



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **94062** (13) **C2**
(51) **МПК**
A61K 31/454 (2011.01)
A61P 35/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЛЕЙКОЗУ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ 3-(4-АМІНО-1-ОКСО-1,3-ДИГІДРОІЗОІНДОЛ-2-ІЛ)ПІПЕРИДИН-2,6-ДІОНУ

1

(21) а200805327
(22) 03.10.2006
(24) 11.04.2011
(86) PCT/US2006/038844, 03.10.2006
(31) 11/244,117
(32) 04.10.2005
(33) US
(46) 11.04.2011, Бюл.№ 7, 2011 р.
(72) ЗЕЛДІС ДЖЕРОМ Б., US
(73) СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН, US
(56) MILLER KC, CZUCZMAN MS, ET AL:
"Antileukemic effects of novel immunomodulatory agent lenalinomide with or without rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. Encouraging preliminary results of an ongoing phase II clinical study" JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 23, June 2005 (2005-06), page 6557, XP009077232
WO 2004/103274 A2, 02.12.2004
WO 03/099007A, 04.12.2003
(57) 1. Спосіб лікування лейкозу у людини, який включає введення людині терапевтично ефективною кількістю 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону, де 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діон повинен вводитися курсами в кількості приблизно 2, 5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20 мг на добу.
2. Спосіб за п.1, у якому лейкоз являє собою хронічний лімфоцитарний лейкоз, хронічний мієлоцитарний лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, гострий мієлогенний лейкоз або гострий мієлобластний лейкоз.
3. Спосіб за п.1, у якому лейкоз є рецидивним, рефрактерним або стійким до загальноприйнятої терапії.
4. Спосіб за п.1, у якому лейкоз являє собою хронічний лімфоцитарний лейкоз.
5. Спосіб за п.4, у якому лейкоз являє собою рефрактерний або рецидивний хронічний лімфоцитарний лейкоз.
6. Спосіб лікування лейкозу, що включає введення пацієнту терапевтично ефективною кількістю 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону і терапевтично ефективною кількістю другої активної речовини, де 3-(4-аміно-

2

1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діон повинен вводитися курсами в кількості приблизно 2, 5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20 мг на добу.
7. Спосіб за п.6, у якому друга активна речовина являє собою антитіло, гемопоетичний фактор росту, цитокін, засіб проти злоякісної пухлини, антибіотик, інгібітор сох-2, імуномодуючий засіб, імунодепресивний засіб, кортикостероїд або їх фармакологічно активну мутантну форму або похідне.
8. Спосіб за п.6, у якому друга активна речовина являє собою ритуксимаб.
9. Спосіб за п.8, у якому лейкоз являє собою хронічний лімфоцитарний лейкоз, хронічний мієлоцитарний лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз або гострий мієлобластний лейкоз.
10. Спосіб за п.8, у якому лейкоз являє собою хронічний лімфоцитарний лейкоз.
11. Спосіб за п.1, у якому кількість 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону, що вводиться, складає приблизно 5 або 10 мг на добу.
12. Спосіб за одним з пп.1-10, у якому кількість 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону, що вводиться, складає приблизно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 або 20 мг на добу.
13. Спосіб за одним з пп.1-10, у якому 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діон, що вводиться, є енантіомерно чистий.
14. Спосіб за п.13, у якому 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діон, що вводиться, являє собою S-енантіомер.
15. Спосіб за п.13, у якому 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діон, що вводиться, являє собою R-енантіомер.
16. Спосіб за одним з пп.1-10, у якому 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діон вводять у формі капсули або таблетки.
17. Спосіб за п.8, що додатково включає введення ритуксимабу в кількості 375 мг/м².
18. Спосіб за п.6, у якому друга активна речовина являє собою флударабін.
19. Спосіб за п.18, у якому лейкоз являє собою хронічний лімфоцитарний лейкоз.

(13) **C2**
(11) **94062**
(19) **UA**

20. Спосіб за п.1, у якому 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діон вводять перорально.

21. Спосіб за п.20, у якому 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діон вводять у формі капсули.

Дана заявка являє собою часткове продовження заявки на патент США №10/438213, поданої 15 травня 2003 року, за якою вимагається пріоритет за умовними заявками США №60/380842, поданої 17 травня 2002 року, і 60/424600, поданої 6 листопада 2002 року, повний опис яких включений в даний опис як посилання.

1. Галузь винаходу

Даний винахід належить до способів лікування, профілактики або керування протіканням лейкозів за допомогою імунотерапевтичної сполуки з хімічною назвою 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діон, що також відома як Revlimid або Revimid®. Зокрема, даний винахід належить до способів лікування, профілактики або керування протіканням лейкозів, включаючи, але не обмежуючись ними, хронічний лімфоцитарний лейкоз, хронічний мієлоцитарний лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, гострий мієлогенний лейкоз і гострий мієлобластний лейкоз, з використанням сполуки окремо, як лікарського засобу. Також винахід належить до застосування визначених поєднувань або «коктейлів» з Revlimid і іншого способу терапії, наприклад, променевої терапії або інших хіміотерапевтичних засобів, включаючи, але не обмежуючись ними, засобу проти злоякісної пухлини, імунотерапевтичні засоби і протизапальні засоби, такі як стероїди. Даний винахід також належить до фармацевтичних композицій і схем дозування із зазначеною сполукою окремо, тобто, як лікарський засіб.

2. Передумови винаходу

2.1 Патобіологія злоякісної пухлини

Злоякісна пухлина характеризується, головним чином, підвищенням кількості аномальних клітин, утворених з даної нормальної тканини, інвазією цих аномальних клітин у сусідні тканини, або лімфатичним або здійснюваним кров'ю поширенням злоякісних клітин у регіональні лімфатичні вузли й у віддалені області (метастазування). Клінічні дані і молекулярно-біологічні дослідження показують, що злоякісна пухлина являє собою багастадійний процес, який починається з невеликих переднеопластичних вимірів, що у визначених умовах прогресують у новоутворення. Вогнище новоутворення може розвиватися клонально і виявляти підвищену здатність до інвазії, росту, метастазування і гетерогенності, особливо в умовах, за яких клітини новоутворення уникають імунного нагляду хазяїна. Roitt, L., Brostoff, J. and Kale, D., *Immunology*, 17,1-17,12 (3rd ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993).

Існує величезна множина злоякісних пухлин, що докладно описані в медичній літературі. Приклади включають злоякісні пухлини крові, легенів, товстого кишечника, прямої кишки, передміхуро-

вої залози, молочної залози, головного мозку і тонкого кишечника. Різні форми злоякісних пухлин, таких як лейкози, описані в умовній заявці США №60/380842, поданої 17 травня 2002 року, повний опис якої включений в даний опис як посилання (див., наприклад, розділ 2. *Types of Cancers*).

Зокрема, лейкоз належить до злоякісних новоутворень кровотворних тканин. Хоча, за наявними даними, деякі форми лейкозу у тварин викликаються вірусами, причини лейкозу в людини в значній мірі залишаються невідомими. The Merck Manual, 944-952 (17th ed. 1999). Трансформація в злоякісну пухлину, як правило, відбувається в одній клітині через дві або більше стадії з наступною проліферацією і розмноженням клону. У деяких лейкозах, були ідентифіковані визначені хромосомні транслокації з постійною морфологією лейкозних клітин і визначених клінічних ознак (наприклад, транслокації 9 і 22 при хронічному мієлоцитарному лейкозі, і 15 і 17 при гострому промієлоцитарному лейкозі). Гострі лейкози, головним чином, являють собою недиференційовані клітинні популяції і хронічні лейкози являють собою більш зрілі форми клітин.

Гострі лейкози поділяються на лімфобластний (ALL) і нелімфобластний (ANLL) типи. The Merck Manual, 946-949 (17th ed. 1999). Далі, їх можна поділити за їх морфологічними і цитохімічними ознаками відповідно до французько-американсько-британської (FAB) класифікації або відповідно до їхнього типу і ступені диференціювання. Застосування специфічних моноклональних антитіл проти В- і Т-клітин і мієлоїдних антигенів є найбільш доцільним для класифікації. ALL являє собою, головним чином, дитяче захворювання, що встановлюють за допомогою лабораторних даних і дослідження кісткового мозку. ANLL, також відомий як гострий мієлогенний лейкоз або гострий мієлобластний лейкоз (AML), виникає в будь-якому віці і є більш розповсюдженим гострим лейкозом серед дорослих; він являє собою форму, звичайно асоційовану з опроміненням, як етіологічний фактор.

Хронічні лейкози описані як лімфоцитарні (CLL) або мієлоцитарні (CML). The Merck Manual, 949-952 (17th ed. 1999). CLL характеризується ознаками зрілих лімфоцитів у крові, кістковому мозку і лімфоїдних органах. Відмінною ознакою CLL є постійний абсолютний лімфоцитоз (>5,000/мкл) і підвищення лімфоцитів у кістковому мозку. У більшості пацієнтів з CLL також відбувається розмноження клону з В-клітинними властивостями. CLL являє собою захворювання середнього або літнього віку. При CML, відмінною ознакою є перевага гранулоцитарних клітин будь-яких стадій диференціювання в крові, кістковому мозку, печінці, селезінці й інших органах. У паціє-

нта із симптомами при діагностиці, загальна кількість WBC, як правило, складає приблизно 200000/мкл, але може досягати 1000000/мкл. Унаслідок наявності філадельфійської хромосоми CML, відносно легко діагностувати.

Захворюваність злоякісною пухлиною продовжує зростати в міру старіння загальної популяції, в міру розвитку нових злоякісних пухлин і в міру збільшення сприйнятливих популяцій (наприклад, людей, інфікованих СНІД або тих, хто піддається надмірному впливу сонячного світла). Зокрема, хронічний лімфоцитарний лейкоз являє собою невиліковний лейкоз з обмеженими терапевтичними можливостями для пацієнтів з рецидивним або рефрактерним захворюванням. Таким чином, існує висока потреба в нових способах і композиціях, які можна використовувати для лікування пацієнтів зі злоякісною пухлиною, включаючи лейкоз.

Багато типів злоякісних пухлин асоційовані з утворенням нових кровоносних судин, процесом, відомим як ангіогенез. Було виявлено кілька механізмів, утягнених індукований пухлиною ангіогенез. Найбільш прямим з цих механізмів є секреція клітинами пухлини цитокінів з ангіогенними властивостями. Приклади цих цитокінів включають кислий і основний фібробластний фактор росту (a,b-FGF), ангіогенін, судинно-ендотеліальний фактор росту (VEGF) і TNF- α . Альтернативно клітини пухлини можуть вивільнювати ангіогенні пептиди через продукцію протеаз і наступне руйнування позаклітинного матриксу, де запасуються деякі цитокіни (наприклад, b-FGF). Також ангіогенез може індукуватись посередньо через залучення запальних клітин (зокрема макрофагів) і наступне вивільнення ними ангіогенних цитокінів (наприклад, TNF- α , bFGF). Таким чином, сполуки, що можуть контролювати ангіогенез або інгібувати продукцію визначених цитокінів, включаючи TNF- α , можуть бути придатні для лікування і профілактики різних злоякісних пухлин.

2. 2 Способи лікування злоякісної пухлини

Сучасна терапія злоякісної пухлини включає хірургічну операцію, хіміотерапію, гормональну терапію і/або променеву терапію для усунення неопластичних клітин у пацієнта (див., наприклад, Stockdale, 1998, Medicine, vol.3, Rubenstein and Federman, eds., Chapter 12, Section IV). Останнім часом, терапія злоякісної пухлини також може включати біологічну терапію або імунотерапію. Усі з цих підходів приводять до значних ускладнень у пацієнта. Хірургічна операція, наприклад, може бути протипоказана за станом здоров'я пацієнта або вона може бути неприйнятною для пацієнта. Крім того, хірургічна операція може приводити до не повного видалення неопластичної тканини. Променева терапія ефективна, тільки коли неопластична тканина має більшу чутливість до опромінення, ніж нормальна тканина. Променева терапія також часто може приводити до важких побічних ефектів. Гормональну терапію рідко проводять як єдиний засіб. Хоча гормональна терапія може бути ефективною, її часто використовують для запобігання або упові-

льнення рецидиву злоякісної пухлини після видалення іншими способами лікування більшості злоякісних клітин. Біологічні способи лікування і імунотерапія обмежені за їхньою кількістю і можуть викликати побічні ефекти, такі як висипка або набрякання, грипоподібні симптоми, включаючи лихоманку, озноб і утому, проблеми з травним трактом або алергійні реакції.

У відношенні хіміотерапії, існує велика кількість хіміотерапевтичних засобів, доступних для лікування злоякісної пухлини. Більшість хіміотерапевтичних засобів діє, інгібуючи синтез ДНК, або прямо, або посередньо за допомогою інгібування біосинтезу попередників дезоксирибонуклеотидтрифосфатів, для запобігання реплікації ДНК і супутнього розподілу клітин. Gilman et al, Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Ed. (McGraw Hill, New York).

Незважаючи на доступність множини хіміотерапевтичних засобів, хіміотерапія має багато недоліків. Stockdale, Medicine, vol.3, Rubenstein і Federman, eds., ch.12, sect.10, 1998. Майже всі хіміотерапевтичні засоби є токсичними, і хіміотерапія викликає значні і часто небезпечні побічні ефекти, включаючи важку нудоту, придушення кісткового мозку і імуносупресію. Крім того, навіть при введенні сполучень хіміотерапевтичних засобів, багато клітин пухлини є стійкими або здобувають стійкість до хіміотерапевтичних засобів. У дійсності, для клітин, стійких до конкретних хіміотерапевтичних засобів, використовуваними у протоколі лікування, часто показують, що вони є стійкими до інших лікарських засобів, навіть якщо ці засоби діють за допомогою механізму, який відрізняється від механізму лікарських засобів, використовуваних у конкретному лікуванні. Цей феномен називають плейотропною стійкістю до лікарських засобів або множинною стійкістю до лікарських засобів. Унаслідок стійкості до лікарських засобів, було показано, що багато злоякісних пухлин є стійкими до стандартних протоколів хіміотерапевтичного лікування.

В даний час, існує значна необхідність у безпечних і ефективних способах лікування, профілактики і керування протіканням злоякісної пухлини, зокрема, для захворювань, що є стійкими до стандартних способів лікування, таким як хірургічна операція, променева терапія, хіміотерапія і гормональна терапія, і в той же час у зниженні або запобіганні токсичності і/або побічних ефектів, обумовлених загальноприйнятими способами лікування.

2. 3 IMiD®

Була проведена множина досліджень з метою одержання сполук, які можна безпечно й ефективно застосовувати для лікування захворювань, обумовлених аномальною продукцією TNF- α . Див., наприклад, Marriott, J. B., et al, Expert Opin. Biol. Ther. 1 (4): 1-8 (2001); G. W. Muller, et al., Journal of Medicinal Chemistry 39 (17): 3238-3240 (1996); і G. W. Muller, et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 8: 2669-2674 (1998). Деякі дослідження були зосереджені на групі сполук, вибраних за їхньою здатністю ефективно інгібувати продукцію TNF- α за допо-

могою PBMC, стимульованих за допомогою LPS. L. G. Corral, et al., *Ann. Rheum. Dis.* 58: (Suppl I) 1107-1113 (1999). Ці сполуки, які називають IMiD (Celgene Corporation) або імуномодулюючими лікарськими засобами виявляють не тільки виражене інгібування TNF- α , але також інгібування індукване за допомогою LPS продукції моноцитами IL1B і IL12. Індукований за допомогою LPS IL6 також інгібується за допомогою імуномодулюючих сполук за цим винаходом, хоча і частково. Ці сполуки є ефективними стимуляторами індукваного за допомогою LPS IL10. Ід. Конкретні приклади IMiD включають, але не обмежуються ними, заміщені 2-(2,6-діоксипіперидин-3-іл)фталіміди і заміщені 2-(2,6-діоксипіперидин-3-іл)-1-оксоізоіндоли, описані в патентах США №5635517, 6281230 і 6316471, виданих G. W. Muller, et al.

3. Сутність винаходу

Даний винахід належить до способів лікування, або профілактики керування протіканням визначених типів злоякісної пухлини, включаючи первинну і метастазуючу злоякісну пухлину, а також злоякісних пухлин, що є рецидивними, рефрактерними або стійкими до загальноприйнятої хіміотерапії. Зокрема, способи за цим винаходом належать до способів лікування, або профілактики керування протіканням різних форм лейкозів, таких як хронічний лімфоцитарний лейкоз, хронічний мієлоцитарний лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, гострий мієлогенний лейкоз і гострий мієлобластний лейкоз, включаючи лейкози, що є рецидивними, рефрактерними або стійкими.

Способи включають введення пацієнту, який має потребу в такому лікуванні, профілактиці або керуванні протіканням, терапевтично або профілактично ефективної кількості імуномодулюючої сполуки за даним винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, сольовату, гідрату, стереоізомеру, клатрату або проліків. У переважному варіанті здійснення, імуномодулюючу сполуку застосовують окремо, тобто без інших хіміотерапевтичних засобів. В інших способах за даним винаходом, імуномодулюючу сполуку за даним винаходом вводять у сполученні з терапією, звичайно застосовуваною для лікування, профілактики або керування протіканням злоякісної пухлини. Приклади таких загальноприйнятих способів лікування включають, але не обмежуються ними, хірургічну операцію, хіміотерапію, променеву терапію, гормональну терапію, біологічну терапію, імунотерапію і їх сполучення.

Також даний винахід належить до фармацевтичних композицій, монолітними ліками форм і схеми дозування, які включають імуномодулюючу сполуку за даним винаходом, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, гідрат, стереоізомер, клатрат або проліки, і другу, або додаткову, активну речовину. Друга активна речовина включає визначені сполучення, або «коктейлі», лікарських засобів або терапій, або і тих і інших. Переважною сполукою, що підлягає застосуванню в способах і композиціях, є 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діон (Revlimid®).

4. Короткий опис малюнка

На кресленні Фіг. представлено порівняння ефектів 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (Revlimid®) і талідоміду відносно інгібування проліферації клітинних ліній множинної мієломи (MM) у дослідженні *in vitro*. Як показник проліферації клітин визначали захоплення [³H]-тимідину різними клітинними лініями MM (MM. 1S, Hs Sultan, U266 і RPMI-8226).

5. Докладний опис винаходу

Перший варіант здійснення даного винаходу належить до способів лікування, керування протіканням або профілактики злоякісної пухлини, що включає введення пацієнту, який має потребу в такому лікуванні, керуванні протіканням або профілактиці, терапевтично або профілактично ефективної кількості імуномодулюючої сполуки за цим винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, сольовату, гідрату, стереоізомеру, клатрату або проліків. Зокрема, способи за цим винаходом включають способи лікування, профілактики або керування протіканням різних форм лейкозів, включаючи, але не обмежуючись ними, хронічний лімфоцитарний лейкоз, хронічний мієлоцитарний лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, гострий мієлогенний лейкоз і гострий мієлобластний лейкоз. В одному варіанті здійснення, лейкоз являє собою рефрактерний лейкоз, рецидивний лейкоз або лейкоз, що є стійким до хіміотерапії, відмінної від імуномодулюючої сполуки за даним винаходом.

В окремому і відрізняльному варіанті здійснення даного винаходу, імуномодулюючу сполуку за даним винаходом вводять у сполученні з іншим лікарським засобом («другою активною речовиною») або іншим способом терапії лікування, керування протіканням або профілактики злоякісної пухлини. Друга активна речовина включає невеликі молекули і великі молекули (наприклад, білки й антитіла), приклади яких представлені в даному описі, а також стовбурові клітини або пуповинну кров. Способи, або терапія, які можна використовувати в сполученні з введенням імуномодулюючої сполуки за цим винаходом, включають, але не обмежуються ними, хірургічну операцію, переливання крові, імунотерапію, біологічну терапію, променеву терапію й інші немедикаментозні способи лікування, застосовувані в даний час для лікування, профілактики або керування протіканням злоякісної пухлини. Також цей винахід належить до фармацевтичних композицій (наприклад, окремих одиничних лікарських форм), які можна використовувати в способах, описаних у даному описі. Конкретні фармацевтичні композиції включають імуномодулюючу сполуку за даним винаходом, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, гідрат, стереоізомер, клатрат або проліки, і другу активну речовину.

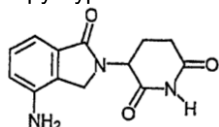
5. 1 Імуномодулюючі сполуки

Сполуки, використововувані в даному винаході, включають сполуки, які є рацемічними, збагаченими стереомером або стереоізомерно чистими. У деякі варіанти здійснення включені їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, гідрати, клат-

рати і проліки. Переважні сполуки, використовувані в цьому винаході, являють собою невеликі органічні молекули, які мають молекулярну масу меншу ніж приблизно 1000г/моль, і вони являють собою не білки, пептиди, олігонуклеотиди, олігосахариди або інші макромолекули.

Як використовують у даному описі і якщо немає інших указівок, терміни «імуномодулюючі сполуки» і «IMiD®» (Celgene Corporation) включають невеликі органічні молекули, що значно інгібують TNF- α , індуковану за допомогою LPS продукцію моноцитами EL1 β і IL12, і частково інгібують продукцію IL6. Конкретні імуномодулюючі сполуки за даним винаходом розглянуті нижче.

У найбільш переважному варіанті здійснення, «імуномодулююча сполука за даним винаходом» належить до 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (леналідомід, також відомий як Revlimid® або Revimid®). Сполука 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діон володіє наступною хімічною структурою:



Конкретні приклади імуномодулюючих сполук включають, але не обмежуються ними, ціано- і карбокси-похідні заміщених стиролів, таких як стироли, описані в патенті США №5929117; 1-оксо-2-(2,6-діоксо-3-фторпіперидин-3-ил)ізоіндоліни і 1,3-діоксо-2-(2,6-діоксо-3-фторпіперидин-3-ил)ізоіндоліни, такі як сполуки, описані в патенті США №5874448; тетразаміщенні 2-(2,6-діоксипіперидин-3-іл)-1-оксоізоіндоліни, описані в патенті США №5798368; 1-оксо- і 1,3-діоксо-2-(2,6-діоксипіперидин-3-іл)ізоіндоліни, включаючи, але не обмежуючись ними, сполуки, описані в патенті США №5635517; заміщені 2-(2,6-діоксипіперидин-3-іл)фталіміди і заміщені 2-(2,6-діоксипіперидин-3-іл)-1-оксоізоіндоліни, такі як сполуки, описані в патентах США №6281230 і 6316471; клас неполіпептидних циклічних амідів, описаних у патентах США №5698579 і 5877200; аналоги талідоміду, включаючи продукти гідролізу, метаболіти і попередники талідоміду, такі як сполуки, описані в патентах США №5593990, 5629327 і 6071948, виданих D'amato; і сполуки ізоіндоліміду, такі як сполуки, описані в публікації патенту США №2003/0096841, і міжнародній заявці №PCT/USO 1/50401 (міжнародна публікація №WO 02/059106). Вміст кожного з патентів і патентних заявок, зазначених у даному описі, включений в даний опис як посилання. Імуномодулюючі сполуки за цим винаходом не включають талідомід.

Імуномодулюючі сполуки за даним винаходом можна або комерційно здобувати, або одержувати відповідно до способів, описаних в патентах або публікаціях патентів, описаних у даному описі (див. наприклад, патент США №5635517, включений у даний опис як посилання). Крім того, оптично чисті сполуки можна асиметрично синте-

зувати або поділяти з використанням відомих засобів для розділення або хіральних колонок, а також інших стандартних способів синтетичної органічної хімії.

Як використовують у даному описі і якщо немає інших указівок, термін «фармацевтично прийнятна сіль» належить до нетоксичних кислотних або основних адитивних солей сполуки, до якої належить цей термін. Прийнятні нетоксичні кислотно-адитивні солі включають солі, утворені з органічних і неорганічних кислот або основ, відомих у даній галузі, які включають, наприклад, хлористоводневу кислоту, бромистоводневу кислоту, фосфорну кислоту, сірчану кислоту, метансульфонову кислоту, оцтову кислоту, виннокам'яну кислоту, молочну кислоту, бурштинову кислоту, лимонну кислоту, яблучну кислоту, maleїнову кислоту, сорбінову кислоту, аконітинову кислоту, саліцилову кислоту, фталеву кислоту, емболову кислоту, енантову кислоту і т.п.

Сполуки, що мають кислі властивості, здатні утворювати солі з різними фармацевтично прийнятними основами. Основи, які можна використовувати для одержування фармацевтично прийнятних основно-адитивних солей таких кислих сполук, являють собою основи, що утворюють нетоксичні основно-адитивні солі, тобто солі, що містять фармакологічно прийнятні катіони, такі як, але не обмежуючись ними, солі лужних металів або лужноземельних металів, і, зокрема, солі кальцію, магнію, натрію або калію. Придатні органічні основи включають, але не обмежуються ними, N,N-добензилетилендіамін, хлорпрокаїн, холін, діетаноламін, етилендіамін, меглумін (N-метилглюкамін), лізин і прокаїн.

Як використовують у даному описі і якщо немає інших указівок, термін «проліки» означає похідну сполуку, що може гідролізовуватися, окиснюватися або вступати в інші реакції в біологічних умовах (in vitro або in vivo), з утворенням сполуки. Приклади проліків включають, але не обмежуються ними, похідні імуномодулюючих сполук за цим винаходом, що містять біологічно гідролізовані групи, такі як біологічно гідролізовані аміди, біологічно гідролізовані складні ефіри, біологічно гідролізовані карбамати, біологічно гідролізовані карбонати, біологічно гідролізовані уреїди і біологічно гідролізовані аналоги фосфатів. Інші приклади проліків включають похідні імуномодулюючих сполук за цим винаходом, що містять групи -NO, -NO₂, -ONO або -ONO₂. Проліки, головним чином, можна одержувати з використанням добре відомих способів, таких як способи, описані в 1 Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed. 1995), і Design of Prodrugs (H. Bundgaard ed., Elsevier, New York 1985).

Як використовують у даному описі і якщо немає інших указівок, терміни «біологічно гідролізований амід», «біологічно гідролізований складний ефір», «біологічно гідролізований карбамат», «біологічно гідролізований карбонат», «біологічно гідролізований уреїд», «біологічно гідролізований фосфат» означають амід, складний ефір, карбамат, карбонат, уреїд або фосфат, відповідно,

сполука, яка або: 1) не перешкоджає біологічній активності сполуки, але може додавати цій сполуці переважні властивості *in vivo*, такі як засвоєння, тривалість дії або початок дії; або 2) є біологічно неактивною, але перетворюється *in vivo* у біологічно активну сполуку. Приклади біологічно гідролізованих складних ефірів включають, але не обмежуються ними, складні ефіри нижчих алкілів, складні ефіри нижчих ацилоксиалкілів (такі як ацетоксиметилловий, ацетоксиетилловий, амінокарбонілоксиметилловий, півалоілоксиметилловий і півалоілоксиетилловий складні ефіри), лактонілові складні ефіри (такі як фталідиловий і тіофталідиловий складні ефіри), складні ефіри нижчих алкоксиацилоксиалкілів (такі як метоксикарбонілоксиметилловий, етоксикарбонілоксиетилловий і ізопропоксикарбонілоксиетилловий складні ефіри), алкоксиалкілові складні ефіри, складні ефіри холіну і ациламіноалкілові складні ефіри (такі як ацетамідометилловий складні ефіри). Приклади біологічно гідролізованих амідів включають, але не обмежуються ними, аміді нижчих алкілів, аміді α -амінокислот, алкоксиацильні аміді й алкілміноалкілкарбонільні аміді. Приклади біологічно гідролізованих карбаматів включають, але не обмежуються ними, нижчі алкіламіни, заміщені етилендіаміни, амінокислоти, гідроксиалкіламіни, гетероциклічні і гетероароматичні аміни і аміни поліефірів.

Імуномодулююча сполука за даним винаходом містить хіральний центр і, таким чином, може існувати як рацемічна суміш R- і S-енантіомерів. Даний винахід належить до застосування стереомірно чистих форм цієї сполуки, а також до застосування сумішей цих форм. Наприклад, у способах і композиціях за даним винаходом можна використовувати суміші, що містять рівні або нерівні кількості енантіомерів. Ці ізомери можна асиметрично синтезувати або поділяти з використанням стандартних способів, таких як хіральні стовпчики або засоби для хірального поділу. Див., наприклад, Jacques, J., et al, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al, *Tetrahedron* 33: 2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon* Сполуки (McGraw-Hill, NY, 1962); і Wilen, S. K., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972). Як використовують у даному описі і якщо немає інших указівок, термін «стереомірно чистий» означає композицію, що включає один стереоізомер сполуки і власне кажучи не містить інших стереоізомерів цієї сполуки. Наприклад, стереоізомерно чиста композиція сполуки, яка має один хіральний центр, власне кажучи не буде містити протилежного енантіомеру сполуки. Стереоізомерно чиста композиція сполуки, що має два хіральних центри власне кажучи не буде містити інших діастереомерів сполуки. Типова стереоізомерно чиста сполука містить більш ніж приблизно 80% за масою одного стереоізомеру сполуки і менше ніж приблизно 20% за масою інших стереоізомерів сполуки, більш переважно більш ніж приблизно 90% за масою одного стереоізомеру сполуки і менше ніж

приблизно 10% за масою інших стереоізомерів сполуки, більш переважно більш ніж приблизно 95% за масою одного стереоізомеру сполуки і менше ніж приблизно 5% за масою інших стереоізомерів сполуки, і найбільше переважно більш ніж приблизно 97% за масою одного стереоізомеру сполуки і менше ніж приблизно 3% за масою інших стереоізомерів сполуки. Як використовують у даному описі і якщо немає інших указівок, термін «збагачений стереомером» означає композицію, що містить більш ніж приблизно 60% за масою одного стереоізомеру сполуки, переважно більше ніж приблизно 70% за масою, більш переважно більше ніж приблизно 80% за масою одного стереоізомеру сполуки. Як використовують у даному описі і якщо немає інших указівок, термін «енантіомірно чистий» означає стереомірно чисту композицію сполуки, що має один хіральний центр. Аналогічно, термін «збагачений стереомером» означає збагачену стереомером композицію сполуки, яка має один хіральний центр. Іншими словами, даний винахід належить до застосування в способах R- або S-енантіомеру імуномодулюючої сполуки.

Слід зазначити, що якщо існує відмінність між зображеною структурою і приведеною назвою цієї структури, то зображеній структурі варто надавати більшого значення. Крім того, якщо стереохімія структури або частини структури не зазначена, наприклад, напівжирним шрифтом або пунктирною лінією, структуру або частину структури варто інтерпретувати, як таку, що включає всі її стереоізомери.

5. 2 Другі активні речовини

Імуномодулюючу сполуку за даним винаходом можна використовувати або комбінувати з іншими фармакологічно активними сполуками («другими активними речовинами»). Думають, що визначені сполучення діють синергитично при лікуванні конкретних типів злоякісних пухлин, і визначених захворювань і станів, які обумовлені або характеризуються небажаним ангіогенезом. Імуномодулюючі сполуки за даним винаходом також можуть діяти за допомогою зм'якшення несприятливих ефектів, обумовлених деякими другими активними речовинами, і деякі другі активні речовини можна використовувати для зм'якшення несприятливих ефектів, обумовлених імуномодулюючими сполуками за даним винаходом.

У способах і композиціях за даним винаходом разом з імуномодулюючою сполукою за даним винаходом можна використовувати один або декілька других активних інгредієнтів або речовин. Друга активна речовина може являти собою велику молекулу (наприклад, білок) або невелику молекулу (наприклад, синтетичні неорганічні, металоорганічні або органічні молекули).

Приклади високомолекулярних активних речовин включають, але не обмежуються ними, гемопоетичні фактори росту, цитокіни, і моноклональні і поліклональні антитіла. Типові високомолекулярні активні речовини являють собою біологічні молекули, такі природні або штучно отримані білки. Білки, що особливо придатні для цього

винаходу, включають білки, які стимулюють виживання і/або проліферацію гемопоетичних клітин-попередників і клітин, що утворюють імунологічно активні клітини, *in vitro* або *in vivo*. Інші білки стимулюють розподіл і диференціювання комітованих еритроїдних попередників у клітинах *in vitro* або *in vivo*. Конкретні білки включають, але не обмежуються ними: інтерлейкіни, такі як IL-2 (включаючи рекомбінантний IL-II («rIL2»)) і IL-2 на основі пташиного вірусу), IL-10, IL-12 і IL-18; інтерферони, такі як інтерферон альфа-2a, інтерферон альфа-2b, інтерферон альфа-n1, інтерферон альфа-n3, інтерферон бета-1a, і інтерферон гамма-1b; GM-CSF і GM-CSF; і EPO.

Конкретні білки, які можна використовувати в способах і композиціях за даним винаходом, включають, але не обмежуються ними: філграс-тим, що продається в США під торгівельною назвою Neupogen® (Amgen, Thousand Oaks, CA); сарграмостім, що продається в США під торгівельною назвою Leukine® (Immunex, Seattle, WA); і рекомбінантний EPO, що продається в США під торгівельною назвою Epogene® (Amgen, Thousand Oaks, CA).

Рекомбінантні і мутантні форми GM-CSF можна отримувати, як описано в патентах США №5391485; 5393870 і 5229496; усі з яких включені в даний опис як посилання. Рекомбінантні і мутантні форми G-CSF можна отримувати, як описано в патентах США №4810643; 4999291; 5528823 і 5580755; усі з яких включені в даний опис як посилання.

Даний винахід належить до застосовування нативних, природних і рекомбінантних білків. Крім того, даний винахід належить до мутантних форм і похідних (наприклад, модифікованих форм) природних білків, що володіють, *in vivo*, щонайменше деякою частиною фармакологічної активності білків, які є їх основою. Приклади мутантних форм включають, але не обмежуються ними, білки, що володіють одним або декількома амінокислотними залишками, які відрізняються від відповідних залишків у (природних) формах білків. Також до терміну «мутантні форми» належать білки, у яких відсутні вуглеводні групи, у нормі наявні в їх формах, що зустрічаються в природі, (наприклад, неглікозильованих формах). Приклади похідних включають, але не обмежуються ними, пегільовані похідні і злиті білки, такі як білки, утворені злиттям IgG1 або IgG3 з білком або активною частиною представляючого інтерес білка. Див., наприклад, Penichet, M. L. and Morrison, S. L., *J Immunol. Methods* 248: 91-101 (2001).

Антитіла, які можна використовувати в сполученні зі сполуками за даним винаходом, включають моноклональні і поліклональні антитіла. Приклади антитіл включають, але не обмежуються ними, трастузумаб (Herceptin®), ритуксимаб (Rituxan®), бевацизумаб (Avastin™), пертузумаб (OmniTarg™), тозитумомаб (Bexxar®), едреколомаб (Panorex®) і G250. Сполуки за цим винаходом також можна комбінувати, або використовувати в сполученні, з антитілами проти TNF-α.

Високомолекулярні активні речовини можна вводити у формі вакцин проти злоякісної пухли-

ни. Наприклад, у способах, фармацевтичних композиціях і наборах за даним винаходом можна використовувати вакцини, що секретируют цитокіни, або викликають секрецію цитокінів, таких як IL-2, G-CSF і GM-CSF. Див., наприклад, Emens, L. A., et al, *Curr. Opinion Mol. Ther.* 3 (1): 77-84 (2001).

В одному варіанті здійснення даного винаходу, високомолекулярна активна речовина знижує, усуває або запобігає несприятливому ефекту, обумовленому введенням імунотропного сполуки за даним винаходом. В залежності від конкретної імунотропного сполуки за даним винаходом і захворювання або порушення, що починають лікувати, несприятливі ефекти можуть включати, але не обмежуватися ними, млявість і сонливість, запаморочення й ортостатичну гіпотензію, нейтропенію, інфекції, що виникають унаслідок нейтропенії, підвищення вірусного навантаження HIV, брадикардію, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз і конвульсії (наприклад, конвульсії при епілептичному припадку). Конкретним несприятливим ефектом є нейтропенія.

Другу активну речовину, яка є низькомолекулярною, також можна використовувати для зм'якшення несприятливих ефектів, обумовлених введенням імунотропного сполуки за цим винаходом. Однак, подібно деяким великим молекулам, думають, що багато хто з них здатні забезпечувати синергічний ефект при введенні (наприклад, до, після або одночасно) з імунотропною сполукою за цим винаходом. Приклади низькомолекулярних других активних речовин включають, але не обмежуються ними, засоби проти злоякісної пухлини, антибіотики, імуносупресивні засоби і стероїди.

Приклади речовин проти злоякісної пухлини включають, але не обмежуються ними: активіцин; акларубіцин; акозадолу гідрохлорид; акронін; адозелезін; альдеслейкін; алтретамін; амбоміцин; аметантрон ацетат; амсакрин; анастрозол; антраміцин; аспарагіназу; асперлін; азацитидін; азатепу; азотоміцин; батимастат; бензодепу; бікалутамід; бісантрен гідрохлорид; біснафіді дімезилат; бізелезін; блеоміцину сульфат; бреквінар натрію; брופірімін; бісультан; сактиноміцин; калустерон; карацемід; карбетимер; карбоплатин; кармустин; карубіцину гідрохлорид; карзелезін; цедефінгол; цецекоксиб (інгібітор COX-2); хлорамбуцил; циролеміцин; цисплатин; кладрибін; криснотолу мезилат; циклофосфамід; цитарабін; декарбазин; дактиноміцин; даунорубіцин гідрохлорид; децитабін; дексормеплатин; дезагуанін; дезагуаніну мезилат; діазиквон; доцетаксел; доксорубіцин; доксорубіцину гідрохлорид; дролоксифен; дролоксифену цитрат; дромостанолону пропіонат; даузоміцин; едатрексат; ефлорнітину гідрохлорид; елсамітруцин; енлоплатин; енпрома-т; епіпропідин; епірубіцину гідрохлорид; ербулозол; езорубіцину гідрохлорид; естрамустин; естрамустину натрію фосфат; етанідозол; етопзид; етопзиду фосфат; етоприн; фадрозолу гідрохлорид; фазарабін; фенретинід; флоксурідин; флударабін; фторурацил; флуорцити-

бін; фосквідон; фостриєцин натрію; гемцитабін; гемцитабін гідрохлорид; гідроксисечовину; ідарубіцину гідрохлорид; іфосфамід; ілмофозин; іпроплатин; іринотекан; іринотекану гідрохлорид; ланреотиду ацетат; лектрозол; леупролід ацетат; ліарозолу гідрохлорид; лометаксол натрію; ломустин; лозоксантрон гідрохлорид; мазопрокол; майтанзин; мехлоретаміну гідрохлорид; мегестролу ацетат; меленгестролу ацетат; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; мейрексам; мейрексам натрію; метоприн; метуредепу; мітиндомід; мітокарцин; мітокромін; мітогілін; мітомалцин; мітоміцин; мітоспер; мітотан; мітоксантрон гідрохлорид; мікофенолову кислоту; нокодазол; ноғаламіцин; ормаплатин; оксисуран; паклітаксел; пегаспаргазу; пеліоміцин; пентамустин; пепломіцину сульфат; перфосфамід; піпоброман; піпосульфат; піроксантрон гідрохлорид; плікаміцин; пломестан; порфімер натрію; порфіроміцин; преднемустин; прокарбазину гідрохлорид; пуроміцин; пуроміцину гідрохлорид; піразофурин; рибоприн; сафінгол; сафінголу гідрохлорид; семустин; симтразен; спарфосат натрію; спарсоміцин; спірогерманію гідрохлорид; спіромустин; спіроплатин; стрептонігрин; стрептозоцин; сулофенур; тализоміцин; текогалан натрію; таксотер; тегафур; телоксантрон гідрохлорид; темопорфін; теніпозид; тероксирон; тестолактон; тиаміприн; тиогуанін; тиотепу; тиазофурін; тирапазамін; тореміфену цитрат; трестолону ацетат; трицирібіну фосфат; триметрексам; триметрексаму глюкуронат; трипторексам; тубулозолу гідрохлорид; іприт урацилу; уредепу; вапреотид; вертепорфін; вінбластину сульфат; вінкрістину сульфат; віндезин; віндезину сульфат; вінепідину сульфат; вінгліцинату сульфат; вінлеурозину сульфат; вінорелбіну тартрат; вінрозидину сульфат; вінзолідину сульфат; ворозол; зеніплатин; зиностатин і зорубіцину гідрохлорид.

Інші лікарські засоби проти злоякісної пухлини включають, але не обмежуються ними: 20-епі-1,25-дигідроксивітамін D3; 5-етинілурацил; абіратерон; акларубіцин; ацилфулвен; адеципенон; адозелезін; альдеслейкін; антагоністи ALL-TK; алтретамін; амбамустин; амідокс; аміфостин; амінолевулінову кислоту; амрубіцин; амсакрин; анагрелід; анастрозол; андрографолід; інгібітори ангіогенезу; антагоніст D; антагоніст G; антарелікс; антидорсалізуючий морфогенетичний білок-1; антиандроген, засіб проти карциноми передміхурової залози; антиестроген; антинеопластон; антисмислові олігонуклеотиди; афідиколіну гліцинат; модулятори генів апоптозу; регулятори апоптозу; апурінову кислоту; aga-CDP-DL-PTBA; аргініндезаміназу; асулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азастерон; азатоксин; азатирозин; похідні бакатину III; баланол; батимастат; антагоністи BCR/ABL; бензохлорин; бензоілстауроспорин; бета-лактаміні похідні; бета-алетин; бетакламіцин B; бетулінову кислоту; інгібітор bFGF; бікалутамід; бісантрен; бісазирідинілспермін; біснафід; бістратен A; бізелезін; брэфлат; бропіримін; будотитан; бутионін сульфоксимін; кальципотриол; кальфостин C; похідні камптотецину; капецита-

бін; карбоксамід-аміно-триазол; карбоксиамідотриазол; CaRest M3; CARN 700; утворений із хряща інгібітор; карзелезін; інгібітори казеїнінази (ICOS); кастаноспермін; цекропін B; цетрорелікс; хлорини; хлорхіноксаліну сульфонамід; цикапрост; цис-порфірин; кладрибін; аналоги кломіфену; клотримазол; колісміцин A; колісміцин B; комбретастатин A4; аналог комбретастатину; конагенін; крамбесцидін 816; криснатол; криптофіцин 8; похідні криптофіцину A; курацин A; циклопентантрахінони; циклоплатам; ципеміцин; цитарабіну оксфосфат; цитолітичний фактор; цитостатин; дакликсимаб; децитабін; дегідродименін B; деслорелін; дексаметазон; дексифосфамід; дексразоксан; дексверапаміл; діазиквон; дідемнін B; дідокс; діетилнормспермін; дигідро-5-азацитидин; дигідротаксол, 9-; діоксаміцин; дифенілспіромустин; доцетаксел; доказанол; долазетрон; доксифлуридин; доксорубіцин; дролоксифен; дронабінол; дуокарміцин SA; ебселен; еномустин; едельфозин; едреколомаб; ефлорнітин; елемен; емітефур; епірубіцин; епристерід; аналог естрамустину; агоністи естрогену; антагоністи естрогену; етанідазол; етопзиду фосфат; екземестан; фадрозол; фазарабін; фенретинід; філграстим; фінастерид; флавопиридол; флезеластин; флуастерон; флударабін; флуородаунорубіцину гідрохлорид; форфенімекс; форместан; фостриєцин; фотемустин; гадолиний тексафірин; нітрат галію; галоцитабін; ганирелікс; інгібітори желатинази; гемцитабін; інгібітори глутатіону; гепсульфам; херегулін; гексаметилена бисацетамід; гіперіцин; ібандронову кислоту; ідарубіцин; ідоксифен; ідрамантон; ілмофозін; іломастат; іматиніб (наприклад, Gleevec®); іміквимод; імуностимулюючі пептиди; інгібітор рецептора для інсуліноподібного фактора росту-1; агоністи інтерферону; інтерферони; інтерлейкіни; іобенгуан; йододоксорубіцин; іпомеанол, 4-; іроплект; ірсогладин; ізобенгазол; ізогмохалікодрин B; ітасетрон; ясплакинолід; кагалалід F; ламелларин-N триацетат; ланреотид; леінаміцин; ленограстим; лентинану сульфат; лептолстатин; лектрозол; інгібуючий лейкоз фактор; лейкоцитарний альфа-інтерферон; леупролід + естроген+ прогестерон; леупрорелін; левамизол; ліарозол; лінійний аналог поліаміну; ліпофільний пептид з дисахаридом; ліпофільні сполуки платини; лісколінамід 7; лобаплатин; ломбрицин; лометрексол; лонідамін; лозоксантрон; локсорибін; луртотекан; тексафірин лютетію; лізофілін; літичні пептиди; майтанзин; маностатин A; маримастат; мазопрокол; маспін; інгібітори матрилізину; інгібітори матричної металопротеїнази; меногарил; мербарон; метерелін; метіоніназу; метоклопрамід; інгібітор MIF; міфепристон; мілтефозін; мірімостім; мітогуазон; мітолактол; аналоги мітоміцину; мітонафід; мітотоксин фібробластний фактор роста-сапорин; мітоксантрон; мофаротен; молграмостім; ербітукс; хорионічний гонадотропін людини; монофосфорилліпід A+ sk клітинної стінки мікобактерій; мопідамоп; засіб проти злоякісної пухлини на основі іприту; мікапероксид B; екстракт клітинної стінки мікобактерій; міріапорон; N-ацетилдиналін; N-заміщені бензаміди; нафарелін; нагрестип;

налоксон+ пентазоцин; напавін; нафтерпін; нартогратим; недаплатин; неморубіцин; неридронову кислоту; нілутамід; нізаміцин; модулятори оксиду азоту; нітроксидний антиоксидант; нітрулін; облімерсен (Genasense®); O⁶-бензилгуанін; октреотид; окіценон; олігонуклеотиди; онапристон; ондансетрон; орацин; пероральний індуктор цитокінів; ормаплатин; осатерон; оксалиплатин; оксауноміцин; паклітаксел; аналоги паклітакселу; похідні паклітакселу; палауамін; пальмітоїлпризоксин; памідронову кислоту; панакситриол; паноміфен; парабактин; пазеліптин; пегаспаргазу; пелдезин; пентосан полісульфат натрію; пентостатин; пентрозол; перфлуброн; перфосфамід; періліловий спирт; феназиноміцин; фенілацетат; інгібітори фосфатази; піцибаніл; пілокарпін гідрохлорид; пірарубіцин; піритрексим; плацетин А; плацетин В; інгібітор активатора плазміногену; комплекс платини; сполуки платини; комплексу платина-триамін; порфімер натрію; порфіроміцин; преднізон; пропил біс-акридон; простагландин J2; інгібітори протеасомів; імунomodulators на основі білка А; інгібітор протеїнкінази С; інгібітори протеїнкінази С, мікроалгал; інгібітори протеїнтірозинфосфатази; інгібітори пуринуклеозидфосфорилази; пурпурины; піразолоакридин; кон'югат піридоксильованого гемоглобіну і поліоксіетилену; антагоністи gαf; ралтитрексед; рамосетрон; інгібітори фарнезилпротеїнтрансферази ras; інгібітори ras; інгібітор ras-GAP; демітельзований ретеліптин; реній Re 186 етидронат; ризоксин; рибозими; RII ретинамід; рохітукін; ромуртид; роквінімекс; рубігінон B1; рубоксил; сафінгол; саїнтопін; SarCNU; саркофітол А; сарграмостим; міметики Sdi 1; семустін; інгібітор, що утворюється при старінні, 1; смислові олігонуклеотиди; інгібітори передачі сигналу; сизофіран; собузоксан; борокапатат натрію; фенілацетат натрію; солверол; соматомедин-зв'язувальний білок; сонермін; спарфозову кислоту; спираміцин D; спіромусцин; спленопентин; спонгістатин 1; скваламін; стріпіамід; інгібітори стромелініну; сульфінозин; антагоніст суперактивного вазоактивного інтестинального пептиду; сурадисту; сурамін; свайсонин; талімустин; тамоксифену метйодид; тауромустин; тазаротен; текогалан натрію; тегафур; телурапірлії; інгібітори телогерази; темопорфін; теніпозид; тетрахлорсієсаоксид; тетразомін; талібластин; тіокоралін; тромбопоетин; міметик тромбопоетину; тималфазин; агоніст рецептора для тимопоетину; тимотринан; тиреостимулюючий гормон; етилетиопурпурин олова; тирапазамін; титаноцену бихлорид; топсентин; тереміфен; інгібітори трансляції; третиноїн; триацетилурідин; трицирибин; триметрексат; трипторелін; тропісетрон; туростерид; інгібітори тирозинкінази; тирфостини; інгібітори UBC; убенімекс; відбувається з урогенітального синусу інгібіторний фактор; антагоністи рецептору для урокінази; вапреотид; варіолін В; веларесол; верамін; вередини; вертепорфін; вінорелбін; вінксалтин; витаксин; ворозол; занотерон; зеніплатин; зиласкорб і зиностатин стимулятор.

Конкретна друга активна речовина включає, але не обмежується ними, ритуксимаб, облімер-

сен (Genasense®), ремікад, доцетаксел, целекоксиб, мелфалан, дексаметазон (Decadron®), стероїди, гемцитабін, цисплатинум, темозоломід, етопозид, циклофосфамід, темодар, карбоплатин, прокарбазин, гліадел, тамоксифен, топотекан, мцейрексат, Arisa®, таксол, такотер, фторурацил, лейковорин, іринотекан, кселоду, CPT-11, інтерферон альфа, пегільований інтерферон альфа (наприклад, PEG INTRON-A), капецитабін, цисплатин, тиотепу, флударабін, карбоплатин, ліпосомальний даунорубіцин, цитарабін, доксетаксол, паклітаксел, вінбластин, IL-2, GM-CSF, декарбазин, вінорелбін, золедронову кислоту, палмітронат, біоксин, бісульфан, преднізон, бісфосфонат, триоксид миш'яку, вінкрестин, доксорубіцин (Doxil®), паклітаксел, ганцикловір, адриаміцин, естрамустину натрію фосфат (Emscyt®), суліндак і етопозид.

5. 3 Способи лікування і профілактики

Способи за даним винаходом включають способи лікування, або профілактики керування протіканням різних типів злоякісних пухлин. У переважному варіанті здійснення, способи за даним винаходом включають способи лікування, або профілактики керування протіканням різних типів лейкозів, таких як хронічний лімфоцитарний лейкоз, хронічний мієлоцитарний лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, гострий мієлогенний лейкоз і гострий мієлобластний лейкоз.

Як використовують у даному описі, якщо немає інших указівок, термін «лікування» належить до введення сполуки за даним винаходом або другої додаткової активної речовини, після появи симптомів конкретного захворювання або порушення. Як використовують у даному описі, якщо немає інших указівок, термін «профілактика» належить до введення перед появою симптомів, зокрема пацієнтам, які володіють ризиком злоякісної пухлини, і, зокрема, лейкозу. Термін «профілактика» включає інгібування симптому конкретного порушення. Пацієнти, зокрема, зі злоякісною пухлиною або лейкозом у сімейному анамнезі є переважними кандидатами для профілактичних схем. Як використовують у даному описі і якщо немає інших указівок, термін «керування протіканням» включає профілактику рецидиву конкретного захворювання або порушення у пацієнта, що страждає їм, продовження часу ремісії у пацієнта, що страждає захворюванням або порушенням, і/або зниження показників смертності у пацієнтів.

Як використовують у даному описі, термін «злоякісна пухлина» включає, але не обмежується ними, солідні пухлини і зв'язані з кров'ю пухлини. Термін «злоякісна пухлина» належить до захворювання тканин шкіри, органів, крові і судин, включаючи, але не обмежуючись ними, злоякісні пухлини сечового міхура, кістки або крові, головного мозку, молочної залози, шийки матки, грудної клітки, товстого кишечника, ендометрію, стравоходу, ока, голови, нирки, печінки, лімфатичних вузлів, легенів, порожнини рота, шиї, яєчників, підшлункової залози, передміхурової залози, прямої кишки, шлунка, яєчка, гортані і матки.

Термін «лейкоз» належить до злоякісних новоутворювань кровотворних тканин. Лейкоз включає, але не обмежується ними, хронічний лімфоцитарний лейкоз, хронічний мієлоцитарний лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, гострий мієлогенний лейкоз і гострий мієлобластний лейкоз. Лейкоз може бути рецидивним, рефрактерним або стійким до загальноприйнятого лікування. Термін «рецидивний» належить до ситуації, коли у пацієнтів з ремісією лейкозу після лікування знову з'являються лейкозні клітини в кістковому мозку і знижуються нормальні клітини крові. Термін «рефрактерний або стійкий» належить до ситуації, коли пацієнти, навіть після інтенсивного лікування, володіють залишковими лейкозними клітинами в їхньому кістковому мозку.

Різні типи злоякісних пухлин описані в умовній заявці США №60/380842, поданої 17 травня 2002 року, повний опис якої включений в даний опис як посилання (див., наприклад, розділ 2. 2. Types of Cancers). Конкретні злоякісні пухлини включають, але не обмежуються ними, лейкози, такі як хронічний лімфоцитарний лейкоз, хронічний мієлоцитарний лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, гострий мієлогенний лейкоз і гострий мієлобластний лейкоз; злоякісну пухлину на розгорнутій стадії, амілоїдоз, нейргалузому, менінгіому, гемангіоперицитому, множинні метастази в головному мозку, поліморфну глігалазому, глігалазому, гліому стовбура головного мозку, злоякісну пухлину мозку з несприятливим прогнозом, злоякісну гліому, рецидивну злоякісну гліому, анапластичну астроцитому, анапластичну олігодендрогліому, нейроендокринну пухлину, аденокарциному прямої кишки, рак ободової і прямої кишки Dukes C & D, нерезектабельну карциному ободової і прямої кишки, метастазуючу печінково-клітинну карциному, саркому Капоши, гострий мієлобластний лейкоз з несприятливим каріотипом, лімфому Ходжкіна, неходжкінську лімфому, Т-клітинну лімфому шкіри, В-клітинну лімфому шкіри, дифузійну великоклітинну В-клітинну лімфому, недиференційовану фолікулярну лімфому, злоякісну меланому, злоякісну мезотеліому, синдром зі злоякісним плевральним випотом при мезотеліомі, перитонеальну карциному, папілярну серозну карциному, гінекологічну саркому, саркому м'яких тканин, склеродермію, шкірний васкуліт, гистіоцитоз клітин Лангергансу, лейоміосаркому, прогресуючу осифікуючу фібродисплазію, рефрактерний до гормонів рак передміхурової залози, вилучену саркому м'яких тканин з високим ризиком, нерезектабельну печінково-клітинну карциному, макроглобулінемію Вальденстрему, «тліючу» мієлому, в'ялопротікаючу мієлому, злоякісну пухлину фалопієвої труби, андроген-незалежний рак передміхурової залози, андроген-залежний неметастазуючий рак передміхурової залози IV стадії, нечутливий до гормонів рак передміхурової залози, нечутливий до хіміотерапії рак передміхурової залози, папілярну карциному щитовидної залози, фолікулярну карциному щитовидної залози, медулярну карциному щитовидної залози і лейоміому. В одному варіанті здійснення, злоякісна пухлина є первинною

або метастазуючою. В іншому варіанті здійснення, злоякісна пухлина є рецидивуючою, рефрактерною або стійкою до хіміотерапії або променевої терапії; зокрема, рефрактерної до талідоміду. Як використовують у даному описі, термін «злоякісна пухлина» не включає мієлодиспластичні синдроми або MDS.

Даний винахід належить до способів лікування пацієнтів, яких раніше лікували від злоякісної пухлини, але які не відповідають на стандартні способи лікування, а також пацієнтів, яких раніше не лікували. Також цей винахід належить до способів лікування пацієнтів, незалежно від віку пацієнта, хоча деякі захворювання або порушення є більш розповсюдженими у визначених вікових групах. Крім того, цей винахід належить до способів лікування пацієнтів, які перенесли хірургічну операцію в спробах лікування розглянутого захворювання або стану, а також пацієнтів, яким її не проводили. Оскільки пацієнти зі злоякісною пухлиною володіють гетерогенними клінічними проявами і різними клінічними кінцями, лікування, проведене у пацієнта, може варіювати, у залежності від його/її прогнозу. Кваліфікований клініцист буде здатний легко визначити без зайвого експериментування конкретні інші засоби, типи хірургічної операції і типи не медикаментозних стандартних способів лікування, які можна ефективно застосовувати для лікування конкретного пацієнта зі злоякісною пухлиною.

Способи, що належать до даного винаходу, включають введення однієї або декількох імуномодуючих сполук за цим винаходом, або їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, гідратів, стереоізомерів, клатратів або проліків, пацієнту (наприклад, людині), що страждає, або можливо страждає, злоякісною пухлиною, зокрема лейкозом.

В одному варіанті здійснення даного винаходу, імуномодуючу сполуку за цим винаходом можна вводити перорально і в однократній або поділеній добовій дозі в кількості від приблизно 0,10 до приблизно 150мг/доб. У переважному варіанті здійснення, 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізошдол-2-іл)піперидин-2,6-діон (Revlinid®) можна вводити в кількості приблизно від 0,10 до 150мг на добу, від приблизно 1 до приблизно 50мг на добу, або від приблизно 5 до приблизно 25мг на добу. Конкретні дози на добу включають 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 або 50мг на добу.

У переважному варіанті здійснення, 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діон (Revlimid®) можна вводити в кількості від приблизно 1 до 50мг на добу або від приблизно 5 до приблизно 25мг на добу пацієнтам з різними типами лейкозів, такими як хронічний лімфоцитарний лейкоз, хронічний мієлоцитарний лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, гострий мієлогенний лейкоз і гострий мієлобластний лейкоз. Зокрема, 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діон (Revlimid®) можна вводити пацієнтам із хронічним лімфоцитарним лейкозом

у кількості приблизно від 1 до 50мг на добу, або від приблизно 5 до приблизно 25мг на добу. У конкретному варіанті здійснення, 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діон (Revlimid®) можна вводити пацієнтам із хронічним лімфоцитарним лейкозом у кількості приблизно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 або 50мг на добу. У конкретному варіанті здійснення, Revlimid® можна вводити пацієнтам із хронічним лімфоцитарним лейкозом у кількості приблизно 25мг/доб. В одному варіанті здійснення, рекомендована вихідна доза 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (Revlimid®) складає 10мг на добу. Дозу можна підвищувати щотижня до 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 і 50мг/доб. У пацієнтів, яким дозують первісно 10мг і які випробують тромбоцитопенію або нейтропенію, яка розвивається протягом перших чотирьох тижнів початкової терапії за допомогою Revlimid®, або після, можна коректувати їхнє дозування відповідно до кількості тромбоцитів або абсолютної кількості нейтрофілів (ANC).

5.3.1 Комбінована терапія з другою активною речовиною

Конкретні способи за даним винаходом включають уведення імуномодулюючої сполуки за даним винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, гідрату, стереоізомеру, клатрату або проліків, у сполученні з одним або декількома другими активними речовинами і/або в сполученні з променевою терапією, переливанням крові або хірургічною операцією. Приклади імуномодулюючих сполук за цим винаходом описані в даному описі (див., наприклад, розділ 5. 1). Приклади другої активної речовини також описані в даному описі (див., наприклад, розділ 5. 2).

Уведення імуномодулюючої сполуки за цим винаходом і другої активної речовини пацієнту можна проводити одночасно або послідовно за допомогою одного або різних способів уведення. Придатність конкретного використовуваного способу введення для конкретної активної речовини буде залежати від найактивнішої речовини (наприклад, чи можна її вводити перорально без розщеплення до потрапляння в кровотік) і захворювання, що підлягає лікуванню. Переважним способом уведення імуномодулюючої сполуки за цим винаходом є пероральний спосіб. Кращі способи введення другої активної речовини або інгредієнтів за цим винаходом відомі середнім фахівцям у даній галузі. Див., наприклад, Physicians' Desk Reference, 1755-1760 (56th ed., 2002).

В одному варіанті здійснення цього винаходу, другу активну речовину уводять внутрішньовенно або підшкірно й один раз або два рази на добу в кількості від приблизно 1 до приблизно 1000мг, від приблизно 5 до приблизно 500мг, від приблизно 10 до приблизно 375мг або від приблизно 50 до приблизно 200мг. Конкретна кількість другої активної речовини буде залежати від конкретної використовуваної речовини, що підлягає лікуванню або керуванню протіканням типу захворювання, важкості і стадії захворювання, і кількос-

ті(кількостей) імуномодулюючих сполук за цим винаходом і будь-яких необов'язкових активних речовин, які одночасно вводяться пацієнту. У конкретному варіанті здійснення, друга активна речовина являє собою ритуксимаб, облімерсен (Genasense®), GM-CSF, G-CSF, EPO, таксотер, іринотекан, декарбазин, трансетриноєву кислоту, топотекан, пентоксифілін, ципрофлоксацин, дексаметазон, вінкрестин, доксорубіцин, інгібітор COX-2, IL2, IL8, IL18, IFN, Ara-C, вінорелбін або їх сполучення.

У конкретному варіанті здійснення, імуномодулюючу сполуку за цим винаходом вводять пацієнтам з лейкозом у сполученні з ритуксимабом. У конкретному варіанті здійснення, Revlimid® уводять пацієнтам із хронічним лімфоцитарним лейкозом у кількості від приблизно 5 до приблизно 25мг на добу в сполученні з ритуксимабом у кількості 375мг/м.

В іншому варіанті здійснення, імуномодулюючу сполуку за цим винаходом вводять у сполученні з флударабіном, карбоплатином і/або топотеканом пацієнтам з рефрактерним або рецидивним лейкозом або з гострим мієлогенним лейкозом з високим ризиком.

В іншому варіанті здійснення, імуномодулюючу сполуку за цим винаходом вводять пацієнтам з гострим мієлобластним лейкозом з несприятливим каріотипом у сполученні з ліпосомальним даунорубіцином, топотеканом і/або цитарабіном.

В іншому варіанті здійснення, імуномодулюючу сполуку за цим винаходом вводять окремо або в сполученні з іншим активним інгредієнтом, таким як вінбластин або флударабін, пацієнтам з різними типами лімфоми, включаючи, але не обмежуючись ними, лімфому Ходжкіна, неходжкінську лімфому, Т-клітинну лімфому шкіри, В-клітинну лімфому шкіри, дифузійну великоклітинну В-клітинну лімфому або рецидивну або рефрактерну низькодиференційовану фолікулярну лімфому.

В іншому варіанті здійснення, GM-CSF, G-CSF або EPO уводять підшкірно протягом перших п'яти діб в ході чотирьох- або п'ятитижневого курсу в кількості від приблизно 1 до приблизно 750мг/м²/доб, переважно в кількості від приблизно 25 до приблизно 500мг/м²/доб, більш переважно в кількості від приблизно 50 до приблизно 250мг/м²/доб, і найбільше переважно в кількості від приблизно 50 до приблизно 200мг/м²/доб. У визначеному варіанті здійснення, GM-CSF можна вводити в кількості від приблизно 60 до приблизно 500мкг/м² внутрішньовенно протягом 2 годин, або підшкірно від приблизно 5 до приблизно 12мкг/м²/доб. У конкретному варіанті здійснення, G-CSF можна вводити підшкірно в кількості приблизно 1мкг/кг/доб. спочатку і дозу можна коректувати в залежності від підвищення загальної кількості гранулоцитів. Підтримуючу дозу G-CSF можна вводити в кількості приблизно 300 (у пацієнтів невеликих розмірів) або 480мкг підшкірно. У визначеному варіанті здійснення, EPO можна вводити підшкірно в кількості 10000 одиниць 3 рази на тиждень.

Також цей винахід належить до способу збільшення дозування лікарського засобу або речовини проти злоякісної пухлини, яку можна безпечно й ефективно вводити пацієнту, що включає введення пацієнту (наприклад, людині) імуномодуючої сполуки за цим винаходом або її фармацевтично прийнятної похідної, солі, сольову, клатрату, гідрату або проліків. Пацієнти, на яких цей спосіб може чинити сприятливу дію, являють собою пацієнтів, які ймовірно страждають унаслідок несприятливого ефекту, обумовленого лікарськими засобами проти злоякісної пухлини для лікування конкретної злоякісної пухлини крові, шкіри, підшкірної тканини, лімфатичних вузлів, головного мозку, легенів, печінки, кістки, тонкого кишечника, товстого кишечника, серця, підшлункової залози, наднирковика, нирки, передміхурової залози, молочної залози, товстої і прямої кишки, або їх сполучення. Уведення імуномодуючої сполуки за цим винаходом зм'якшує або знижує несприятливі ефекти, які є настільки важкими, що в іншому випадку вони обмежують кількість лікарського засобу проти злоякісної пухлини.

В одному варіанті здійснення, імуномодуючу сполуку за цим винаходом можна вводити перорально і раз на добу в кількості від приблизно 0,10 до приблизно 150мг, і переважно від приблизно 1 до приблизно 50мг, більш переважно від приблизно 5 до приблизно 25мг перед, при виникненні або після виникнення несприятливого ефекту обумовленого введенням пацієнту лікарського засобу проти злоякісної пухлини. У конкретному варіанті здійснення, імуномодуючу сполуку за цим винаходом вводять у сполученні з конкретними засобами, такими як гепарин, аспірин, коумадин або G-CSF для запобігання несприятливих ефектів, що обумовлені лікарськими засобами проти злоякісної пухлини, таких як, але не обмежуючись ними, нейтропенія або тромбоцитопенія.

В іншому варіанті здійснення, цей винахід належить до способу лікування, профілактики і/або керування протіканням злоякісної пухлини, що включає введення імуномодуючої сполуки за цим винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, сольову, гідрату, стереоізомеру, клатрату або проліків, спільно (наприклад, до, у ході або після) із загальноприйнятною терапією, включаючи, але не обмежуючись ними, хірургічну операцію, імунотерапію, біологічну терапію, променеву терапію або іншу немедикаментозну терапію, застосовувану в даний час для лікування, профілактики або керування протіканням злоякісної пухлини. Комбіноване застосування імуномодуючих сполук за цим винаходом і загальноприйнятого лікування може забезпечити унікальну схему лікування, що є знезацька ефективною у визначених пацієнтів. Не обмежуючись теорією, думають, що імуномодуючі сполуки за цим винаходом можуть забезпечити адитивні або синергічні ефекти при одночасному введенні із загальноприйнятим лікуванням.

Як описано в даному описі, цей винахід належить до способу зниження, лікування і/або

профілактики несприятливих або небажаних ефектів, обумовлених загальноприйнятим лікуванням, включаючи, але не обмежуючись ними, хірургічну операцію, хіміотерапію, променеву терапію, гормональну терапію, біологічну терапію і імунотерапію. Імуномодуючу сполуку за цим винаходом і другий активний інгредієнт можна вводити пацієнту до, під час або після виникнення, несприятливого ефекту, обумовленого загальноприйнятим лікуванням.

В одному варіанті здійснення, імуномодуючу сполуку за цим винаходом можна вводити в кількості від приблизно 0,10 до приблизно 150мг, і переважно від приблизно 1 до приблизно 50мг, більш переважно від приблизно 5 до приблизно 25мг перорально і раз на добу окремо або в сполученні з другою активною речовиною, описаною у даному описі (див., наприклад, розділ 5.2), до, у ході або після застосування загальноприйнятої терапії.

5.3.2 Застосування з трансплантаційною терапією

Сполуки за цим винаходом можна застосовувати для зниження ризику реакції «трансплантат проти хазяїна» (РТПХ). Таким чином, цей винахід належить до способу лікування, профілактики і/або керування протіканням злоякісної пухлини, який включає введення імуномодуючої сполуки за цим винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, сольову, гідрату, стереоізомеру, клатрату або проліків, разом із трансплантаційною терапією. Як відомо фахівцю в даній галузі, лікування злоякісної пухлини часто засноване на стадіях і механізмі захворювання. Наприклад, оскільки на визначених стадіях злоякісної пухлини розвивається немінуча лейкозна трансформація, може бути необхідна трансплантація стовбурових клітин периферичної крові, препарату гемопоетичних стовбурових клітин або кісткового мозку. Комбіноване застосування імуномодуючої сполуки за цим винаходом і трансплантаційної терапії забезпечує унікальний і несподіваний синергізм. Зокрема, імуномодуюча сполука за цим винаходом володіє імуномодуючою активністю, що може забезпечити адитивні і синергічні ефекти, коли її вводять одночасно з трансплантаційною терапією в пацієнтів зі злоякісною пухлиною.

Імуномодуюча сполука за цим винаходом може діяти в сполученні з трансплантаційною терапією, знижуючи ускладнення, обумовлені інвазійною процедурою трансплантації, і ризик РТПХ. Цей винахід належить до способу лікування, профілактики і/або керування протіканням злоякісної пухлини який включає введення пацієнту (наприклад, людині) імуномодуючої сполуки за цим винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, сольову, гідрату, стереоізомеру, клатрату або проліків, до, у ході або після трансплантації пуповинної крові, плацентарної крові, стовбурової клітини периферичної крові, препарату гемопоетичної стовбурової клітини або кісткового мозку. Приклади стовбурових клітин, придатних для застосування в способах за цим винаходом описані в публікаціях патентів США

№2002/0123141, 2003/0235909 і 2003/0032179, R. Hariri et al., повний опис яких включений в даний опис як посилання.

В одному варіанті здійснення цього способу, імуномодуючу сполуку за цим винаходом вводять пацієнтам з лейкозами до, у ході або після трансплантації аутологічної клітини-попередника периферичної крові.

В іншому варіанті здійснення, імуномодуючу сполуку за цим винаходом вводять пацієнтам з рецидивним лейкозом після трансплантації стовбурових клітин.

5.3.3 Курсова терапія

У визначених варіантах здійснення, профілактичні або терапевтичні засоби за цим винаходом вводять пацієнту курсами. Курсова терапія включає введення активної речовини протягом періоду часу, з наступним періодом спокою, і повторення цього послідовного введення. Курсова терапія може знизити розвиток стійкості до одного або декількох лікарських засобів, запобігти або знизити побічні ефекти одного зі способів лікування і/або підвищити ефективність лікування.

Таким чином, в одному конкретному варіанті здійснення цього винаходу, імуномодуючу сполуку за цим винаходом вводять раз на добу в однократній або поділеній дозі у від чотирьох- до шеститижневого курсі з періодом спокою, що складає приблизно тиждень або два тижні. Крім того, цей винахід дає можливість підвищення частоти, кількості і тривалості курсів дозування. Таким чином, інший конкретний варіант здійснення цього винаходу належить до введення імуномодуючої сполуки за цим винаходом протягом більшої кількості курсів, ніж звичайно, коли її вводять окремо. В іншому конкретному варіанті здійснення цього винаходу, імуномодуючу сполуку за цим винаходом вводять протягом більшої кількості курсів, що як правило, викликає обмежуючу дозу токсичності у пацієнта, якому також не вводять другий активний інгредієнт.

В одному варіанті здійснення, імуномодуючу сполуку за цим винаходом вводять кожної доби і безупинно протягом трьох або чотирьох тижнів у дозі від приблизно 0,10 до приблизно 150мг/доб, з наступною перервою, що складає один або два тижні. У конкретному варіанті здійснення, імуномодуючу сполуку за цим винаходом вводять у кількості від приблизно 1 до приблизно 50мг/доб, переважно в кількості приблизно 25мг/доб, протягом від трьох до чотирьох тижнів, з наступним періодом спокою протягом одного тижня або двох тижнів у чотирьох-або шеститижневому курсі. У переважному варіанті здійснення, 3-(4-амінооксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діон (Revlimid®) вводять пацієнтам з лейкозом у кількості від приблизно 0,10 до приблизно 150мг на добу протягом 21 доби, з наступними сімома добами спокою, у курсі з 28 діб. У найбільш переважному варіанті здійснення, 3-(4-амінооксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діон (Revlimid®) вводять пацієнтам з рефрактерним або рецидивним хронічним лімфоцитарним лейкозом у кількості приблизно 25мг на добу про-

тягом 21 доби, з наступними сімома добами спокою, у курсі з 28 діб.

В одному варіанті здійснення цього винаходу, імуномодуючу сполуку за цим винаходом і другий активний інгредієнт вводять перорально, із введенням імуномодуючої сполуки за цим винаходом від 30 до 60 хвилин раніше іншого активного інгредієнту, у ході курсу з від чотирьох до шести тижнів. В іншому варіанті здійснення цього винаходу, імуномодуючу сполуку за цим винаходом вводять перорально і другий активний інгредієнт вводять за допомогою внутрішньовенної інфузії.

У конкретному варіанті здійснення, один курс включає введення від приблизно 10 до приблизно 25мг/доб. Revlimid® і від приблизно 50 до приблизно 750мг/м²/доб. іншого активного інгредієнту раз на добу протягом від трьох до чотирьох тижнів з наступними одним або двома тижнями спокою. У переважному варіанті здійснення, пацієнтам з рефрактерним або рецидивним хронічним лімфоцитарним лейкозом як додаткову активну речовину можна вводити ритуксимаб у кількості 375мг/м². Як правило, кількість курсів, у ході яких проводять комбіноване лікування пацієнта, буде складати від приблизно одного до приблизно 24 курсів, більш конкретно від приблизно двох до приблизно 16 курсів, і більш конкретно від приблизно чотирьох до приблизно трьох курсів.

5. 4 Фармацевтичні композиції і лікарські форми

Фармацевтичні композиції можна застосовувати для одержання індивідуальних монологічних лікарських форм. Фармацевтичні композиції і лікарські форми за даним винаходом містять імуномодуючу сполуку за даним винаходом, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, гідрат, стереоізомер, клатрат або проліки. Фармацевтичні композиції і лікарські форми за цим винаходом далі можуть містити один або кілька наповнювачів.

Фармацевтичні композиції і лікарські форми за цим винаходом також можуть містити один або кілька додаткових активних інгредієнтів. Отже, фармацевтичні композиції і лікарські форми за цим винаходом містять активні інгредієнти, описані в даному описі (наприклад, імуномодуючу сполуку за цим винаходом і другу активну речовину). Приклади необов'язкових других, або додаткових, активних інгредієнтів описані в даному описі (див., наприклад, розділ 5. 2).

Монологічні лікарські форми за даним винаходом придатні для перорального введення, введення на слизову оболонку (наприклад, назального, сублінгвального, вагінального, букального або ректального), парентерального (наприклад, підшкірного, внутрішньовенного, у вигляді болюсної ін'єкції, внутрішньом'язового або внутрішньоартеріального), місцевого (наприклад, очні краплі або інші офтальмологічні препарати), трансдермального або черезшкірного введення пацієнту. Приклади лікарських форм включають, але не обмежуються ними: таблетки; таблетки у формі капсул; капсули, такі як м'які еластичні желатино-

ві капсули; крохмальні капсули; пігулки; пастилки; дисперсії; супозиторії; порошки; аерозолі (наприклад, назальні аерозолі або інгалятори); гелі; рідкі лікарські форми, придатні для перорального введення або введення на слизисту оболонку пацієнта, включаючи суспензії (наприклад, водяні або неводні рідкі суспензії, емульсії типу «масло-у-воді», або рідкі емульсії «вода-в-маслі»), розчини й еліксири; рідкі лікарські форми, придатні для парентерального введення пацієнту; очні краплі або інші офтальмологічні препарати, придатні для місцевого введення; і стерильні тверді речовини (наприклад, кристалічні або аморфні тверді речовини), які можна розріджувати, одержуючи рідкі лікарські форми, придатні для парентерального введення пацієнту.

Композиція, форма і тип лікарських форм за даним винаходом, як правило, будуть варіювати, у залежності від їхнього застосування. Наприклад, лікарська форма, використовувана для невідкладного лікування захворювання, може містити більш високі кількості одного або декількох активних інгредієнтів, що вона містить, ніж лікарська форма, використовувана для тривалого лікування того ж захворювання. Аналогічно, парентеральна лікарська форма може містити менші кількості одного або декількох активних інгредієнтів, які вона містить, ніж пероральна лікарська форма, використовувана для лікування того ж захворювання. Ці й інші підходи, згідно яким конкретні лікарські форми, що належать до цього винаходу, будуть відрізнятися одна від одної, будуть легко зрозумілі фахівцям у даній галузі. Див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Типові фармацевтичні композиції і лікарські форми містять один або кілька наповнювачів. Придатні наповнювачі добре відомі фахівцям у галузі фармацевтики, і необмежуючі приклади придатних наповнювачів представлені в даному описі. Придатність конкретного наповнювача для включення у фармацевтичну композицію або лікарську форму залежить від множини факторів, добре відомих у даній галузі, включаючи, але не обмежуючись ними, способи, якими будуть вводити лікарську форму пацієнту. Наприклад, пероральні лікарські форми, такі як таблетки, можуть містити наповнювачі, не придатні для застосування в парентеральних лікарських формах. Придатність конкретного наповнювача також може залежати від конкретних активних інгредієнтів у лікарській формі. Наприклад, розкладання деяких активних інгредієнтів може бути прискорене за допомогою деяких наповнювачів, таких як лактоза, або під впливом води. Активні інгредієнти, що містять первинні або вторинні аміни, є особливо чутливими до такого прискореного розкладання. Отже, даний винахід належить до фармацевтичних композицій і лікарських форм, які містять невелику, якщо містять, кількість лактози або інших моно- або дисахаридів. Як використовують у даному описі, термін «який не містить лактози» означає, що кількість наявної лактози, якщо вона мається, є недостатньою для істотного

підвищення рівня деградації активного інгредієнту.

Композиції, які не містять лактози за цим винаходом можуть містити наповнювачі, що добре відомі в даній галузі і також перераховані, наприклад, у U. S. Pharmacopeia (USP) 25-NF20 (2002). Як правило, композиції, які не містять лактози містять активні інгредієнти, зв'язувальну речовину/наповнювач і змащувальну речовину у фармацевтично сумісних і фармацевтично прийнятних кількостях. Переважні лікарські форми, які не містять лактози містять активні інгредієнти, мікрокристалічну целюлозу, прежелатинізований крохмаль і стеарат магнію.

Крім того, цей винахід належить до безводних фармацевтичних композицій і лікарських форм, які містять активні інгредієнти, оскільки вода може сприяти деградації деяких сполук. Наприклад, додавання води (наприклад, 5%) широко прийнято у фармацевтичній галузі, як спосіб моделювання тривалого збереження з метою визначення властивостей, таких як термін збереження або стабільність сполук з плином часу. Див., наприклад, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp.379-80. У дійсності, вода і нагрівання прискорюють розкладання деяких сполук. Таким чином, ефект води на сполуку може бути значним, оскільки рідина і/або волога часто зустрічаються в ході виготовлення, обробки, упакування, збереження, транспортування і застосування сполук.

Безводні фармацевтичні композиції і лікарські форми за цим винаходом можна одержувати з використанням безводних інгредієнтів або тих, які містять низьку кількість вологи і в умовах з низьким вмістом рідини або низьким вмістом вологи. Фармацевтичні композиції і лікарські форми, що містять лактозу і щонайменше один активний інгредієнт, який містить первинний або вторинний амін, переважно є безводними, якщо очікується істотний контакт із вологою і/або рідиною в ході виготовлення, упакування і/або зберігання.

Безводну фармацевтичну композицію варто одержувати і зберігати, так щоб підтримувати безводні умови. Таким чином, безводні композиції переважно упаковують з використанням матеріалів, про які відомо, що вони запобігають впливу води, так що їх можна включати в придатні набори для сполук. Приклади прийнятних пакувальних матеріалів включають, але не обмежуються ними, герметичну фольгу, пластик, контейнери для одиничної дози (наприклад, ампулу), блістерну упаковку і контурну упаковку.

Крім того, цей винахід належить до фармацевтичних композицій і лікарських форм, що містять одну або кілька сполук, які зменшують швидкість деградації активного інгредієнту. Такі сполуки, що у даному описі називають «стабілізаторами», включають, але не обмежуються ними, антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота, рН-буфери або сольові буфери.

Подібно кількостям і типам наповнювачів, кількості і конкретні типи активних інгредієнтів у лікарській формі можуть відрізнятися в залежно-

сті від факторів, таких як, але не обмежуючись ними, спосіб, за допомогою якого її вводять пацієнтам. Однак типові лікарські форми за цим винаходом містять імуномодулюючу сполуку за цим винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, гідрат, стереоізомер, клатрат або проліки в кількості від приблизно 0,10 до приблизно 150мг. Типові лікарські форми містять імуномодулюючу сполуку за цим винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, гідрат, стереоізомер, клатрат або проліки в кількості приблизно 0,1, 1, 2, 5, 7,5 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 25, 50, 100, 150 або 200мг. У конкретному варіанті здійснення переважна лікарська форма містить 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діон (Revimid®) у кількості приблизно 1, 2,5, 5, 10, 15, 20, 25 або 50мг. Типові лікарські форми містять додатковий активний інгредієнт у кількості від 1 до приблизно 1000мг, від приблизно 5 до приблизно 500мг, від приблизно 10 до приблизно 350мг або від приблизно 50 до приблизно 200мг. Безумовно, конкретна кількість додаткового активного інгредієнту буде залежати від конкретної використовуваної речовини, типу злоякісної пухлини, що підлягає лікуванню або керуванню протіканням, і кількості(кількостей) імуномодулюючої сполуки за цим винаходом, і будь-яких необов'язкових додаткових активних речовин, які одночасно вводяться пацієнту.

5. 4. 1 Пероральні лікарські форми

Фармацевтичні композиції за цим винаходом, придатні для перорального введення, можуть бути представлені у вигляді дискретних лікарських форм, таких як, але не обмежуючись ними, таблетки (наприклад, жувальні таблетки), таблетки у формі капсул, капсули, і рідини (наприклад, ароматизованих сиропів). Такі лікарські форми містять установлені кількості активних інгредієнтів, і їх можна одержувати фармацевтичними способами, добре відомими фахівцям у даній галузі. Див., головним чином, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA(1990).

В одному варіанті здійснення, переважна лікарська форма являє собою капсулу або таблетку, що містить 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діон (Revlimid®) у кількості приблизно 1, 2,5, 5, 10, 15, 20, 25 або 50мг. У конкретному варіанті здійснення, переважна лікарська форма у вигляді капсули або таблетки містить 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діон (Revlimid®) у кількості приблизно 5 або 10мг.

Типові пероральні лікарські форми за цим винаходом одержують комбінуванням активних інгредієнтів в однорідній суміші щонайменше з одним ексципієнтом відповідно до загальноприйнятих способів виготовлення фармацевтичних препаратів. В залежності від форми препарату, який мають намір вводити, наповнювачам можна додавати велику розмаїтість форм. Наприклад, наповнювачі, прийнятні для застосування в пероральних рідких або аерозольних лікарських формах, включають, але не обмежуються ними, воду,

гліколі, олії, спирти, ароматизатори, консерванти і барвники. Приклади наповнювачів, придатних для застосування у твердих пероральних лікарських формах (наприклад, порошках, таблетках, капсулах і таблетках у формі капсул) включають, але не обмежуються ними, крохмалі, цукри, мікрористалічну целюлозу, розріджувачі, що гранулюють агенти, змашувальні речовини, зв'язувальні речовини і дезінтегруючі речовини.

Унаслідок простоти введення, таблетки і капсули являють собою найбільш переважні лікарські форми, у випадку яких використовують тверді наповнювачі. Якщо бажано, на таблетки можна наносити покриття стандартними способами нанесення водяного і неводного покриття. Такі лікарські форми можна одержувати будь-якими фармацевтичними способами. Загалом, фармацевтичні композиції і лікарські форми одержують, рівномірно й однорідно змішуючи активні інгредієнти з рідкими носіями, дрібноподрібненими твердими носіями або і з тими й іншими, а потім, якщо необхідно, додаючи продукту бажаної форми.

Наприклад, таблетку можна виготовляти пресуванням або формуванням. Пресовані таблетки можна одержувати компресією в придатному пристрої активних інгредієнтів у сипкій формі, такий як порошок або гранули, необов'язково змішаних з ексципієнтом. Формовані таблетки можна виготовляти за допомогою формування в придатному пристрої суміші порошкової сполуки, змоченої інертним рідким розріджувачем.

Приклади наповнювачів, які можна використовувати в пероральних лікарських формах за цим винаходом, включають, але не обмежуються ними, зв'язувальні речовини, наповнювачі, дезінтегруючі речовини і змашувальні речовини. Зв'язувальні речовини, придатні для застосування у фармацевтичних композиціях і лікарських формах, включають, але не обмежуються ними, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль або інші крохмалі, желатин, природні і синтетичні камеді, такі як гуміарабік, альгінат натрію, альгінова кислота, інші альгірати, порошокана трагакантова камедь, гуарова камедь, целюлозу і її похідні (наприклад, етилцелюлозу, ацетат целюлози, карбоксиметилцелюлози кальцію, карбоксиметилцелюлози натрію), полівінілпіролідон, метилцелюлозу, прежелатинізований крохмаль, гідроксипропілметилцелюлозу, (наприклад, №2208, 2906, 2910), мікрористалічну целюлозу і їх суміші.

Придатні форми мікрористалічної целюлози включають, але не обмежуються ними, речовини, які продаються як AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (що поставляється FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA) і їх суміші. Конкретна зв'язувальна речовина являє собою суміш мікрористалічної целюлози і карбоксиметилцелюлози натрію, які продаються як AVICEL RC-581. Прийнятні безводні наповнювачі або наповнювачі з низьким вмістом води включають AVICEL-PH-103™ і крохмаль 1500 LM.

Приклади наповнювачів, придатних для застосування у фармацевтичних композиціях і

лікарських формах, описаних у даному описі, включають, але не обмежуються ними, тальк, карбонат кальцію (наприклад, гранули або порошок), мікрокристалічну целюлозу, порошоквану целюлозу, декстрати, каолін, маніт, кремнієву кислоту, сорбітол, крохмаль, прежелатинізований крохмаль і їх суміші. Зв'язувальна речовина або наповнювач у фармацевтичних композиціях за цим винаходом, як правило, представлені в кількості від приблизно 50 до приблизно 99 вагових відсотків фармацевтичної композиції або лікарської форми.

Дезінтегруючі речовини можна використовувати в композиціях за цим винаходом для одержання таблеток, що дезінтегрують під впливом водяного оточення. Таблетки, у яких міститься занадто багато дезінтегруючої речовини, можуть дезінтегруватися при збереженні, у той час як таблетки, що містять його занадто мало, можуть не дезінтегруватися з необхідною швидкістю або в необхідних умовах. Таким чином, для одержання твердих пероральних лікарських форм за цим винаходом варто застосовувати достатню кількість дезінтегруючої речовини, що не є ні надмірною, ні недостатньою для того, щоб негативним чином змінити вивільнення активних інгредієнтів. Кількість застосовуваної дезінтегруючої речовини варіює в залежності від типу препарату і вона може бути легко визначеною фахівцем у даній галузі. Типові фармацевтичні композиції містять від приблизно 0,5 до приблизно 15 вагових відсотків дезінтегруючої речовини, переважно від приблизно 1 до приблизно 5 вагових відсотків дезінтегруючої речовини.

Дезінтегруючі речовини, які можна використовувати у фармацевтичних композиціях і лікарських формах за цим винаходом включають, але не обмежуються ними, агар-агар, альгінову кислоту, карбонат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, кроскармелозу натрію, кросповідон, полакрилін калію, натрію крохмалю гліколят, картопляний або маніюковий крохмаль, інші крохмалі, прежелатинізований крохмаль, інші крохмалі, глини, інші альгіни, інші види целюлози, камеді і їх суміші.

Зв'язувальні речовини, які можна використовувати у фармацевтичних композиціях і лікарських формах за цим винаходом включають, але не обмежуються ними, стеарат кальцію, стеарат магнію, мінеральну олію, легку мінеральну олію, гліцерин, сорбіт, маніт, поліетиленгліколь, інші гліколі, стеаринову кислоту, лаурилсульфат натрію, тальк, гідрогенізовану рослинну олію (наприклад, арахісове масло, бавовняну олію, соняшникову олію, кунжутну олію, маслинову олію, кукурудзяну олію і соєву олію), стеарат цинку, етилолеат, етилауріат, агар і їхні суміші. Додаткові змашувальні речовини, включають, наприклад, силікоідний силікагель (AEROSIL 200, що виготовляється W. R. Grace Co. of Baltimore, MD), коагульований аерозоль із синтетичного діоксиду кремнію (що поставляється Degussa Co. of Plano, TX), CAB-O-SIL (продукт із пірогенетичного діоксиду кремнію, що продається Cabot Co. of Boston, MA) і їх суміші. Змашувальні речовини, якщо їх

узагалі використовують, як правило, застосовують у кількості менш приблизно 1 вагового відсотка фармацевтичних композицій або лікарських форм, до складу яких вони включені.

Переважаюча тверда пероральна лікарська форма за цим винаходом містить імуномодуючу сполуку за цим винаходом, безводну лактозу, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, стеаринову кислоту, безводний колоїдний діоксид кремнію і желатин.

5. 4. 2 Уповільнене вивільнення лікарських форм

Активні інгредієнти за цим винаходом можна вводити за допомогою засобів з контрольованим вивільненням або за допомогою пристосувань для доставки, добре відомих середньому фахівцю в даній галузі. Їх приклади включають, але не обмежуються ними, засоби і пристосування описані в патентах США №: 3845770; 3916899; 3536809; 3598123; і 4008719, 5674533, 5059595, 5591767, 5120548, 5073543, 5639476, 5354556 і 5733566, усі з яких включені в даний опис як посилення. Такі лікарські форми можна використовувати для забезпечення уповільненого або контрольованого вивільнення одного або декількох активних інгредієнтів, використовуючи, наприклад, гідропропілметилцелюлозу, інші полімерні матрикси, гелі, проникні мембрани, осмотичні системи, багаточарові покриття, мікрочастинки, ліпосоми, мікросфери або їх сполучення в різних співвідношеннях для забезпечення бажаного профілю вивільнення. Придатні препарати з контрольованим вивільненням, відомі середнім фахівцям у даній галузі, включаючи препарати, описані в даному описі, можна легко вибрати для застосування з активними інгредієнтами за цим винаходом. Таким чином, цей винахід належить до одиничних лікарських форм, придатних для перорального введення, таких як, але не обмежуючись ними, таблетки, капсули, желатинові капсули і таблетки у формі капсул, придатні для контрольованого вивільнення.

Усі фармацевтичні продукти з контрольованим вивільненням мають загальне призначення, пов'язане з поліпшенням лікарської терапії в порівнянні з терапією, що досягається при застосуванні неконтрольованих аналогів. В ідеальному випадку, застосування оптимально розробленого препарату з контрольованим вивільненням характеризується мінімальною кількістю лікарської речовини, використовуваної для лікування або контролю стану протягом мінімального періоду часу. Переваги препаратів з контрольованим вивільненням включають тривалу активність лікарського засобу, зниження частоти дозування і підвищення дотримання режиму і схеми лікування пацієнтом. Крім того, препарати з контрольованим вивільненням можна використовувати для впливу на час початку дії або інші характеристики, такі як рівень лікарського засобу в крові, і, таким чином, можна впливати на виникнення побічних (наприклад, несприятливих) ефектів.

Більшість препаратів з контрольованим вивільненням розроблені для первісного вивільнення кількості лікарського засобу (активного інгредієн-

ту), який швидко викликає необхідний терапевтичний ефект, і поступового і безупинного вивільнення інших кількостей лікарського засобу для підтримки цього рівня терапевтичного або профілактичного ефекту протягом тривалого періоду часу. З метою підтримки цього постійного рівня лікарського засобу в організмі, лікарський засіб повинний вивільнюватися з лікарської форми зі швидкістю, що буде заміняти кількість лікарського засобу, який метаболізується і екскретується з організму. Контрольоване вивільнення активного інгредієнту може стимулюватися різними умовами, включаючи, але не обмежуючись ними, pH, температуру, ферменти, або воду або інші фізіологічні умови сполуки.

5. 4. 3 Парентеральні лікарські форми

Парентеральні лікарські форми можна вводити пацієнтам різними способами, включаючи, але не обмежуючись ними, підшкірне, внутрішньовенне (включаючи болюсну ін'єкцію), внутрішньом'язове і внутрішньоартеріальне введення. Унаслідок того, що їх введення, як правило, обходить природний захист пацієнтів проти забруднювачів, парентеральні лікарські форми переважно стерильні або їх можна стерилізувати перед введенням пацієнту. Приклади парентеральних лікарських форм включають, але не обмежуються ними, готові розчини для введення, сухі продукти, готові до розведення або суспендування у фармацевтично прийнятному носії для ін'єкції, готові суспензії для ін'єкції, і емульсії.

Прийнятні носії, які можна використовувати для одержання парентеральних лікарських форм за цим винаходом, добре відомі фахівцям у даній галузі. Їх приклади включають, але не обмежуються ними: воду для ін'єкцій USP; водяні носії, такі як, але не обмежуючись ними, ін'єкцію хлориду натрію, ін'єкцію розчину Рингера, ін'єкцію декстрози, ін'єкцію декстрози і хлориду натрію та ін'єкцію розчину лактату Рингера; розчинні у воді носії, такі як, але не обмежуючись ними, етиловий спирт, поліетиленгліколь і поліпропіленгліколь; і неводні носії, такі як, але не обмежуючись ними, кукурудзяну олію, бавовняну олію, арахісове масло, кунжутну олію, етилолеат, ізопропілмірилат і бензилбензоат.

Сполуки, що підвищують розчинність одного або декількох активних інгредієнтів, описаних у даному описі, також можуть бути включені в парентеральні лікарські форми за цим винаходом. Наприклад, для підвищення розчинності імуномодулюючої сполуки за цим винаходом і її похідних можна використовувати циклодекстрин і його похідні. Див., наприклад, патент США №5134127, що включений у даний опис як посилання.

5. 4. 4 Лікарські форми для місцевого застосування і нанесення на слизову оболонку

Лікарські форми для місцевого застосування і нанесення на слизову оболонку за цим винаходом включають, але не обмежуються ними, розпорошувальні розчини, аерозолі, розчини, емульсії, суспензії або інші форми, відомі фахівцям у даній галузі. Див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th і 18th eds, Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); і Introduction

to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Лікарські форми, придатні для нанесення на слизові тканини порожнини рота можна виготовляти у вигляді рідин для полоскання рота або у вигляді гелів для порожнини рота.

Прийнятні наповнювачі (наприклад, носії і розріджувачі) і інші речовини, які можна використовувати для одержання лікарських форм для місцевого застосування і нанесення на слизову оболонку, охоплювані цим винаходом, добре відомі фахівцям в галузі фармацевтики і залежать від конкретної тканини, на яку дана фармацевтична композиція або лікарська форма буде нанесена. З урахуванням цього факту, типові наповнювачі включають, але не обмежуються ними, воду, ацетон, етанол, етиленгліколь, пропіленгліколь, бутан-1,3-діол, ізопропілмірилат, ізопропілпальмітат, мінеральна олія і їх суміші для одержання розчинів, емульсій або гелів, що є не токсичними і фармацевтично прийнятними. Також, якщо бажано, у фармацевтичній композиції і лікарські форми можна додавати зволожуючі або змочувальні речовини. Приклади таких додаткових інгредієнтів добре відомі в даній галузі. Див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990).

Для підвищення доставки одного або декількох активних інгредієнтів також можна коректувати pH фармацевтичної композиції або лікарської форми. Аналогічно, для підвищення доставки можна коректувати полярність розчинника в носії, його іонну силу, або тонічність. Також для підвищення доставки у фармацевтичній композиції або лікарські форми модно додавати сполуки, такі як стеарати, для переважної зміни гідрофільності або ліпофільності одного або декількох активних інгредієнтів. При цьому стеарати можуть служити як ліпідний носій в препараті, як емульгатор або поверхнево-активна речовина, і як речовина для підвищення доставки або для посилення проникнення. Для додаткової корекції якостей кінцевої композиції можна використовувати різні солі, гідрати або сольвати активних інгредієнтів.

6. Приклади

Деякі варіанти здійснення цього винаходу ілюструються наступним необмежуваним прикладом.

6. 1 Токікологічні дослідження

Ефекти 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (Revlimid®) на серцево-судинну і дихальну функцію досліджують у собак з анестезією. Використовують дві групи собак породи бігль (2/стать/група). В одній групі вводять тільки три дози носія, а в іншій вводять три зростаючих дози 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (2, 10, і 20мг/кг). В усіх випадках дози 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону або носія послідовно вводять інфузією через яремну вену, з інтервалами щонайменше 30 хвилин.

Серцево-судинні і дихальні зміни, індуковані 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діоном, є мінімальними для всіх

доз у порівнянні з контрольною групою носія. Єдиною статистично значимою відмінністю між групами носія і введенням є невелике підвищення артеріального кров'яного тиску (від 94 мм рт.ст. 101 мм рт.ст.) після введення низької дози 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону. Цей ефект триває приблизно 15 хвилин і не виявляється при більш високих дозах. Відхилення стегового кровотоку, дихальних параметрів і інтервалу Qtc є загальними для контрольної групи і групи введення, і їх не розглядають, як пов'язані з уведенням.

6. 2 Клінічні дослідження в пацієнтів

6.2.1 Лікування хронічного лімфоцитарного лейкозу

3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діон (Revlimid®) перорально вводили пацієнтам з рефрактерним або рецидивним хронічним лімфоцитарним лейкозом (CLL) у кількості 25 мг на добу протягом 21 доби, з наступним періодом спокою протягом семи діб, у ході курсу з 28 діб. У дослідження були включені двадцять сім пацієнтів із середнім віком 64 роки (діапазон: 47-75). У сімнадцяти пацієнтів була III або IV стадія захворювання. Абсолютна кількість лімфоцитів визначали на 0, 7 і 30 добі. Відповідь оцінювали на 30 добу і раз на місяць після цього з використанням критеріїв NCI-WG 1996. У пацієнтів зі стабільним захворюванням або кращою відповіддю продовжували терапію протягом максимум 12 місяців, у той час як пацієнтам із прогресуючим захворюванням на додаток до Revlimid® вводили ритуксимаб (375 мг/м²). Пацієнтів вважали піддатливими оцінці відносно відповіді, якщо вони пройшли щонайменше два місяці лікування.

У всіх пацієнтів можна було проводити оцінку токсичності і у 13 з 18 пацієнтів можна було проводити оцінку відповіді. У дев'яти пацієнтів проводили оцінку відповіді було рано. П'ять пацієнтів досягли повної відповіді і чотири пацієнти досягли часткової відповіді. Три пацієнти досягли стабільного захворювання (продовжували лікування). Загальний показник відповіді у 13 пацієнтів, в яких можна було проводити оцінку, складав 69%, у той час як об'єктивний показник відповіді, обумовлений як (повна відповідь, часткова відповідь і стабільне захворювання), складав 92,3%. Тільки в одного пацієнта було прогресуюче захворювання після трьох місяців лікування.

Профіль токсичності був передбачуваним і керованим. Реакція за типом «цвітіння» (наприклад, слабке набрякання лімфатичних вузлів, переповнення синусів і/або сип) являла собою звичайні відмічувані побічні ефекти. Інші побічні ефекти являли собою синдром лізису пухлини, гематологічну токсичність 3/4 класу, і фебрильну нейтропенію.

Результат дослідження показує, що Revlimid® є ефективним для лікування лейкозу, зокрема, хронічного лімфоцитарного лейкозу.

6. 2. 2 Лікування рецидивної множинної мієломи

4-(аміно)-2-(2,6-діоксо-(3-піперидил))ізоіндолін-1,3-діон (Actimid™) вводили пацієнтам з рецидивуючою/рефрактерною мно-

жинною мієломою. Дослідження проводили відповідно до належної клінічної практики. Вік пацієнтів складав щонайменше 18 років, у них була виявлена множинна мієлома (з парапротеїном у сироватці і/або сечі), і їх вважали рефрактерними до лікування після щонайменше двох курсів лікування, або у них виник рецидив після двох курсів лікування.

Пацієнтів із прогресуючим захворюванням відповідно до критеріїв Південно-західної онкологічної групи (SWOG) у ході їхньої попередньої схеми вважали рефрактерними до лікування. Рецидив після ремісії визначають як 25% підвищення М-компоненту від вихідного рівня; вторинна поява парапротеїну М, який раніше зник; або деяке підвищення розміру і кількості літичних вогнищ у кістці на рентгенівських знімках. Пацієнтам раніше могла бути проведена терапія талідомідом, за умови що вони були здатні перенести лікування. Для всіх пацієнтів потрібний функціональний статус Zubrod від 0 до 2.

4-(аміно)-2-(2,6-діоксо-(3-піперидил))ізоіндолін-1,3-діон вводять пацієнтам у дозах 1, 2, 5 або 10 мг/доб. протягом аж до чотирьох тижнів; для кожного рівня дози, спочатку в дослідження були включені по 3 пацієнти. Дозування проводять приблизно в той самий час щоранку; усі дози вводять у голодному стані (без вживання їжі щонайменше за другу годину до дозування і протягом двох годин після дозування).

Дози 4-(аміно)-2-(2,6-діоксо-(3-піперидил))ізоіндолін-1,3-діону вводять зі зростанням, так що пацієнтам у першій групі вводять найбільш низьку дозу 4-(аміно)-2-(2,6-діоксо-(3-піперидил))ізоіндолін-1,3-діону (1 мг/доб.) і підвищення до наступної більш високої дози проводять тільки після визначення безпеки і переносимості поточної дози. Якщо один із трьох пацієнтів при будь-якому рівні дози відчуває обмежуючу дозу токсичність (DLT), у дослідження включають трьох додаткових пацієнтів з цією дозою. Якщо жоден із трьох додаткових пацієнтів не відчувають DLT, проводять підвищення до наступного рівня дози; підвищення дози продовжують аналогічним чином до встановлення MTD або досягнення максимальної добової дози (10 мг/мг). Однак якщо один із трьох додаткових пацієнтів, включених у дослідження, відчуває DLT, то MTD досягнута. Якщо два або більше із трьох додаткових пацієнтів відчувають DLT, вважають, що MTD є перевищеною, і в дослідження включають трьох додаткових пацієнтів з попереднім рівнем дози для підтвердження MTD. Після встановлення MTD, у дослідження включають чотирьох додаткових пацієнтів з цим рівнем дози, так що за допомогою MTD лікують всього 10 пацієнтів.

Забір крові для аналізу фармакокінетичних параметрів проводять на 1 і 28 добу у відповідності з наступною схемою забору зразків: перед уведенням дози, через 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 18 і 24 години після введення дози. Додатковий зразок крові забирають при щотижневому відвідуванні для визначення рівнів 4-(аміно)-2-(2,6-діоксо-(3-піперидил))ізоіндолін-1,3-діону. Також проводять загальні збори сечі з

об'єднанням сечі у відповідності з наступними тимчасовими інтервалами після введення дози: від 0 до 4, від 4 до 8, від 8 до 12, і від 12 до 24 годин. Оцінку безпеки проводять за допомогою моніторингу несприятливих ефектів, життєвих ознак, ECG, клінічних лабораторних показників (біохімії крові, гематології, фенотипування лімфоцитів і аналізу сечі), і об'єктивного дослідження у визначені моментів часу в ході дослідження. Результати попередніх аналізів фармакокінетики, отримані після одноразового і багаторазового введення дози 4-(аміно)-2-(2,6-діоксо-(3-піперидил))ізоіндолін-1,3-діону пацієнтам із множинною мієломою, представлені нижче в таблицях 1 і 2. Ці дані показують, що 4-(аміно)-2-(2,6-діоксо-(3-піперидил))ізоіндолін-1,3-діон стійко всмоктувався в пацієнтів з рецидивною множинною мієломою при всіх рівнях дози. Максимальні концентрації в плазмі були при середньому T_{\max} між 2,5 і 2,8 годин після введення дози на 1 добі і

між 3 і 4 годин після введення на 4 тижні. При всіх дозах, після досягнення C_{\max} концентрації в плазмі відхиляються монофазним чином. Початок фази виведення відбувався між 3 і 10 годинами після введення дози на 1 добі і 4 тижні, відповідно. Також ці дані показали, що після 4 тижнів дозування, 4-(аміно)-2-(2,6-діоксо-(3-піперидил))ізоіндолін-1,3-діон накопичувався в невеликій кількості (середні показники накопичування від -1,02 до 1,52 і від -0,94 до 1,62 для C_{\max} і $AUC_{(0-\tau)}$, відповідно). При підвищенні дози відбувалося практично пропорційне дозі підвищення показників $AUC_{(0-\tau)}$ і C_{\max} . П'ятикратна доза 4-(аміно)-2-(2,6-діоксо-(3-піперидил))ізоіндолін-1,3-діону приводила до 3,2- і 2,2-разового підвищення C_{\max} на 1 добі і 4 тижні, відповідно. Аналогічно, 5-кратне підвищення дози привело до 3,6- і 2,3-разового підвищення $AUC_{(0-\tau)}$, на 1 добі і 4 тижні, відповідно.

Таблиця 1

Фармакокінетичні параметри Actimid™ у пацієнтів з множинною мієломою

Параметр		1мг (N=6)	2мг (N=2)	5мг (N=3)
1 День				
C_{\max}	нг/мл	15,3 (4,04)	24,4×(12,1)	48,56 (14,03)
t_{\max}	год.	3,3 (2,6)	2,7×(0,3)	2,3 (0,3)
$AUC_{(0-\infty)}$	нг. год./мл	152,90 (36,62)	279,18 (51,10)	593,10 (335,23)
$AUC_{(0-\tau)}$		134,21 (27,14)	249,57 (29,26)	520,94 (267,32)
$t_{1/2}$	год.	7,3 (3,4)	6,3 (1,4)	6,5 (2,2)
CL/F	мл/хв.	114,75 (29,20)	121,43 (22,22)	182,31 (117,06)
Vz/f	л	69,55 (44,97)	65,31 (2,80)	87,24 (22,61)

$t=24$ години
N/A=не доступно

Таблиця 2

Фармакокінетичні параметри Actimid™ після багаторазових пероральних доз (1, 2, і 5мг/доб.) у пацієнтів з рецидивною множинною мієломою

Параметр		1мг (N=5)	2мг (N=2)	5мг (N=3)
4 Тиждень				
C_{\max}	нг/мл	23,20 (7,48)	30,05×(15,64)	58,07 (38,03)
t_{\max}	год.	3,6 (1,5)	2,8×(0,3)	5,0 (2,6)
$AUC_{(0-\infty)}$	нг. год./мл	N/A	N/A	N/A
$AUC_{(0-\tau)}$		239,31 (122,59)	269,36 (186,34)	597,24 (354,23)
$t_{1/2}$	год.	6,2×(0,6)	7,7 (2,8)	7,8 (4,0)
CL/F	мл/хв.	87,85 (48,48)	162,68 (112,54)	207,50 (175,41)
Vz/f	л	41,35×(8,84)	95,04 (35,39)	103,95 (27,25)

$\tau=4$ години
N/A=не доступно
*N=3 пацієнти

6.2.3 Лікування рецидивної множинної мієломи

Проводили два клінічних іспити 1 фази 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону (Revlimid®) для ідентифікації максима-

льно переношуваної дози (MTD) у пацієнтів з рефрактерною або рецидивною множинною мієломою. Ці дослідження також охарактеризували профіль безпеки 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону, коли

перорально вводили зростаючі дози 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону протягом аж до 4 тижнів. Лікування пацієнтів починали 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діоном у кількості 5мг/доб. з наступним підвищенням до 10, 25 і 50мг/доб. Пацієнтів включали в дослідження протягом 28 днів при призначеній їм дозі, з можливістю продовження лікування пацієнтів, у яких не виявлялося прогресування захворювання або в яких не було обмежуючої дози токсичності (DLT). Пацієнтів оцінювали за побічними ефектами при кожнім відвідуванні і важкості цих проявів привласнювали категорію відповідно до загальних критеріїв токсичності Національного інституту раку (NCI). Лікування пацієнтів припиняли, якщо вони випробували DLT (клас 3 або вищий не гематологічної, або клас 4 гематологічної токсичності).

У це дослідження було включено 27 пацієнтів. Усі пацієнти володіли рецидивною множинною мієломою і 18 (72%) були рефрактерними до «терапії порятунку». Серед цих пацієнтів, 15 перенесли трансплантацію аутологічних стовбурових клітин і 16 пацієнтів одержали попереднє лікування талідомідом. Середня кількість попередніх схем складала 3 (діапазон від 2 до 6). Зразки крові і сечі забирали для аналізу фармакокінетичних параметрів на 1 і 28 добі. Забір зразків крові проводили у відповідності з наступною схемою забору зразків: перед введенням дози, через 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 18 і 24 годин після введення дози. Крім того, зразки крові забирали при кожнім щотижневому відвідуванні клініки для визначення 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону. Загальну сечу збирали і поєднували у відповідності з наступними тимчасовими інтервалами після введення дози: від 0 до 4, від 4 до 8, від 8 до 12 і від 12 до 24 годин. Відповідь на лікування оцінювали за допомогою кількісного визначення М-протеїну (за допомогою імуноелектрофорезу) у зібраних зразках сироватки і сечі протягом 24 годин, проводячи при скринінгу обчислення кліренсу креатиніну і білку протягом 24 годин, на вихідному рівні, через 2 і 4 тижні, і кожен місяць після цього (або при достроковому завершенні). Аспірацію кісткового мозку і/або біопсію тканини також проводили на 3, 6 і 12 місяці, якщо концентрація парапротеїну в сироватці пацієнта або екскреція білку сечі протягом 24 годин відхилялася до наступного більш низького рівня, виходячи з критеріїв найкращої відповіді. Узагальнені попередні результати для лікування протягом 28-днів представлені нижче.

Попередні фармакокінетичні аналізи, виходячи з цих досліджень, указують на те, що показники AUC і C_{max} зростають пропорційно дозі після одноразових і багаторазових доз у пацієнтів із множинною мієломою (як спостерігалось у здорових добровольців). Крім того, не було ознак накопичення при багаторазовому дозуванні, оскі-

льки AUC(0_{-00}) для одноразової дози була порівнянна з AUC $_{0-7}$ для багаторазової дози після однієї і тієї ж дози 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону. Аналогічно дослідженням на здорових добровольцях, спостерігали подвійні піки. Вплив введення у пацієнтів із множинною мієломою виявився більш високим, виходячи з показників C_{max} і AUC у порівнянні зі здоровими добровольцями-чоловіками, у той час як виведення у пацієнтів із множинною мієломою було нижчим, ніж у здорових добровольців, що погоджується з їх більш слабкою функцією нирок (унаслідок як їхнього віку, так і захворювання). По завершенню, період напівжиття 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону у пацієнтів був коротший, ніж у здорових добровольців (у середньому, 8 годин, варіюючи аж до 12 годин). У цьому дослідженні, у першій групі з 3 пацієнтів проводили лікування протягом 28 днів в кількості 5мг/доб. без будь-якої обмежуючої дози токсичності (DLT). В іншій групі з 3 пацієнтів згодом починали лікування в кількості 10мг/доб. Пацієнти в іншій групі лікування 10мг/доб. 3-(4-аміно-1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)піперидин-2,6-діону перенесли лікування добре.

6. 2. 4 Лікування рецидивної або рефрактерної множинної мієломи

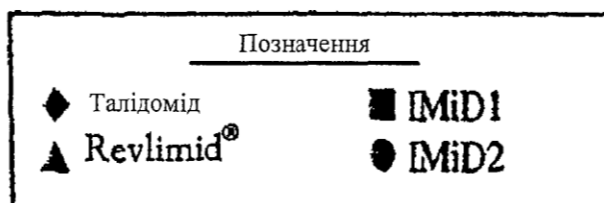
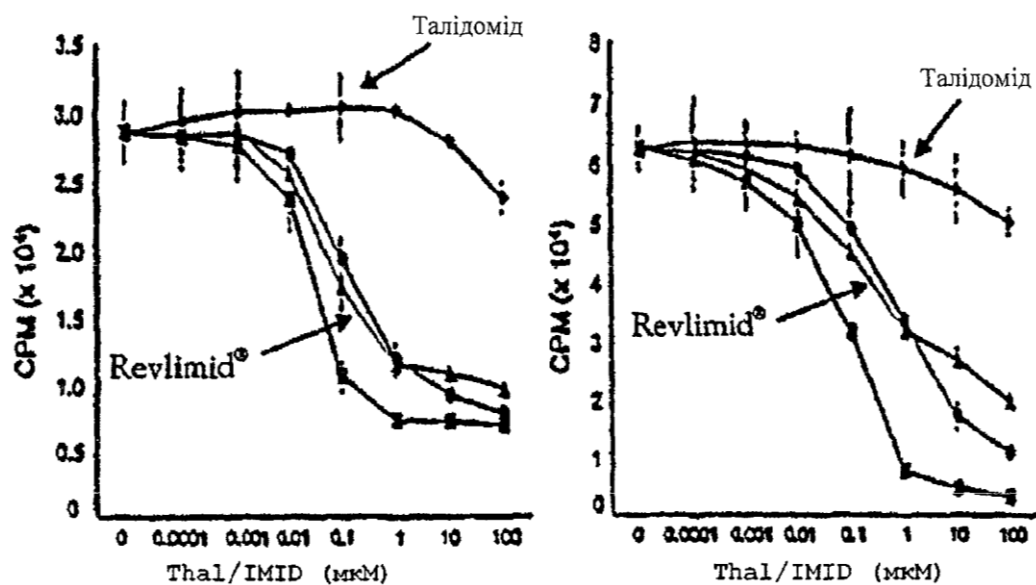
Пацієнтів з рецидивною або рефрактерною множинною мієломою на III стадії за Dupen-Salmon, у яких або виявилися безуспішними щонайменше три попередніх схеми лікування, або володіли поганим загальним станом, нейтропенією або тромбоцитопенією, лікували за допомогою аж до трьох курсів сполучення мелфалану (50мг внутрішньовенно), імуномодулюючої сполуки за цим винаходом (приблизно від 1 до 150мг перорально кожної доби) і дексаметазону (40мг/доб. перорально на добу від 1 до 4) кожні від чотирьох до шести тижнів. Підтримуюче лікування, що складається з введення імуномодулюючої сполуки раз на добу і дексаметазону раз на місяць, продовжували до прогресування захворювання. Терапія із застосуванням імуномодулюючої сполуки за цим винаходом в сполученні з мелфаланом і дексаметазоном є високо активною і, в основному, стерпною у пацієнтів із множинною мієломою з інтенсивною попередньою терапією, прогноз для яких в іншому випадку є несприятливим.

Варіанти здійснення цього винаходу, описані вище, призначені тільки для ілюстрації, і фахівці в даній галузі розуміють, або будуть здатні довідатися з використанням не більш ніж загальноприйнятого експериментування, множинну еквівалентів конкретних сполук, матеріалів і процесів. Усі такі еквіваленти розглядають як такі, що належать до обсягу цього винаходу і вони охоплюються прикладеною формулою винаходу.

Ефекти Revlimid® і талідоміду на проліферацію клітин MM

Клітини MM. IS

Клітини Hs Sultan



Фіг. 1