



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

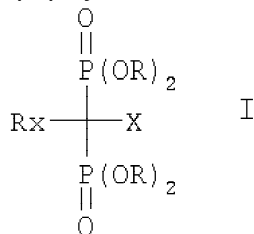
(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**(21), (22) Заявка: **2006123423/15**, **02.12.2004**(30) Конвенционный приоритет:
03.12.2003 GB 0328040.1(43) Дата публикации заявки: **20.01.2008 Бюл. № 2**(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
03.07.2006(86) Заявка РСТ:
EP 2004/013728 (02.12.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/053709 (16.06.2005)Адрес для переписки:
**101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
И.А.Веселицкой, рег. № 11**(71) Заявитель(и):
ЮНИВЕРСИТИ ОФ ШЕФФИЛД (GB)(72) Автор(ы):
**КОУЛМАН Роберт Эдуард (GB),
ХОЛЕН Ингунн (GB),
НЕВИЛЛ-УЭББЕ Хелен (GB),
ЭВАНС Кэтрин Алисон (GB)**(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРИМЕНЕНИЯ БИСФОСФОНАТОВ**

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтический препарат для лечения злокачественных заболеваний, включающий химиотерапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из таксола, его производного, ингибитора ароматазы и TRAIL; и бисфосфонат для последовательного применения.

2. Фармацевтический препарат по п.1, в котором бисфосфонат является N-бисфосфонатом.

3. Фармацевтический препарат по п.1, в котором бисфосфонат является соединением формулы I



где X обозначает водород, гидроксил, аминогруппу, алканоил или аминогруппу, замещенную C₁-C₄алкилом или алканоилом;

R обозначает водород или C₁-C₄алкил; и

R_x обозначает боковую цепь, которая содержит необязательно замещенную аминогруппу или азотсодержащий гетероцикл (включая ароматические азотсодержащие гетероциклы), или их фармацевтически приемлемую соль, или какие-либо их гидраты.

4. Фармацевтический препарат по п.1, в котором бисфосфонат является 2-(имидазол-1-ил)-1-гидроксиэтан-1,1-дифосфоновой кислотой (золедроновой кислотой) или ее фармацевтически приемлемой солью.

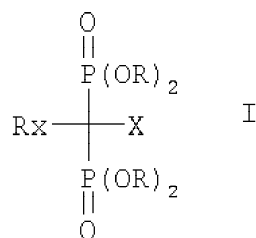
5. Фармацевтический препарат по п.1, в которой химиотерапевтический агент является паклитакселом или летрозолом.

6. Фармацевтический препарат по п.1, в которой химиотерапевтический агент является TNF-связанным индуцирующим апоптоз лигандом.

7. Способ лечения пациента со злокачественным заболеванием, включающий введение пациенту эффективного количества химиотерапевтического агента, выбранного из: таксола или его производного, или летрозола; и затем последовательно введение эффективного количества бисфосфоната.

8. Способ по п.7, в котором бисфосфонат является N-бисфосфонатом.

9. Способ по п.7, в котором бисфосфонат является соединением формулы I



где X обозначает водород, гидроксил, аминогруппу, алканоил или аминогруппу, замещенную C₁-C₄алкилом или алканоилом;

R обозначает водород или C₁-C₄алкил; и

R_x обозначает боковую цепь, которая содержит необязательно замещенную аминогруппу или азотсодержащий гетероцикл (включая ароматические азотсодержащие гетероциклы), или их фармацевтически приемлемую соль, или какие-либо их гидраты.

10. Способ по п.7, в котором бисфосфонат является 2-(имидазол-1-ил)-1-гидроксиэтан-1,1-дифосфоновой кислотой (золедроновой кислотой) или ее фармакологически приемлемой солью.

11. Способ по п.7, в котором химиотерапевтический агент является паклитакселом.

12. Способ по п.7, в котором химиотерапевтический агент является ингибитором ароматазы и является летрозолом.

13. Способ лечения пациента со злокачественным заболеванием, включающий введение пациенту эффективного количества бисфосфоната и затем последовательно эффективного количества TNF-связанного индуцирующего апоптоз лиганда.

14. Способ по п.13, в котором бисфосфонат является 2-(имидазол-1-ил)-1-гидроксиэтан-1,1-дифосфоновой кислотой (золедроновой кислотой) или ее фармакологически приемлемой солью.

15. Последовательное применение химиотерапевтического агента, выбранного из группы, состоящей из таксола, его производного, ингибитора ароматазы и TRAIL; и бисфосфоната для ингибирования роста раковых клеток или индукции апоптоза раковых клеток.

16. Применение по п.15, в котором химиотерапевтический агент является паклитакселом, и который принимается перед бисфосфонатом.

17. Применение по п.15, в котором химиотерапевтический агент является летрозолом, и который принимается перед бисфосфонатом.

18. Применение по п.15, в котором химиотерапевтический агент является TRAIL, и который принимается последовательно после бисфосфоната.

19. Применение бисфосфоната для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения злокачественного заболевания у пациента, уже получающего химиотерапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из таксола, его производного, летрозола и TRAIL.

20. Применение химиотерапевтического агента, выбранного из группы, состоящей из таксола, его производного, летрозола и TRAIL, для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения злокачественного заболевания у пациента, уже

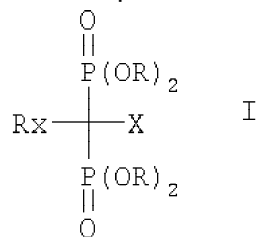
получающего бисфосфонат.

21. Применение по п.19, в котором химиотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из таксола, его производного и летрозолола, и в котором бисфосфонат вводят последовательно после химиотерапевтического агента.

22. Применение по п.19, в котором химиотерапевтический агент является TRAIL, и в котором TRAIL вводят последовательно после бисфосфоната.

23. Применение по п.15, в котором бисфосфонат является N-бисфосфонатом.

24. Применение по п.15, в котором бисфосфонат является соединением формулы I



где X обозначает водород, гидроксил, аминогруппу, алканоил или аминогруппу, замещенную C₁-C₄алкилом или алканоилом;

R обозначает водород или C₁-C₄алкил; и

R_x обозначает боковую цепь, которая содержит необязательно замещенную аминогруппу или азотсодержащий гетероцикл (включая ароматические азотсодержащие гетероциклы), или их фармацевтически приемлемую соль, или какие-либо их гидраты.

25. Применение по п.15, в котором бисфосфонат является 2-(имидазол-1-ил)-1-гидроксиэтан-1,1-дифосфоновой кислотой (золедроновой кислотой) или ее фармацевтически приемлемой солью.

26. Коммерческая упаковка, включающая единичную дозовую форму бисфосфоната или его фармацевтически приемлемой соли, или его гидрата, и единичную дозовую форму химиотерапевтического агента, выбранного из группы, состоящей из таксола, его производного, ингибитора ароматазы и TRAIL, вместе с инструкциями по введению последовательных единичных доз указанного химиотерапевтического агента и указанного бисфосфоната для лечения злокачественных заболеваний.