РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2015 147 696**(13) **A**

(51) МПК
A61K 45/06 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2015147696, 09.04.2014**

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
09.04.2013 US 61/810,117;
01.06.2013 US 61/830,068;
27.01.2014 US 61/932,179;
11.02.2014 US 61/938,386

(43) Дата публикации заявки: **12.05.2017** Бюл. № **14**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **09.11.2015**

(86) Заявка PCT:
US 2014/033566 (09.04.2014)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2014/169078 (16.10.2014)

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

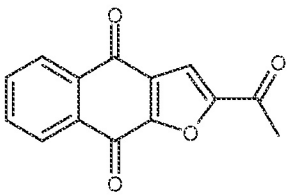
(71) Заявитель(и):
БОСТОН БАЙОМЕДИКАЛ, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):
ЛИ Чиан Дж. (US),
ЛИ Вэй (US),
ЛЕДЖЕТТ Дэвид (US),
ЛИ Ючжи (US),
КЕРШТАЙН Дэвид (US),
ХИЛТОН Мэтт (US)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения злокачественной опухоли у индивидуума-человека, где способ включает введение нуждающемуся в этом индивидууму терапевтически эффективного количества соединения со структурой



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства, где соединение вводят индивидууму в общей суточной дозе в диапазоне приблизительно от 80 мг до приблизительно 2000 мг.

2. Способ по п. 1, где соединение вводят индивидууму в общей суточной дозе приблизительно 960 мг.

3. Способ по п. 1 или 2, где соединение вводят индивидууму двумя суточными дозами.

4. Способ по п. 3, где каждая доза составляет приблизительно 480 мг.

RU 2015147696 A

RU 2015147696 A

5. Способ по п. 1, где соединение вводят индивидууму в виде таблетки или капсулы.

6. Способ по п. 5, где таблетка или капсула содержит дозу приблизительно 80 мг.

7. Способ по п. 1, где интервал между введениями соединения находится в диапазоне приблизительно от 4 часов до приблизительно 16 часов.

8. Способ по п. 7, где соединение вводят индивидууму в дозе, выбранной из группы, состоящей из приблизительно 80 мг дважды в сутки, приблизительно 160 мг дважды в сутки, приблизительно 320 мг дважды в сутки, приблизительно 400 мг дважды в сутки, приблизительно 480 мг дважды в сутки, приблизительно 500 мг дважды в сутки и приблизительно 600 мг дважды в сутки.

9. Способ по п. 1, где интервал между введениями соединения выбран из группы, состоящей из по меньшей мере приблизительно 4 часов, по меньшей мере приблизительно 5 часов, по меньшей мере приблизительно 6 часов, по меньшей мере приблизительно 7 часов, по меньшей мере приблизительно 8 часов, по меньшей мере приблизительно 9 часов, по меньшей мере приблизительно 10 часов, по меньшей мере приблизительно 11 часов, по меньшей мере приблизительно 12 часов, по меньшей мере приблизительно 13 часов, по меньшей мере приблизительно 14 часов, по меньшей мере приблизительно 15 часов и по меньшей мере приблизительно 16 часов.

10. Способ по п. 1, где интервал между введениями приблизительно составляет 12 часов.

11. Способ по п. 1, где каждая доза составляет приблизительно 480 мг дважды в сутки и интервал между введениями приблизительно составляет 12 часов.

12. Способ по п. 1, где каждая доза составляет приблизительно 80 мг дважды в сутки и интервал между введениями приблизительно составляет 12 часов.

13. Способ по п. 1, где каждая доза составляет приблизительно 400 мг дважды в сутки и интервал между введениями приблизительно составляет 12 часов.

14. Способ по п. 1, где каждая доза составляет приблизительно 320 мг дважды в сутки и интервал между введениями приблизительно составляет 12 часов.

15. Способ по п. 1, где соединение вводят перорально в сочетании с жидкостью на пустой желудок.

16. Способ по п. 15, где жидкость содержит молоко или воду.

17. Способ по п. 1, где злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из рака желудка, гастроэзофагеальной аденокарциномы, колоректальной аденокарциномы, рака молочной железы, рака яичника, рака головы и шеи, и меланомы.

18. Способ по п. 1, где злокачественная опухоль представляет собой аденокарциному желудка/гастроэзофагеального перехода.

19. Способ по п. 1, где злокачественная опухоль является нечувствительной.

20. Способ по п. 1, где злокачественная опухоль является рецидивирующей.

21. Способ по п. 1, где злокачественная опухоль является метастатической.

22. Способ по п. 1, где злокачественная опухоль ассоциирована со сверхэкспрессией STAT3.

23. Способ по п. 1, где способ дополнительно включает детекцию уровня фосфорилированного STAT3 (p-STAT3) в ткани пациента, где уровень p-STAT3 используют в качестве биомаркера для отбора пациентов.

24. Способ по п. 1, где злокачественная опухоль ассоциирована со сверхэкспрессией β-катенина в ядре.

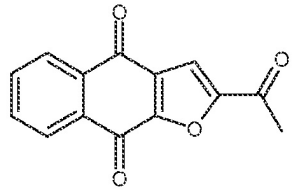
25. Способ по п. 1, где способ дополнительно включает детекцию экспрессии β-катенина в ядре в тканях пациента, где такую экспрессию β-катенина в ядре используют в качестве биомаркера для отбора пациентов.

26. Способ терапевтического или профилактического лечения злокачественной опухоли, где способ включает этапы:

RU 2015147696 A

RU 2015147696 A

(a) введения индивидууму с необходимостью терапевтического или профилактического лечения злокачественной опухоли дозы первого средства структуры



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства; и

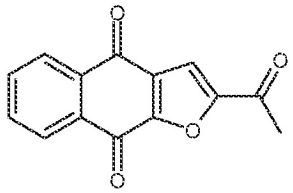
(b) введения индивидууму дозы антимитотического средства или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

27. Способ по п. 26, где антимитотическое средство выбрано из группы, состоящей из паклитаксела (абраксана/таксола),

доцетаксела (таксотера), BMS-275183, ксиотакса, токозала, винорелбина, винкристина, винбластина, виндезина, винзолидина, этопозида (VP-16), тенипозида (VM-26), иксабепилона, ларотаксела, ортатаксела, тезетаксела и испинесиба.

28. Способ по п. 26, где антимитотическое средство содержит паклитаксел (абраксан/таксол).

29. Способ лечения злокачественной опухоли у человека, где способ включает введение индивидууму с диагностированной злокачественной опухолью терапевтически эффективного количества соединения структуры



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства, где злокачественная опухоль представляет собой колоректальный рак, аденокарциному толстого кишечника или ректальную аденокарциному.

30. Способ по п. 29, где соединение вводят индивидууму двумя суточными дозами, в сумме составляющими диапазон приблизительно от 80 мг до приблизительно 2000 мг.

31. Способ по п. 29, где соединение вводят индивидууму в дозах приблизительно 480 мг.

32. Способ по п. 29, где интервал между введениями соединения находится в диапазоне приблизительно от 4 часов до приблизительно 16 часов.

33. Способ по п. 29, где соединение вводят индивидууму в дозе, выбранной из группы, состоящей из приблизительно 80 мг дважды в сутки, приблизительно 160 мг дважды в сутки, приблизительно 320 мг дважды в сутки, приблизительно 400 мг дважды в сутки, приблизительно 480 мг дважды в сутки и приблизительно 500 мг дважды в сутки.

34. Способ по п. 29, где злокачественная опухоль является нечувствительной.

35. Способ по п. 29, где злокачественная опухоль является рецидивирующей.

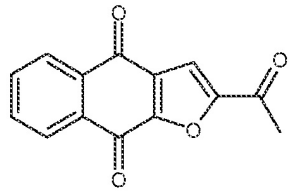
36. Способ по п. 29, где злокачественная опухоль является метастатической.

37. Фармацевтическая композиция, содержащая:

терапевтически эффективное количество активного ингредиента структуры

RU 2015147696 A

RU 2015147696 A



;

поверхностно-активное вещество, содержащее лаурилсульфат натрия (SLS) или додецилсульфат натрия (SDS); гелюцир (лауроилполиоксилглицериды) и лабрафил (линолеоилполиоксилглицериды).

38. Фармацевтическая композиция по п. 37, дополнительно содержащая по массе приблизительно 27,18% активного ингредиента, приблизительно 0,27% поверхностно-активного вещества, приблизительно 14,51% гелюцира и приблизительно 58,04% лабрафила.

39. Фармацевтическая композиция по п. 37, дополнительно содержащая приблизительно 125 мг активного ингредиента, приблизительно 1,2 мг поверхностно-активного вещества, приблизительно 66,8 мг гелюцира и приблизительно 267 мг лабрафила.

40. Фармацевтическая композиция по п. 37, дополнительно содержащая приблизительно 80 мг активного ингредиента, приблизительно 0,8 мг поверхностно-активного вещества, приблизительно 42,7 мг гелюцира и приблизительно 170,9 мг лабрафила.

41. Промышленное изделие, содержащее фармацевтическую композицию по любому из пп. 37-40, содержащуюся в капсуле.

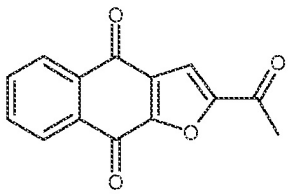
42. Промышленное изделие по п. 41, где капсула представляет собой капсулу размера 1 или менее.

43. Способ лечения злокачественной опухоли у выбранной совокупности пациентов, где способ включает этапы:

(a) измерения уровня и/или субклеточной локализации одного или нескольких маркеров стволовости злокачественной опухоли, выбранного из фосфорилированного STAT3 (p-STAT3), β-катенина и NANOG в биологическом образце, полученном у пациента-кандидата с диагностированной злокачественной опухолью;

(b) подтверждения того, что уровень и/или субклеточная локализация маркеров стволовости злокачественной опухоли пациента-кандидата маркер превышают контрольный уровень; и

(c) введения пациенту-кандидату терапевтически эффективного количества соединения структуры



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

44. Способ по п. 43, где злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из колоректальной аденокарциномы, рака молочной железы, рака яичника, рака головы и шеи, меланомы, аденокарциномы желудка/гастроэзофагеальной аденокарциномы, аденокарциномы пищевода и адренокортикоидной карциномы.

45. Способ по п. 43, где злокачественная опухоль представляет собой колоректальную аденокарциному.

46. Способ по п. 43, где злокачественная опухоль является нечувствительной.

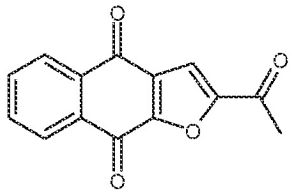
RU 2015147696 A

RU 2015147696 A

47. Способ по п. 43, где злокачественная опухоль является рецидивирующей.

48. Способ по п. 43, где злокачественная опухоль является метастатической.

49. Способ лечения злокачественной опухоли у человека, где способ включает введение нуждающемуся в этом индивидууму терапевтически эффективного количества соединения структуры



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства, и введение терапевтически эффективного количества паклитаксела.

50. Способ по п. 49, где соединение вводят индивидууму в общей суточной дозе в диапазоне приблизительно от 80 мг до приблизительно 2000 мг.

51. Способ по п. 49, где соединение вводят индивидууму в общей суточной дозе приблизительно 960 мг.

52. Способ по любому из пп. 49-51, где соединение вводят индивидууму двумя суточными дозами.

53. Способ по п. 52, где каждая доза составляет приблизительно 480 мг.

54. Способ по п. 49, где интервал между введениями соединения находится в диапазоне приблизительно от 4 часов до приблизительно 16 часов.

55. Способ по п. 54, где соединение вводят индивидууму в дозе, выбранной из группы, состоящей из приблизительно 80 мг дважды в сутки, приблизительно 160 мг дважды в сутки, приблизительно 320 мг дважды в сутки, приблизительно 400 мг дважды в сутки, приблизительно 480 мг дважды в сутки и приблизительно 500 мг дважды в сутки.

56. Способ по п. 49, где интервал между введениями соединения выбран из группы, состоящей из по меньшей мере 4 часов, по меньшей мере 5 часов, по меньшей мере 6 часов, по меньшей мере 7 часов, по меньшей мере 8 часов, по меньшей мере 9 часов, по меньшей мере 10 часов, по меньшей мере 11 часов, по меньшей мере 12 часов, по меньшей мере 13 часов, по меньшей мере 14 часов, по меньшей мере 15 часов и по меньшей мере 16 часов.

57. Способ по п. 49, где интервал между введениями приблизительно составляет 12 часов.

58. Способ по п. 49, где каждая доза составляет приблизительно 480 мг дважды в сутки и интервал между введениями приблизительно составляет 12 часов.

59. Способ по п. 49, где каждая доза составляет приблизительно 80 мг дважды в сутки и интервал между введениями приблизительно составляет 12 часов.

60. Способ по п. 49, где каждая доза составляет приблизительно 400 мг дважды в сутки и интервал между введениями приблизительно составляет 12 часов.

61. Способ по п. 49, где каждая доза составляет приблизительно 320 мг дважды в сутки и интервал между введениями приблизительно составляет 12 часов.

62. Способ по п. 49, где соединение вводят перорально в сочетании с жидкостью на пустой желудок.

63. Способ по п. 49, где жидкость содержит молоко или воду.

64. Способ по п. 49, где паклитаксел вводят индивидууму в общей недельной дозе в диапазоне приблизительно от 40 мг/м^2 до приблизительно 100 мг/м^2.

65. Способ по п. 49, где паклитаксел вводят индивидууму в общей недельной дозе приблизительно 80 мг/м^2.

66. Способ по п. 49, где паклитаксел вводят индивидууму посредством в/в введения.

RU 2015147696 A

RU 2015147696 A

67. Способ по п. 49, где злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из аденокарциномы желудка и гастроэзофагеальной аденокарциномы, рака молочной железы, рака яичника, рака головы и шеи, меланомы и аденокарциномы пищевода.

68. Способ по п. 49, где злокачественная опухоль представляет собой аденокарциному желудка и гастроэзофагеальную аденокарциному.

69. Способ по п. 49, где злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из колоректальной аденокарциномы, рака молочной железы, рака яичника, рака головы и шеи, меланомы, аденокарциномы желудка и адренокортикоидной карциномы.

70. Способ по п. 49, где злокачественная опухоль является нечувствительной.

71. Способ по п. 49, где злокачественная опухоль является рецидивирующей.

72. Способ по п. 49, где злокачественная опухоль является метастатической.

73. Способ по п. 49, где злокачественная опухоль ассоциирована со сверхэкспрессией STAT3.

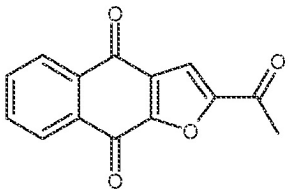
74. Способ по п. 49, где способ дополнительно включает детекцию уровня фосфорилированного STAT3 (p-STAT3) в ткани пациента, где уровень p-STAT3 используют в качестве биомаркера для отбора пациентов.

75. Способ по п. 49, где злокачественная опухоль ассоциирован с экспрессией β-катенина в ядре.

76. Способ по п. 49, где способ дополнительно включает детекцию экспрессии β-катенина в тканях пациента, где такую экспрессию β-катенина используют в качестве биомаркера для отбора пациентов.

77. Способ по п. 49, где в клеточном ядре детектируют значимую экспрессию β-катенина.

78. Способ лечения злокачественной опухоли у пациента, у которого экспрессию β-катенина в клетке детектируют в клеточном ядре, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения структуры

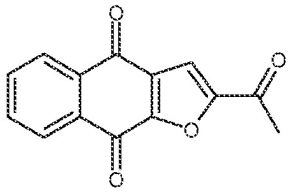


или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

79. Способ по п. 78, где β-катенин находится на уровне от средней до сильной экспрессии β-катенина так, что β-катенин детектируют в 20% или более опухолевых клеток.

80. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(a) терапевтически эффективное количество активного ингредиента структуры



(b) полиоксилглицериды, в которых HLB составляет более 10; и

(c) полиоксилглицериды, в которых HLB составляет менее 10.

81. Фармацевтическая композиция по п. 80, где композиция дополнительно содержит поверхностно-активное вещество.

82. Фармацевтическая композиция по п. 80, где полиоксилглицериды, в которых HLB составляет более 10, выбраны из группы, состоящей из лауроилполиоксилглицеридов

RU 2015147696 A

RU 2015147696 A

и стеароилполиоксилглицеридов.

83. Фармацевтическая композиция по п. 80, где полиоксилглицериды, в которых HLB составляет менее 10, являются линолеоилполиоксилглицеридами.

84. Фармацевтическая композиция по п. 81, где поверхностно-активное вещество представляет собой лаурилсульфат натрия (SLS) или додецилсульфат натрия.

85. Фармацевтическая композиция по п. 80 или 81, где полиоксилглицериды, в которых HLB составляет более 10, выбраны из группы, состоящей из лауроилполиоксилглицеридов и стеароилполиоксилглицеридов, а полиоксилглицериды, в которых HLB составляет менее 10, представляют собой линолеоилполиоксилглицериды.

86. Фармацевтическая композиция по п. 81, где полиоксилглицериды, в которых HLB составляет более 10, выбраны из группы, состоящей из лауроилполиоксилглицеридов и стеароилполиоксилглицеридов, полиоксилглицериды, в которых HLB составляет менее 10, представляют собой линолеоилполиоксилглицериды, а поверхностно-активное вещество

представляет собой лаурилсульфат натрия (SLS) или додецилсульфат натрия.

RU 2015147696 A

RU 2015147696 A