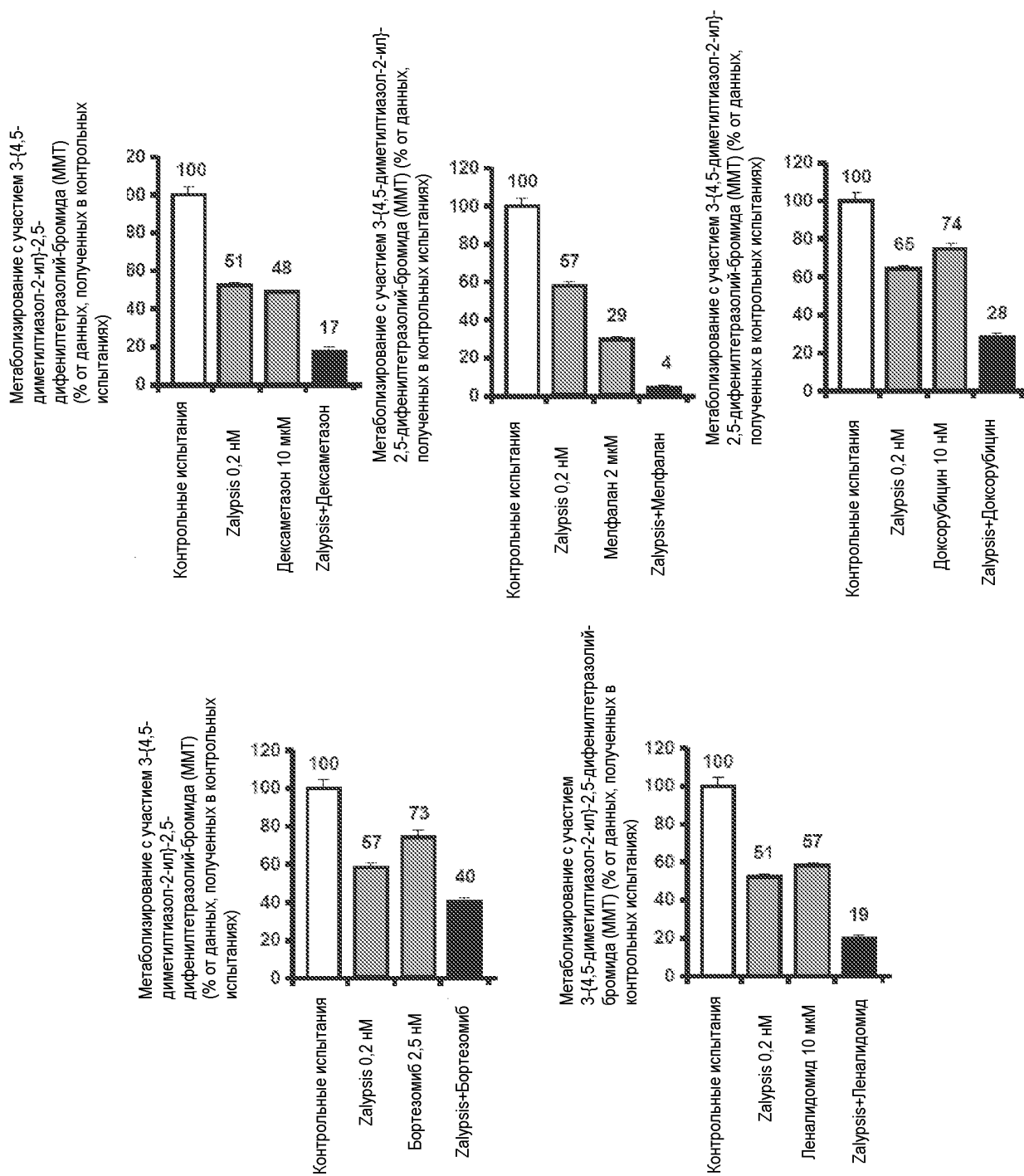
Пояснение условных обозначений: -◆-, Данные контрольных испытаний;
 -■-, PM00104, 0,8 мг/кг;
 -▲-, PM00104, 1,0 мг/кг;



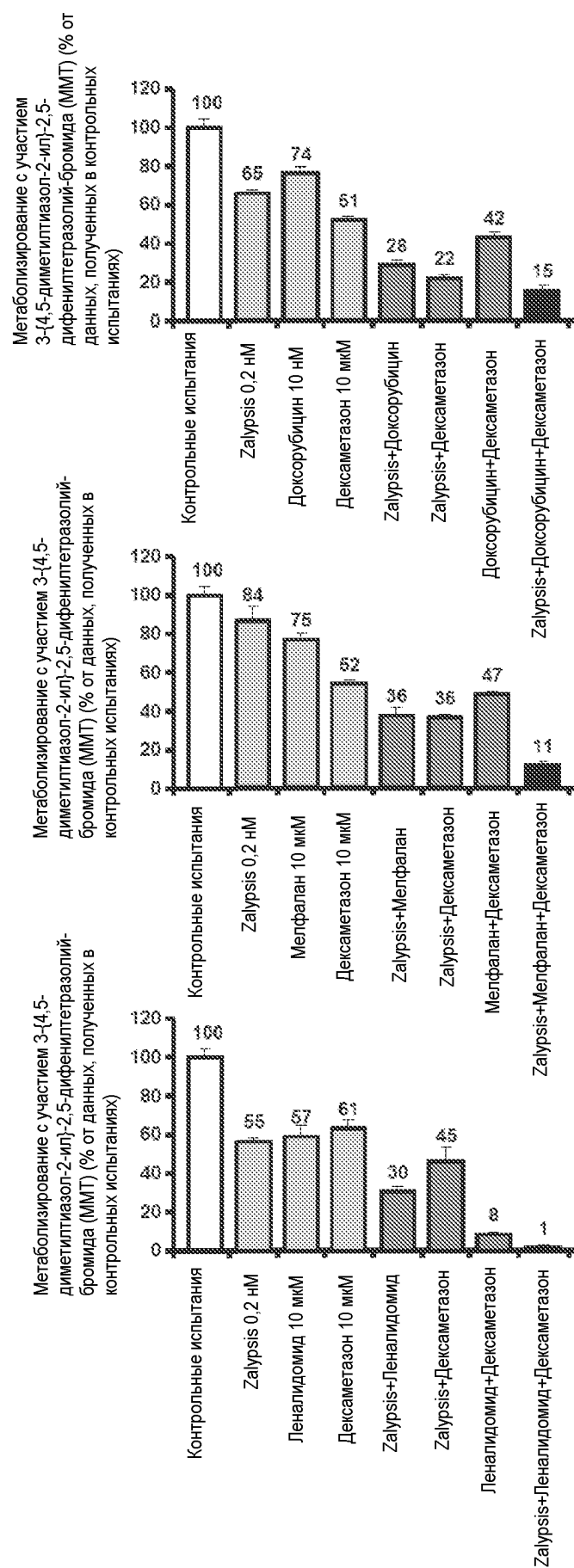
Фиг. 4С



Фиг. 4D



Фиг. 5А



Фиг. 5В