



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

**(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**(21), (22) Заявка: **2007144195/14**, 26.04.2006

(30) Конвенционный приоритет:

29.04.2005 US 60/676,449

12.05.2005 US 60/680,944

28.09.2005 US 60/721,707

09.12.2005 US 60/749,200

(43) Дата публикации заявки: **10.06.2009** Бюл. № 16(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **29.11.2007**

(86) Заявка РСТ:

**US 2006/016043 (26.04.2006)**

(87) Публикация РСТ:

**WO 2006/118953 (09.11.2006)**

Адрес для переписки:

**129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры", пат.пов. А.В.Мицу, рег.№ 364**

(71) Заявитель(и):

**КОЗАН БАЙОСАЙЕНСИЗ  
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)**

(72) Автор(ы):

**ДЖОНСОН Роберт (US),  
ХАННАХ Элисон (US),  
КРОПП Джиллиан (US),  
ЧЖОУ Ицин (US),  
ШЕРРИЛЛ Дж. (US)**

**(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ 17-ААГ  
ИЛИ 17-АГ ИЛИ ПРОЛЕКАРСТВА ЛЮБОГО ИЗ НИХ**

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения множественной миеломы (ММ) у субъекта, при необходимости такого лечения, предусматривающий стадию введения указанному субъекту фармацевтического состава, содержащего терапевтически эффективную дозу 17-аллиламино-17-деметоксигелданамицина (17-ААГ) или 17-аминогелданамицина (17-АГ), или пролекарства 17-ААГ, или пролекарства 17-АГ, и необязательно фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, и необязательно повторение указанной стадии введения до тех пор, пока уже не будет достигаться никакого дополнительного терапевтического эффекта.

2. Способ по п.1, в котором субъекту вводят многократные дозы 17-ААГ или 17-АГ или пролекарства любого из них в течение периода времени по меньшей мере 2 нед, где каждая такая доза находится в пределах от около 275 до около 420 мг/м<sup>2</sup> 17-ААГ, или эквивалентного количества 17-АГ, или пролекарства 17-ААГ, или пролекарства 17-АГ.

3. Способ по п.2, где каждая доза 17-ААГ равна около 340 мг/м<sup>2</sup>, или

эквивалентному количеству 17-AG, или пролекарства 17-AAG, или пролекарства 17-AG.

4. Способ по п.2, где указанную дозу вводят дважды в неделю в течение по меньшей мере двух недель.

5. Способ по п.4, где указанную дозу вводят дважды в неделю в течение по меньшей мере двух недель в трехнедельном периоде.

6. Способ по п.5, где проводят несколько циклов лечения субъекта, где каждый цикл лечения предусматривает введение указанной дозы дважды в неделю в течение по меньшей мере двух недель в трехнедельном периоде.

7. Способ по п.1, в котором указанному субъекту вводят терапевтически эффективную дозу 17-AAG или пролекарства 17-AAG таким образом, что в результате  $AUC_{total}$  17-AAG на дозу находится в пределах от около 12500 до около 25000 нг/мл·ч.

8. Способ по п.7, где указанную дозу вводят с такой скоростью и частотой, что  $C_{max}$  17-AAG не превышает 15000 нг/мл.

9. Способ по п.7, где указанную дозу вводят с такой скоростью и частотой, что  $C_{max}$  17-AAG составляет более чем 1800 нг/мл.

10. Способ по п.9, где указанную дозу вводят с такой скоростью и частотой, что  $C_{max}$  17-AAG составляет более чем 3000 нг/мл.

11. Способ по п.7, где указанную дозу вводят с такой скоростью и частотой, что  $C_{max}$  17-AAG составляет более чем 1800, но не превышает 15000 нг/мл.

12. Способ по п.11, где указанную дозу вводят с такой скоростью и частотой, что  $C_{max}$  17-AAG составляет более чем 3000, но не превышает 15000 нг/мл.

13. Способ по п.1, в котором указанному субъекту вводят терапевтически эффективную дозу 17-AG или пролекарства 17-AG таким образом, что в результате  $AUC_{total}$  17-AG на дозу находится в пределах от около 5000 до около 18000 нг/мл·ч.

14. Способ по п.13, где указанную дозу вводят с такой скоростью и частотой, что  $C_{max}$  17-AG не превышает 2000 нг/мл.

15. Способ по п.13, где указанную дозу вводят с такой скоростью и частотой, что  $C_{max}$  17-AG составляет более чем 500 нг/мл.

16. Способ по п.15, где указанную дозу вводят с такой скоростью и частотой, что  $C_{max}$  17-AG составляет более чем 900 нг/мл.

17. Способ по п.13, где указанную дозу вводят с такой скоростью и частотой, что  $C_{max}$  17-AG составляет более чем 500, но не превышает 2000 нг/мл.

18. Способ по п.17, где указанную дозу вводят с такой скоростью и частотой, что  $C_{max}$  17-AG составляет более чем 900 нг/мл, но не превышает 2000 нг/мл.

19. Способ по п.1, в котором указанному субъекту вводят терапевтически эффективную дозу 17-AAG, пролекарства 17-AAG, 17-AG или пролекарства 17-AG таким образом, что в результате объединенная  $AUC_{total}$  17-AAG и 17-AG на дозу находится в пределах от около 17500 до около 43000 нг/мл·ч.

20. Способ по п.19, где указанную дозу вводят с такой скоростью и частотой, что  $C_{max}$  17-AAG не превышает 15000 нг/мл или  $C_{max}$  17-AG не превышает 2000 нг/мл.

21. Способ по п.19, где указанную дозу вводят с такой скоростью и частотой, что  $C_{max}$  17-AAG составляет более чем 1800 нг/мл или  $C_{max}$  17-AG составляет более чем 500 нг/мл.

22. Способ по п.21, где указанную дозу вводят с такой скоростью и частотой, что  $C_{\max}$  17-AAG составляет более чем 3000 нг/мл или  $C_{\max}$  17-AG составляет более чем 900 нг/мл.

23. Способ по п.19, где указанную дозу вводят с такой скоростью и частотой, что  $C_{\max}$  17-AAG составляет более чем 1800, но не превышает 15000 нг/мл, или  $C_{\max}$  17-AG составляет более чем 500, но не превышает 2000 нг/мл.

24. Способ по п.23, где указанную дозу вводят с такой скоростью и частотой, что  $C_{\max}$  17-AAG составляет более чем 3000, но не превышает 15000 нг/мл, или  $C_{\max}$  17-AG составляет более чем 900, но не превышает 2000 нг/мл.

25. Способ по п.1, в котором указанному субъекту вводят терапевтически эффективную дозу 17-AAG или пролекарства 17-AAG таким образом, что в результате терминальная величина  $t_{1/2}$  17-AAG достигается в пределах от 3 до 4,5 ч.

26. Способ по п.25, где указанная введенная доза имеет результатом  $AUC_{\text{total}}$  17-AAG на дозу в пределах от около 12500 до около 25000 нг/мл·ч.

27. Способ по п.1, в котором указанному субъекту вводят терапевтически эффективную дозу 17-AG или пролекарства 17-AG таким образом, что в результате терминальная величина  $t_{1/2}$  17-AG достигается в пределах от 4 до 7 ч.

28. Способ по п.27, где указанная доза имеет результатом  $AUC_{\text{total}}$  17-AG на дозу в пределах от около 5000 до около 18000 нг/мл·ч.

29. Способ по п.1, в котором указанному субъекту вводят терапевтически эффективную дозу 17-AAG или пролекарства 17-AAG таким образом, что в результате, объем распределения  $V_z$  17-AAG находится в пределах от 100 до 270 л.

30. Способ по п.29, где указанная доза имеет результатом  $AUC_{\text{total}}$  17-AAG на дозу в пределах от около 12500 до около 25000 нг/мл·ч.

31. Способ по п.1, в котором указанному субъекту вводят терапевтически эффективную дозу 17-AAG или пролекарства 17-AAG, что имеет результатом клиренс 17-AAG в пределах от 30 до 50 л/ч.

32. Способ по п.31, где указанная доза имеет результатом  $AUC_{\text{total}}$  17-AAG на дозу в пределах от около 12500 до около 25000 нг/мл·ч.

33. Способ по п.1, в котором указанному субъекту вводят терапевтически эффективную дозу 17-AAG или пролекарства 17-AAG, что имеет результатом объем распределения  $V_{ss}$  17-AAG в пределах от 100 до 150 л.

34. Способ по п.33, где указанная доза имеет результатом  $AUC_{\text{total}}$  17-AAG на дозу в пределах от около 12500 до около 25000 нг/мл·ч.

35. Способ по п.1, где указанная стадия введения имеет результатом индукцию HSP70 в одноклеточных клетках периферической крови указанного субъекта.

36. Способ по п.35, где указанная индукция HSP70 становится заметной через один день после указанной стадии введения.

37. Способ по п.1, где указанная стадия введения имеет результатом увеличение апоптоза клеток CD138<sup>+</sup> среди клеток пунктата костного мозга указанного субъекта.

38. Способ по п.37, где указанное увеличение апоптоза клеток CD138<sup>+</sup> становится заметным через четыре часа после указанной стадии введения.

39. Способ по п.1, где указанная стадия введения имеет результатом снижение общего АКТ в клетках пунктата костного мозга указанного субъекта.

40. Способ по п.39, где указанное снижение общего АКТ становится заметным через четыре часа после указанной стадии введения.