



(51) МПК
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61K 31/497 (2020.02); *A61P 35/00* (2020.02)

(21)(22) Заявка: 2017131448, 02.03.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
02.03.2016

Дата регистрации:
31.07.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 06.03.2015 US 62/129,623;
 02.11.2015 US 62/249,807

(43) Дата публикации заявки: 08.04.2019 Бюл. № 10

(45) Опубликовано: 31.07.2020 Бюл. № 22

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: **06.10.2017**

(86) Заявка РСТ:
 US 2016/020396 (02.03.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2016/144636 (15.09.2016)

Адрес для переписки:
 190000, Санкт-Петербург, БОКС-1125

(72) Автор(ы):

ХУАН, Лань (US)

(73) Патентообладатель(и):

**БЕЙОНДСПРИНГ
 ФАРМАСЮТИКАЛС, ИНК. (US)**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2013177633 A1, 05.12.2013. MITA M.M. et al. Phase 1 first-in-human trial of vascular disrupting agent plinabulin (NPI-2358) in patients with solid tumors or lymphomas. Clin. Cancer Res; 16(23) December 1, 2010 p.5892-5899. Phase 2 study MPC-6827 for recurrent glioblastoma multiforme. [он-лайн] [найдено 30.07.2019] Last Update posted October (см. прод.)

R U 2 7 2 8 7 9 6 C 2

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине, а именно к онкологии, и может быть использована для лечения опухоли головного мозга. Способ лечения опухоли головного мозга включает введение эффективного количества плинабулина субъекту, где указанная опухоль головного мозга представляет собой метастатическую опухоль головного мозга, анатомическую астроцитому, мультиформную глиобластому, олигодендроглиому педиатрическую эпендимому и субэпендимому. Группа изобретений относится

также к ингибированию пролиферации, индуцированию апоптоза клеток опухоли головного мозга, а также к ингибированию прогрессирования опухоли головного мозга. Использование данной группы изобретений позволяет повышать выживаемость субъекта с трансформирующим фактором роста-индуцируемыми глиомами, которые экспрессировали мутантный по G12D KRAS. 4 н. и 20 з.п. ф-лы, 4 ил., 2 пр.

R U 2 7 2 8 7 9 6 C 2

R U 2 7 2 8 7 9 6 C 2

(56) (продолжение):

14.2011. (Найдено из Интернет: clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00892931). EA 16817 B1, 30.07.2012. US 2012041070 A1, 16.02.2012. US 8247552 B2, 21.08.2012. SINGH AV et al. A novel vascular disruptiong agent plinabulin triggers JNK-mediated apoptosis and inhibits angiogenesis in multiple myeloma cells. Blood 2011 May 26; 117(21):5692,5696-5697. WO 2013/177633 A1, 05.12.2013. КОБЯКОВ Г.Л. и др. Лечение рецидива глиобластомы: есть ли успехи? Опухоли головы и шеи. 2014 N3 с.12-21, табл.8.

R U 2 7 2 8 7 9 6 C 2

RUSSIAN FEDERATION



(19)

RU (11)

2 728 796⁽¹³⁾ C2

(51) Int. Cl.
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
A61K 31/497 (2020.02); *A61P 35/00* (2020.02)

(21)(22) Application: 2017131448, 02.03.2016

(24) Effective date for property rights:
02.03.2016

Registration date:
31.07.2020

Priority:

(30) Convention priority:
06.03.2015 US 62/129,623;
02.11.2015 US 62/249,807

(43) Application published: 08.04.2019 Bull. № 10

(45) Date of publication: 31.07.2020 Bull. № 22

(85) Commencement of national phase: 06.10.2017

(86) PCT application:
US 2016/020396 (02.03.2016)

(87) PCT publication:
WO 2016/144636 (15.09.2016)

Mail address:
190000, Sankt-Peterburg, BOKS-1125

(72) Inventor(s):
KHUAN, Lan (US)

(73) Proprietor(s):
BEJONDSpring FARMASYUTIKALS, INK.
(US)

(54) METHOD FOR TREATING A BRAIN TUMOR

(57) Abstract:

FIELD: medicine; oncology.

SUBSTANCE: group of inventions can be used for treating a brain tumor. Method of treating a brain tumor involves administering an effective amount of Plinabulin to a subject, wherein said cerebral tumor is a metastatic brain tumor, anaplastic astrocytoma, glioblastoma multiforme, pediatric ependyma and subependyma oligodendrogioma. Group of inventions

also relates to inhibition of proliferation, inducing apoptosis of brain tumor cells, as well as to inhibition of brain tumor progression.

EFFECT: use of the given group of inventions enables higher survival rate of the subject with transforming growth factor-induced gliomas, which expressed mutant by G12D KRAS.

24 cl, 4 dwg, 2 ex

R U 2 7 2 8 7 9 6 C 2

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ ЛЮБОЙ ПРИОРИТЕТНОЙ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США №62/129623, поданной 6 марта 2015 года, и предварительной заявки на патент США №62/249807, поданной 2 ноября 2015 года, содержание которых

5 полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Область техники

[0002] Настоящее изобретение относится к области химии и медицины. Более конкретно, настоящее изобретение относится к способу лечения опухоли головного

10 мозга с применением плинабулина (Plinabulin).

Описание предшествующего уровня техники

[0003] Онкозаболевания головного мозга и нервной системы относятся к числу наиболее сложных для лечения. Прогноз для пациентов с данными видами рака зависит от типа и местоположения опухоли, а также от стадии ее развития. Для многих типов

15 рака головного мозга средняя продолжительность жизни после появления симптомов может составлять месяцы или год или два. Лечение состоит прежде всего из удаления хирургическим путем и лучевой терапии. Также применяют химиотерапию, однако диапазон подходящих химиотерапевтических агентов ограничен, возможно, в связи с тем, что большинство терапевтических агентов недостаточно хорошо проникают через

20 гематоэнцефалический барьер для лечения опухолей головного мозга. Применение известных химиотерапевтических препаратов наряду с хирургическим вмешательством и облучением редко приводит к выживаемости, которая значительно превышает выживаемость в результате применения хирургии и только облучения. Таким образом, для опухолей головного мозга необходимы улучшенные методы терапии, и для данного

25 состояния наблюдается серьезная неудовлетворенная медицинская потребность.

[0004] Мультиформная глиобластома (GBM) представляет собой наиболее распространенную первичную опухоль головного мозга взрослого человека, и она известна своей летальностью и отсутствием ответа на современные подходы в лечении. В последние годы не наблюдалось существенных улучшений в вариантах лечения и

30 минимальных улучшений в плане выживаемости для пациентов с GBM. Для GBM средняя продолжительность жизни после появления симптомов составляет порядка 6-12 месяцев. Кроме того, не существует одобренных лекарственных средств для лечения метастатической опухоли головного мозга, при которой средняя продолжительность жизни после появления симптомов составляет 4-6 месяцев. Таким образом, существует

35 насущная необходимость в улучшенных средствах для лечения различных видов рака головного мозга.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] Некоторые варианты реализации относятся к способу лечения опухоли головного мозга, включающему введение эффективного количества плинабулина

40 субъекту, нуждающемуся в этом.

[0006] Некоторые варианты реализации относятся к способу ингибирования пролиферации клетки опухоли головного мозга, включающему приведение указанной клетки опухоли головного мозга в контакт с плинабулином.

45 [0007] Некоторые варианты реализации относятся к способу индуцирования апоптоза в клетке опухоли головного мозга, включающему приведение указанной клетки опухоли головного мозга в контакт с плинабулином.

[0008] Некоторые варианты реализации относятся к способу ингибирования прогрессирования опухоли головного мозга, включающему введение эффективного

количества плинабулина субъекту, нуждающемуся в этом.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0009] На ФИГ. 1а-1д представлена пронейральная генетически модифицированная мышиная модель (GEMM) глиобластомы (GBM), которая имитирует патологию

- 5 человека. На ФИГ. 1а представлены изображения Т2 МРТ GBM человека, на которых отображен перитуморальный отек; и на ФИГ. 1б представлены изображения Т2 МРТ GBM мыши, на которых отображен перитуморальный отек; на ФИГ. 1с представлены микрофотоснимки окрашивания гематоксилином и эозином (H&E) GBM человека, показывающие характерный некроз с псевдопалисадными структурами и
- 10 микрососудистую пролиферацию; на ФИГ. 1д представлены микрофотоснимки окрашивания гематоксилином и эозином (H&E) GBM мыши, показывающие характерный некроз с псевдопалисадными структурами и микрососудистую пролиферацию.

[0010] На ФИГ. 2А и 2В представлены Т2-взвешенные МРТ-изображения. На ФИГ.

- 15 2А показан размер опухоли у мышей с ТФР-индуцируемыми глиомами, получавших лечение носителем, темозоломидом или фракционированным облучением; и на ФИГ. 2В представлена выживаемость мышей с ТФР-индуцируемыми глиомами, получавшими лечение носителем, темозоломидом или фракционированным облучением.

[0011] На ФИГ. 3 показан уровень выживаемости у мышей с глиобластомой, которые

- 20 получали лечение контролем и плинабулином.

[0012] На ФИГ. 4 показан уровень выживаемости у мышей с ТФР-индуцируемыми глиомами, характеризующимися экспрессией мутации KRAS, которые получали лечение комбинацией плинабулина, темозоломида и облучения, а также комбинацией темозоломида и облучения.

25 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНОГО ВАРИАНТА РЕАЛИЗАЦИИ

[0013] Плинабулин, (3Z,6Z)-3-бензилиден-6-{[5-(2-метил-2-пропанил)-1Н-имиазол-4-ил]метилен}-2,5-пиперазиндион, представляет собой синтетический аналог природного соединения фенилагистина. Плинабулин можно легко получить в соответствии со

- 30 способами и процедурами, подробно описанными в патентах США №№7064201 и 7919497, которые полностью включены в настоящую заявку посредством ссылки. Некоторые варианты реализации относятся к применению плинабулина для лечения рака головного мозга, включая, но не ограничиваясь ими, метастатическую опухоль головного мозга, анатомическую астроцитому, мультиформную глиобластому,

- 35 олигодендроглиому, эпендимому и смешанную глиому. Некоторые варианты реализации относятся к применению плинабулина для ингибирования пролиферации клеток опухоли головного мозга с применением плинабулина. Некоторые варианты реализации относятся к применению плинабулина для индуцирования апоптоза в клетках опухоли головного мозга с применением плинабулина. Некоторые варианты реализации

- 40 относятся к применению плинабулина для ингибирования прогрессирования опухолей головного мозга. Некоторые варианты реализации относятся к применению плинабулина в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом или облучением для ингибирования прогрессирования опухолей головного мозга.

Определения

- 45 [0014] В отсутствие другого определения, все технические и научные термины, применяемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится данное раскрытие. Все патенты, заявки, публикации заявок и другие публикации полностью включены

посредством ссылки. В случае, когда существует множество определений для термина из настоящего документа, приоритет имеют определения, которые представлены в данном разделе, если не указано иное.

[0015] В контексте настоящего описания термин «субъект» означает человека или

5 млекопитающее, не являющееся человеком, например, собаку, кошку, мышь, крысу, корову, овцу, свинью, козу, не являющегося человеком примата или птицу, например, курицу, а также любое другое позвоночное или беспозвоночное.

[0016] Термин «млекопитающее» используют в его обычном биологическом смысле.

Таким образом, он включает, в частности, но не ограничивается ими, приматов, включая 10 обезьян (шимпанзе, человекообразных обезьян, макак) и людей, крупный рогатый скот, лошадей, овец, коз, свиней, кроликов, собак, кошек, грызунов, крыс, мышей, морских свинок или им подобных.

[0017] В контексте настоящего описания «эффективное количество» или

15 «терапевтически эффективное количество» относится к количеству терапевтического агента, которое эффективно для облегчения, в некоторой степени, или для снижения вероятности возникновения одного или более симптомов заболевания или состояния, и включает лечение болезни или состояния.

[0018] В контексте настоящего описания «лечить», «лечение» или «процесс лечения» относится к введению соединения или фармацевтической композиции субъекту в

20 профилактических и/или терапевтических целях. Термин «профилактическое лечение» относится к лечению субъекта, у которого еще не проявились симптомы заболевания или состояния, но который чувствителен к или иным образом подвержен риску конкретного заболевания или состояния, при котором лечение снижает вероятность того, что у указанного пациента будет развиваться указанная болезнь или состояние.

25 Термин «терапевтическое лечение» относится к применению лечения у субъекта, уже страдающего от заболевания или состояния.

[0019] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединения, и которые не являются с биологической или другой точки зрения нежелательными для применения в

30 фармацевтике. Во многих случаях раскрытие в настоящем документе соединения способны образовывать соли с кислотами и/или основаниями в силу присутствия аминогрупп и/или карбоксильных групп или групп, аналогичных им. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот можно образовать с неорганическими кислотами и органическими кислотами. Неорганические кислоты, из которых можно

35 получить соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и им подобные. Органические кислоты, из которых можно получить соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавлевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую

40 кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, n-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и им подобные. Фармацевтически приемлемые соли также можно получить с применением неорганических и органических оснований. Неорганические основания,

45 из которых можно получить соли, включают, например, основания, которые содержат натрий, калий, литий, аммоний, кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец, алюминий и им подобные; особенно предпочтительными являются соли аммония, калия, натрия, кальция и магния. В некоторых вариантах реализации лечение раскрытыми в настоящем

документе соединениями с неорганическим основанием приводит к потере лабильного водорода из указанного соединения с получением соли, содержащей неорганический катион, такой как Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} и Ca^{2+} и им подобные. Органические основания, из которых можно получить соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и им подобные, в частности такие, как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин и этаноламин. Многие из таких солей известны в данной области техники, как описанные в публикации WO 87/05297, Johnston и др., опубликованной 11 сентября 1987 г.
 (полностью включенной в настоящее описание посредством ссылки).

[0020] В некоторых вариантах реализации указанная композиция может дополнительно содержать один или более фармацевтически приемлемых разбавителей. В некоторых вариантах реализации указанный фармацевтически приемлемый разбавитель может включать коллифор (Kolliphor®) (полиэтиленгликоль(15)-гидроксистеарат). В некоторых вариантах реализации указанный фармацевтически приемлемый разбавитель может включать пропиленгликоль. В некоторых вариантах реализации указанные фармацевтически приемлемые разбавители могут включать коллифор и пропиленгликоль. В некоторых вариантах реализации указанные фармацевтически приемлемые разбавители могут включать коллифор и пропиленгликоль, при этом содержание коллифора составляет приблизительно 40% по массе, а содержание пропиленгликоля составляет приблизительно 60% по массе в расчете на общую массу разбавителей. В некоторых вариантах реализации указанная композиция может дополнительно содержать один или более других фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[0021] Стандартные методы получения фармацевтических составов можно применять для получения описанных в настоящем документе фармацевтических композиций, такие как, например, описанные в Remington's Science and Practice of Pharmacy, 21^е изд., Lippincott Williams & Wilkins (2005), полностью включенном в настоящее описание посредством ссылки. Соответственно, некоторые варианты реализации включают фармацевтические композиции, содержащие: (а) безопасное и терапевтически эффективное количество плинабулина или его фармацевтически приемлемых солей; и (б) фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, вспомогательное вещество или их комбинацию.

[0022] Другие варианты реализации включают совместное введение плинабулина и дополнительного терапевтического агента в отдельных композициях или в одной композиции. Таким образом, некоторые варианты реализации включают первую фармацевтическую композицию, содержащую: (а) безопасное и терапевтически эффективное количество плинабулина или его фармацевтически приемлемых солей и (б) фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, вспомогательное вещество или их комбинацию; и вторую фармацевтическую композицию, содержащую: (а) безопасное и терапевтически эффективное количество дополнительного терапевтического агента и (б) фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, вспомогательное вещество или их комбинацию. Некоторые варианты реализации включают фармацевтическую композицию, содержащую: (а) безопасное и терапевтически эффективное количество плинабулина или его фармацевтически приемлемых солей; (б) безопасное и терапевтически эффективное количество дополнительного терапевтического агента; и (с) фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, вспомогательное вещество или их комбинацию.

[0023] Введение описанных в настоящем документе фармацевтических композиций

можно осуществлять с использованием любого из принятых способов введения для агентов, которые применяют аналогичным образом, включая, но не ограничиваясь ими, перорально, сублингвально, буккально, подкожно, внутривенно, интраназально, местно, трансдермально, внутрикожно, интраперитонеально, внутримышечно,

- 5 интрапульмонально, вагинально, ректально или интраокулярно. Пероральные и парентеральные пути введения являются обычными при лечении показаний, которые являются объектом предпочтительных вариантов реализации.

[0024] Термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» включает любые и все растворители,

- 10 дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и задерживающие абсорбцию агенты и им подобные. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением тех случаев, когда какая-либо обычная среда или агент несовместим с активным ингредиентом, предусмотрено их применение в

- 15 терапевтических композициях. Кроме того, могут быть включены различные адьюванты, как, например, обычно применяемые в данной области техники. Критерии по включению различных компонентов в фармацевтические композиции описаны, например, в публикациях Gilman и др. (ред.) (1990); Goodman и Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press, содержание которых полностью включено в

- 20 настоящую заявку посредством ссылки.

[0025] Некоторыми примерами веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей или их компонентов, являются сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как натрий

- 25 карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и метилцеллюлоза; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; твердые смазывающие вещества, такие как стеариновая кислота и стеарат магния; сульфат кальция; растительные масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и масло теобромы; полиолы, такие как пропиленгликоль, глицерин, сорбит,

- 30 маннит и полиэтиленгликоль; альгиновая кислота; эмульгаторы, такие как TWEENS; смачивающие агенты, такие как лаурилсульфат натрия; красители; ароматизаторы; таблетирующие агенты, стабилизаторы; антиоксиданты; консерванты; вода, не содержащая пирогены; изотонический физиологический раствор и фосфатные буферные растворы.

- 35 [0026] Описанные в настоящем документы композиции предпочтительно представлены в дозированной лекарственной форме. В контексте настоящего описания термин «дозированная лекарственная форма» представляет собой композицию, содержащую количество соединения или композиции, которое является подходящим для введения животному, предпочтительно млекопитающему-субъекту, в однократной

- 40 дозировке согласно надлежащей медицинской практике. Однако получение лекарственной формы с однократной дозировкой или дозированной лекарственной формы не означает, что лекарственную форму вводят один раз в день или один раз на курс терапии. Предполагается, что такие лекарственные формы вводят один, два, три или более раз в день, и их можно вводить в виде инфузии в течение периода времени

- 45 (например, от приблизительно 30 минут до приблизительно 2-6 часов) или вводить в виде непрерывной инфузии, и их можно назначать более одного раза в течение курса терапии, хотя отдельное введение специальным образом не исключают. Специалисту в данной области техники будет понятно, что указанный препарат не подразумевает

полный курс терапии, и такие решения принимаются специалистами в области лечения, а не получения препаратов.

[0027] Описанные выше подходящие композиции могут быть представлены в любой из множества подходящих форм для различных способов введения, например, для

5 перорального, сублингвального, буккального, назального, ректального, местного (включая трансдермальный и внутрикожный), глазного, интрацеребрального, внутричерепного, интракальвального, внутриартериального, внутривенного, внутримышечного или других парентальных способов введения. Специалисту в данной области техники будет понятно, что композиции для перорального и назального

10 введения включают композиции, которые вводят путем ингаляции, и их получают с применением доступных методик. В зависимости от конкретного желаемого пути введения можно применять множество фармацевтически приемлемых носителей, хорошо известных в данной области техники. Фармацевтически приемлемые носители включают, например, твердые или жидкие наполнители, разбавители, гидротропные, поверхностно-

15 активные вещества и инкапсулирующие вещества. Могут быть включены необязательные фармацевтически активные материалы, которые по существу не влияют на ингибирующую активность указанного соединения или композиции. Количество носителя, используемого в сочетании с указанным соединением или композицией, является достаточным для того, чтобы обеспечить практическое количество материала

20 для введения на единицу дозы соединения. Методы и композиции для получения лекарственных форм, подходящих в описанных в настоящем документе способах, описаны в следующих источниках, каждый из которых включен в настоящую заявку посредством ссылки: Modern Pharmaceutical, 4th Ed., Chapters 9 и 10 (Banker & Rhodes, editors, 2002); Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989); и Ansel,

25 Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 8th Ed. (2004).

[0028] Можно применять различные лекарственные формы для перорального введения, включая такие твердые формы, как таблетки, капсулы (например, твердые желатиновые капсулы и жидкие желатиновые капсулы), гранулы и нерасфасованные порошки. Таблетки могут быть спрессованы, перетерты, покрыты энтеросолюбильной оболочкой, сахаром, пленкой или могут быть спрессованы множество раз и содержать подходящие связующие вещества, смазывающие вещества, разбавители, дезинтегрирующие агенты, красители, ароматизаторы, антислеживающие агенты и агенты, понижающие температуру замерзания. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают водные растворы, эмульсии, суспензии, растворы и/или суспензии, восстановленные из нешипучих гранул, и шипучие препараты, восстановленные из шипучих гранул, содержащие подходящие растворители, консерванты, эмульгаторы, суспендирующие агенты, разбавители, подсластители, агенты, понижающие температуру замерзания, красители и ароматизаторы.

[0029] Фармацевтически приемлемые носители, подходящие для получения препарата 40 дозированной лекарственной формы для перорального введения, хорошо известны в данной области техники. Таблетки обычно содержат обычные фармацевтически совместимые адьюванты в качестве инертных разбавителей, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, маннит, лактоза и целлюлоза, связывающие вещества, такие как крахмал, желатин и сахароза, разрыхлители, такие как крахмал, альгиновая кислота и

45 кроскармелоза, смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеариновая кислота и тальк. Для улучшения характеристик текучести порошковой смеси можно применять глиданты, такие как диоксид кремния. Для внешнего вида можно добавлять красители, такие как FD&C-красители. Подсластители и ароматизаторы, такие как аспартам,

сахарин, ментол, перечная мята и фруктовые ароматизаторы, являются подходящими адьювантами для жевательных таблеток. Кapsулы обычно содержат один или более твердых разбавителей, раскрытых выше. Отбор компонентов носителя зависит от вторичных критериев, таких как вкус, стоимость и стабильность при хранении, которые 5 не являются критическими, и специалист в данной области техники может его легко осуществить.

[0030] Композиции для перорального введения также включают жидкие растворы, эмульсии, суспензии и им подобные. Фармацевтически приемлемые носители, подходящие для получения таких композиций, хорошо известны в данной области 10 техники. Обычные компоненты носителей для сиропов, эликсиров, эмульсий и суспензий включают этианол, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, жидкую сахарозу, сорбит и воду. Для суспензии обычные суспендирующие агенты включают метилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, AVICEL RC-591, трагакант и альгинат натрия; обычные смачивающие агенты включают лецитин и полисорбат 80; 15 и обычные консерванты включают метилпарабен и бензоат натрия. Жидкие композиции для перорального введения могут также содержать один или более компонентов, таких как подсластители, ароматизаторы и красители, раскрытых выше.

[0031] Обычные методы также позволяют снабжать такие композиции покрытиями, обычно pH- или времязависимыми покрытиями, благодаря которым предлагаемая 20 композиция высвобождается в желудочно-кишечном тракте вблизи желаемого места применения или в разное время для продления желаемого действия. Такие лекарственные формы обычно включают, но не ограничиваются ими, один или более из ацетатфталата целлюлозы, поливинилацетат фталата, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, этилцеллюлозы, покрытия Eudragit, восков и шеллака.

25 [0032] Описанные в настоящем документе композиции могут необязательно содержать другие лекарственные вещества.

[0033] Другие композиции, подходящие для обеспечения системной доставки 30 указанных предлагаемых соединений, включают лекарственные формы для подъязычного, буккального и носового способов введений. Такие композиции обычно содержат один или более растворимых веществ-наполнителей, таких как сахароза, сорбит и маннитол, и связующих веществ, таких как гуммиарабик, микрокристаллическая целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза. Также могут быть включены глиданты, смазывающие 35 вещества, подсластители, красители, антиоксиданты и ароматизаторы, раскрытые выше.

[0034] Жидкую композицию, представленную в форме для местного офтальмологического применения, изготавливают таким образом, что ее можно вводить 40 местно в глаз. Можно обеспечить максимальный комфорт, хотя иногда критерии для форм (например, стабильность лекарственного средства) могут обуславливать комфорт ниже оптимального. В случае, когда невозможно достичь максимального уровня комфорта, указанную жидкость можно изготавливать таким образом, что жидкость будет переноситься пациентом при местном офтальмологическом применении. Кроме того, офтальмологически приемлемая жидкость может быть либо упакована для однократного применения, либо она может содержать консервант для предотвращения 45 заражения при многократных применениях.

[0035] Для офтальмологического применения растворы или лекарственные средства часто получают с применением физиологического солевого раствора в качестве основного носителя. В предпочтительном варианте поддерживают комфортный pH

офтальмологических растворов при помощи соответствующей буферной системы. Указанные составы могут также содержать обычные фармацевтически приемлемые консерванты, стабилизаторы и поверхностно-активные вещества.

[0036] Консерванты, которые можно применять в раскрытых в настоящем документе

- 5 фармацевтических композициях, включают, но не ограничиваются ими, бензалкония хлорид, РНМВ, хлорбутанол, тимеросал, ацетат фенилртути и нитрат фенилртути. Подходящим поверхностно-активным веществом является, например, Tween 80. Аналогичным образом, в раскрытых в настоящем документе офтальмологических препаратах можно применять различные подходящие носители. Такие носители
10 включают, но не ограничиваются ими, поливиниловый спирт, повидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, полоксамеры, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу и очищенную воду.

[0037] Регуляторы тоничности можно добавлять по мере необходимости или удобства.

- Они включают, но не ограничиваются ими, соли, в частности хлорид натрия, хлорид
15 калия, маннитол и глицерин, или любой другой подходящий офтальмологически приемлемый регулятор тоничности.

[0038] Различные буферы и средства для регулирования pH можно применять при условии, что полученный препарат будет офтальмологически приемлемым. Для многих композиций значение pH будет составлять от 4 до 9. Соответственно, буферы включают
20 ацетатные буферы, цитратные буферы, фосфатные буферы и боратные буферы. Кислоты или основания можно применять для регулирования pH данных составов по мере необходимости.

[0039] Офтальмологически приемлемые антиоксиданты включают, но не ограничиваются ими, метабисульфит натрия, тиосульфат натрия, ацетилцистеин,
25 бутилированный гидроксианизол и бутилированный гидрокситолуол.

[0040] Другими вспомогательными компонентами, которые могут быть включены в офтальмологические препараты, являются хелатирующие агенты. Подходящим хелатирующим агентом является эдэтат динатрия (ЭДТА), хотя другие хелатирующие агенты также можно применять вместо или в сочетании с ним.

[0041] Для местного применения используют кремы, мази, гели, растворы или суспензии и т.д., содержащие раскрытую в настоящем документе композицию. Составы для местного применения могут в целом состоять из фармацевтического носителя, сорасторителя, эмульгатора, усилителя проникновения, системы консервирования и смягчающего вещества.

[0042] Для внутривенного введения описанные в настоящем документе композиции можно растворить или диспергировать в фармацевтически приемлемом разбавителе, таком как физиологический раствор или раствор декстрозы. Подходящие вспомогательные вещества могут быть включены для достижения желаемого pH, включая, но не ограничиваясь ими, NaOH, карбонат натрия, ацетат натрия, HCl и лимонную кислоту. В различных вариантах реализации значение pH конечной композиции составляет от 2 до 8 или предпочтительно от 4 до 7. Обладающие антиоксидантными свойствами вспомогательные вещества могут включать бисульфит натрия, ацетон-бисульфит натрия, формальдегид натрия, сульфоксилат, тиомочевину и ЭДТА. Другие неограничивающие примеры подходящих вспомогательных веществ, обнаруживаемых в окончательной композиции для внутривенного введения, могут включать фосфаты натрия или калия, лимонную кислоту, винную кислоту, желатин и углеводы, такие как декстроза, маннит и декстран. Другие приемлемые вспомогательные вещества описаны в публикациях Powell et al., Compendium of Excipients for Parenteral

Formulation, PDA J. Pharm. Sci. and Tech. 1998, 52 238-311 и Nema et al., Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions, PDA J. Pharm. Sci. and Tech. 2011, 65 287-332, обе из которых полностью включены в настоящую заявку посредством ссылки. Антимикробные агенты также могут быть включены для придания раствору бактериостатических или фунгистатических свойств, включая, но не ограничиваясь ими, нитрат фенилртути, тимеросал, бензетония хлорид, бензалкония хлорид, фенол, крезол и хлорбутанол.

[0043] Указанные композиции для внутривенного введения можно предоставлять осуществляющим уход лицам в форме одного или более твердых веществ, которые восстанавливают при помощи подходящего разбавителя, такого как стерильная вода, физиологический раствор или декстроза в воде, незадолго до введения. В других вариантах реализации композиции представлены в растворе, готовом для парентерального введения. В других вариантах реализации композиции представлены в растворе, который дополнительно разбавляют перед введением. В вариантах реализации, которые включают введение комбинации описанного в настоящем документе соединения и другого агента, указанную комбинацию можно предоставлять лицам, осуществляющим уход, в виде смеси, или осуществляющие уход лица могут смешать два агента до введения, или два агента можно вводить отдельно.

[0044] Фактическая доза активных соединений, описанных в настоящем документе, зависит от конкретного соединения и от состояния, которое лечат; выбор соответствующей дозы находится в пределах знаний квалифицированного специалиста. В некоторых вариантах реализации однократная доза плинабулина или другого терапевтического агента может составлять от 5 мг/м² до приблизительно 150 мг/м² площади поверхности тела, от приблизительно 5 мг/м² до приблизительно 100 мг/м² площади поверхности тела, от приблизительно 10 мг/м² до приблизительно 100 мг/м² площади поверхности тела, от приблизительно 10 мг/м² до приблизительно 80 мг/м² площади поверхности тела, от приблизительно 10 мг/м² до приблизительно 50 мг/м² площади поверхности тела, от приблизительно 10 мг/м² до приблизительно 40 мг/м² площади поверхности тела, от приблизительно 10 мг/м² до приблизительно 30 мг/м² площади поверхности тела, от приблизительно 13,5 мг/м² до приблизительно 100 мг/м² площади поверхности тела, от приблизительно 13,5 мг/м² до приблизительно 80 мг/м² площади поверхности тела, от приблизительно 13,5 мг/м² до приблизительно 50 мг/м² площади поверхности тела, от приблизительно 13,5 мг/м² до приблизительно 40 мг/м² площади поверхности тела, от приблизительно 13,5 мг/м² до приблизительно 30 мг/м² площади поверхности тела, от приблизительно 15 мг/м² до приблизительно 80 мг/м² площади поверхности тела, от приблизительно 15 мг/м² до приблизительно 50 мг/м² площади поверхности тела или от приблизительно 15 мг/м² до приблизительно 30 мг/м² площади поверхности тела. В некоторых вариантах реализации однократная доза плинабулина или другого терапевтического агента может составлять от приблизительно 13,5 мг/м² до приблизительно 30 мг/м² площади поверхности тела. В некоторых вариантах реализации однократная доза плинабулина или другого терапевтического агента может составлять приблизительно 5 мг/м², приблизительно 10 мг/м²,

приблизительно 12,5 мг/м², приблизительно 13,5 мг/м², приблизительно 15 мг/м²,
 приблизительно 17,5 мг/м², приблизительно 20 мг/м², приблизительно 22,5 мг/м²,
 приблизительно 25 мг/м², приблизительно 27,5 мг/м², приблизительно 30 мг/м²,
⁵ приблизительно 40 мг/м², приблизительно 50 мг/м², приблизительно 60 мг/м²,
 приблизительно 70 мг/м², приблизительно 80 мг/м², приблизительно 90 мг/м² или
 приблизительно 100 мг/м² площади поверхности тела.

[0045] В некоторых вариантах реализации однократная доза плинабулина или другого

¹⁰ терапевтического агента может составлять от приблизительно 5 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 7,5 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 15 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 100 мг, от

¹⁵ приблизительно 40 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 15 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 40 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 15 мг до

²⁰ приблизительно 60 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 60 мг или от приблизительно 40 мг до приблизительно 60 мг. В некоторых вариантах реализации однократная доза плинабулина или другого терапевтического агента может составлять от приблизительно 20 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 27 мг до приблизительно 60 мг, от

²⁵ приблизительно 20 мг до приблизительно 45 мг или от приблизительно 27 мг до приблизительно 45 мг. В некоторых вариантах реализации однократная доза плинабулина или другого терапевтического агента может составлять приблизительно 5 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 12,5 мг, приблизительно 13,5 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 17,5 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно

³⁰ 22,5 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 27 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 150 мг или приблизительно 200 мг.

[0046] Период введения может представлять собой многонедельный цикл лечения

³⁵ до тех пор, пока опухоль остается под контролем, и указанный режим клинически переносится. В некоторых вариантах реализации однократную дозировку плинабулина или другого терапевтического агента можно вводить один раз в неделю и предпочтительно один раз на каждый 1 и 8 день трехнедельного (21-дневного) цикла лечения. В некоторых вариантах реализации однократную дозировку плинабулина или

⁴⁰ другого терапевтического агента можно вводить один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю или ежедневно в течение недельного, двухнедельного, трехнедельного, четырехнедельного или пятинедельного цикла лечения. Введение можно осуществлять в тот же или разные дни каждой недели в цикле лечения.

⁴⁵ [0047] Указанный цикл лечения можно повторять до тех пор, пока режим клинически переносим. В некоторых вариантах реализации цикл лечения повторяют в течение n раз, где n представляет собой целое число в диапазоне от 2 до 30. В некоторых вариантах реализации n составляет 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. В некоторых вариантах реализации

новый цикл лечения можно начинать сразу же после завершения предыдущего цикла лечения. В некоторых вариантах реализации новый цикл лечения можно начинать через период времени после завершения предыдущего цикла лечения.

[0048] В некоторых вариантах реализации описанные в настоящем документе

- 5 композиции можно применять в комбинации с другими терапевтическими агентами. В некоторых вариантах реализации описанные в настоящем документе композиции можно вводить или применять в комбинации со средствами для лечения, такими как химиотерапия, облучение и терапия биологическими методами.

Способы лечения

- 10 [0049] Некоторые варианты реализации относятся к способу лечения опухоли головного мозга, причем способ включает введение эффективного количества плинабулина субъекту, нуждающемуся в этом.

- 15 [0050] В некоторых вариантах реализации опухоль головного мозга может быть выбрана из метастатической опухоли головного мозга, анапластической астроцитомы, мультиформной глиобластомы, олигодендроглиомы, эпендимом, менингиомы, смешанной глиомы и их комбинации. В некоторых вариантах реализации опухоль головного мозга представляет собой мультиформную глиобластому. В некоторых вариантах реализации опухоль головного мозга представляет собой метастатическую опухоль головного мозга.

- 20 [0051] В некоторых вариантах реализации опухоль головного мозга может быть выбрана из анапластической астроцитомы, центральной нейроцитомы, карциномы сосудистого сплетения, папилломы сосудистого сплетения, опухоли сосудистого сплетения, дизэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли, эпендимальной опухоли, фибриллярной астроцитомы, гигантоклеточной глиобластомы, мультиформной глиобластомы, глиоматоза головного мозга, глиосаркомы, гемангиoperицитомы, медуллобластомы, медуллоэпителиомы, менингеального карциноматоза, нейробластомы, нейроцитомы, олигоастроцитомы, олигодендроглиомы, менингиомы оболочки зрительного нерва, педиатрической эпендимомы, пилоцитарной астроцитомы, пинеалобластомы, пинеоцитомы, плеоморфной анапластической нейробластомы, 25 плеоморфной ксантоастроцитомы, первичной лимфомы центральной нервной системы, менингиомы крыльев клиновидной кости, субэпендимальной гигантоклеточной астроцитомы, субэпендимомы, миеломы центральной нервной системы и трилатеральной ретинобластомы.

- 30 [0052] В некоторых вариантах реализации описанный в настоящем документе способ может включать введение дополнительного терапевтического агента. В некоторых вариантах реализации указанным дополнительным терапевтическим агентом может являться темозоломид, бевицизумаб, эверолимус, кармустин, ломустин, прокарбазин, винкристин, иринотекан, цисплатин, карбоплатин, метатрексат, этопозид, винбластин, блеомицин, актиномицин, циклофосфамид или ifosfamide. В некоторых вариантах реализации указанным дополнительным терапевтическим агентом может являться темозоломид. В некоторых вариантах реализации указанным дополнительным терапевтическим агентом может являться ломустин.

- 35 [0053] В некоторых вариантах реализации описанный в настоящем документе способ может дополнительно включать воздействие на субъекта лучевой терапией. В некоторых вариантах реализации лучевая терапия может представлять собой облучение всего головного мозга, фракционированную лучевую терапию и радиохирургию.

- 40 [0054] В некоторых вариантах реализации опухоль головного мозга характеризуется экспрессией мутантной формы KRAS. В некоторых вариантах реализации опухоль

головного мозга характеризуется экспрессией мутантного гена, который не является KRAS.

[0055] В некоторых вариантах реализации описанный в настоящем документе способ может дополнительно включать идентификацию пациента, имеющего рак,

- 5 характеризующийся экспрессией мутантного типа KRAS. В некоторых вариантах реализации описанный в настоящем документе способ может дополнительно включать идентификацию пациента, имеющего рак, характеризующийся экспрессией KRAS дикого типа. В некоторых вариантах реализации идентификация пациента может включать определение того, имеется ли у пациента мутация KRAS. Некоторые варианты
- 10 реализации относятся к способу лечения рака у пациента, идентифицированного как имеющего мутацию KRAS, причем способ включает введение указанному пациенту фармацевтически эффективного количества плинабулина, при этом указанного пациента идентифицируют путем (i) взятия образца у пациента; (ii) выделения ДНК из указанного образца; (iii) амплификации гена KRAS или его фрагмента в выделенной ДНК; и (iv)
- 15 определения того, присутствует ли мутация в амплифицированном гене KRAS, что тем самым позволяет определить, имеется ли у указанного пациента рак, характеризующийся мутацией KRAS.

[0056] Некоторые варианты реализации относятся к способу ингибирования пролиферации клетки опухоли головного мозга, причем способ включает приведение

- 20 указанной клетки опухоли головного мозга в контакт с плинабулином. В некоторых вариантах реализации указанное приведение в контакт включает введение эффективного количества плинабулина субъекту, имеющему клетку опухоли головного мозга. В некоторых вариантах реализации опухоль головного мозга представляет собой мультиформную глиобластому.

- 25 [0057] Некоторые варианты реализации относятся к способу индуцирования апоптоза в клетке опухоли головного мозга, причем способ включает приведение указанной клетки опухоли головного мозга в контакт с плинабулином. В некоторых вариантах реализации указанное приведение в контакт включает введение эффективного количества плинабулина субъекту, имеющему клетку опухоли головного мозга. В некоторых
- 30 вариантах реализации опухоль головного мозга представляет собой мультиформную глиобластому.

[0058] Некоторые варианты реализации относятся к способу ингибирования прогрессирования опухоли головного мозга, причем способ включает введение эффективного количества плинабулина субъекту, нуждающемуся в этом.

- 35 [0059] Нижеследующие примеры приведены для дополнительной иллюстрации этого изобретения. Разумеется, что указанные примеры не должны толковаться как конкретные ограничения указанного изобретения. Варианты данных примеров в рамках объема формулы изобретения относятся к компетенции специалиста в данной области техники и рассматриваются как входящие в объем данного изобретения, описанного
- 40 и заявленного в настоящем документе. Читателю будет понятно, что квалифицированный специалист после прочтения настоящего описания и специалист в данной области техники смогут получить и применить указанное изобретение без исчерпывающих примеров.

ПРИМЕРЫ

- 45 Пример 1

[0060] Применяемая мышиная модель глиомы представляла собой ТФР-стимулируемую GEMM глиомы, которая имитирует пронейральную молекулярную подгруппу глиобластомы (GBM). Данная модель основана на переносе генов,

специфичном в отношении соматических клеток; ретровирусная система сплайсакцептора репликационно-компетентного ALV (RCAS) позволила внедрить конкретные генетические изменения в строго регулируемые окна дифференцировки клеточно-специфичным образом. В системе RCAS/tv-a использовали ретровирусный вектор RCAS

5 для инфицирования мышей, полученных с применением методов генной инженерии, для экспрессии рецептора RCAS (tv-a) в специфичных популяциях клеток. В данном случае глиомы получали RCAS-опосредованным переносом ТРФ в экспрессирующие нестин клетки в головном мозге. Экспрессия нестина осуществлялась в популяции стволовых клеток/клеток-предшественников в головном мозге и, как было показано,

10 он является маркером для раковых стволовых клеток, локализованных в периваскулярных областях (PVN) опухолей головного мозга как человека, так и мыши. ТФР-стимулируемые глиомы с полной пенетрантностью возникали при комбинации с делецией Ink4a-arf/- на 4-5 неделю после инфицирования. Данные опухоли точно имитировали «пронейральный» подтип GBM, в котором делецию CDKN2A (кодирующую

15 как p16INK4A, так и p14ARF) наблюдали в 56% случаев «пронейральных» глиом человека. Структуры опухолевых клеток, которые определяют глиомы человека, такие как структуры Шерера, микрососудистая пролиферация и некроз с псевдопалисадными структурами, воссоздавали в такой GEMM, представленной на ФИГ. 1a-1d. В частности, на ФИГ. 1a представлены изображения T2 МРТ GBM человека, на которых показан

20 перитуморальный отек; на ФИГ. 1b представлены изображения T2 МРТ GBM мыши, на которых показан перитуморальный отек; на ФИГ. 1c представлены микрофотоснимки окрашивания гематоксилином и эозином (H&E) GBM человека с характерным некрозом с псевдопалисадными структурами и микрососудистой пролиферацией; и на ФИГ. 1d представлены микрофотоснимки окрашивания гематоксилином и эозином (H&E) GBM

25 мыши с характерным некрозом с псевдопалисадными структурами и микрососудистой пролиферацией.

[0061] Клетки глиомы мигрировали по следам белого вещества, окружали нейроны и кровеносные сосуды и накапливались на краю головного мозга в субпиальном пространстве. В связи с этим, ТФР-стимулируемые GEMM глиомы сильно напоминают

30 PVN-GBM и являются превосходной экспериментальной системой для определения взаимодействий между опухолевыми клетками и не являющимися неоплазматическими клетками в микроокружении опухоли.

[0062] ТФР-индуцируемую модель глиомы применяли для определения ответа на облучение и темозоломид, как показано на ФИГ. 2А и 2В. На ФИГ. 2А представлен

35 размер опухоли у мышей с ТФР-индуцируемыми глиомами, которые получали лечение носителем, темозоломидом или фракционированным облучением; а на ФИГ. 2В представлен уровень выживаемости мышей с ТФР-индуцируемыми глиомами, которые получали лечение носителем, темозоломидом или фракционированным облучением.

[0063] Мышей с глиомами идентифицировали посредством симптомов и проверяли

40 при помощи T2-взвешенной МРТ. Эти мыши получали лечение либо носителем, темозоломидом в концентрации 25 мг/кг ежедневно в течение 12 дней, либо фракционированным облучением в дозе 2 Гр в день 5 дней в неделю в течение 2 недель (всего 20 Гр). На двух верхних изображениях ФИГ. 2А показан рост опухолей, которые не были обработаны (носитель); и, для сравнения, объем опухолей, как обработанных

45 при помощи темозоломида, так и облученных опухолей, сократился за тот же период времени. Данные опухоли рецидивировали после лечения, и все животные умерли от рецидивирующей опухоли, как показано на кривых выживаемости для соответствующих когорт мышей. Данные показали, что: 1) были проведены исследования на данной

мышиной модели, 2) влияние данных средств для лечения на выживаемость мышей было идентично состоянию человека, 3) все мыши умерли от заболевания и 4) относительно гомогенные результаты этих когорт мышей свидетельствовали о применении данной экспериментальной парадигмы для обнаружения различий в выживаемости в указанном исследовании.

[0064] Мышей с ТФР-индуцируемыми глиомами получали с применением RCAS/tv-a. Мышей, которых генетически модифицировали для экспрессии рецептора RCAS (tv-a) из промотора нестина и для наличия фона ink4a/arf-/ и lox-stop-lox люциферазы, инфицировали при помощи RCAS-ТФР или комбинации RCAS-ТФР и RCAS-KRAS, которые экспрессировали мутантный по G12D KRAS. В результате возникновение опухолей происходило в течение первых 4-5 недель на фоне только ТФР, и приблизительно на неделю быстрее для опухолей, возникающих при комбинации ТФР и RCAS. Опухоли обладали гистологическими характеристиками GBM, и их идентифицировали при помощи симптомов сонливости и плохого груминга, МРТ-сканирования с применением T2-взвешенной последовательности или биолюминесцентной визуализации при помощи системы IVIS. При лучевой терапии мыши крациальнно получали однократную дозу облучения 10 Гр в день. Такое лечение увеличивало медиану выживаемости когорт мышей с GBM приблизительно на 3 недели, как показано на ФИГ. 2В. Мыши, получавшие лечение, начинали прибавлять в массе и проявлять улучшенные симптомы в течение нескольких дней, а характеристики их МРТ-изображений демонстрировали стабилизацию или уменьшение размера опухоли, а затем наступал рецидив и смерть.

[0065] Плинабулин исследовали на мышах с ТФР-индуцируемыми глиомами, которые экспрессировали мутантный по G12D KRAS. 4-6-недельным nestin-tv-a/ink4a-arf-/ мышам проводили анестезию при помощи изофлурана и осуществляли инъекцию Df-1 клеток, трансфицированных RCAS-ТФР-В-НА, RCAS-KRAS. Мышам вводили один микролитр смеси при соотношении 1:1 2×10^5 RCAS-ТФР-В-НА/RCAS-KRAS с применением стереотаксической рамы через иглу 26 калибра, прикрепленную к шприцу Гамильтона. Инъекцию клеток осуществляли в правую лобную кору с координатами брегмы 1,75 мм, Lat - 0,5 мм и глубиной 2 мм. Проводили тщательный мониторинг состояния мышей для выявления потери в массе и исследование начинали в том случае, когда потеря составляла в общей сложности >0,3 грамма в течение 2 последовательных дней, или у мышей наблюдались внешние признаки опухоли. В группе с KRAS мышам осуществляли инъекцию плинабулина в концентрации 7,5 мг/кг и.п. два раза в неделю в течение 10 недель. В контрольной группе мышам проводили инъекцию только разбавителем для плинабулина (40% масс. коллифора и 60% масс. пропиленгликоля). Проводили мониторинг состояния мышей для выявления сонливости, сгорбленной позы, потери аппетита, внешних признаков роста опухоли, возбуждения, потери в массе и общего отсутствия прибавки в массе. Мышей умерщвляли, когда они теряли более, чем 20% от своей массы тела, подвижности, неспособности питаться или их масса составляла менее, чем 14 грамм для самца/12 грамм для самки. Мышей умерщвляли с применением CO₂; головной мозг собирали и хранили в течение ночи в 10% нейтральном забуференном формалине, а затем заменяли на Flex 80 и хранили при 4 градусах.

[0066] На ФИГ. 3 представлен уровень выживаемости мышей с глиобластомой с мутацией G12D KRAS. Как показано на ФИГ. 3, у мышей, имеющих ТФР-индуцируемую модель глиобластомы, в целом уровень выживаемости был существенно выше в группе, получавшей лечение плинабулином, по сравнению с контрольной группой (p=0,001).

Пример 2

[0067] Мышей с ТФР-индуцируемыми глиомами, которые экспрессировали мутантный по G12D KRAS, получали с применением процедур согласно Примеру 1 и применяли в данном эксперименте. 4-6-недельным nestin-tv-a/ink4a-arf-/ мышам при помощи изофлурана проводили анестезию и осуществляли инъекцию Df-1 клеток,

5 трансфицированных RCAS-ТФР-В-НА, RCAS-KRAS. Мышам вводили один микролитр смеси при соотношении 1:1 2×10^5 RCAS-ТФР-В-НА/RCAS-KRAS с применением стереотаксической рамы через иглу 26 калибра, прикрепленную к шприцу Гамильтона. Инъекцию клеток осуществляли в правую лобную кору с координатами брегмы 1,75 10 мм, Lat - 0,5 мм и глубиной 2 мм. Проводили тщательный мониторинг состояния мышей для выявления потери в массе и исследование начинали в том случае, когда потеря составляла в общей сложности >0,3 грамма в течение 2 последовательных дней, или у мышей наблюдались внешние признаки опухоли.

[0068] Мышей включали в две исследуемые группы. Одна группа получала лечение комбинацией темозоломида (TMZ), облучения и плинабулина: облучение составляло 15 10 Гр x1, TMZ и плинабулин в концентрации 7,5 мг/кг в разбавителе для плинабулина вводили интраперитонеально два раза в неделю в понедельник и четверг в течение 10 недель. Другая, контрольная группа, получала лечение комбинацией TMZ и облучения: облучение составляло 10 Гр x1, TMZ вводили интраперитонеально два раза в неделю в понедельник и четверг в течение 10 недель. Проводили мониторинг состояния мышей 20 для выявления сонливости, сгорбленной позы, потери аппетита, внешних признаков роста опухоли, возбуждения, потери в массе и общего отсутствия прибавки в массе. Мышей умерщвляли, когда они теряли более, чем 20% от своей массы тела, подвижности, неспособности питаться или их масса составляла менее, чем 14 грамм для самца/12 25 грамм для самки. Мышей умерщвляли с применением CO₂; головной мозг собирали и хранили в течение ночи в 10% нейтральном забуференном формалине, а затем заменили на Flex 80 и хранили при 4 градусах. Как показано на ФИГ. 4, у мышей, имеющих ТФР-индуцируемую модель глиобластомы, в целом уровень выживаемости был существенно выше в группе, получавшей лечение плинабулином в комбинации с TMZ и облучением, по сравнению с контрольной группой, которая получала TMZ и облучение (p=0,0149). 30

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения опухоли головного мозга, включающий введение эффективного количества плинабулина субъекту, нуждающемуся в этом, где указанная опухоль головного мозга представляет собой метастатическую опухоль головного мозга, 35 анатомическую астроцитому, мультиформную глиобластому, олигодендроглиому, педиатрическую эпендимому и субэпендимому.

2. Способ по п. 1, в котором указанная опухоль головного мозга представляет собой мультиформную глиобластому.

3. Способ по п. 1, в котором указанная опухоль головного мозга представляет собой 40 метастатическую опухоль головного мозга.

4. Способ по любому из пп. 1-3, дополнительно включающий введение дополнительного терапевтического агента.

5. Способ по п. 4, в котором указанный дополнительный терапевтический агент 45 представляет собой темозоломид, бевицизумаб, эверолимус, кармустин, ломустин, прокарбазин, винкристин, иринотекан, цисплатин, карбоплатин, метатрексат, этопозид, винblastин, блеомицин, актиномицин, циклофосфамид или ifosfamide.

6. Способ по любому из пп. 1-5, дополнительно включающий воздействие на указанного субъекта лучевой терапией.

7. Способ по любому из пп. 1-6, в котором указанная опухоль головного мозга характеризуется экспрессией мутантной формы KRAS.

8. Способ по п. 5, в котором указанный дополнительный терапевтический агент представляет собой темозоломид.

5 9. Способ по п. 5, в котором указанный дополнительный терапевтический агент представляет собой ломустин.

10 10. Способ по п. 5, в котором указанный дополнительный терапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент.

11. Способ ингибирования пролиферации клетки опухоли головного мозга,

10 включающий приведение указанной клетки опухоли головного мозга в контакт с плиабулином, где указанная опухоль головного мозга представляет собой метастатическую опухоль головного мозга, анапластическую астроцитому, мультиформную глиобластому, олигодендроглиому, педиатрическую эпендимому или субэпендимому.

15 12. Способ по п. 11, в котором приведение в контакт включает введение эффективного количества плиабулина субъекту, имеющему указанную клетку опухоли головного мозга.

13. Способ по п. 11, в котором указанная опухоль головного мозга представляет собой метастатическую опухоль головного мозга, анапластическую астроцитому,

20 мультиформную глиобластому, олигодендроглиому, эпендимому или их комбинацию.

14. Способ индуцирования апоптоза в клетке опухоли головного мозга, включающий приведение указанной клетки опухоли головного мозга в контакт с плиабулином, где указанная опухоль головного мозга представляет собой метастатическую опухоль головного мозга, анапластическую астроцитому, мультиформную глиобластому,

25 олигодендроглиому, педиатрическую эпендимому или субэпендимому.

15. Способ по п. 14, в котором приведение в контакт включает введение эффективного количества плиабулина субъекту, имеющему указанную клетку опухоли головного мозга.

16. Способ по п. 14, в котором указанная опухоль головного мозга представляет

30 собой метастатическую опухоль головного мозга, анапластическую астроцитому, мультиформную глиобластому, олигодендроглиому, эпендимому или их комбинацию.

17. Способ ингибирования прогрессирования опухоли головного мозга, включающий введение эффективного количества плиабулина субъекту, нуждающемуся в этом, где указанная опухоль головного мозга представляет собой метастатическую опухоль

35 головного мозга, анапластическую астроцитому, мультиформную глиобластому, олигодендроглиому, педиатрическую эпендимому или субэпендимому.

18. Способ по п. 17, в котором указанная опухоль головного мозга представляет собой метастатическую опухоль головного мозга, анапластическую астроцитому, мультиформную глиобластому, олигодендроглиому, эпендимому или их комбинацию.

40 19. Способ по любому из пп. 1-18, в котором плиабулин вводят один раз в неделю.

20. Способ по любому из пп. 1-18, в котором плиабулин вводят один раз на каждый 1 и 8 день трехнедельного (21-дневного) цикла лечения.

21. Способ по любому из пп. 1-18, в котором однократная доза плиабулина

45 находится в диапазоне от 5 мг/м² до приблизительно 150 мг/м² площади поверхности тела.

22. Способ по любому из пп. 1-18, в котором однократная доза плиабулина

находится в диапазоне от 10 мг/м² до приблизительно 30 мг/м² площади поверхности тела.

23. Способ по любому из пп. 1-18, в котором однократная доза плинабулина находится в диапазоне от 13.5 мг/м² до приблизительно 30 мг/м² площади поверхности тела.

24. Способ по любому из пп. 1-18, в котором плинабулин вводят парентерально.

5

10

15

20

25

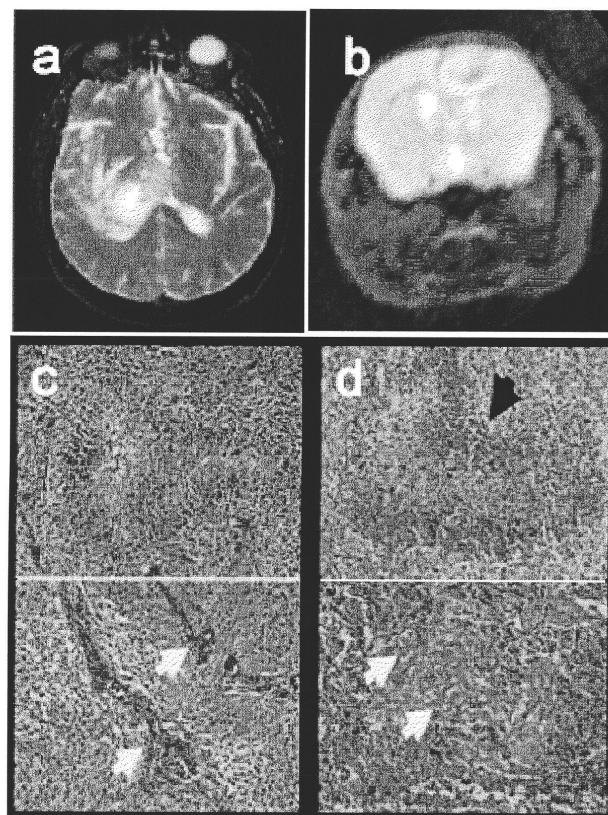
30

35

40

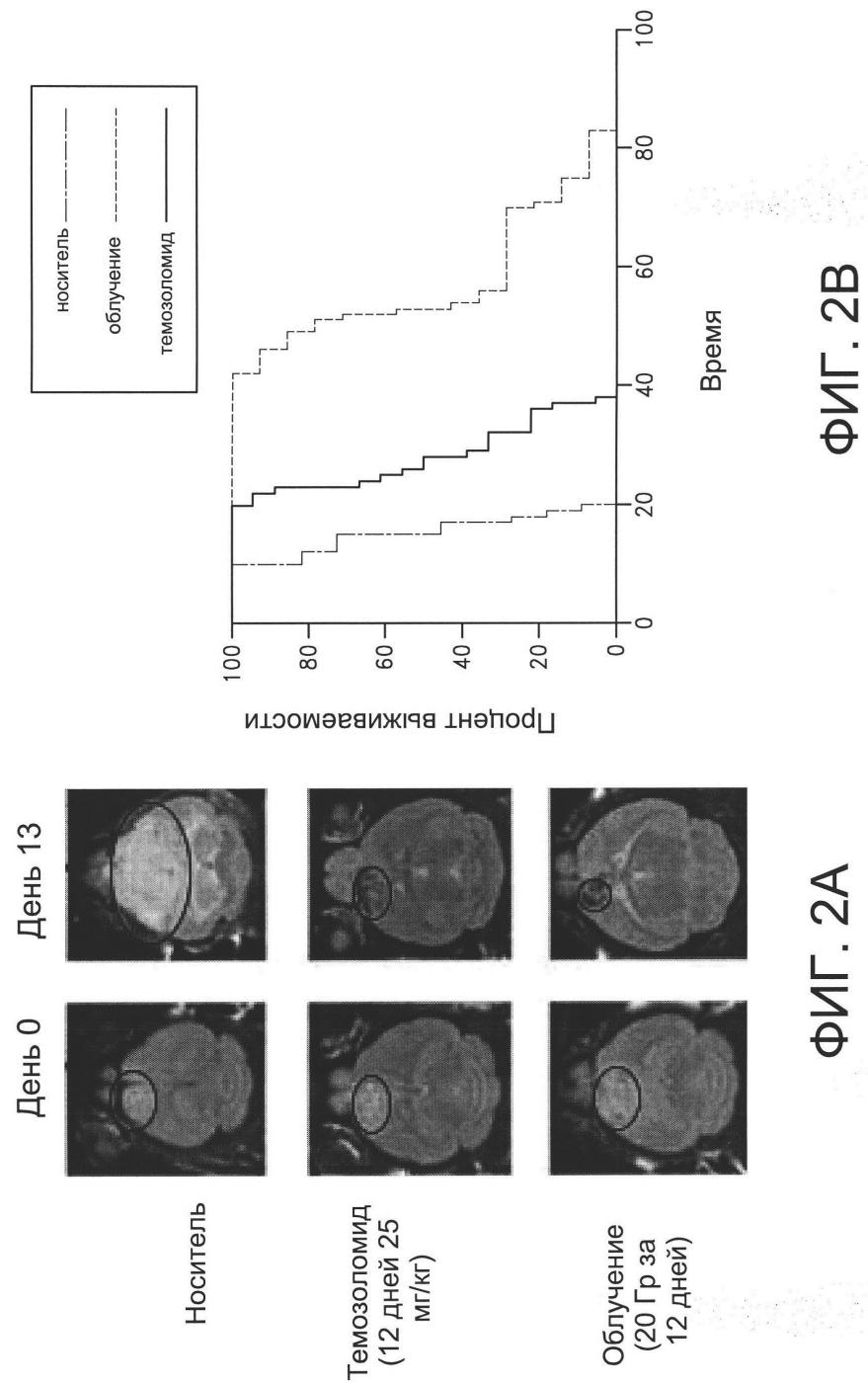
45

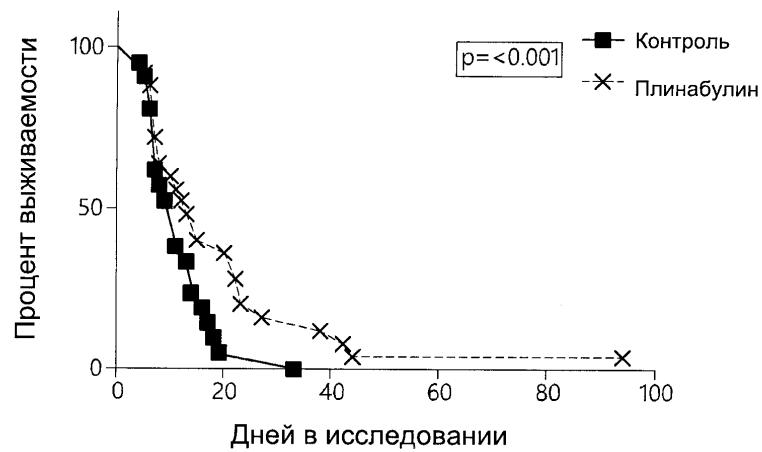
1



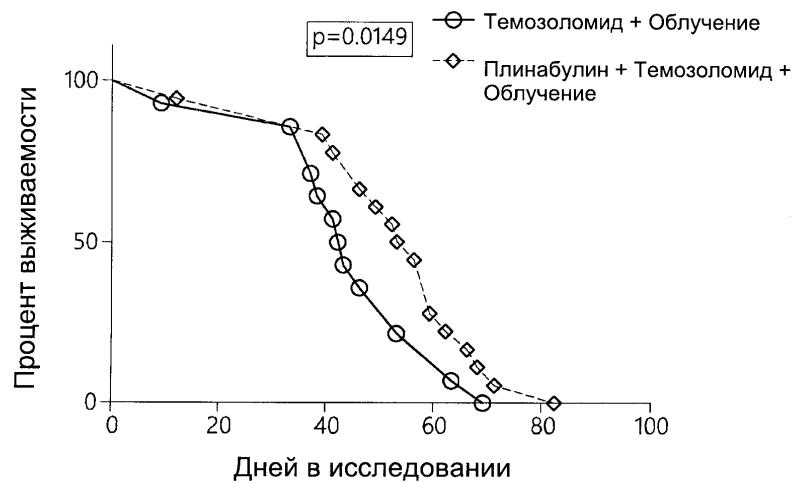
ФИГ. 1

2





ФИГ. 3



ФИГ. 4