



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121392** (13) **C2**
(51) МПК (2020.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

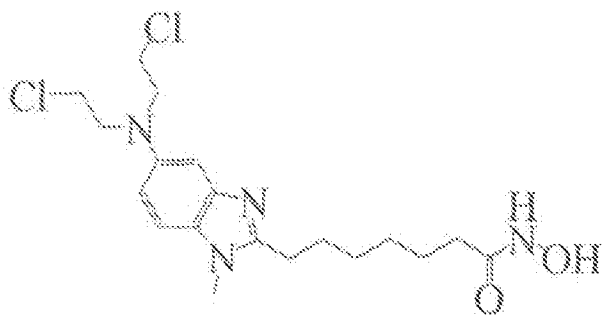
(21) Номер заявки:	а 2016 13346	(74) Представник:	Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(22) Дата подання заявки:	26.05.2015	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2013/040286 A2, 21.03.2013 WO 2013113838 A1, 08.08.2013 P. S. BACHMANN ET AL, "Epigenetic silencing of BIM in glucocorticoid poor-responsive pediatric acute lymphoblastic leukemia, and its reversal by histone deacetylase inhibition", BLOOD, (20100720), vol. 116, no. 16, doi:10.1182/blood-2010-05-284968, ISSN 0006-4971, pages 3013 - 3022 JONATHAN L KAUFMAN ET AL, "Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVD) in Combination with Vorinostat As Front-Line Therapy for Patients with Multiple Myeloma (MM): Results of a Phase 1 Study", BLOOD, US, (20121116), vol. 120, no. 21, ISSN 0006-4971, page 336 HARRISON S J ET AL, "High Response Rates with the Combination of Bortezomib, Dexamethasone and the Pan-Histone Deacetylase Inhibitor Romidepsin in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in a Phase I/II Clinical Trial", BLOOD; ASH ANNUAL MEETING ABSTRACTS, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, (20080101), ISSN 0006-4971, pages 1 - 2 ENRIQUE M OCIO ET AL, "Triple combinations of the HDAC inhibitor panobinostat (LBH589) plus dexamethasone with either lenalidomide or bortezomib are highly effective in a multiple myeloma mouse model", BLOOD, US, (20071116), vol. 110, no. 11, Part 1 CHEN LI-PING ET AL, "[Dexamethasone and vorinostat cooperatively promote differentiation and apoptosis in Kasumi-1 leukemia cells through ubiquitination and degradation of AML1-ETO].", MEDLINE, US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US, (201309), Database accession no. NLM24103869 PHILIPPE MOREAU ET AL, "Phase 1b Dose Escalation Study Of Oral Quisinostat, a Histone Deacetylase Inhibitor (HDACi), In Combination With Velcade (Bortezomib) and Dexamethasone For Patients With Relapsed Multiple Myeloma (MM)", BLOOD, US, (20131115), vol. 122, no. 21, ISSN 0006-4971
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.05.2020		
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	1409485.8		
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	28.05.2014		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	GB		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.04.2017, Бюл.№ 8		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.05.2020, Бюл.№ 10		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2015/061572, 26.05.2015		
(72) Винахідник(и):	Мерлінг Томас Йорг (CH), Осіо Енріке Марія (ES)		
(73) Власник(и):	ЕРО-СЕЛТІК С.А., 1, rue Jean Piret, L-2350, Luxembourg, Luxembourg (LU)		

(54) КОМБІНАЦІЯ, ЯКА МІСТИТЬ ГЛЮКОКОРТИКОЇД І EDO-S101

UA 121392 C2

(57) Реферат:

Даний винахід стосується комбінації, яка містить глюкокортикоїд і сполуку формули I (EDO-S101) або її фармацевтично прийнятну сіль:



фармацевтичної композиції і набору, що містять вказану комбінацію, для застосування при лікуванні раку.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВІНАХІД

Даний винахід стосується комбінацій і композицій, які є придатними в лікуванні раку, наприклад, в лікуванні раку молочної залози або гематологічних злоякісних пухлин, таких як множинна мієлома, лімфома або лейкоз.

5 РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Рак є одним з найбільш загрозливих життю захворювань. Рак представляє стан, при якому клітини в певній частині організму виходять з-під контролю росту. Згідно з найбільш останніми даними Американського товариства раку встановлено, що в 2014 р. в США з'явиться 1,67 млн. нових випадків раку. Рак є другою основною причиною смертності в Сполучених Штатах (другий після серцево-судинних захворювань) і в 2014 р. забере більше ніж 585000 життів. Фактично встановлено, що у більше 50 % всіх чоловіків і 33 % всіх жінок, які проживають в Сполучених Штатах, розвивається деякий тип раку протягом життя. Отже, рак є серйозним тягарем для суспільної охорони здоров'я і вимагає істотних витрат в Сполучених Штатах. Такі показники характерні повсюдно для більшості країн по всьому світу, хоч типи раку і відносна частка населення, у якого розвивається рак, варіюють залежно від багатьох різних чинників, в тому числі генетики і раціону харчування.

Протягом десятиріч хірургія, хіміотерапія і променева терапія були визнаними видами лікування різних типів раку. Пацієнти звичайно отримують комбінацію цих методів лікування залежно від типу і ступеню тяжкості їх захворювання. Але хіміотерапія є найбільш важливим варіантом лікування онкологічних хворих, коли хірургічне втручання неможливе. Незважаючи на те, що в деяких випадках хірургічна операція ефективна у видаленні пухлин, розташованих в певних ділянках тіла, наприклад, в молочної залозі, товстій кишці і шкірі, її не можна використати при лікуванні пухлин, що знаходяться в інших ділянках, таких як хребет, а також при лікуванні дисемінованих гематологічних злоякісних пухлин, в тому числі, рак крові і

25 кровотворних тканин (наприклад, кісткового мозку). Вони включають множинну мієлому, лімфому і лейкоз. Променева терапія полягає у впливі на живу тканину іонізуючої радіації, що викликає загибель або пошкодження опромінених клітин. Побічні ефекти від променевої терапії можуть носити гострий і плінний характер, в той час як інші можуть бути необоротними. Хіміотерапія приводить до порушення реплікації клітин або клітинного метаболізму. Найчастіше вона використовується при лікуванні раку молочної залози, раку легень і раку яєчка. Однією з головних причин невдач в такому лікуванні раку є розвиток лікарської стійкості пухлинних клітин, серйозна проблема, яка може привести до рецидиву хвороби або навіть смерті. Таким чином, необхідні більш ефективні методи лікування раку.

Множинна мієлома є важливою і зростаючою проблемою. Це рак, який походить з плазматичних клітин. Нормальні плазматичні клітини продукують імуноглобуліни, що беруть участь в боротьбі з інфекцією. У мієломі плазматичні клітини стають аномальними, безконтрольно розмножуються і вивільняють тільки один тип антитіл - відомий як парпротеїн - які не виконують якої-небудь корисної функції. Він має тенденцію накопичуватися в кістковому мозку і циркулює в крові, і також може виявлятися в сечі. Мієлома вражає декілька ділянок в організмі (звідси назва "множинна" мієлома), де кістковий мозок звичайно активний у дорослих. Основними формами множинної мієломи (або мієломи, як це також відноситься) є активна мієлома, плазмоцитома, мієломна хвороба легких ланцюгів і несекреторна мієлома. Кількість нових випадків мієломи в США в 2011 р. становила 6,1 на 100000 чоловіків і жінок на рік, і виживаність в процентах за п'ять років дорівнювала 45 %. Встановлено, що в 2014 р. кількість нових випадків в США складе більше 24000 (1,4 % від всіх випадків раку), в той час як кількість летальних кінців в 2014 р. перевищить 11000 (1,9 % від всіх випадків раку).

У WO-A-2010/085377 було показано, що сполука формули I має високу активність in vitro відносно ліній клітин множинної мієломи з активністю в межах в 35-100 разів вищою, ніж активність, яка виявляється бендамустином.

Лейкоз представляє тип раку крові або кісткового мозку, що характеризується аномальним підвищенням кількості незрілих лейкоцитів, які називаються "бластами". Замість продукції нормальних, функціонуючих лейкоцитів, які беруть участь в боротьбі з інфекцією, в організмі продукується велика кількість таких нефункціональних бластів. Лейкоз є широким терміном, що охоплює цілий ряд захворювань. У свою чергу, він є компонентом ще більш широкої групи захворювань, які вражають кров, кістковий мозок і лімфоїдну систему, які всі відомі як гематологічні новоутворення. Найбільш поширеними формами є гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ), гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ) і хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ), з наявністю менш поширених форм, що включають волосатоклітинний лейкоз (ВКЛ), Т-клітинний пролімфоцитарний лейкоз (Т-PLL), лейкоз з великих гранульованих лімфоцитів і Т-клітинний гострий лімфобластний лейкоз. Встановлено, що в 2014 р. в

Сполучених Штатах кількість нових випадків складе більше 52000 (3,1 % від всіх нових випадків раку в США) з більше ніж 24000 випадками летальних кінців (4,1 % всіх випадків смерті від раку в США). У цей час виживаність в процентах за п'ять років становить 57,2 %, цей показник значно нижчий, ніж для багатьох інших типів раку, з особливо низькою п'ятирічною виживаністю пацієнтів з гострим мієлоїдним лейкозом, що становить 20 %.

Лімфома представляє рак лімфатичної системи. Є два основні типи лімфоми, а саме: лімфома Ходжкіна і неходжкінська лімфома.

Неходжкінська лімфома представляє найбільш поширену форму лімфоми. Лімфатична система розташовується по всьому тілу, і, отже, неходжкінську лімфому можна знайти майже у всіх частинах організму. У пацієнтів з неходжкінською лімфомою деякі з лейкоцитів (лімфоцитів) діляться аномально. У таких лейкоцитів відсутній який-небудь період спокою, який є у нормальних клітин, і вони починають ділитися безперервно, внаслідок чого їх продукується дуже багато. Вони не гинуть природно, як це звичайно має місце. Ці клітини починають ділитися, перш ніж вони стають повністю зрілими і, отже, вони не можуть боротися з інфекцією, як це роблять нормальні лейкоцити. Всі аномальні лімфоцити починають депонуватися в лімфатичних вузлах або в інших органах, таких як кістковий мозок або селезінка. Потім вони можуть перерости в пухлини, і починають викликати проблеми в лімфоїдній системі або органі, де вони розвиваються. Наприклад, якщо лімфома з'являється в щитовидній залозі, то вона може вплинути на нормальне вироблення гормонів щитовидною залозою. Існує багато різних типів неходжкінської лімфоми. Їх можна класифікувати декількома різними способами. Один спосіб орієнтований на тип уражених клітин. У неходжкінській лімфомі можуть вражатися два типи лімфоцитів - В-клітини і Т-клітини. У цьому випадку лімфоми класифікуються як В-клітинна лімфома або Т-клітинна лімфома. У більшості хворих, які страждають на неходжкінську лімфому, є В-клітинна лімфома. Т-клітинні лімфоми частіше зустрічаються у підлітків і дорослих людей в молодому віці.

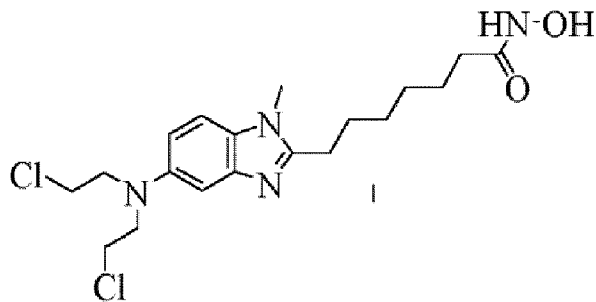
Клітини лімфоми Ходжкіна мають особливий вигляд під мікроскопом. Ці клітини називаються клітинами Рід-Штернберга. Неходжкінська лімфома не має клітин Рід-Штернберга. Це важливо для лікарів для виявлення відмінності між клітинами лімфоми Ходжкіна і неходжкінської лімфоми, оскільки вони є двома різними захворюваннями. У лімфомі Ходжкіна це клітини в лімфатичних вузлах, які стають злоякісними.

Виживаність в процентах за 5 років в 2009 р. для пацієнтів з неходжкінською лімфомою становила 63 %, в той час як виживаність у пацієнтів з лімфомою Ходжкіна за цей же період становила 83 %.

Рак молочної залози представляє рак, який розвивається в тканинах молочної залози. Найбільш поширеним типом раку молочної залози є протоковий рак, який розвивається в епітеліальній вистілці молочних протоків (тонких трубочок, які несуть молоко з часточок молочної залози до соска). Іншим типом раку молочної залози є часточковий рак, який розвивається в часточках (молочних залозах) молочної залози. Раки молочної залози можна поділити на підгрупи, такі як пухлини з низькою експресією клаудину, базально-подібні пухлини, рецептор епідермального фактора росту 2 людини (HER2)-позитивні пухлини, люмінальні пухлини типу А і люмінальні пухлини типу В. Інвазивний рак молочної залози представляє рак молочної залози, який поширюється від того місця, де він почав розвиватися в грудних протоках або часточках, в оточуючі нормальні тканини. Рак молочної залози зустрічається як у чоловіків, так і жінок, хоча, у чоловіків рак молочної залози розвивається рідко. Як встановлено, в 2014 р. буде приблизно 23300 нових випадків раку молочної залози у жінок і 2400 - у чоловіків, з 4000 летальних кінців у жінок і дещо більше 400 смертельними випадками у чоловіків.

Приблизно у 15 з кожних 100 жінок з раком молочної залози є потрійний негативний рак молочної залози, тобто будучи естроген-негативним, він є прогестерон-негативним і HER2-негативним. Рецидивуючий потрійний негативний рак молочної залози представляє стан, який настійно вимагає медичної уваги, за рахунок своєї агресивної біології, швидкого розвитку лікарської стійкості і відсутності молекулярних мішеней. Досі, хіміотерапія залишається стандартом для лікування потрійного негативного раку молочної залози на пізніх стадіях з низьким середнім рівнем виживаності загалом.

У WO-A-2010/085377 розкривається сполука формули I, приведеної нижче. Це перша в своєму класі, подвійна функціональна, алкілувальна-HDACi злита молекула, яка ефективно інгібує шлях HDAC.

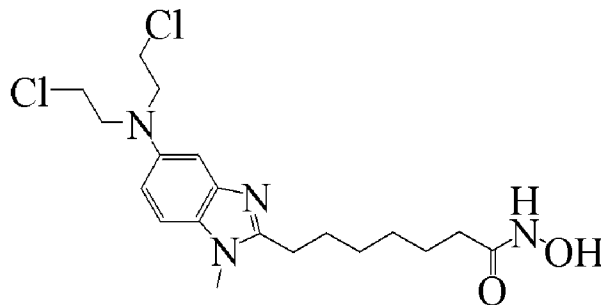


Результати біологічних тестів показали, що сполука формули I ефективно інгібує фермент HDAC (IC_{50} для HDAC становить 9 нМ), і було показано, що вона має високу активність *in vitro* відносно клітинних ліній множинної мієломи.

Існує необхідність в більш ефективних методах лікування раку, в тому числі для лікування раку молочної залози і гематологічних злоякісних пухлин, таких як множинна мієлома, лімфома або лейкоз. У цей час ці патологічні стани вражають багатьох людей, і основа для довгострокового прогнозу є не дуже хорошою для багатьох з цих станів.

СУТЬ ВИНАХОДУ

У першому аспекті даного винаходу забезпечується комбінація, яка містить глюкокортикоїд і сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль:



Заявники даного винаходу виявили, що комбінації сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі і глюкокортикоїду, такого як дексаметазон або преднізон, особливо ефективні в лікуванні раку, включаючи гематологічні злоякісні захворювання, такі як множинна мієлома, лімфома і лейкоз, і раку молочної залози. Вони дуже перспективні для дій по рішенню проблеми пошуку більш ефективних методів лікування раку. Комбінації можуть необов'язково містити інгібітор протеасом, такий як карфілзоміб або бортезоміб. Ці додаткові комбінації також особливо ефективні в лікуванні раку.

У другому аспекті даного винаходу забезпечується фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний розріджувач або носій, і комбінацію по першому аспекту даного винаходу.

У третьому аспекті даного винаходу забезпечується набір, що включає комбінацію по першому аспекту даного винаходу, і, необов'язково, інструкції по лікуванню пацієнта.

У четвертому аспекті даного винаходу забезпечується комбінація, композиція або набір по першому, другому або третьому аспектах даного винаходу, для застосування в лікуванні раку.

У п'ятому аспекті даного винаходу забезпечується спосіб лікування раку у пацієнта, який потребує цього, що включає введення вказаному пацієнту комбінації, композиції або набору по першому, другому або третьому аспектах даного винаходу.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

На фіг. 1 представлений графік виживаності в % *in vitro* клітин множинної мієломи MM1S у вигляді % від контролю залежно від концентрації різних тестованих сполук через 48 год. інкубації, для окремих сполук і комбінацій (подвійних і потрійних).

На фіг. 2 представлений графік виживаності в % *in vitro* клітин множинної мієломи MM1S у вигляді % від контролю залежно від концентрації різних тестованих сполук через 72 год. інкубації, для окремих сполук і комбінацій (подвійних і потрійних).

На фіг. 3 показаний графік росту пухлин (мм³) відносно кількості днів досліду для різних тестованих сполук у мишей CB17-SCID, яким підшкірно інюкували в правий бік 3×10^6 клітин MM1S, для окремих сполук і у вигляді комбінацій.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

У даній заявці використовується ряд загальних термінів і виразів, які потрібно інтерпретувати таким чином.

"Тварина" включає людей, ссавців, відмінних від людини (наприклад, собак, кішок, кроликів, велику рогату худобу, коней, овець, кіз, свиней, оленів і т. п.) і тварин, відмінних від ссавців (наприклад, птахів і тому подібне).

Термін "фармацевтично прийнятні солі" означає солі сполук за даним винаходом, які є фармацевтично прийнятними, як це визначено вище, і які мають необхідну фармацевтичну активність. Такі солі включають кислотні-адитивні солі, утворені неорганічними кислотами або органічними кислотами. Фармацевтично прийнятні солі також включають основно-адитивні солі, які можуть бути утворені, коли присутні кислотні протони здатні взаємодіяти з неорганічними або органічними основами. Як правило, такі солі, наприклад, отримують взаємодією вільних кислотних або основних форм цих сполук зі стехіометричною кількістю відповідної основи або кислоти у воді або в органічному розчиннику або в суміші обох. Як правило, переважними є неводні середовища, такі як діетиловий ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил. Приклади кислотно-адитивних солей включають адитивні солі мінеральних кислот, наприклад, такі як, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, сульфат, бісульфат, сульфамат, нітрат, фосфат, і адитивні солі органічних кислот, наприклад, такі як ацетат, трифторацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, саліцилат, тозилат, лактат, нафталінсульфонат, малат, манделат, метансульфонат і п-толуолсульфонат. Приклади основно-адитивних солей включають неорганічні солі, наприклад, такі як, солі натрію, калію, кальцію і амонію, і також органічні солі лужних металів, наприклад, такі як солі етилендіаміну, етаноламіну, N, N-діалкіленетаноламіну, триетаноламіну і основних амінокислот.

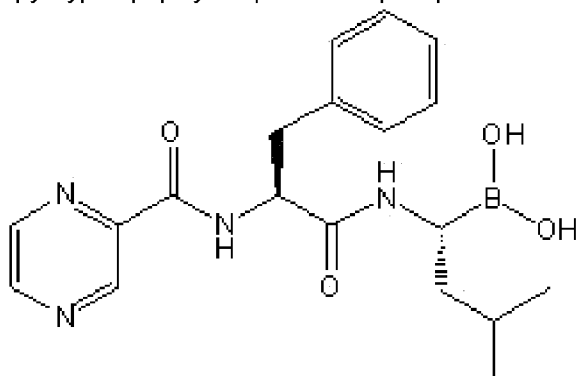
На подив було виявлено, що комбінації сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі і глюкокортикоїду, такого як дексаметазон, особливо ефективні в лікуванні раку, включаючи гематологічні злоякісні пухлини, такі як множинна мієлома, лейкоз і лімфома, і рак молочної залози, таким чином, що вони є дуже перспективними для дій, направлених на розв'язання проблеми пошуку більш ефективних методів лікування раку. Комбінації можуть необов'язково містити інгібітор протеасом, такий як карфілзоміб або бортезоміб. Ці додаткові комбінації також особливо ефективні в лікуванні раку.

У комбінації за даним винаходом фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули I може переважно представляти гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, сульфат, бісульфат, сульфамат, нітрат, фосфат, цитрат, метансульфонат, трифторацетат, глутамат, глюкуронат, глутарат, малат, малеат, сукцинат, фумарат, тартрат, тозилат, саліцилат, лактат, нафталінсульфонат або ацетат, і більш переважно ацетат.

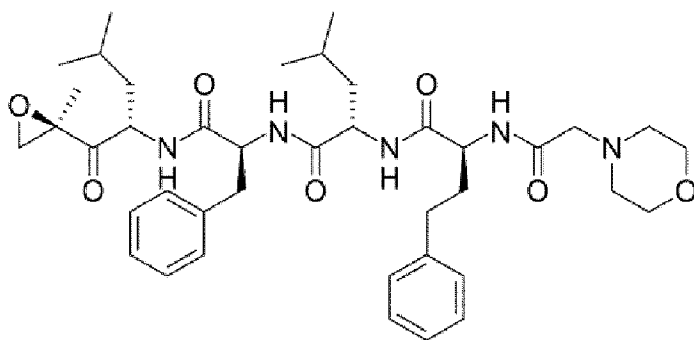
У комбінації за даним винаходом глюкокортикоїд може, наприклад, бути вибраний з групи, яка складається з дексаметазону, флуоцинолону ацетоніду і преднізону, з яких переважним є дексаметазон.

Комбінація за даним винаходом може додатково містити інгібітор протеасом. Прийнятні приклади інгібіторів протеасом для використання в комбінації за даним винаходом, включають бортезоміб, карфілзоміб, маризоміб, деланзоміб (CEP-18770), опрозоміб (ONX 0912), іксазоміб (MLN-9708) і LU-102. З них переважними є бортезоміб, карфілзоміб і LU-102.

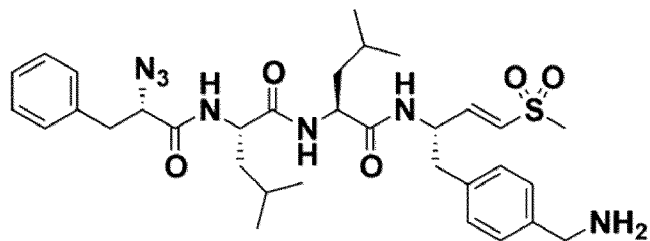
Структурні формули цих інгібіторів протеасом є наступними:



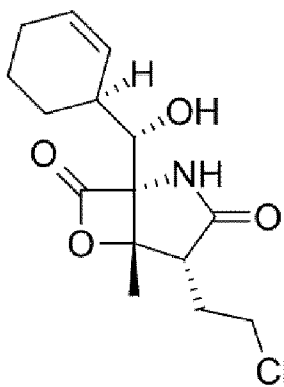
Бортезоміб



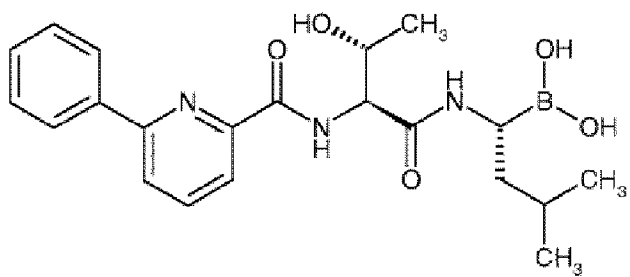
Карфілзоміб



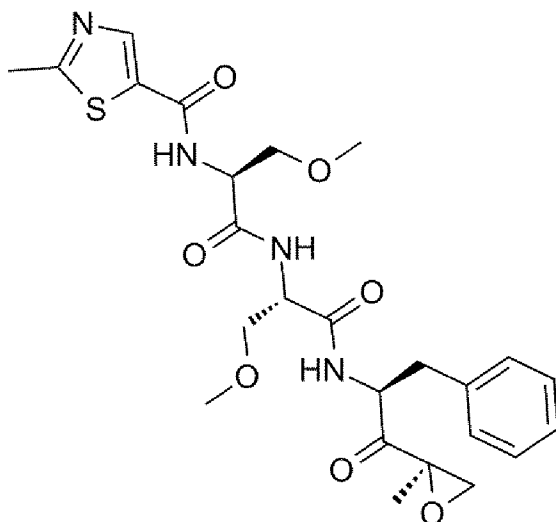
LU-102



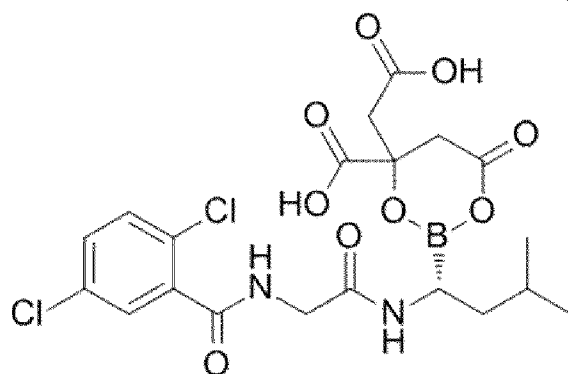
Маризоміб



Деланзоміб



Опрозоміб



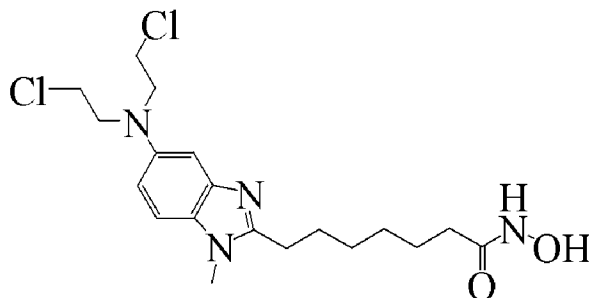
Іксазоміб

У ще одній переважній комбінації за даним винаходом міститься сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, глюкокортикоїд і необов'язково інгібітор протеасом, де вказана комбінація може додатково містити один або більше додаткових фармацевтично активних агентів. Особливо прийнятні фармацевтично активні агенти представляють протипухлинні агенти, які мають інший механізм дії, ніж сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, глюкокортикоїд і інгібітор протеасом, наприклад, алкілсульфонати, гідразини і триазини і препарати на основі платини; рослинні алкалоїди, таксани, алкалоїди барвінку; протипухлинні антибіотики, такі як хромоміцини, антрацикліни, і інші антибіотики, такі як мітоміцин і блеоміцин; антиметаболіти, такі як антагоністи фолієвої кислоти, антагоністи піримідину, антагоністи пурину і інгібітори аденозиндезамінази; інгібітори топоізомерази, такі як інгібітори топоізомерази I, інгібітори топоізомерази II, інші антинеопластики, такі як інгібітори рибонуклеотидредуктази, інгібітор адренокортикальних стероїдів, антимікротрубочкові агенти і ретиноїди; протеїнкінази; білки теплового шоку, полі-АДФ (аденозиндифосфат-рибоза)-полімераза (PARP), індуквані гіпоксією фактори (HIF), протеасома, сигнальні білки Wnt/Hedgehog/Notch, TNF-альфа, матрична металопротеїназа, фарнезилтрансфераза, шлях апоптозу, гістондеацетилази (HDAC), гістонацетилтрансферази (HAT) і метилтрансфераза; гормональні препарати, агент, що порушує судинну мережу, генна терапія, терапія раку на основі RNAi, хіміопротекторні агенти, кон'югат антитіла, препарати імунотерапії раку, такі як інтерлейкін-2, вакцини проти раку або моноклональні антитіла; і переважно агенти, що ушкоджують ДНК, антиметаболіти, інгібітори топоізомерази, антимікротрубочкові агенти, інгібітори EGFR, інгібітори HER2, інгібітори VEGFR2, інгібітори BRAF, інгібітори Bcr-Abl, інгібітори PDGFR, інгібітори ALK, інгібітори PLK, інгібітори MET, епігенетичні агенти, інгібітори HSP90, інгібітори PARP, інгібітори CHK, інгібітор ароматази, антагоніст естрогенних рецепторів, і антитіла, направлені проти VEGF, HER2, EGFR, CD50, CD20, CD30, CD33 і т. д.

У одному варіанті здійснення комбінація за даним винаходом, сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, глюкокортикоїд і, якщо він присутній, інгібітор протеасом адаптовані для введення одночасно, послідовно або окремо. Переважно сполука формули I або

її фармацевтично прийнятна сіль, глюкокортикоїд і, якщо він присутній, інгібітор протеасом адаптовані для введення одночасно.

У одному варіанті здійснення комбінації за даним винаходом глюкокортикоїд являє собою дексаметазон, і сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль представляє:



5

або його ацетатну сіль. Дана комбінація може додатково містити інгібітор протеасом, вибраний з бортезомібу, карфілзомібу і LU-102.

У одному варіанті здійснення комбінації за даним винаходом молярне відношення глюкокортикоїду до сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі у вказаній комбінації становить від 1:500 до 500:1. Переважно молярне відношення глюкокортикоїду до сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі у вказаній комбінації становить від 1:500 до 1:100, більш переважно від 1:300 до 1:100, і найбільш переважно від 1:250 до 1:150, наприклад, 1:150, 1:200, 1:250 або 1:300.

Один особливо переважний варіант здійснення комбінації за даним винаходом включає сполуку формули I або її ацетатну сіль і дексаметазон, де молярне відношення дексаметазону до сполуки формули I або його ацетатної солі у вказаній комбінації становить від 1:250 до 1:150, наприклад, 1:150, 1:200 або 1:250.

На подив було виявлено, що багато комбінацій, які включають глюкокортикоїд і сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, представляють синергетичні комбінації. Іншими словами, ефективність комбінацій була оцінена за допомогою програмного забезпечення Calcsyn (biosoft, Ferguson, MO, США), яке ґрунтується на методі Chou Talay (Chou et al., Adv. Enzyme Regul., 22, 27-55 (1984)), за допомогою якого обчислюється індекс комбінації (CI) з використанням наступного тлумачення:

CI>1: антагоністичний ефект, CI=1: адитивний ефект і CI<1: синергічний ефект.

Для багатьох з подвійних комбінацій за даним винаходом, які включають глюкокортикоїд і сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, було встановлено, що CI нижче 1, вказує на синергізм.

Ще один варіант здійснення комбінації за даним винаходом додатково містить інгібітор протеасом, де молярне відношення інгібітору протеасом до сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі і глюкокортикоїду у вказаній комбінації, становить від 1:1000:20 до 1000:1:20. Переважно молярне відношення інгібітору протеасом до сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі і глюкокортикоїду у вказаній комбінації становить від 1:1000:10 до 1:100:2. Більш переважно молярне відношення інгібітору протеасом до сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі і глюкокортикоїду, використаного у вказаній комбінації, становить від 1:1000:5 до 1:200:2, і найбільш переважно від 1:700:4 до 1:400:3, наприклад, 1:1000:5, 1:900:5, 1:800:4, 1:700:4, 1:600:4, 1:500:3 або 1:400:3.

Одна особливо переважна комбінація за даним винаходом містить інгібітор протеасом, вибраний з бортезомібу і карфілзомібу, сполуку формули I або її ацетатну сіль і дексаметазон, де молярне відношення інгібітору протеасом, вибраного з бортезомібу і карфілзомібу, до сполуки формули I або її ацетатної солі і дексаметазону у вказаній комбінації, становить від 1:700:4 до 1:400:3, наприклад, 1:700:4, 1:700:3, 1:600:4, 1:600:3, 1:500:3 або 1:400:3. Ще одна особливо переважна комбінація по першому аспекту даного винаходу містить інгібітор протеасом, вибраний з LU-102, сполуку формули I або її ацетатну сіль і дексаметазон, де молярне відношення LU-102 до сполуки формули I або її ацетатної солі і дексаметазону у вказаній комбінації становить від 1:3:4 до 1:0,5:3, наприклад, 1:3:4, 1:3:3, 1:2:4, 1:2:3, 1:1:4, 1:1:3 або 1:0,5:3.

Також на подив було виявлено, що багато які з потрійних комбінацій за даним винаходом, які містять інгібітор протеасом, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль і глюкокортикоїд, також є синергетичними комбінаціями, тобто було встановлено, що індекс комбінації CI нижчий 1.

Фармацевтична композиція по другому аспекту даного винаходу містить фармацевтично прийнятний розріджувач або носій, і комбінацію по першому аспекту даного винаходу. Переважні композиції по другому аспекту винаходу включають комбінації, які включають переважні комбінації за даним винаходом, як описано і приведено як приклад вище.

5 Фармацевтично прийнятний розріджувач або носій в фармацевтичній композиції по другому аспекту даного винаходу може представляти будь-яку відповідну диспергувальну речовину, ексципієнт, ад'ювант або іншу речовину, яка функціонує як носій для активних агентів комбінації за даним винаходом і яка не впливає негативно на активні агенти, присутні у вказаній комбінації. Приклади типових фармацевтично прийнятних носіїв і розріджувачів можна знайти в

10 монографії "Remington's Pharmaceutical Sciences", E.W. Martin, і вони включають воду, сольовий розчин, розчин декстрази, розчин сироватки, розчин Рінгера, поліетиленгліколь (наприклад, ПЕГ400), поверхнево-активну речовину (наприклад, Cremophor), циклополісахарид (наприклад, гідроксипропіл- β -циклодекстрин або сульфобутиловий ефір бета-циклодекстринів), полімер, ліпосому, міцелу, наносфери і т. д.

15 У третьому аспекті даного винаходу забезпечується набір, який включає комбінацію по першому аспекту даного винаходу, і, необов'язково, інструкції по лікуванню пацієнта. Як правило, набір може містити сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, глюкокортикоїд і інгібітор протеасом, разом з інструкціями по лікуванню пацієнта. Кожний активний агент може бути забезпечений у відповідному контейнері. Набір може додатково

20 містити систему для доставки, наприклад, для сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, глюкокортикоїду або інгібітору протеасом, або будь-якої їх комбінації.

У інструкціях можуть бути надані рекомендації по введенню глюкокортикоїду, сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі і, якщо він присутній, інгібітору протеасом комбінації, одночасно, послідовно або окремо відповідно до змінних показників, таких як

25 конкретний патологічний стан, що підлягає лікуванню, тяжкість цього стану, активність конкретних використовуваних сполук; конкретна використовувана комбінація; вік, маса тіла, загальний стан здоров'я, стать і раціон харчування пацієнта; час введення, шлях введення і швидкість виділення конкретних використовуваних сполук; тривалість лікування; лікарські засоби, що використовуються в поєднанні або одночасно з конкретними використовуваними

30 сполуками; і подібні чинники, добре відомі в сфері медицини.

Переважні набори по третьому аспекту даного винаходу включають набори, які містять переважні комбінації за даним винаходом, як описано і приведено як приклад вище.

У четвертому аспекті даного винаходу забезпечується комбінація, композиція або набір по першому, другому або третьому аспектах даного винаходу для застосування в лікуванні раку.

35 У п'ятому аспекті даного винаходу забезпечується спосіб лікування раку у пацієнта, який потребує цього, що включає введення вказаному пацієнту комбінації, композиції або набору по першому, другому або третьому аспектах даного винаходу.

Було виявлено, що комбінації, композиції і набори за даним винаходом мають високу активність *in vitro* і *in vivo* проти широкого ряду типів пухлинних клітин. Протипухлинна

40 активність, показана такими подвійними і потрійними комбінаціями за даним винаходом, і також комбінаціями в композиціях і наборах за даним винаходом, в багатьох випадках є більш високою, ніж просто адитивною, показуючи значення індексів комбінації CI значно нижче 1, що свідчить про синергію для цих комбінацій. Дане дивне відкриття є додатковим доказом особливої ефективності комбінацій, композицій і наборів за даним винаходом для лікування

45 раку.

Приклади ракових захворювань, які піддаються лікуванню комбінаціями, композиціями і наборами за даним винаходом, включають гематологічні злоякісні пухлини, такі як множинна мієлома, лімфома і лейкоз, рак молочної залози, рак легень, колоректальний рак, рак передміхурової залози, рак яєчка, рак підшлункової залози, рак печінки, рак шлунка, рак жовчних протоків, рак стравоходу, гастроінтестинальну стромальну пухлину, рак шийки матки,

50 рак яєчника, рак матки, рак нирки, меланому, базально-клітинний рак, плоскоклітинний рак, рак сечового міхура, саркому, мезотеліому, тимому, мієлодиспластичний синдром, гліобластому і мієлопроліферативне захворювання. Зокрема, комбінації, композиції і набори за даним винаходом ефективні проти гематологічної злоякісної пухлини, такої як множинна мієлома, лімфома і лейкоз, і раку молочної залози. У одному варіанті здійснення комбінації, композиції або набори для застосування в лікуванні раку по четвертому аспекту даного винаходу або способу лікування по п'ятому аспекту даного винаходу рак вибраний з гематологічної злоякісної пухлини і раку молочної залози.

У тих випадках, коли комбінація, композиція або набір за даним винаходом призначені для

60 застосування в лікуванні гематологічної злоякісної пухлини, то переважно остання може бути

вибрана з множинної мієломи (наприклад, активної мієломи, плазмоцитоми, мієломної хвороби легких ланцюгів або несекреторної мієломи), лімфоми (наприклад, лімфоми Ходжкіна або неходжкінської лімфоми) і лейкозу [гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ), хронічного лімфоцитарного лейкозу (ХЛЛ), гострого мієлоїдного лейкозу (ГМЛ, в тому числі, мієлобластного лейкозу, гострого промієлоцитарного лейкозу, гострого мієломоноцитарного лейкозу, гострого моноцитарного лейкозу, гострого еритролейкозу і гострого мегакаріобластного лейкозу, зі всіма формами, які піддаються лікуванню на всіх стадіях, включаючи рецидивуючі і рефракторні фази), хронічного мієлоїдного лейкозу (ХМЛ), волосатоклітинного лейкозу (ВКЛ), Т-клітинного пролімфоцитарного лейкозу (Т-PLL), лейкозу з великих гранульованих лімфоцитів або Т-клітинного гострого лімфобластного лейкозу].

У тих випадках, де комбінація, композиція або набір за даним винаходом призначені для застосування в лікуванні раку молочної залози, то рак молочної залози, як правило, може бути вибраний з пухлин з низькою експресією клаудину, базально-подібних пухлин, рецептор епідермального фактора росту 2 людини (HER2)-позитивних пухлин, люмінальних пухлин типу А і люмінальних пухлин типу В, і він переважно являє собою потрібний негативний рак молочної залози.

У одному переважному варіанті здійснення комбінації, композиції або набору для застосування в лікуванні раку за даним винаходом і способу лікування раку за даним винаходом, глюкокортикоїд, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль і, якщо він присутній, інгібітор протеасом вводять одночасно, послідовно або окремо. Більш переважно глюкокортикоїд, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль і, якщо він присутній, інгібітор протеасом вводять одночасно.

У комбінації, композиції або наборі для застосування в лікуванні раку і способі лікування раку за даним винаходом сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, як правило, вводять пацієнту, який потребує цього, в діапазоні доз від 10 до 100 мг/кг маси тіла пацієнта, і переважно в діапазоні доз від 40 до 80 мг/кг маси тіла пацієнта. Як правило, глюкокортикоїд вводять в діапазоні доз від 0,1 до 1 мг/кг маси тіла пацієнта і переважно в діапазоні доз від 0,3 до 0,5 мг/кг маси тіла пацієнта. У тих випадках, коли інгібітор протеасом також вводиться пацієнту разом зі сполукою формули I або її сіллю і глюкокортикоїдом, то інгібітор протеасом, як правило, вводять в діапазоні доз від 0,01 до 0,3 мг/кг маси тіла пацієнта. Переважно інгібітор протеасом вводять пацієнту в діапазоні доз від 0,05 до 0,15 мг/кг маси тіла пацієнта.

Терапевтично ефективна кількість комбінації, композиції або набору за даним винаходом являє собою кількість комбінації, композиції або набору, яка забезпечує терапевтичний ефект по четвертому і п'ятому аспектах даного винаходу у суб'єкта, який підлягає лікуванню, при прийнятному співвідношенні користь/ризик, яке застосовне до будь-якого медичного лікування. Терапевтичний ефект може бути об'єктивним (тобто добре оцінюваним з використанням деякого тесту або маркера) або суб'єктивним (тобто суб'єкт вказує на наявність ефекту або відчуває ефект). Ефективна кількість комбінації, композиції або набору за даним винаходом, як вважають, представляє таку кількість, коли сполука формули I або її сіль включені в комбінацію в діапазоні доз від 10 до 100 мг/кг маси тіла пацієнта (наприклад, від 40 до 80 мг/кг маси тіла пацієнта, наприклад, 40, 50, 60, 70 або 80 мг/кг маси тіла пацієнта), глюкокортикоїд включений в діапазоні доз від 0,03 до 1 мг/кг маси тіла пацієнта (наприклад, від 0,3 до 0,5 мг/кг маси тіла пацієнта, наприклад, 0,3, 0,4 або 0,5 мг/кг маси тіла пацієнта) і інгібітор протеасом, якщо він присутній, включений в діапазоні доз від 0,01 до 0,3 мг/кг маси тіла пацієнта (наприклад, від 0,05 до 0,15 мг/кг, наприклад, 0,05, 0,1 або 0,15 мг/кг маси тіла пацієнта).

Ефективні дози будуть варіювати залежно від способу введення, а також можливості спільного використання з іншими активними агентами. Однак потрібно розуміти, що загальне добове застосування комбінацій, композицій і наборів за даним винаходом буде визначатися лікуючим лікарем в рамках здорової медичної думки. Конкретний терапевтично ефективний рівень дози для кожного конкретного пацієнта буде залежати від множини чинників, в тому числі розладу, що підлягає лікуванню, і тяжкості розладу; активності конкретної використовуваної сполуки; конкретної використовуваної композиції; віку, маси тіла, загального стану здоров'я, статі і раціону харчування пацієнта; часу введення, шляху введення і швидкостей виділення конкретної використовуваної сполуки; тривалості лікування; використовуваних лікарських засобів в поєднанні або одночасно з конкретною використовуваною сполукою; і подібних чинників, добре відомих в сфері медицини. Даний винахід також стосується застосування комбінації, композиції або набору по першому, другому або третьому аспектах даного винаходу у виробництві лікарського засобу для лікування раку, наприклад для лікування гематологічної злоякісної пухлини або раку молочної залози.

Прийнятні приклади способу введення комбінації, композиції або набору за даним винаходом, включають, без обмеження, пероральний, місцевий, парентеральний, сублінгвальний, ректальний, інтравагінальний, внутрішньоочний і інтраназальний. Парентеральне введення включає підшкірні ін'єкції, внутрішньовенні, внутрішньом'язові, інтрастернальні ін'єкції або інфузії. Переважно комбінації, композиції і набори вводяться парентерально. Комбінації, композиції і набори за даним винаходом можуть бути складені таким чином, щоб забезпечити біодоступність комбінації або композиції за даним винаходом при введенні комбінації, композиції або набору тварині, переважно людині. Композиції можуть мати форму однієї або більше разових лікарських форм, де, наприклад, таблетка може представляти разову лікарську форму, і контейнер комбінації або композиції за даним винаходом в аерозольній формі може містити множину разових лікарських форм.

Переважно комбінації за даним винаходом забезпечуються у вигляді наборів. Як правило, набір включає глюкокортикоїд, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль і, необов'язково, інгібітор протеасом. У деяких варіантах здійснення набір може включати одну або більше систем для доставки, наприклад, для глюкокортикоїду, сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі і, необов'язково, інгібітору протеасом, або будь-якої їх комбінації, і вказівки по застосуванню набору (наприклад, інструкції по лікуванню суб'єкта). Ці вказівки/інструкції можуть надати рекомендації по введенню глюкокортикоїду, сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі і, якщо він присутній, інгібітору протеасом, комбінації одночасно, послідовно або окремо відповідно до змінних показників, таких як конкретний патологічний стан, що підлягає лікуванню, тяжкість стану, активність конкретних використовуваних сполук; конкретна використовувана комбінація; вік, маса тіла, загальний стан здоров'я, стать і раціон харчування пацієнта; час введення, шлях введення і швидкість виділення конкретних використовуваних сполук; тривалість лікування; використовувані лікарські засоби в поєднанні або одночасно конкретними використовуваними сполуками; і подібні чинники, добре відомі в сфері медицини.

Фармацевтично прийнятний розріджувач або носій може бути в формі частинок, таким чином, що композиції, наприклад, знаходяться в формі таблетки або порошку. Носій (носії) може бути рідким, для комбінацій, композицій або наборів, що представляють, наприклад, сироп для перорального введення або рідину для ін'єкцій. Крім того, носій (носії) може бути газоподібним, для забезпечення, таким чином, аерозольної композиції, що використовується, наприклад, для інгаляційного введення. Такі фармацевтичні носії можуть являти собою рідини, такі як вода і масла, включаючи масла, отримані з нафти, масла тваринного, рослинного або синтетичного походження, такі як арахісова олія, соєва олія, мінеральне масло, кунжутна олія і тому подібне. Носії можуть представляти фізіологічний розчин, аравійську камедь, желатин, крохмальну пасту, тальк, кератин, колоїдний діоксид кремнію, сечовину і тому подібне. Крім того, можуть бути використані допоміжні, стабілізуювальні, загущувальні, мастильні агенти і барвники. У одному варіанті здійснення при введенні тварині, комбінація, композиція або набір за даним винаходом і фармацевтично прийнятні носії є стерильними. Вода є переважним носієм, коли комбінація або композиція за даним винаходом вводиться внутрішньовенно. Сольові розчини і водні розчини декстрази і гліцерину також можуть бути використані як рідкі носії, зокрема, для ін'єкційних розчинів. Прийнятні фармацевтичні носії також включають ексципієнти, такі як крохмаль, глюкоза, лактоза, сахароза, желатин, солод, рис, борошно, крейда, силікагель, стеарат натрію, моностеарат гліцерину, тальк, хлорид натрію, сухе знежирене молоко, гліцерин, пропіленгліколь, вода, етанол і тому подібне. Якщо потрібно, то композиції за даним винаходом також можуть містити незначні кількості змочувальних або емульгуювальних агентів або буферних агентів для встановлення pH.

Коли вони призначені для перорального введення, то комбінація або композиція можуть знаходитися в твердій або рідкій формі, де напівтверді, напіврідкі, суспензійні і гелеві форми включаються в форми, що розглядаються в даному документі як тверді або рідкі.

Як тверда композиція для перорального введення комбінація, композиція або набір можуть бути приготовані у вигляді порошку, гранул, пресованої таблетки, пілюлі, капсули, жувальної гумки, облатки або подібної лікарської форми. Така тверда композиція звичайно містить один або більше інертних розріджувачів, або у вигляді однієї таблетки, що містить всі активні агенти, або у вигляді декількох окремих твердих композицій, кожна з яких містить один активний агент комбінації за даним винаходом (у разі набору). Крім того, може бути присутньою одна або більше з наступних речовин: зв'язувальні речовини, такі як карбоксиметилцелюлоза, етилцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза або желатин; ексципієнти, такі як крохмаль, лактоза або декстрини; розпушувачі, такі як альгінова кислота, альгінат натрію, кукурудзяний крохмаль і тому подібне; мастильні речовини, такі як стеарат магнію; ковзані речовини, такі як колоїдний

діоксид кремнію; підсолоджувачі, такі як сахароза або сахарин; ароматизувальний агент, такий як м'ята перцева, метилсаліцилат або апельсиновий ароматизатор; і забарвлюючий агент.

Коли комбінація або композиція знаходиться в формі капсули (наприклад, желатинової капсули), то вона може містити, в доповнення до речовин вищезгаданого типу, рідкий носій, такий як поліетиленгліколь, циклодекстрин або жирне масло.

Комбінація, композиція або набір можуть знаходитися у вигляді рідини, наприклад, еліксиру, сиропу, розчину, емульсії або суспензій. Рідина може бути придатною для перорального введення або для доставки за допомогою ін'єкції. Коли вона призначена для перорального введення, то комбінація, композиція або набір можуть містити одну або більше з наступних речовин: підсолоджувач, консерванти, барвник/забарвлювальний агент і підсилювач смаку. У композиції або композиції для введення за допомогою ін'єкції також може бути включена одна або більше з наступних речовин: поверхнево-активна речовина, консервант, змочувальний агент, диспергувальний агент, суспендувальний агент, буфер, стабілізатор і ізотонічний агент. У наборі за даним винаходом рідкі компоненти, що містять один або більше активних агентів в композиції, можуть або бути об'єднані до введення і вводитися одночасно, або кожний активний агент можна вводити послідовно або окремо.

Переважаючим шляхом введення є парентеральне введення, включаючи, не обмежуючись цим, внутрішньошкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньоочеревинний, внутрішньовенний, підшкірний, інтраназальний, епідуральний, інтраназальний, внутрішньочеребральний, інтравентрикулярний, інтратекальний, інтравагінальний або трансдермальний. Переважний спосіб введення залишається на розсуд лікуючого лікаря, і частково буде залежати від локалізації патологічного процесу (наприклад, локалізації раку). У більш переважному варіанті здійснення комбінації, композиції і набори за даним винаходом вводяться внутрішньовенно.

Рідкі комбінації, композиції і набори за даним винаходом, незалежно від того, чи є вони розчинами, суспензіями або іншими аналогічними формами, можуть також включати одне або більше з наступного: стерильні розріджувачі, такі як вода для ін'єкцій, сольовий розчин, переважно фізіологічний розчин, розчин Рінгера, ізотонічний розчин хлориду натрію, нелеткі масла, такий як синтетичні моно- або дигліцериди, поліетиленгліколі, гліцерин або інші розчинники; антибактеріальні агенти, такі як бензиловий спирт або метилпарабен; і агенти для регулювання тонічності, такі як хлорид натрію або декстроза. Комбінація або композиція для парентерального введення може бути вміщена в ампулу, одноразовий шприц або мультидозовий флакон зі скла, пластику або іншого матеріалу. Фізіологічний розчин є переважним ад'ювантом.

Для введення (наприклад, внутрішньовенного) комбінація або композиція, як правило, може містити сполуку формули I або її сіль в діапазоні доз від 10 до 100 мг/кг маси тіла пацієнта, глюкокортикоїд в діапазоні доз від 0,1 до 1 мг/кг маси тіла пацієнта і інгібітор протеасом в діапазоні доз від 0,01 до 0,3 мг/кг маси тіла пацієнта. Більш переважно комбінація або композиція, як правило, може містити сполуку формули I або її сіль в діапазоні доз від 40 до 80 мг/кг маси тіла пацієнта, глюкокортикоїд в діапазоні доз від 0,3 до 0,5 мг/кг маси тіла пацієнта, і інгібітор протеасом в діапазоні доз від 0,05 до 0,15 мг/кг маси тіла пацієнта.

Комбінації за винаходом можуть бути складені таким чином, що глюкокортикоїд, сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, і, якщо він присутній, інгібітор протеасом адаптовані для введення одночасно, послідовно або окремо. Переважно, вони вводяться одночасно.

Комбінацію, композицію або набір за даним винаходом можна вводити будь-яким зручним способом, наприклад інфузією або болюсною ін'єкцією, абсорбцією через епітеліальні або шкірно-слизові вистілки.

У конкретних варіантах здійснення може бути бажаним ввести одну або більше комбінацій, композицій або наборів за даним винаходом або комбінацій, композицій або наборів локально в області, що вимагає лікування. У одному варіанті здійснення введення може бути виконане безпосередньою ін'єкцією в місце (або колишнє місце) локалізації раку, пухлини або неопластичної або переднеопластичної тканини.

Також може бути використано введення в легені, наприклад, з використанням інгалятора або розпилювача і композиції з розпилювальним агентом або за допомогою перфузії у фторвуглеці або синтетичному легеновому сурфактанті. У деяких варіантах здійснення комбінація, композиція або набір за даним винаходом або композиції можуть бути складені у вигляді супозиторіїв, з традиційними зв'язувальними агентами і носіями, такими як тригліцериди.

Комбінація, композиція або набір за даним винаходом можуть мати форму розчинів, суспензій, емульсій, таблеток, пілюль, гранул, капсул, капсул, що містять рідини, порошків,

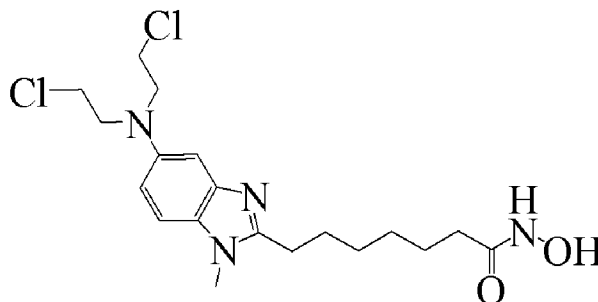
складів з уповільненим вивільненням, супозиторіїв, емульсій, аерозолів, спреїв, суспензій або будь-якої іншої форми, придатної для застосування. Інші приклади прийнятних фармацевтичних носіїв описані в монографії E.W. Martin "Remington's Pharmaceutical Sciences".

5 Фармацевтичні комбінації, композиції і набори можуть бути отримані з використанням методології, добре відомої в галузі фармації. Наприклад, композиція, призначена для введення ін'єкцією, може бути отримана об'єднанням компонентів набору за даним винаходом з водою таким чином, щоб утворився розчин. Може бути додана поверхнево-активна речовина, щоб полегшити утворення гомогенного розчину або суспензії.

10 Комбінації, композиції і набори за даним винаходом особливо ефективні в лікуванні раку. Комбінації, композиції і набори за даним винаходом, як було показано, мають високу активність проти широкого ряду типів пухлинних клітин *in vitro* і *in vivo*, що робить їх особливо цікавими для розробки з метою застосування в лікуванні раку, наприклад гематологічної злоякісної пухлини і раку молочної залози.

ПРИКЛАДИ

15 У подальших прикладах, сполука, що має наступну формулу I, стосується EDO-S101 (або EDO на фігурах):



Вона може бути отримана, як описано в прикладі 5, в міжнародній заявці WO-A-2010/085377.

20 Приклад 1. Комбінації на основі EDO-S101 *in vitro* - клітинна лінія множинної мієломи MM1S EDO-S101 об'єднували *in vitro* з дексаметазоном і бортезомібом в клітинній лінії множинної мієломи MM1S (отриманої з LGC Standards S.a.r.l., 6, rue Alfred Kastler, BP 83076, F-67123 Molsheim Cedex, Франція). Активність оцінювали з використанням MTT-тесту, оснований на метаболічному відновленні броміду з 3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразолу (MTT), який утворюється при каталізі мітохондріальним ферментом сукцинатдегідрогеназою, перетворюючись в забарвлену в синій колір сполуку під назвою формазан. Потім визначають функціонування мітохондрій оброблених клітин. Даний метод широко використовується для оцінки проліферації клітин і здатності виживання. Кількість живих клітин, що залишилися, пропорційна кількості формазану, що утворився.

Коротко методика виконується таким чином:

30 30000 клітин MM1S на ямку вміщували в 96-ямкові планшети для мікротитрування.

Готували розведення EDO-S101 і PI в ДМСО і дексаметазону в етанолі і додавали в ямку до кінцевих концентрацій, вказаних в протоколі експерименту.

Планшети інкубували протягом 24-48-72 год. в термостаті при 37 °C у вологій атмосфері в присутності 5 % CO₂/95 % повітря.

35 Після інкубації 10 мкл розчину MTT додавали в кожну ямку і інкубували протягом 2 год. для забезпечення утворення кристалів формазану.

Додавали 100 мкл змішаного розчину з SDS плюс HCl (10 мкл HCl на кожні 12 мл SDS) для розчинення кристалів формазану.

40 Вимірювали оптичну густину OD при 570 нм і використовували референтну довжину хвилі 650 нм.

Обчислювали життєздатність клітин (в процентах) таким чином: життєздатність % = OD оброблених клітин × 100 / OD контрольних клітин.

Кожну концентрацію випробовували в чотирьох повторях, і кожний експеримент проводили, щонайменше, два рази.

45

Таблиця 1

48 год.

Значення CI, отримане за експериментальними даними				
Dexa 48 год. (нМ)		EDO 48 год. (нМ)	Fa	CI
2,5		500	0,43453	0,851
5		1000	0,56838	0,761
0		2000	0,683802	0,765
Значення CI, отримане за експериментальними даними				
Bortz 48 год. (нМ)		EDO 48 год. (нМ)	Fa	CI
0,75		500	0,247333	1,087
1,5		1000	0,452958	1,230
3		2000	0,918526	0,627
Значення CI, отримане за експериментальними даними		подвійна комбінація		
Dexa 48 год. (нМ)		Bortz 48 год. (нМ)	Fa	CI
2,5		0,75	0,413191	1,105
5		1,5	0,620757	0,879
10		3	0,935984	0,494
Значення CI, отримане за експериментальними даними				
Dexa 48 год. (нМ)	Bortz 48 год. (нМ)	EDO 48 год. (нМ)	Fa	CI
2,5	0,75	150	0,455868	0,958
5	1,5	300	0,673133	0,789
10	3	600	0,962173	0,404

Концентрації різних препаратів один відносно одного були постійними для всіх експериментів. EDO-S101 при 500 нМ, 1 мкМ, 2,5 мкМ; дексаметазон при 2,5 нМ, 5 нМ, 10 нМ; і бортезоміб при 0,75 нМ, 1,5 нМ, 3 нМ.

Результати представлені в нижченаведеній таблиці 1 і на фіг. 1.

Ефективність комбінації оцінювали кількісно з використанням програмного забезпечення Calcsyn (blosoft, Ferguson, MO, США), яке ґрунтується на методі Chou Talay (Chou et al., Adv. Enzyme Regul., 22, 27-55 (1984)), за допомогою якого обчислюється індекс комбінації (CI) із застосуванням наступного тлумачення:

CI>1: антагоністичний ефект, CI=1: адитивний ефект і CI<1 синергічний ефект.

Як виходить з даних фіг. 1 і приведених вище результатів дослідження в таблиці 1, EDO-S101 виявляє синергізм з дексаметазоном і також показує синергізм в потрійній комбінації з дексаметазоном і бортезомібом.

У іншому експерименті ту ж постійну концентрацію цих препаратів інкубували протягом 72 год. замість 48 год. Результати представлені нижче в таблиці 2 і на фіг. 2.

Таблиця 2

72 год.

Значення CI, отримане за експериментальними даними				
Dexa (нМ)		EDO (нМ)	Fa	CI
2,5		500	0,576413	0,682
5		1000	0,69365	0,836
10		2000	0,828332	0,829
Значення CI, отримане за експериментальними даними				
Bortz (нМ)		EDO (нМ)	Fa	CI
0,75		500	0,310537	1,336
1,5		1000	0,780181	1,166
3		2000	0,999302	0,489
Значення CI, отримане за експериментальними даними		подвійна комбінація		
Dexa (нМ)		Bortz (нМ)	Fa	CI
2,5		0,75	0,411026	1,441
5		1,5	0,865318	0,876
10		3	1	0,017
Значення CI, отримане за експериментальними даними				
Dexa (нМ)	Bortz (нМ)	EDO (нМ)	Fa	CI
2,5	0,75	500	0,607118	1,115
5	1,5	1000	0,923936	0,845
10	3	2000	1	0,017

Знову, можна бачити за даними фіг. 2 і приведеними вище результатами в таблиці 2, що EDO-S101 виявляє синергізм з дексаметазоном, і також показує синергізм в потрійній комбінації з дексаметазоном і бортезомібом.

Приклад 2. Комбінації на основі EDO-S101 in vivo проти ксенотрансплантата підшкірної плазмодіоми

Мишам CB17-SCID (отриманим з розплідника Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) підшкірно прищеплювали в правий бік 3×10^6 клітин множинної мієломи MM1S (отриманих з LGC Standards S.a.r.l., 6, rue Alfred Kastler, BP 83076, F-67123 Molsheim Cedex, Франція) в 100 мкл RPMI 1640 і 100 мкл Matrigel (BD Biosciences). Коли пухлини ставали пальпованими, мишей рандомізували на 8 груп лікування з 5 мишами в кожній групі.

Групи були наступними:

Контроль (група, яка отримувала тільки розчинник)

Бортезоміб в дозі 1 мг/кг два рази на тиждень внутрішньочеревинно протягом трьох тижнів

Дексаметазон в дозі 0,5 мг два рази на тиждень внутрішньовенно протягом трьох тижнів

EDO-S101 внутрішньовенно в дозі 30 мг/кг один раз на тиждень, 3 дози

Бортезоміб плюс дексаметазон

Бортезоміб плюс EDO-S101

EDO-S101 плюс дексаметазон

Потрійна комбінація EDO-S101 плюс бортезоміб і дексаметазон.

Вимірювання діаметра пухлин циркулем проводили кожний день, і об'єм пухлини визначали як об'єм еліпса, використовуючи наступну формулу: $V = 4/3\pi \times (a/2) \times (b/2)^2$, де "a" і "b" представляють найдовший і найкоротший діаметр, відповідно.

Результати по росту пухлин показані на фіг. 3 на графіку росту пухлин (мм³) по відношенню до кількості днів дослідження. Можна зазначити, що введення комбінації EDO-S101 і дексаметазону приводить до більш низьких об'ємів пухлин, ніж спостерігається з кожним одним

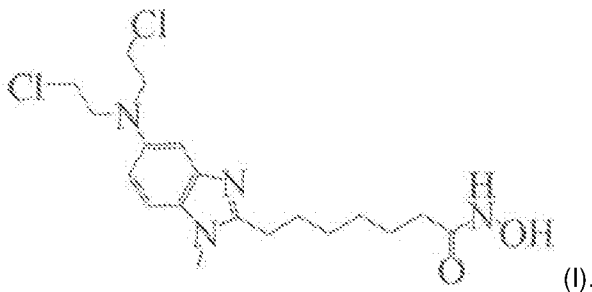
агентом, в той час як потрібна комбінація EDO-S101, бортезомібу і дексаметазону показує значно більш низькі об'єми пухлин в кінці дослідження, ніж будь-який з активних агентів окремо.

На закінчення, можна зазначити, що сполука формули I (EDO-S101) виявляє високу активність в комбінації з глюкокортикоїдними інгібіторами, такими як дексаметазон, *in vitro* і *in vivo* проти множинної мієломи. Крім того, можна зазначити, що активність цих комбінацій є високо синергічною. Також очевидно, що потрібні комбінації, які містять сполуку формули I, глюкокортикоїд і інгібітор протеасом, такий як бортезоміб, показали особливо чітко виражений синергізм. Потрібно очікувати, що ці комбінації будуть активні проти широкого ряду гематологічних злоякісних пухлин, і не тільки мієломи, але і інших гематологічних захворювань, таких як лімфома і лейкоз. Також заявники вважають, що ці комбінації можуть бути активні відносно інших видів раку, таких як рак молочної залози.

У результаті, потрібно очікувати, що комбінації сполуки формули I за даним винаходом з глюкокортикоїдами, що необов'язково містять інгібітор протеасом, будуть придатні в лікуванні раку, особливо гематологічних злоякісних пухлин і раку молочної залози.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Комбінація, яка містить глюкокортикоїд і сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль:



2. Комбінація за п. 1, де фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули I являє собою гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, сульфат, бісульфат, сульфамат, нітрат, фосфат, цитрат, метансульфонат, трифторацетат, глутамат, глюкуронат, глутарат, малат, малеат, сукцинат, фумарат, тартрат, тозилат, саліцилат, лактат, нафталінсульфонат або ацетатну сіль.

3. Комбінація за п. 1 або 2, де глюкокортикоїд вибраний з групи, яка складається з дексаметазону, флуоцинолону ацетоніду і преднізону.

4. Комбінація за будь-яким з пп. 1-3, в якій молярне відношення глюкокортикоїдів до сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі у вказаній комбінації становить від 1:500 до 500:1.

5. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний розріджувач або носій і комбінацію за будь-яким з пп. 1-4.

6. Набір, який містить комбінацію за будь-яким з пп. 1-4, і, необов'язково, інструкції для лікування пацієнта.

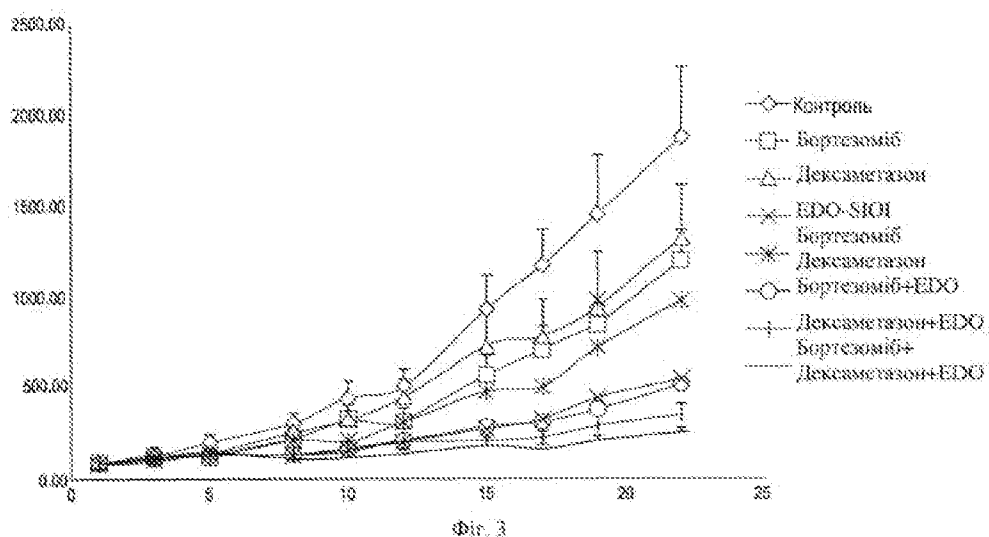
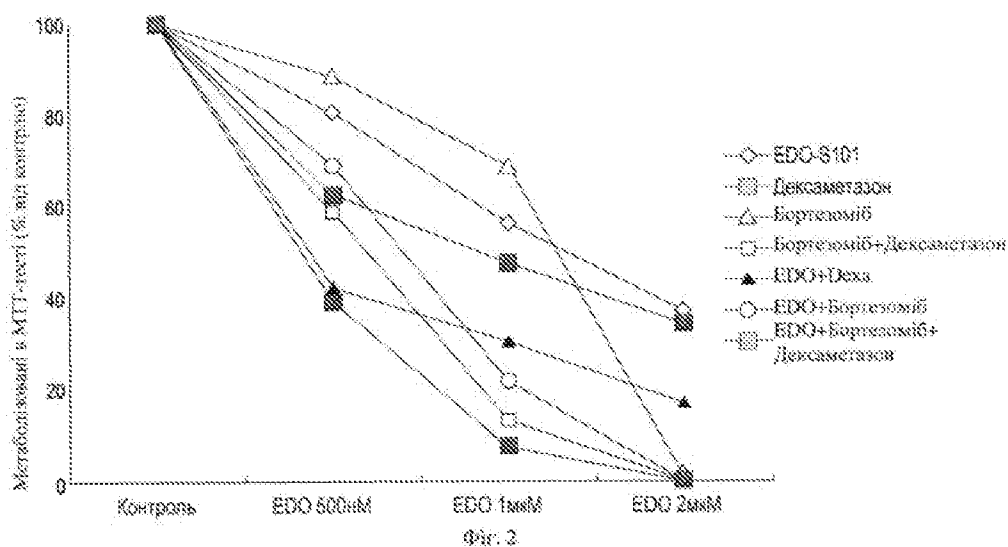
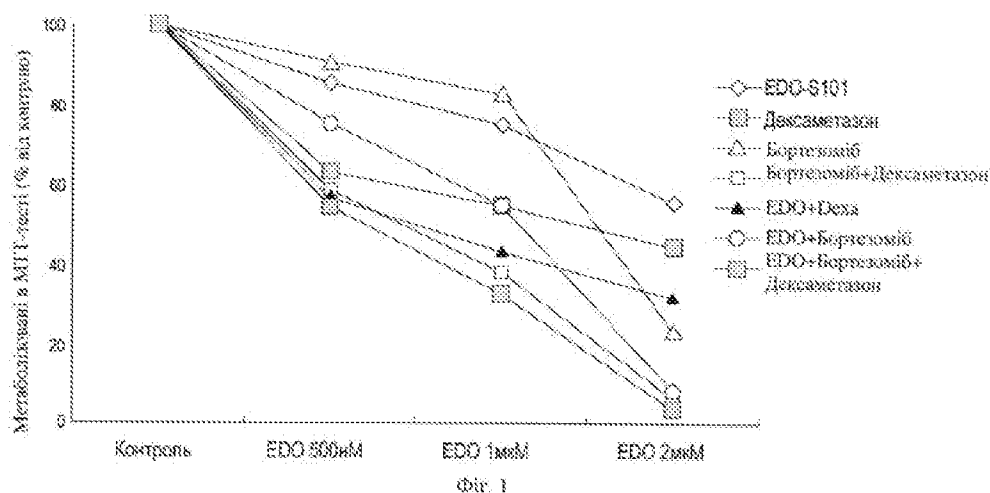
7. Застосування комбінації за будь-яким з пп. 1-4, композиції за п. 5 або набору за п. 6 для лікування раку.

8. Застосування комбінації, композиції або набору за п. 7, де вказаний рак вибраний з раку молочної залози, множинної мієломи, лімфоми і лейкозу.

9. Застосування комбінації, композиції або набору за будь-яким з пп. 7 або 8, де вказаний рак є рецидивуючим і/або рефрактерним.

10. Застосування комбінації, композиції або набору за будь-яким з пп. 7-9, де у вказаному лікуванні глюкокортикоїд і сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль вводять одночасно, послідовно або роздільно.

11. Застосування комбінації, композиції або набору за будь-яким з пп. 7-10, де у вказаному лікуванні глюкокортикоїд вводять в діапазоні доз від 0,1 до 1 мг/кг маси тіла пацієнта, переважно від 0,3 до 0,5 мг/кг маси тіла пацієнта.



Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601