

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201690528** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2016.08.31

(51) Int. Cl. *A61K 38/43* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2014.09.04

(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ НЕПРЕРЫВНОЙ
ИНФУЗИЕЙ КОФЕРМЕНТА Q10**

(31) **61/873,510; 61/901,351; 61/912,770**

(32) **2013.09.04; 2013.11.07; 2013.12.06**

(33) **US**

(86) **PCT/US2014/054155**

(87) **WO 2015/035094 2015.03.12**

(71) Заявитель:
БЕРГ ЛЛК (US)

(72) Изобретатель:
**Нараин Нивен Раджин,
Сарангараджан Рангапрасад, Грей
Томас Митчелл, Маккук Джон
Патрик, Джименез Джоакин Дж. (US)**

(74) Представитель:
**Лыу Т.Н., Угрюмов В.М., Дементьев
В.Н., Глухарёва А.О., Карпенко
О.Ю., Клюкин В.А., Строкова О.В.,
Христофоров А.А. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к режимам и способам лечения злокачественной опухоли, включающим непрерывную инфузию кофермента Q10. Кофермент Q10 можно вводить в виде монотерапии или в комбинации с дополнительным средством, таким как противораковое средство, химиотерапевтическое средство или противоангиогенное средство. Кофермент Q10 можно вводить при двух или более различных скоростях.

201690528
A1

201690528
A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ НЕПРЕРЫВНОЙ ИНФУЗИЕЙ КОФЕРМЕНТА Q10

ОПИСАНИЕ

Ссылка на родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 61/873510, поданной 4 сентября 2013 года, предварительной заявкой на выдачу патента США № 61/901351, поданной 7 ноября 2013 года, а также предварительной заявкой на выдачу патента США № 61/912770, поданной 6 декабря 2013 года, при этом содержание каждой из этих заявок включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники

Настоящее изобретение в целом относится к способам лечения онкологических нарушений, включающим введение кофермента Q10 непрерывной инфузией.

Уровень техники

Злокачественная опухоль в настоящее время является одной из ведущих причин смертности в развитых странах. Диагноз злокачественной опухоли традиционно включает в себя серьезные осложнения здоровья. Злокачественная опухоль может вызывать физический недостаток, хроническую или острую боль, поражения, недостаточность органов или даже смерть. Обычно диагностируемые злокачественные опухоли включают в себя злокачественную опухоль поджелудочной железы, злокачественную опухоль молочной железы, злокачественную опухоль легкого, меланому, лимфому, карциному, саркому, неходжкинскую лимфому, лейкемию, злокачественную опухоль эндометрия, злокачественную опухоль толстой и прямой кишок, злокачественную опухоль предстательной железы и злокачественную опухоль мочевого пузыря. Традиционно, многие злокачественные опухоли (например, злокачественную опухоль молочной железы, лейкемию, злокачественную опухоль легкого или подобные) лечат хирургическим путем, химиотерапией, облучением или их комбинациями. Химиотерапевтические средства, используемые в лечении злокачественной опухоли, как известно, вызывают некоторые серьезные и неприятные побочные эффекты у больных. Например, некоторые химиотерапевтические средства

вызывают нейропатию, нефротоксичность (например, гиперлипидемию, протеинурию, гипопропротеинемию, их комбинации или подобное), стоматит, воспаление слизистой оболочки, тошноту, алопецию, анорексию, эзофагит, аменорею, сниженный иммунитет, анемию, потерю слышимости высоких тонов, кардиотоксичность, утомляемость, нейропатию, миелосупрессию или их комбинации. Зачастую, химиотерапия не является эффективной или теряет эффективность после периода эффективности, либо в ходе лечения, либо через короткое время после завершения режима лечения (т.е. режим лечения не приводит к излечению). Сохраняется потребность в улучшенных способах лечения онкологических заболеваний, в том числе злокачественной опухоли, а также в композициях, способных доставлять биоактивные средства с целью лечения заболеваний и других состояний.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к способам лечения злокачественной опухоли, например, солидной опухоли или несолитной опухоли (например, лейкемии) путем непрерывного, внутривенного введения кофермента Q10.

Настоящее изобретение относится к способам лечения злокачественной опухоли у субъекта, включающим введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 часов.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения злокачественной опухоли у субъекта, включающим введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии, при этом кофермент Q10 вводят при двух или более различных скоростях.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят последовательно при первой скорости и при второй скорости, при этом первая скорость выше второй скорости.

Согласно некоторым вариантам осуществления способы, кроме того, включают введение кофермента Q10 при третьей скорости после второй скорости.

Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость меньше первой скорости и выше второй скорости.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят при первой скорости в течение от приблизительно 0,5 часа до приблизительно 3 часов.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят при первой скорости в течение от приблизительно 0,5 часа до приблизительно 2 часов.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят при первой скорости в течение приблизительно 1 часа.

Согласно некоторым вариантам осуществления общее время инфузии при первой скорости плюс время инфузии при второй скорости составляет приблизительно 24 часа.

Согласно некоторым вариантам осуществления общее время инфузии при первой скорости плюс время инфузии при второй скорости составляет приблизительно 48 часов.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 часов.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 72 часов.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 96 часов.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии на протяжении не более 120 часов.

Согласно некоторым вариантам осуществления непрерывную внутривенную инфузию вводят один раз в неделю.

Согласно некоторым вариантам осуществления вводят одну или несколько доз непрерывной внутривенной инфузии.

Согласно некоторым вариантам осуществления непрерывную внутривенную инфузию вводят в течение двух или более последовательных недель, в течение трех или более последовательных недель, в течение четырех или более последовательных недель, в течение пяти или более последовательных недель, в течение шести или более последовательных недель, в течение семи или более последовательных недель или в течение восьми или более последовательных недель.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 120 часов, по меньшей мере на протяжении 144 часов, по меньшей мере на протяжении 168 часов, по меньшей мере на протяжении 192 часов, по меньшей мере на протяжении 216 часов, по меньшей мере на протяжении 240 часов, по меньшей мере на протяжении 288 часов, по меньшей мере на протяжении 312 часов, по меньшей мере на протяжении 336 часов, по меньшей мере на протяжении 360 часов, по меньшей мере на протяжении 384 часов, по меньшей мере на протяжении 408 часов, по меньшей мере на протяжении 432 часов, по

меньшей мере на протяжении 456 часов или по меньшей мере на протяжении 480 часов.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии на протяжении не более 480 часов. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии на протяжении не более 456 часов.

Согласно некоторым вариантам осуществления внутривенную инфузию вводят каждые две недели, каждые три недели или каждые четыре недели.

Согласно некоторым вариантам осуществления непрерывную внутривенную инфузию вводят один или несколько раз, два или более раз или три или более раз.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят с дополнительным средством.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение дополнительного средства начинают в тот же день, в который начинают введение кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение дополнительного средства начинают через одну или несколько недель после начала введения кофермента Q10, две или более недель после начала введения кофермента Q10, три или более недель после начала введения кофермента Q10, четыре или более недель после начала введения кофермента Q10, пять или более недель после начала введения кофермента Q10, шесть или более недель после начала введения кофермента Q10, семь или более недель после начала введения кофермента Q10 или восемь или более недель после начала введения кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным средством является противораковое средство.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным средством является химиотерапевтическое средство.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное средство выбрано из группы, состоящей из гемцитабина, 5-флуороурацила, лейковорина и доцетаксела. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное средство выбрано из группы, состоящей из флударабина и цитарабина. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное средство выбрано из группы, состоящей из циклофосфида, паклитаксела, доцетаксела, бусульфана, метотрексата, даунорубицина, доксорубицина, мелфалана, кладрибина, винкристина, винбластина, хлорамбуцила, тамоксифена, таксола, камптотецина, актиномицина-D, митомицина C,

комбретастатина, цисплатина, этопозид, верапамила, подофиллотоксина и 5-флуороурацила.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным средством является противоангиогенное средство.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное средство вводят при прогрессировании злокачественной опухоли в ходе лечения коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное средство вводят при стабильном заболевании или при регрессии злокачественной опухоли в ходе лечения коферментом Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления побочные эффекты дополнительного средства ограничиваются или снижаются у субъектов при введении кофермента Q10 непрерывной инфузией с дополнительным средством по сравнению с субъектами, которым не вводят кофермент Q10 непрерывной инфузией с дополнительным средством.

Согласно некоторым вариантам осуществления побочным явлением является миелосупрессия. Согласно некоторым вариантам осуществления побочным явлением является кардиотоксичность.

Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость составляет не более 4,2 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость составляет не более 5,5 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость составляет не более 7,4 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость составляет не более 8,3 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость составляет не более 9,2 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость составляет не более 11 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость составляет не более 14,5 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость составляет не более 18,4 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость составляет не более 19,6 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость составляет не более 22,9 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость составляет не более 26,0 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость составляет не более 28,7 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость составляет не более 35,8 мг/кг/час.

Настоящее изобретение относится к способам лечения злокачественной опухоли у субъекта, включающим

- (a) введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии, при этом кофермент Q10 вводят при двух или более различных скоростях;
- (b) мониторинг субъекта на предмет пониженной коагуляции и
- (c) прекращение лечения коферментом Q10 у субъекта с идентифицированной пониженной коагуляцией.

Настоящее изобретение относится к способам лечения злокачественной опухоли у субъекта, включающим

- (a) введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии, при этом кофермент Q10 вводят при двух или более различных скоростях;
- (b) мониторинг субъекта на предмет пониженной коагуляции;
- (c) введение средства для усиления коагуляции у субъекта с идентифицированной пониженной коагуляцией;
- (d) подтверждение у субъекта нормальной коагуляции и
- (e) продолжение лечения коферментом Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления средство для усиления коагуляции содержит витамин К.

Настоящее изобретение относится к способам лечения злокачественной опухоли у субъекта, включающим

- (a) введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии, при этом кофермент Q10 вводят при двух или более различных скоростях;
- (b) мониторинг субъекта на предмет пониженной коагуляции и
- (c) продолжение лечения коферментом Q10 у субъекта с идентифицированной нормальной коагуляцией.

Настоящее изобретение относится к способам лечения злокачественной опухоли у субъекта, включающим

- (a) введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 часов;
- (b) мониторинг субъекта на предмет пониженной коагуляции и

(с) прекращение лечения коферментом Q10 у субъекта с идентифицированной пониженной коагуляцией.

Настоящее изобретение относится к способам лечения злокачественной опухоли у субъекта, включающим

(а) введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 часов;

(b) мониторинг субъекта на предмет пониженной коагуляции;

(с) введение средства для усиления коагуляции у субъекта с идентифицированной пониженной коагуляцией;

(d) подтверждение у субъекта нормальной коагуляции и

(е) продолжение лечения коферментом Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления средство для усиления коагуляции содержит витамин К.

Настоящее изобретение относится к способам лечения злокачественной опухоли у субъекта, включающим

(а) введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 часов;

(b) мониторинг субъекта на предмет пониженной коагуляции и

(с) продолжение лечения коферментом Q10 у субъекта с идентифицированной нормальной коагуляцией.

Согласно некоторым вариантам осуществления пониженная коагуляция характеризуется INR более 2, а нормальная коагуляция характеризуется INR 2 или меньше.

Согласно некоторым вариантам осуществления пониженная коагуляция характеризуется INR более 3, а нормальная коагуляция характеризуется INR 3 или меньше.

Согласно некоторым вариантам осуществления пониженная коагуляция характеризуется порогом тромбоцитов менее 50000/мкл.

Согласно некоторым вариантам осуществления нормальная коагуляция характеризуется порогом тромбоцитов по меньшей мере 50000/мкл.

Настоящее изобретение относится к способам профилактики или ограничения тяжести побочного явления, ассоциированного с лечением злокачественной опухоли внутривенно вводимым коферментом Q10, включающим введение субъекту, страдающему злокачественной опухолью, композиции, содержащей кофермент Q10,

путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 часов, при этом тяжесть побочных явлений у субъекта снижается по сравнению с внутривенным введением той же дозы кофермента Q10 за период 6 часов или меньше.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 72 часов.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 96 часов.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят непрерывной инфузией на протяжении не более 120 часов.

Согласно некоторым вариантам осуществления дозу непрерывной внутривенной инфузии вводят дважды в неделю.

Согласно некоторым вариантам осуществления дозу непрерывной внутривенной инфузии вводят один раз в неделю.

Согласно некоторым вариантам осуществления дозу непрерывной внутривенной инфузии вводят один или несколько раз.

Согласно некоторым вариантам осуществления дозу непрерывной внутривенной инфузии вводят в течение двух или более последовательных недель, трех или более последовательных недель, четырех или более последовательных недель, пяти или более последовательных недель, шести или более последовательных недель, семи или более последовательных недель или восьми или более последовательных недель.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 120 часов, по меньшей мере 144 часов, по меньшей мере 168 часов, по меньшей мере 192 часов, по меньшей мере 216 часов, по меньшей мере 240 часов, по меньшей мере 264 часов, по меньшей мере 288 часов, по меньшей мере 312 часов, по меньшей мере 336 часов, по меньшей мере 360 часов, по меньшей мере 384 часов, по меньшей мере 408 часов, по меньшей мере 432 часов, по меньшей мере 456 часов или по меньшей мере 480 часов.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят непрерывной инфузией на протяжении не более 456 часов. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят непрерывной инфузией на протяжении не более 480 часов.

Согласно некоторым вариантам осуществления непрерывную внутривенную инфузию вводят один раз каждые две недели, один раз каждые три недели или один раз каждые четыре недели.

Согласно некоторым вариантам осуществления непрерывную внутривенную инфузию вводят один или несколько раз, два или более раз или три или более раз.

Согласно некоторым вариантам осуществления побочное явление включает коагулопатию.

Согласно некоторым вариантам осуществления коагулопатией является коагулопатия 1 степени.

Согласно некоторым вариантам осуществления коагулопатией является коагулопатия 2 степени.

Согласно некоторым вариантам осуществления коагулопатией является коагулопатия 3 степени.

Согласно некоторым вариантам осуществления коагулопатией является коагулопатия 4 степени.

Согласно некоторым вариантам осуществления побочным явлением является тяжелое побочное явление.

Согласно некоторым вариантам осуществления побочным явлением является эпизод кровотечения.

Согласно некоторым вариантам осуществления побочным явлением является INR по меньшей мере 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления побочным явлением является INR по меньшей мере 3.

Настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественной опухоли, включающему введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии на протяжении приблизительно 96 часов, при этом композицию вводят последовательно при первой скорости, второй скорости и третьей скорости, при этом

(a) первая скорость является самой высокой скоростью введения на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии;

(b) вторая скорость является самой низкой скоростью введения на протяжении часов 2-48 непрерывной внутривенной инфузии; и

(c) третья скорость является промежуточной скоростью между первой скоростью и второй скоростью и используется при введении на протяжении часов 49-96 непрерывной внутривенной инфузии.

Согласно предпочтительным вариантам осуществления количество кофермента Q10, вводимого на протяжении часов 1-48 непрерывной внутривенной инфузии,

эквивалентно количеству кофермента Q10, вводимого на протяжении часов 49-96 непрерывной внутривенной инфузии.

Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость выбрана из группы, состоящей из не более 4,2 мг/кг/час, не более 5,5 мг/кг/час, не более 7,4 мг/кг/час, не более 8,3 мг/кг/час, не более 9,2 мг/кг/час, не более 11,0 мг/кг/час, не более 14,5 мг/кг/час, не более 18,4 мг/кг/час, не более 19,6 мг/кг/час, не более 22,9 мг/кг/час, не более 26,0 мг/кг/час, не более 28,7 мг/кг/час и не более 35,8 мг/кг/час.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 50 мг/кг/96-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 4,2 мг/кг/час, вторая скорость составляет приблизительно 0,98 мг/кг/час, и третья скорость составляет приблизительно 1,05 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 66 мг/кг/96-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 5,5 мг/кг/час, вторая скорость составляет приблизительно 1,29 мг/кг/час, и третья скорость составляет приблизительно 1,38 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 88 мг/кг/96-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 7,4 мг/кг/час, вторая скорость составляет приблизительно 1,71 мг/кг/час, и третья скорость составляет приблизительно 1,83 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 110 мг/кг/96-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 9,2 мг/кг/час, вторая скорость составляет приблизительно 2,14 мг/кг/час, и третья скорость составляет приблизительно 2,29 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 137 мг/кг/96-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 11 мг/кг/час, вторая скорость составляет приблизительно 2,68 мг/кг/час, и третья скорость составляет приблизительно 2,85 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 171 мг/кг/96-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 14 мг/кг/час, вторая скорость составляет приблизительно 3,34 мг/кг/час, и третья скорость составляет приблизительно 3,56 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 215 мг/кг/96-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 18 мг/кг/час, вторая скорость составляет приблизительно 4,19 мг/кг/час, и третья скорость составляет приблизительно 4,48 мг/кг/час.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой от приблизительно 40 мг/кг/96-часовая инфузия до приблизительно 250 мг/кг/96-часовая инфузия, и первая скорость составляет от приблизительно 3,4 мг/кг/час до приблизительно 21 мг/кг/час, вторая скорость составляет от приблизительно 0,8 мг/кг/час до приблизительно 4,8 мг/кг/час, и третья скорость составляет от приблизительно 0,84 мг/кг/час до приблизительно 5,25.

Согласно некоторым вариантам осуществления приблизительно 3-5% всего кофермента Q10, вводимого за 96 часов непрерывной внутривенной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии.

Настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественной опухоли, включающему введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии на протяжении приблизительно 18 дней, при этом композицию вводят последовательно при первой скорости, второй скорости и третьей скорости, при этом

(a) первая скорость является самой высокой скоростью введения на протяжении часа 1 дня 1 непрерывной инфузии;

(b) вторая скорость является самой низкой скоростью введения на протяжении часов 2-24 дня 1 непрерывной инфузии; и

(c) третья скорость является промежуточной скоростью введения между первой скоростью и второй скоростью введения на протяжении дней 2-17 непрерывной инфузии.

Согласно предпочтительным вариантам осуществления количество кофермента Q10, вводимого на протяжении каждого 24-часового периода непрерывной внутривенной инфузии, одинаково.

Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость является скоростью, выбранной из группы, состоящей из не более 4,2 мг/кг/час, не более 5,5 мг/кг/час, не более 7,4 мг/кг/час, не более 8,3 мг/кг/час, не более 9,2 мг/кг/час, не более 11,0 мг/кг/час, не более 14,5 мг/кг/час, не более 18,4 мг/кг/час, не более 19,6 мг/кг/час, не более 22,9 мг/кг/час, не более 26,0 мг/кг/час, не более 28,7 мг/кг/час и не более 35,8 мг/кг/час.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 33 мг/кг/24 часа инфузии, и первая скорость составляет приблизительно 8,3 мг/кг/час, вторая скорость составляет приблизительно 1,07 мг/кг/час, и третья скорость составляет приблизительно 1,38 мг/кг/час. Согласно

некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 44 мг/кг/24 часа инфузии, и первая скорость составляет приблизительно 11 мг/кг/час, вторая скорость составляет приблизительно 1,43 мг/кг/час, и третья скорость составляет приблизительно 1,83 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 58,7 мг/кг/24 часа инфузии, и первая скорость составляет приблизительно 14,7 мг/кг/час, вторая скорость составляет приблизительно 1,91 мг/кг/час, и третья скорость составляет приблизительно 2,44 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 73,4 мг/кг/24 часа инфузии, и первая скорость составляет приблизительно 18,4 мг/кг/час, вторая скорость составляет приблизительно 2,39 мг/кг/час, и третья скорость составляет приблизительно 3,06 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 91,7 мг/кг/24 часа инфузии, и первая скорость составляет приблизительно 22,9 мг/кг/час, вторая скорость составляет приблизительно 2,99 мг/кг/час, и третья скорость составляет приблизительно 3,82 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 114,6 мг/кг/24 часа инфузии, и первая скорость составляет приблизительно 28,7 мг/кг/час, вторая скорость составляет приблизительно 3,73 мг/кг/час, и третья скорость составляет приблизительно 4,78 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 143,3 мг/кг/24 часа инфузии, и первая скорость составляет приблизительно 35,8 мг/кг/час, вторая скорость составляет приблизительно 4,67 мг/кг/час, и третья скорость составляет приблизительно 5,97 мг/кг/час.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой от приблизительно 30 мг/кг/24 часа инфузии до приблизительно 170 мг/кг/24 часа инфузии, и первая скорость составляет от приблизительно 7,5 мг/кг/час до приблизительно 42,5 мг/кг/час, вторая скорость составляет от приблизительно 0,98 мг/кг/час до приблизительно 5,54 мг/кг/час, и третья скорость составляет от приблизительно 1,25 мг/кг/час до приблизительно 7,08.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой от приблизительно 20-30% всего кофермента Q10, вводимого на протяжении часов 1-48 непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной инфузии.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят с дополнительным средством.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение дополнительного средства осуществляют до введения кофермента Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления введение дополнительного средства осуществляют не до введения кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение дополнительного средства начинают в тот же день, в который начинают введение кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение дополнительного средства начинают через одну или несколько недель после начала введения кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение дополнительного средства начинают через две или более недель после начала введения кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение дополнительного средства начинают через три или более недель после начала введения кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение дополнительного средства начинают через четыре или более недель после начала введения кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение дополнительного средства начинают через пять или более недель после начала введения кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение дополнительного средства начинают через шесть или более недель после начала введения кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение дополнительного средства начинают через семь или более недель после начала введения кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение дополнительного средства начинают через восемь или более недель после начала введения кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение, кроме того, включает мониторинг субъекта на предмет миелосупрессии.

Согласно некоторым вариантам осуществления миелосупрессия не наблюдается.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным средством является противораковое средство.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным средством является химиотерапевтическое средство.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное средство выбрано из группы, состоящей из гемцитабина, 5-флуороурацила, лейковорина и доцетаксела.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное средство выбрано из группы, состоящей из флударабина и цитарабина.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное средство выбрано из группы, состоящей из циклофосфамида, паклитаксела, доцетаксела, бусульфана, метотрексата, даунорубицина, доксорубицина, мелфалана, кладрибина, винкристина, винбластина, хлорамбуцила, тамоксифена, таксола, камптотецина, актиномицина-D, митомицина С, комбретастина, цисплатина, этопозида, верапамила, подофиллотоксина и 5-флуороурацила.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное средство вводят при прогрессировании злокачественной опухоли в ходе лечения коферментом Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное средство вводят при отсутствии прогрессирования злокачественной опухоли в ходе лечения коферментом Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления побочные эффекты дополнительного средства ограничиваются или снижаются у субъектов при введении кофермента Q10 непрерывной инфузией с дополнительным средством по сравнению с субъектами, которым не вводят кофермент Q10 непрерывной инфузией с дополнительным средством.

Согласно некоторым вариантам осуществления побочным явлением является миелосупрессия.

Согласно некоторым вариантам осуществления побочным явлением является кардиотоксичность.

Согласно некоторым вариантам осуществления злокачественной опухолью является солидная опухоль.

Согласно некоторым вариантам осуществления солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из карциномы, меланомы, саркомы и лимфомы.

Согласно некоторым вариантам осуществления солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из злокачественной опухоли молочной железы, злокачественной опухоли мочевого пузыря, злокачественной опухоли толстой кишки, злокачественной

опухоли прямой кишки, злокачественной опухоли эндометрия, (почечноклеточного) злокачественной опухоли почки, злокачественной опухоли легкого, меланомы, злокачественной опухоли поджелудочной железы, злокачественной опухоли предстательной железы, злокачественной опухоли щитовидной железы, злокачественной опухоли кожи, злокачественной опухоли кости, злокачественной опухоли головного мозга, злокачественной опухоли шейки матки, злокачественной опухоли печени, злокачественной опухоли желудка, злокачественных опухолей рта и ротовой полости, нейробластоме, злокачественной опухоли яичка, злокачественной опухоли матки, злокачественной опухоли щитовидной железы и злокачественной опухоли влагалища. Согласно предпочтительным вариантам осуществления композиции кофермента Q10 применяют для лечения различных типов солидных опухолей, например злокачественной опухоли молочной железы, злокачественной опухоли мочевого пузыря, злокачественной опухоли толстой и прямой кишок, злокачественной опухоли эндометрия, (почечноклеточного) злокачественной опухоли почки, злокачественной опухоли легкого, меланомы, злокачественной опухоли поджелудочной железы, злокачественной опухоли предстательной железы, злокачественной опухоли щитовидной железы, злокачественной опухоли кожи, злокачественной опухоли кости, злокачественной опухоли головного мозга, злокачественной опухоли шейки матки, злокачественной опухоли печени, злокачественной опухоли желудка, злокачественных опухолей рта и ротовой полости, нейробластомы, злокачественной опухоли яичка, злокачественной опухоли матки, злокачественной опухоли щитовидной железы и злокачественной опухоли влагалища. Согласно некоторым вариантам осуществления солидные опухоли включают в себя злокачественную опухоль молочной железы, в том числе трижды негативную злокачественную опухоль молочной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления злокачественная опухоль кожи включает в себя меланому, плоскоклеточную карциному, кожную Т-клеточную лимфому (CTCL).

Согласно некоторым вариантам осуществления злокачественной опухолью является лейкемия.

Согласно некоторым вариантам осуществления лейкемия выбрана из группы, состоящей из острой лимфоцитарной (или лимфобластной) лейкемии (ALL), острой миелогенной (или миелоидной либо нелимфоцитарной) лейкемии (AML), хронической лимфоцитарной лейкемии (CLL) и хронической миелогенной лейкемии (CML). Кроме того, типы лейкемии включают в себя волосатоклеточную лейкемию (HCL), Т-

клеточную пролимфоцитарную лейкемию (Т-PLL), лейкемию больших гранулоцитарных лимфоцитов и Т-клеточную лейкемию взрослых.

Согласно некоторым вариантам осуществления лейкемией является острая лейкемия.

Согласно некоторым вариантам осуществления лейкемия выбрана из группы, состоящей из ALL и AML.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 12,5 мг/кг/сутки (24 часа). Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 16,5 мг/кг/сутки (24 часа). Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 22 мг/кг/сутки (24 часа). Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 27,5 мг/кг/сутки (24 часа). Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 33 мг/кг/сутки (24 часа). Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 34,2 мг/кг/сутки (24 часа). Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 42,8 мг/кг/сутки (24 часа). Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 44 мг/кг/сутки (24 часа). Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 53,8 мг/кг/сутки (24 часа). Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 58,7 мг/кг/сутки (24 часа). Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 73,4 мг/кг/сутки (24 часа). Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 91,7 мг/кг/сутки (24 часа). Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 114,6 мг/кг/сутки (24 часа). Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 143,3 мг/кг/сутки (24 часа).

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой от приблизительно 33 мг/кг/сутки (24 часа) до приблизительно 143,3 мг/кг/сутки (24 часа).

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 50 мг/кг/неделя. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 66 мг/кг/неделя. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 88

мг/кг/неделя. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 110 мг/кг/неделя. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 137 мг/кг/неделя. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 171 мг/кг/неделя. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 215 мг/кг/неделя.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой от приблизительно 50 мг/кг/неделя до приблизительно 215 мг/кг/неделя.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой приблизительно 50 мг/кг/неделя.

Согласно некоторым вариантам осуществления непрерывную внутривенную инфузию кофермента Q10 вводят при более высокой скорости на протяжении первого часа инфузии.

Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 5% общей дозы кофермента Q10, вводимой за первые 48 часов непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 6% общей дозы кофермента Q10, вводимой за первые 48 часов непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 7% общей дозы кофермента Q10, вводимой за первые 48 часов непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 8% общей дозы кофермента Q10, вводимой за первые 48 часов непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 9% общей дозы кофермента Q10, вводимой за первые 48 часов непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 10% общей дозы кофермента Q10, вводимой за первые 48 часов непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии.

Согласно некоторым вариантам осуществления не более 10% общей дозы кофермента Q10, вводимой за первые 48 часов непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии.

Согласно некоторым вариантам осуществления композиция содержит 1% - 5% вес/объем кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления композиция содержит 2% - 6% вес/объем кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления композиция содержит 3% - 5% вес/объем кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления способ дополнительно включает отбор субъекта, страдающего злокачественной опухолью, для лечения коферментом Q10, при этом субъект характеризуется адекватной коагуляцией.

Согласно некоторым вариантам осуществления адекватная коагуляция включает порог тромбоцитов 50000/мкл, протромбиновое время (PT), активированное частичное тромбопластиновое время (PTT) и международное нормализованное отношение (INR) в пределах нормы.

Согласно некоторым вариантам осуществления способы дополнительно включают отбор субъекта, страдающего злокачественной опухолью, для лечения коферментом Q10, при этом субъекта характеризуется по меньшей мере одним состоянием или характеристикой, выбранными из группы, состоящей из следующих:

- (a) субъект принимает ингибиторы HMG-CoA-редуктазы;
- (b) субъект принимает дигоксин, дигитоксин, ланатозид С или какой-либо тип дигиталисных алкалоидов;
- (c) субъект имеет неконтролируемые или тяжелые коагулопатии или в анамнезе клинически значимое кровотечение за последние 6 месяцев;
- (d) субъект имеет по меньшей мере одно из гемоптизиса, эпистаксиса, гематохезии, гематурии или желудочно-кишечного кровотечения;
- (e) субъект имеет предрасположенность к кровотечению;
- (f) субъекту вводили антикоагулянт;
- (g) субъект имеет тромбоцитопению ≥ 3 степени с клинически значимым кровотечением;
- (h) субъект имеет гематологическую токсичность ≥ 4 степени;
- (i) субъект имеет повышение INR/PTT 2 степени с клинически значимым кровотечением; и
- (j) субъект имеет патологию INR/PTT 3 степени.

Согласно некоторым вариантам осуществления вышеупомянутого способа предрасположенность к кровотечению является болезнью Виллебранда. Согласно

некоторым вариантам осуществления вышеупомянутых способов гематологическая токсичность ≥ 4 степени выбрана из группы, состоящей из смерти, анемии 4 степени, тромбоцитопении 4 степени, нейтропении 4 степени длительностью более 5 дней и нейтропении 4 степени любой длительности с лихорадкой или подтвержденной документально инфекцией.

Настоящее изобретение относится к способам повышения терапевтического индекса внутривенно вводимого кофермента Q10 путем увеличения времени инфузии дозы кофермента Q10 по меньшей мере от 6-часовой до непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 часов.

Согласно некоторым вариантам осуществления субъекта оценивают на предмет ответа на кофермент Q10 в конце четырехнедельного цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления, если прогрессирование опухоли не наблюдается согласно критериям RECIST, то субъекта поддерживают лечением коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления, если прогрессирование опухоли не наблюдается согласно критериям RECIST, то субъекта поддерживают лечением исключительно коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления доза кофермента Q10 повышается по сравнению с дозой кофермента Q10, вводимой на протяжении первых 28 дней лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления повышенную дозу вводят в течение 21 дня. Согласно некоторым вариантам осуществления повышенную дозу вводят еженедельно одной 96-часовой непрерывной инфузией в неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления дозу непрерывно повышают до идентификации максимальной переносимой дозы для субъекта.

Согласно некоторым вариантам осуществления, если наблюдается прогрессирование опухоли согласно критериям RECIST, субъекта поддерживают лечением коферментом Q10, дополненным стандартным химиотерапевтическим лечением. Согласно некоторым вариантам осуществления стандарт химиотерапевтического лечения выбран из гемцитабина, 5-флуороурацила с лейковорином и доцетаксела. Согласно некоторым вариантам осуществления гемцитабин вводят IV один раз в неделю с начальной дозой 600 мг/м^2 . Согласно некоторым вариантам осуществления 5-флуороурацил (5-FU) вводят IV один раз в неделю с начальной дозой 350 мг/м^2 с лейковорином (LV) 100 мг/м^2 . Согласно некоторым вариантам осуществления доцетаксел вводят IV один раз в неделю с начальной дозой 20 мг/м^2 .

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят в виде 18-дневной непрерывной инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления злокачественной опухолью является лейкемия. Согласно некоторым вариантам осуществления, если прогрессирование заболевания не наблюдается согласно стандартным критериям, то субъекта поддерживают лечением коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления, если наблюдается прогрессирование заболевания согласно стандартным критериям, то субъекта поддерживают лечением исключительно коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления, если наблюдается прогрессирование опухоли согласно стандартным критериям, то субъекта поддерживают лечением коферментом Q10, дополненным стандартным химиотерапевтическим лечением.

Предпочтительные композиции кофермента Q10 и дозировки для внутривенного введения представлены, например, в WO 2011112900.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения соединение кофермента Q10 составляют в виде нанодисперсии.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения соединение кофермента Q10 обеспечивают для внутривенного введения в содержащем кофермент Q10 составе, включающем в себя

водный раствор;

кофермент Q10, диспергированный в нанодисперсии частиц; и

по меньшей мере одно из стабилизирующего дисперсию средства и средства редукации опсонизации;

при этом нанодисперсия кофермента Q10 диспергируется до наночастиц со средним размером частиц менее 200 нм. Согласно некоторым вариантам осуществления стабилизирующее дисперсию средство выбрано из группы, состоящей из пегилированного касторового масла, Cremophor® EL, Cremophor® RH 40, пегилированного витамина E, витамина E TPGS и димиристоилфосфатидилхолина (DMPC). Согласно некоторым вариантам осуществления стабилизирующим дисперсию средством является DMPC. Согласно некоторым вариантам осуществления средство редукации опсонизации выбрано из группы, состоящей из полуксамеров и полуксаминов. Согласно некоторым вариантам осуществления средством редукации опсонизации является полуксамер 188. Согласно некоторым вариантам осуществления средством редукации опсонизации является полуксамер 188, а стабилизирующим дисперсию средством является DMPC.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения содержащий кофермент Q10 состав имеет отношение веса к объему кофермента Q10, DMPC и полоксамера 188 4%, 3% и 1,5%, соответственно.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения соединение CoQ10 вводят субъекту с дополнительным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным средством является химиотерапевтическое средство.

Согласно предпочтительным вариантам осуществления настоящего изобретения соединением CoQ10 является кофермент Q10.

Настоящее изобретение относится к внутривенно вводимому коферменту Q10 для применения в каком-либо из способов, представленных в настоящем документе.

Настоящее изобретение относится к применению внутривенно вводимого кофермента Q10 в каком-либо из способов, представленных в настоящем документе.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим кофермент Q10, для осуществления какого-либо из способов, представленных в настоящем документе.

Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим соединение CoQ10, для осуществления какого-либо из способов, представленных в настоящем документе.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения соединение CoQ10 вводят по меньшей мере один раз в неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение CoQ10 вводят по меньшей мере два раза в неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение CoQ10 вводят по меньшей мере три раза в неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение CoQ10 вводят один раз в неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение CoQ10 вводят два раза в неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение CoQ10 вводят три раза в неделю.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения соединение CoQ10 вводят 24-часовой дозой, выбранной из группы, состоящей из по меньшей мере 5,6 мг/кг/доза, по меньшей мере 11,2 мг/кг/доза, по меньшей мере 22,5 мг/кг/доза, по меньшей мере 33 мг/кг/доза, по меньшей мере 44 мг/кг/доза, по меньшей мере 58,7 мг/кг/доза, по меньшей мере 73,4 мг/кг/доза, по меньшей мере 78,2 мг/кг/доза, по меньшей мере 91,7 мг/кг/доза, по меньшей мере 104,3 мг/кг/доза, по меньшей мере 114,6 мг/кг/доза, по меньшей мере 139 мг/кг/доза и по меньшей мере 78,2 мг/кг/доза.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения CoQ10 вводят 24-часовой дозой, выбранной из группы, состоящей из по меньшей мере 50 мг/кг/доза, по меньшей мере 75 мг/кг/доза, по меньшей мере 100 мг/кг/доза, по меньшей мере 125 мг/кг/доза, по меньшей мере 150 мг/кг/доза, по меньшей мере 200 мг/кг/доза. Согласно некоторым вариантам осуществления дозу вводят на протяжении четырех (4) последовательных 24-часовых периодов (т.е. 96-часовой непрерывной инфузией). Согласно некоторым вариантам осуществления дозу вводят на протяжении восемнадцати (18) последовательных 24-часовых периодов (т.е. 432-часовой непрерывной инфузией).

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения соединение CoQ10 вводят 24-часовой дозой не более 500 мг/кг/доза, не более 400 мг/кг/доза, не более 300 мг/кг/доза, не более 250 мг/кг/доза, не более 200 мг/кг/доза, не более 150 мг/кг/доза или не более 100 мг/кг/доза.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения соединение CoQ10 вводят 96-часовой дозой, выбранной из группы, состоящей из по меньшей мере 50 мг/кг/доза, по меньшей мере 66 мг/кг/доза, по меньшей мере 88 мг/кг/доза, по меньшей мере 110 мг/кг/доза, по меньшей мере 137 мг/кг/доза, по меньшей мере 171 мг/кг/доза и по меньшей мере 215 мг/кг/доза. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения соединение CoQ10 вводят 96-часовой дозой, выбранной из группы, состоящей из приблизительно 50 мг/кг/доза, от приблизительно 66 мг/кг/доза, от приблизительно 88 мг/кг/доза, от приблизительно 110 мг/кг/доза, от приблизительно 137 мг/кг/доза, от приблизительно 171 мг/кг/доза и приблизительно 215 мг/кг/доза.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения CoQ10 вводят дозой, которая не приводит к токсичности III степени у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения CoQ10 вводят дозой, которая не приводит к токсичности IV степени у субъекта.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения субъекту вводят по меньшей мере 12 доз соединения CoQ10. А именно, согласно некоторым вариантам осуществления субъекту вводят по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 62, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 или больше доз.

Согласно некоторым вариантам осуществления субъекта лечат с помощью CoQ10 по меньшей мере на протяжении 4 недель. Согласно некоторым вариантам осуществления субъекта лечат с помощью CoQ10 по меньшей мере на протяжении 8

недель. А именно, согласно некоторым вариантам осуществления субъекта лечат с помощью CoQ10 по меньшей мере на протяжении 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 62, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 или больше недель.

Согласно предпочтительному варианту осуществления кофермент Q10 составляют в растворе от приблизительно 3% до приблизительно 5% кофермента Q10 (например, приблизительно 4%) перед введением. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 составляют в растворе от приблизительно 3% до приблизительно 5% кофермента Q10 с разбавлением перед введением соответствующим носителем.

Согласно некоторым вариантам осуществления лечение субъекта анализируют или контролируют путем выявления одного или нескольких маркеров. Маркеры для применения в способе могут включать в себя белковые маркеры, маркеры из нуклеиновых кислот и липидные маркеры. Маркеры можно анализировать или контролировать в любом образце субъекта, в том числе без ограничения крови, мочи или ткани. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или несколькими маркерами является по меньшей мере один маркер злокачественной опухоли. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или несколькими маркерами является по меньшей мере один метаболический маркер.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения злокачественной опухоли у субъекта, включающим введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 часов.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения злокачественной опухоли у субъекта, включающим введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии, при этом кофермент Q10 вводят при двух или более различных скоростях.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят последовательно при первой скорости и при второй скорости, при этом первая скорость выше второй скорости.

Согласно некоторым вариантам осуществления способы дополнительно включают введение кофермента Q10 при третьей скорости после второй скорости. Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость ниже первой скорости и выше второй скорости.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят при первой скорости в течение от приблизительно 0,5 часа до приблизительно 3 часов, или в течение от приблизительно 0,5 часа до приблизительно 2 часов. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят при первой скорости в течение приблизительно 1 часа.

Согласно некоторым вариантам осуществления общее время инфузии при первой скорости плюс время инфузии при второй скорости составляет приблизительно 24 часа, приблизительно 48 часов или приблизительно 72 часа.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 часов. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 72 часов. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 96 часов. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 144 часов.

Согласно некоторым вариантам осуществления непрерывную внутривенную инфузию вводят один раз в неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления непрерывную инфузию вводят дважды в неделю.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 120 часов, по меньшей мере на протяжении 144 часов, по меньшей мере на протяжении 168 часов, по меньшей мере на протяжении 192 часов, по меньшей мере на протяжении 216 часов, по меньшей мере на протяжении 240 часов, по меньшей мере на протяжении 288 часов, по меньшей мере на протяжении 312 часов, по меньшей мере на протяжении 336 часов, по меньшей мере на протяжении 360 часов, по меньшей мере на протяжении 384 часов, по меньшей мере на протяжении 408 часов, по меньшей мере на протяжении 432 часов, по меньшей мере на протяжении 456 часов или по меньшей мере на протяжении 480 часов.

Согласно некоторым вариантам осуществления непрерывную внутривенную инфузию вводят один раз каждые две недели, один раз каждые три недели или один раз каждые четыре недели.

Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость составляет не более 3,1 мг/кг/час, 4,2 мг/кг/час, не более 5,5 мг/кг/час, не более 7,4 мг/кг/час, не более

8,3 мг/кг/час, не более 9,2 мг/кг/час, не более 11,0 мг/кг/час, не более 11,2 мг/кг/час, не более 14 мг/кг/час, не более 14,5 мг/кг/час, не более 18,0 мг/кг/час, не более 18,4 мг/кг/час, не более 19,6 мг/кг/час, не более 22,9 мг/кг/час, не более 26,0 мг/кг/час, не более 28,7 мг/кг/час или не более 35,8 мг/кг/час.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения злокачественной опухоли у субъекта, включающему (а) введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии, при этом кофермент Q10 вводят при двух или более различных скоростях; (b) мониторинг субъекта на предмет пониженной коагуляции и (с) прекращение лечения коферментом Q10 у субъекта с идентифицированной пониженной коагуляцией.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения злокачественной опухоли у субъекта, включающему (а) введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии, при этом кофермент Q10 вводят при двух или более различных скоростях; (b) мониторинг субъекта на предмет пониженной коагуляции; (с) введение средства для усиления коагуляции у субъекта с идентифицированной пониженной коагуляцией; (d) подтверждение у субъекта нормальной коагуляции и (е) продолжение лечения коферментом Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления средство для усиления коагуляции содержит витамин К.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения злокачественной опухоли у субъекта, включающему (а) введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии, при этом кофермент Q10 вводят при двух или более различных скоростях; (b) мониторинг субъекта на предмет пониженной коагуляции и (с) продолжение лечения коферментом Q10 у субъекта с идентифицированной нормальной коагуляцией.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения злокачественной опухоли у субъекта, включающему (а) введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 часов; (b) мониторинг субъекта на предмет пониженной коагуляции и (с) прекращение лечения коферментом Q10 у субъекта с идентифицированной пониженной коагуляцией.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения злокачественной опухоли у субъекта, включающему (а) введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48

часов; (b) мониторинг субъекта на предмет пониженной коагуляции; (c) введение средства для усиления коагуляции у субъекта с идентифицированной пониженной коагуляцией; (d) подтверждение у субъекта нормальной коагуляции и (e) продолжение лечения коферментом Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления средство для усиления коагуляции содержит витамин К.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения злокачественной опухоли у субъекта, включающему (a) введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 часов; (b) мониторинг субъекта на предмет пониженной коагуляции и (c) продолжение лечения коферментом Q10 у субъекта с идентифицированной нормальной коагуляцией.

Согласно некоторым вариантам осуществления пониженная коагуляция характеризуется INR более 2, а нормальная коагуляция характеризуется INR 2 или меньше. Согласно некоторым вариантам осуществления пониженная коагуляция характеризуется INR более 3, а нормальная коагуляция характеризуется INR 3 или меньше. Согласно некоторым вариантам осуществления пониженная коагуляция характеризуется порогом тромбоцитов менее 50000/мкл. Согласно некоторым вариантам осуществления нормальная коагуляция характеризуется порогом тромбоцитов по меньшей мере 50000/мкл.

Настоящее изобретение также относится к способу профилактики или ограничения тяжести побочного явления, ассоциированного с лечением злокачественной опухоли внутривенно вводимым коферментом Q10, включающему введение субъекту, страдающему злокачественной опухолью, композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 часов, при этом тяжесть побочного явления у субъекта снижается по сравнению с внутривенным введением той же дозы кофермента Q10 за период 6 часов или меньше.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 72 часов. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 96 часов. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 144 часов.

Согласно некоторым вариантам осуществления дозу непрерывной внутривенной инфузии вводят дважды в неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления дозу непрерывной внутривенной инфузии вводят один раз в неделю.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 120 часов, по меньшей мере 144 часов, по меньшей мере 168 часов, по меньшей мере 192 часов, по меньшей мере 216 часов, по меньшей мере 240 часов, по меньшей мере 264 часов, по меньшей мере 288 часов, по меньшей мере 312 часов, по меньшей мере 336 часов, по меньшей мере 360 часов, по меньшей мере 384 часов, по меньшей мере 408 часов, по меньшей мере 432 часов, по меньшей мере 456 часов или по меньшей мере 480 часов.

Согласно некоторым вариантам осуществления непрерывную внутривенную инфузию вводят один раз каждые две недели, один раз каждые три недели или один раз каждые четыре недели.

Согласно некоторым вариантам осуществления побочное явление включает коагулопатию. Согласно некоторым вариантам осуществления побочным явлением является эпизод кровотечения. Согласно некоторым вариантам осуществления побочным явлением является INR по меньшей мере 2 или INR по меньшей мере 3.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения злокачественной опухоли, включающему введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии на протяжении приблизительно 96 часов при этом композицию вводят последовательно при первой скорости, второй скорости и третьей скорости, при этом (a) первая скорость является самой высокой скоростью введения на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии; (b) вторая скорость является самой низкой скоростью введения на протяжении часов 2-48 непрерывной внутривенной инфузии; и (c) третья скорость является промежуточной скоростью между первой скоростью и второй скоростью и используется при введении на протяжении часов 49-96 непрерывной внутривенной инфузии.

Согласно некоторым вариантам осуществления количество кофермента Q10, вводимого на протяжении часов 1-48 непрерывной внутривенной инфузии, эквивалентно количеству кофермента Q10, вводимого на протяжении часов 49-96 непрерывной внутривенной инфузии.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения злокачественной опухоли, включающему введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии на протяжении приблизительно 144 часов, при

этом композицию вводят последовательно при первой скорости, второй скорости и третьей скорости, при этом (а) первая скорость является самой высокой скоростью введения на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии; (б) вторая скорость является самой низкой скоростью введения на протяжении часов 2-72 непрерывной внутривенной инфузии; и (с) третья скорость является промежуточной скоростью между первой скоростью и второй скоростью и используется на протяжении часов 73-144 непрерывной внутривенной инфузии.

Согласно некоторым вариантам осуществления количество кофермента Q10, вводимого на протяжении часов 1-72 непрерывной внутривенной инфузии, эквивалентно количеству кофермента Q10, вводимого на протяжении часов 73-144 непрерывной внутривенной инфузии

Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость выбрана из группы, состоящей из не более 3,1 мг/кг/час, не более 4,2 мг/кг/час, не более 5,5 мг/кг/час, не более 7,4 мг/кг/час, не более 8,3 мг/кг/час, не более 9,2 мг/кг/час, не более 11,0 мг/кг/час, не более 11,2 мг/кг/час, не более 14,0 мг/кг/час, не более 14,5 мг/кг/час, не более 18,0 мг/кг/час, не более 18,4 мг/кг/час, не более 19,6 мг/кг/час, не более 22,9 мг/кг/час, не более 26,0 мг/кг/час, не более 28,7 мг/кг/час и не более 35,8 мг/кг/час.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой, выбранной из группы, состоящей из приблизительно 50 мг/кг/48-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 4,2 мг/кг/час, приблизительно 66 мг/кг/48-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 5,5 мг/кг/час, приблизительно 88 мг/кг/48-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 7,4 мг/кг/час, приблизительно 110 мг/кг/48-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 9,2 мг/кг/час, приблизительно 137 мг/кг/48-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 11 мг/кг/час, приблизительно 171 мг/кг/48-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 14 мг/кг/час, приблизительно 215 мг/кг/48-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 18 мг/кг/час, и от приблизительно 40 мг/кг/48-часовая инфузия до приблизительно 250 мг/кг/48-часовая инфузия, и первая скорость составляет от приблизительно 3,4 мг/кг/час до приблизительно 21 мг/кг/час.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой, выбранной из группы, состоящей из приблизительно 38 мг/кг/72-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 3,1 мг/кг, приблизительно 50 мг/кг/72-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 4,1 мг/кг/час,

приблизительно 66 мг/кг/72-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 5,4 мг/кг/час, приблизительно 88 мг/кг/72-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 7,2 мг/кг/час, приблизительно 110 мг/кг/72-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 9,0 мг/кг/час, приблизительно 137 мг/кг/72-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 11,2 мг/кг/час, приблизительно 171 мг/кг/72-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 14,0 мг/кг/час, приблизительно 215 мг/кг/72-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 17,6 мг/кг/час, и от приблизительно 38 мг/кг/72-часовая инфузия до приблизительно 250 мг/кг/72-часовая инфузия, и первая скорость составляет от приблизительно 3,1 мг/кг/час до приблизительно 21 мг/кг/час.

Согласно некоторым вариантам осуществления 3-5% всего кофермента Q10, вводимого за 96 часов непрерывной внутривенной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления 3-5% всего кофермента Q10, вводимого за 144 часа непрерывной внутривенной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения злокачественной опухоли, включающему введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии на протяжении приблизительно 18 дней, при этом композицию вводят последовательно при первой скорости, второй скорости и третьей скорости, при этом (а) первая скорость является самой высокой скоростью введения на протяжении часа 1 дня 1 непрерывной инфузии; (b) вторая скорость является самой низкой скоростью введения на протяжении часов 2-24 дня 1 непрерывной инфузии; и (с) третья скорость является промежуточной скоростью введения между первой скоростью и второй скоростью и используется на протяжении дней 2-17 непрерывной инфузии.

Согласно некоторым вариантам осуществления количество кофермента Q10, вводимого на протяжении каждого 24-часового периода непрерывной внутривенной инфузии, одинаковое.

Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость является скоростью, выбранной из группы, состоящей из не более 4,2 мг/кг/час, не более 5,5 мг/кг/час, не более 7,4 мг/кг/час, не более 8,3 мг/кг/час, не более 9,2 мг/кг/час, не более 11,0 мг/кг/час, не более 14,5 мг/кг/час, не более 18,4 мг/кг/час, не более 19,6 мг/кг/час,

не более 22,9 мг/кг/час, не более 26,0 мг/кг/час, не более 28,7 мг/кг/час и не более 35,8 мг/кг/час.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой, выбранной из группы, состоящей из приблизительно 33 мг/кг/24 часа инфузии, и первая скорость составляет приблизительно 8,3 мг/кг/час, приблизительно 44 мг/кг/24 часа инфузии, и первая скорость составляет приблизительно 11 мг/кг/час, приблизительно 58,7 мг/кг/24 часа инфузии, и первая скорость составляет приблизительно 14,7 мг/кг/час, приблизительно 73,4 мг/кг/24 часа инфузии, и первая скорость составляет приблизительно 18,4 мг/кг/час, приблизительно 91,7 мг/кг/24 часа инфузии, и первая скорость составляет приблизительно 22,9 мг/кг/час, приблизительно 114,6 мг/кг/24 часа инфузии, и первая скорость составляет приблизительно 28,7 мг/кг/час, приблизительно 143,3 мг/кг/24 часа инфузии, и первая скорость составляет приблизительно 35,8 мг/кг/час, и от приблизительно 30 мг/кг/24 часа инфузии до приблизительно 170 мг/кг/24 часа инфузии, и первая скорость составляет от приблизительно 7,5 мг/кг/час до приблизительно 42,5 мг/кг/час.

Согласно некоторым вариантам осуществления 20-30% всего кофермента Q10, вводимого на протяжении часов 1-48 непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной инфузии.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят с дополнительным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления введение дополнительного средства начинают в тот же день, в который начинают введение кофермента Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления введение дополнительного средства начинают через одну или несколько недель после начала введения кофермента Q10, через две или более недель после начала введения кофермента Q10, через три или более недель после начала введения кофермента Q10, через четыре или более недель после начала введения кофермента Q10, через пять или более недель после начала введения кофермента Q10, через шесть или более недель после начала введения кофермента Q10, через семь или более недель после начала введения кофермента Q10 или через восемь или более недель после начала введения кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления способы дополнительно включают мониторинг субъекта на предмет миелосупрессии.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным средством является противораковое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления

дополнительным средством является химиотерапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное средство выбрано из группы, состоящей из гемцитабина, 5-флуороурацила, лейковорина, доцетаксела, флударабина, цитарабина, циклофосамида, паклитаксела, доцетаксела, бусульфана, метотрексата, даунорубицина, доксорубицина, мелфалана, кладрибина, винкристина, винбластина, хлорамбуцила, тамоксифена, таксола, камптотецина, актиномицина-D, митомицина C, комбретастатина, цисплатина, этопозиды, верапамила, подофиллотоксина и 5-флуороурацила. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным средством является противоангиогенное средство.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное средство вводят при прогрессировании злокачественной опухоли в ходе лечения коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное средство вводят при отсутствии прогрессирования злокачественной опухоли в ходе лечения коферментом Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления побочный эффект дополнительного средства ограничивается или снижается у субъектов при введении кофермента Q10 непрерывной инфузией с дополнительным средством по сравнению с субъектами, которым не вводят кофермент Q10 непрерывной инфузией с дополнительным средством.

Согласно некоторым вариантам осуществления побочным эффектом является миелосупрессия. Согласно некоторым вариантам осуществления побочным эффектом является кардиотоксичность.

Согласно некоторым вариантам осуществления злокачественной опухолью является солидная опухоль.

Согласно некоторым вариантам осуществления солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из карциномы, меланомы, саркомы и лимфомы.

Согласно некоторым вариантам осуществления солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из злокачественной опухоли молочной железы, злокачественной опухоли мочевого пузыря, злокачественной опухоли толстой кишки, злокачественной опухоли прямой кишки, злокачественной опухоли эндометрия, (почечноклеточного) злокачественной опухоли почки, злокачественной опухоли легкого, меланомы, злокачественной опухоли поджелудочной железы, злокачественной опухоли предстательной железы, злокачественной опухоли щитовидной железы, злокачественной опухоли кожи, злокачественной опухоли кости, злокачественной

опухоли головного мозга, злокачественной опухоли шейки матки, злокачественной опухоли печени, злокачественной опухоли желудка, злокачественных опухолей рта и ротовой полости, нейробластомы, злокачественной опухоли яичка, злокачественной опухоли матки, злокачественной опухоли щитовидной железы и злокачественной опухоли влагалища. Согласно некоторым вариантам осуществления солидная опухоль включает в себя трижды негативную злокачественную опухоль молочной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления злокачественная опухоль кожи включает в себя меланому, плоскоклеточную карциному и кожную Т-клеточную лимфому (CTCL).

Согласно некоторым вариантам осуществления злокачественной опухолью является лейкемия. Согласно некоторым вариантам осуществления лейкемия выбрана из группы, состоящей из острой лимфоцитарной лейкемии (ALL), острой миелогенной лейкемии (AML), хронической лимфоцитарной лейкемии (CLL), и хронической миелогенной лейкемии (CML), волосатоклеточной лейкемии (HCL), Т-клеточной пролимфоцитарной лейкемии (Т-PLL), лейкемии больших гранулоцитарных лимфоцитов и Т-клеточной лейкемии взрослых.

Согласно некоторым вариантам осуществления лейкемией является острая лейкемия.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой от приблизительно 10 мг/кг/сутки (24 часа) до приблизительно 150 мг/кг/сутки (24 часа). Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой, выбранной из группы, состоящей из приблизительно 11,8 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 12,5 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 14,4 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 15,6 мг/кг (24 часа), приблизительно 16,5 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 19 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 20,4 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 22 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 25 мг/кг/ день (24 часа), приблизительно 27,5 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 29,3 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 33 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 34,2 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 36,7 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 41,7 мг/кг/сутки (24 часа), 42,8 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 44 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 45,7 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 51,9 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 53,8 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 55 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 57 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 58,7 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 64,8 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 66,7 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 68,5

мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 71,7 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 73,4 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 81,5 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 85,5 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 91,7 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 107,5 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 114,6 мг/кг/сутки (24 часа) и приблизительно 143,3 мг/кг/сутки (24 часа).

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой, выбранной из группы, состоящей из приблизительно 38 мг/кг/неделя, приблизительно 50 мг/кг/неделя, приблизительно 66 мг/кг/неделя, приблизительно 76 мг/кг/неделя, приблизительно 88 мг/кг/неделя, приблизительно 100 мг/кг/неделя, приблизительно 110 мг/кг/неделя, приблизительно 132 мг/кг/неделя, приблизительно 137 мг/кг/неделя, приблизительно 171 мг/кг/неделя, приблизительно 176 мг/кг/неделя, приблизительно 215 мг/кг/неделя, приблизительно 220 мг/кг/неделя, приблизительно 274 мг/кг/неделя, приблизительно 342 мг/кг/неделя и приблизительно 430 мг/кг/неделя.

Согласно некоторым вариантам осуществления непрерывную внутривенную инфузию кофермента Q10 вводят при более высокой скорости на протяжении первого часа инфузии.

Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10% общей дозы кофермента Q10, вводимой за первые 48 часов непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии.

Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27% или 28% общей дозы кофермента Q10, вводимой за первые 24 часа непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии.

Согласно некоторым вариантам осуществления непрерывную внутривенную инфузию кофермента Q10 осуществляют при постоянной скорости.

Согласно некоторым вариантам осуществления композиция содержит 0,1% - 20% вес/объем кофермента Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция содержит 1% - 10% вес/объем кофермента Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция содержит 1% - 5% вес/объем кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления способы дополнительно включают отбор субъекта, страдающего злокачественной опухолью, для лечения коферментом Q10, при этом субъект имеет адекватную коагуляцию.

Согласно некоторым вариантам осуществления адекватная коагуляция включает порог тромбоцитов 50000/мкл, протромбиновое время (PT), активированное частичное тромбопластиновое время (PTT) и международное нормализованное отношение (INR) в пределах нормы.

Согласно некоторым вариантам осуществления способы дополнительно включают отбор субъекта, страдающего злокачественной опухолью, для лечения коферментом Q10, при этом субъект характеризуется по меньшей мере одним состоянием или характеристикой, выбранными из группы, состоящей из следующих: (a) субъект принимает ингибиторы HMG-CoA-редуктазы; (b) субъект принимает дигоксин, дигитоксин, ланатозид С или любой тип дигиталисных алкалоидов; (c) субъект имеет неконтролируемые или тяжелые коагулопатии или в анамнезе клинически значимое кровотечение за последние 6 месяцев; (d) субъект имеет по меньшей мере одно из гемоптизиса, эпистаксиса, гематокезии, гематурии или желудочно-кишечного кровотечения; (e) субъект характеризуется предрасположенностью к кровотечению; (f) субъекту вводили антикоагулянт; (g) субъект имеет тромбоцитопению ≥ 3 степени с клинически значимым кровотечением; (h) субъект имеет гематологическую токсичность ≥ 4 степени; (i) субъект имеет повышение INR/PTT 2 степени с клинически значимым кровотечением; и (j) субъект имеет патологию INR/PTT 3 степени.

Согласно некоторым вариантам осуществления способы включают повышение терапевтического индекса внутривенно вводимого кофермента Q10 путем увеличения времени инфузии дозы кофермента Q10 от не более 6 часов до непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 часов.

Настоящее изобретение также относится к способу повышения терапевтического индекса внутривенно вводимого кофермента Q10 путем увеличения времени инфузии дозы кофермента Q10 от не более 6 часов до непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 часов.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят по меньшей мере на протяжении двух циклов.

Настоящее изобретение также относится к внутривенно вводимому коферменту Q10 для применения в любом из вышеупомянутых способов.

Настоящее изобретение также относится к применениям внутривенно вводимого кофермента Q10 для любого из вышеупомянутых способов.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей кофермент Q10, для любого из вышеупомянутых способов.

Другие варианты осуществления представлены ниже.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показана блок-схема способов лечения для клинического испытания лечения субъектов с солидными опухолями с помощью кофермента Q10, необязательно в комбинации с другими средствами.

На фиг. 2 показана блок-схема способов лечения для клинического испытания лечения субъектов с лейкемией с помощью кофермента Q10, необязательно в комбинации с другими средствами.

На фиг. 3 показана блок-схема протоколов клинических испытаний.

На фиг. 4 показаны результаты выживания исследования мышей с острой миелоидной лейкемией. По оси x представлено число дней от начала лечения, при этом день 1 является первым днем лечения, а по оси y представлено число выживших животных.

На фиг. 5 показаны результаты выживания исследования мышей с острой эритролейкемией. По оси x представлено число дней от начала лечения, при этом день 1 является первым днем лечения, а по оси y представлено число выживших животных.

На фиг. 6 показан эффект кофермента Q10 на жизнеспособность линий злокачественных клеток. Каждую из клеточных линий обрабатывали фиксированной дозой (100 мкМ) кофермента Q10. Данные представляют жизнеспособность клеток при отсутствии и в присутствии кофермента Q10 при 48-часовом или 72-часовом воздействии.

На фиг. 7 показаны три режима, используемых для оценивания эффекта кофермента Q10 отдельно или в комбинации с гемцитабином на общую выживаемость на доклинической животной модели злокачественной опухоли поджелудочной железы. Исследование включало введение дозы один раз/сутки, два раза/сутки или три раза/сутки кофермента Q10 при 50 мг/кг массы тела (режим 1 и режим 2) или 50 мг/кг или 75 мг/кг массы тела (режим 3) отдельно или в комбинации с гемцитабином (150 мг/кг массы тела).

На фиг. 8А-8С показан эффект гемцитабина, кофермента Q10 (50 мг/кг массы тела доза) и комбинации гемцитабин + кофермент Q10 на выживаемость на животной модели злокачественной опухоли поджелудочной железы. Показаны профили

выживаемости животных, обработанных один раз/сутки коферментом Q10 (фиг. 8А), два раза/сутки коферментом Q10 (фиг. 8В) и три раза/сутки коферментом Q10 (фиг. 8С) отдельно или в комбинации с гемцитабином. По оси x представлено число дней от начала лечения, а по оси y представлено число выживших животных.

На фиг. 9 показан эффект непрерывной инфузии различных концентраций кофермента Q10 на длительность выживаемости на животной модели злокачественной опухоли поджелудочной железы. Хирургическим путем устанавливали инфузионный насос животным для обеспечения непрерывной инфузии кофермента Q10 дозами 25 мг/кг, 50 мг/кг или 100 мг/кг массы тела в сутки. По оси x представлено число дней от начала лечения, а по оси y представлено число выживших животных.

На фиг. 10 показан эффект непрерывной инфузии различных концентраций кофермента Q10 на длительность выживаемости на животной модели злокачественной опухоли предстательной железы. Кофермент Q10 вводили с использованием двух различных режимов дозирования, 75 мг/кг массы тела в сутки (дозировали как 25 мг/кг массы тела каждые 8 часов) или непрерывной инфузией кофермента Q10 дозой 75 мг/кг массы тела в сутки. Лечение продолжали на протяжении всего исследования. По оси x представлено число дней от начала лечения, а по оси y представлено число выживших животных.

На фиг. 11 показан снимок PET, демонстрирующий ранний ответ на кофермент Q10 при дозе 66 мг/кг/неделя у больного с рецидивной, ранее тяжело излечиваемой злокачественной опухолью желудка.

На фиг. 12 показан эффект лечения три раза в сутки коферментом Q10 и непрерывной инфузии кофермента Q10 у крыс, инъецированных хлоромой легкого. По оси x представлено число дней от начала лечения, а по оси y представлено число выживших животных.

На фиг. 13 показан эффект лечения три раза в сутки коферментом Q10 и непрерывной инфузией кофермента Q10 у крыс, инъецированных хлоромой печени. По оси x представлено число дней от начала лечения, а по оси y представлено число выживших животных.

На фиг. 14 показан эффект непрерывной инфузии кофермента Q10 отдельно, химиотерапии отдельно или комбинации химиотерапии и непрерывной инфузии кофермента Q10 у крыс, инъецированных человеческими клетками злокачественной опухоли легкого. Доза кофермента Q10 составляет 50 мг/кг, а концентрация составляет 4%. Химиотерапию повторяли с трехнедельным циклом следующим образом: неделя 1:

IV циклофосфамид 35 мг/кг, 1 х/неделя, и IV доксорубицин 2,5 мг/кг, 3 х/неделя; недели 2-3: без лечения. По оси x представлено число дней от начала лечения, а по оси y представлено число выживших животных.

Подробное описание изобретения

I. Определения

Термины «злокачественная опухоль» или «опухоль» хорошо известны в уровне техники и относятся к наличию, *например*, у субъекта, клеток, обладающих характеристиками типичных ракообразующих клеток, такими как неконтролируемая пролиферация, бессмертие, метастатический потенциал, быстрый рост и скорость пролиферации, пониженная смерть клеток/апоптоз и некоторые характерные морфологические признаки.

Используемый в настоящем документе термин «злокачественная опухоль» относится ко всем типам злокачественных опухолей, или новообразований, или злокачественных опухолей, обнаруживаемых у людей, в том числе без ограничения к лейкозиям, лимфомам, меланомам, карциномам и саркомам. Используемые в настоящем документе термины или фразы «злокачественная опухоль», «новообразование» и «опухоль» применяются взаимозаменяемо и либо в единственном, либо во множественном числе и относятся к клеткам, которые подверглись злокачественной трансформации, что сделало их патологическими для организма хозяина. Первичные злокачественные клетки (а именно клетки, получаемые из участка поблизости злокачественной трансформации) можно легко отличить от не являющихся злокачественных клеток с помощью хорошо обоснованных методик, в частности, гистологическим исследованием. Определение злокачественной клетки, используемое в настоящем документе, включает не только первичную злокачественную клетку, но также злокачественные стволовые клетки, а также злокачественные клетки-предшественники или любую клетку, происходящую от злокачественной клетки-предка. Оно включает в себя метастазисные злокачественные клетки и *in vitro* культуры, а также клеточные линии, полученные из злокачественных клеток. Согласно некоторым вариантам осуществления злокачественной опухолью не является злокачественная опухоль центральной нервной системы (CNS), т.е. злокачественной опухолью не является опухоль, присутствующая по меньшей мере в одном из спинного мозга, головного мозга и глаза. Согласно некоторым вариантам осуществления первичным злокачественной опухолью не является злокачественная

опухоль CNS. Согласно некоторым вариантам осуществления злокачественной опухолью является солидная опухоль. Согласно некоторым вариантам осуществления злокачественной опухолью является опухоль крови (т.е. несолидная опухоль).

Термин «солидная опухоль» означает опухоль, а именно выявляемую на основании опухолевой массы, например, с помощью процедур, таких как сканирование САТ, получение MR изображения, рентгенограмма, ультразвуковое исследование или пальпация, и/или выявляемую благодаря экспрессии одного или нескольких специфичных для злокачественной опухоли антигенов в образце, получаемом от больного. Опухоль не должна иметь измеряемые размеры.

Конкретные критерии для стадирования злокачественной опухоли зависят от конкретного типа злокачественной опухоли и основываются на размере опухоли, гистологических характеристиках, опухолевых маркерах и других признаках, известных специалисту в данной области. Как правило, стадии злокачественной опухоли могут быть описаны следующим образом:

0 стадия - карцинома *in situ*;

I стадия, II стадия и III стадия – более высокие числа указывают на более распространенное заболевание: больший размер опухоли и/или распространение злокачественной опухоли за пределы органа, в котором оно изначально развивалось, на ближайшие лимфатические узлы и/или ткани или органы рядом с местоположением первичной опухоли;

IV стадия - злокачественная опухоль распространилась на отдаленные ткани или органы.

Используемые в настоящем документе термины «лечить», «процесс лечения» или «лечение» предпочтительно относятся к действию с целью получения полезного или желаемого клинического результата, в том числе без ограничения ослабления или облегчения одного или нескольких признаков или симптомов заболевания или состояния (например, регрессия, частичная или полная), уменьшения степени заболевания, стабильности (*т.е.* отсутствие ухудшения, достижение стабильного заболевания) состояния заболевания, облегчения или смягчения болезненного состояния, уменьшения скорости или времени прогрессирования и ремиссии (либо частичной, либо полной). «Лечение» злокачественной опухоли также может означать продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью при отсутствии лечения. Лечение не обязательно должно быть излечивающим. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение включает в себя одно или несколько из снижения

боли или повышения качества жизни (QOL), что оценивается квалифицированным специалистом, например, лечащим врачом, например, с использованием принятых инструментов для оценки боли и QOL. Согласно некоторым вариантам осуществления снижение боли или повышение качества жизни (QOL), что оценивается квалифицированным специалистом, например, лечащим врачом, например, с использованием принятых инструментов для оценки боли и QOL, не считается «лечением» злокачественной опухоли.

Критерии по RECIST являются клинически принятыми критериями оценивания, используемыми для обеспечения стандартного подхода для измерения солидной опухоли и обеспечения определений для объективного оценивания изменения в размере опухоли для применения в клинических испытаниях. Такие критерии также могут быть использованы для мониторинга ответа индивидуума, подлежащего лечению по поводу солидной опухоли. Критерии по RECIST 1.1 подробно раскрываются в Eisenhauer *et al.* (New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1) *Eur. J. Cancer.* 45:228-247, 2009), полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки. Далее представлены критерии ответа для целевых поражений.

Полный ответ (CR): исчезновение всех целевых поражений. Любой из патологических лимфатических узлов (либо целевых, либо нецелевых) должен быть уменьшен по короткой оси до < 10 мм.

Частичный ответ (PR): по меньшей мере 30% снижение суммы диаметров целевого поражения, при этом в качестве эталона принимается исходная сумма диаметров.

Прогрессирующие заболевания (PD): по меньшей мере 20% увеличение суммы диаметров целевых поражений, при этом в качестве эталона принимается наименьшая сумма в исследовании (она включает в себя исходную сумму, если это наименьшая сумма в исследовании). Помимо относительного повышения на 20% сумма также должна демонстрировать абсолютное повышение по меньшей мере на 5 мм. (Примечание: появление одного или нескольких новых поражений также считается прогрессированием.)

Стабильное заболевание (SD): отсутствие достаточного снижения для подтверждения PR, отсутствие достаточного увеличения для подтверждения PD, при этом в качестве эталона принимается наименьшая сумма диаметров в исследовании.

Критерии по RECIST 1.1 также учитывают нецелевые поражения, которые определяются как поражения, которые могут быть измерены, но не должны измеряться, и их следует оценивать только качественно в желаемые моменты времени.

Далее представлены критерии ответа для нецелевых поражений.

Полный ответ (CR): исчезновение всех нецелевых поражений и нормализация уровней опухолевых маркеров. Любой из лимфатических узлов должен быть непатологическим по размеру (< 10 мм по короткой оси).

Не CR/не PD: сохранение одного или нескольких нецелевых поражений) и/или сохранение уровня опухолевых маркеров выше нормальных пределов.

Прогрессирующее заболевание (PD): *явное прогрессирующее* (курсив в оригинале) имеющихся нецелевых поражений. Появление одного или нескольких новых поражений также считается прогрессирующим. Для достижения «явного прогрессирующего» на основе нецелевого заболевания должен наблюдаться общий уровень существенного ухудшения нецелевого заболевания таким образом, что даже при наличии SD или PR целевого заболевания полная опухолевая нагрузка увеличилась достаточно для решения о прекращении терапии. Умеренного «увеличения» размера одного или нескольких нецелевых поражений обычно недостаточно для подтверждения статуса явного прогрессирующего. Определение полного прогрессирующего исключительно на основании изменения в нецелевом заболевании вопреки SD или PR в целевом заболевании, поэтому, будет крайне редким.

Далее представлены клинически приемлемые критерии для ответа на лечение острых лейкозиев.

Полная ремиссия (CR): у больного должны отсутствовать все симптомы, касающиеся лейкозиев, и абсолютное число нейтрофилов должно составлять $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$, число тромбоцитов должно составлять $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, и нормальный костный мозг должен быть с $< 5\%$ бластами и без телец Ауэра.

Полная ремиссия с неполным восстановлением содержания форменных элементов крови (Cr1): согласно CE, но с остаточной тромбоцитопенией (число тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$) или остаточной нейтропенией (абсолютное число нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$).

Частичная ремиссия (PR): снижение на $\geq 50\%$ бластов костного мозга до 5-25% аномальных клеток в костном мозге; или CR с $\leq 5\%$ бластов, если присутствуют тельца Ауэра.

Неэффективность лечения: лечение не имеет эффекта в достижении CR, Cr1 или PR. Повторное проявление.

Рецидив после подтверждения CR: повторное появление лейкемических бластов в периферической крови или $\geq 5\%$ бластов в костном мозге, что не объясняется какой-либо другой причиной (например, регенерацией костного мозга после консолидационной терапии), или появление новых диспластических изменений.

Термин «химиотерапевтическое средство» относится к лекарственному средству, используемому для лечения злокачественной опухоли. Химиотерапевтические средства включают в себя без ограничения малые молекулы, гормоны и аналоги гормонов и биологические средства (например, антитела, пептидные лекарственные средства, лекарственные средства на основе нуклеиновых кислот). Согласно некоторым вариантам осуществления химиотерапия не включает гормоны и аналоги гормонов.

Термин «химиотерапевтический режим» означает клинически принятый протокол введения дозы для лечения злокачественной опухоли, который включает введение одного или нескольких химиотерапевтических средств субъекту в определенных количествах по определенной схеме. Согласно некоторым вариантам осуществления химиотерапевтическим средством может быть средство, проходящее клинические испытания.

Химиотерапевтические режимы могут включать в себя введение лекарственного средства согласно предварительно определенному «циклу», включающему интервалы введения дозы и без введения дозы, с одним или несколькими средствами для лечения злокачественной опухоли. Например, средство может быть введено один или несколько раз в неделю в течение трех последовательных недель с последующей неделей без введения средства для обеспечения четырехнедельного цикла. Цикл может быть повторен так, что субъект будет принимать лечение три недели, одна неделя без лечения, три недели лечения, одна неделя без лечения и т.д., на протяжении желаемого числа циклов. Согласно некоторым вариантам осуществления эффективность лечения и лабораторные показатели (например, ферменты печени, содержание форменных элементов крови, функция почек) оценивают в конце каждого цикла или через цикл.

«Субъектом, для которого химиотерапевтический режим оказался неудачным» является субъект со злокачественной опухолью, который не отвечает или прекращает отвечать на лечение химиотерапевтическим режимом согласно критериям по RECIST 1.1 (см. Eisenhauer et al., 2009, и обсуждение выше), т.е. не достигает по меньшей мере

стабильности заболевания (т.е. стабильного заболевания, частичного ответа или полного ответа) в целевом поражении, или не достигает по меньшей мере не CR/не PD (т.е. не CR/не PD или полного ответа) в нецелевых поражениях, либо в ходе, либо после завершения химиотерапевтического режима, либо отдельно, либо в сочетании с хирургическим вмешательством и/или лучевой терапией, которые, если возможно, зачастую клинически целесообразны в сочетании с химиотерапией. Неудачный химиотерапевтический режим приводит, например, к росту опухоли, увеличению опухолевой нагрузки и/или метастазированию опухоли. Согласно некоторым вариантам осуществления неудачный химиотерапевтический режим, как используется в настоящем документе, включает в себя режим лечения, который прекратили из-за ограничивающей дозой токсичности, например, токсичности III степени или IV степени, которая не может быть устранена для обеспечения продолжения или восстановления лечения химиотерапевтическим средством или режимом, которые вызвали токсичность. Согласно некоторым вариантам осуществления неудачный химиотерапевтический режим включает в себя режим лечения, который не приводит по меньшей мере к стабильному заболеванию в отношении всех целевых и нецелевых поражений на протяжении длительного периода, например, по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 4 месяцев, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев или какого-либо периода времени, меньше необходимого для клинически определяемого излечения. Согласно некоторым вариантам осуществления неудачный химиотерапевтический режим включает в себя режим лечения, который приводит к прогрессированию заболевания по меньшей мере для одного целевого поражения в ходе лечения химиотерапевтическим средством или приводит к прогрессированию заболевания через менее 2 недели, менее 1 месяца, менее двух месяцев, менее 3 месяцев, менее 4 месяцев, менее 5 месяцев, менее 6 месяцев, менее 12 месяцев или менее 18 месяцев после завершения режима лечения, или какого-либо периода времени, меньше необходимого для клинически определяемого излечения.

Неудачный химиотерапевтический режим не включает в себя режим лечения, при котором субъект, принимающий лечение от злокачественной опухоли, достигает клинически определяемого излечения, например, 5 лет полного ответа после окончания режима лечения, и при котором у субъекта впоследствии диагностируют явную злокачественную опухоль, например, через более чем 5 лет, более чем 6 лет, более чем

7 лет, более чем 8 лет, более чем 9 лет, более чем 10 лет, более чем 11 лет, более чем 12 лет, более чем 13 лет, более чем 14 лет или более чем 15 лет после окончания режима лечения. Например, у субъекта, страдающего злокачественной опухолью в детском возрасте, может развиваться злокачественная опухоль позже в течение жизни после излечения злокачественной опухоли в детском возрасте. У такого субъекта химиотерапевтический режим лечения злокачественной опухоли в детском возрасте считается успешным.

Термин «рефрактерная злокачественная опухоль» означает злокачественность, при которой хирургическое вмешательство является неэффективным и которая либо изначально не отвечает на химио- или лучевую терапию, либо со временем становится неподдающейся химио- или лучевой терапии.

Термин «терапевтически эффективное количество» означает количество, достаточное для лечения заболевания у субъекта. Терапевтически эффективное количество может быть обеспечено одним или несколькими введениями.

Термины «вводить», «процесс введения» или «введение» включают в себя любой способ доставки фармацевтической композиции или средства в систему субъекта или в конкретный участок на субъекте или у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления средство доставляют orally. Согласно некоторым вариантам осуществления средство вводят парентерально. Согласно некоторым вариантам осуществления средство доставляют местно, в том числе трансмукозально. Согласно некоторым вариантам осуществления средство доставляют ингаляцией. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения средство вводят путем парентеральной доставки, в том числе, внутривенной, внутримышечной, подкожной, интрамедуллярной инъекциями, а также интратекальной, прямой интравентрикулярной, интраперитонеальной, интраназальной или внутриглазной инъекциями. Согласно одному варианту осуществления композиции, представленные в настоящем документе, могут быть введены инъекцией непосредственно в опухоль. Согласно предпочтительному варианту осуществления средство доставляют инъекцией или инфузией.

Согласно предпочтительному варианту осуществления составы в соответствии с настоящим изобретением могут быть введены внутривенной инъекцией или внутривенной инфузией. Согласно еще более предпочтительным вариантам осуществления состав в соответствии с настоящим изобретением может быть введен непрерывной инфузией.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение не является оральным. Согласно некоторым вариантам осуществления введение является системным. Согласно некоторым вариантам осуществления введение является местным. Согласно некоторым вариантам осуществления введение не является внутривенным введением на протяжении менее 8, 6 или 4 часов. Согласно некоторым вариантам осуществления один или несколько путей введения могут быть объединены, например, внутривенное и внутриопухолевое, или внутривенное и пероральное, или внутривенное и оральное, внутривенного и местное, или внутривенного и трансдермальное или трансмукозальное. Введение средства может быть выполнено при согласовании с рядом людей. Введение средства включает в себя, например, назначение средства для введения субъекту и/или предоставление, непосредственно или опосредованно, инструкций по приему конкретного средства, либо путем самостоятельной доставки, например, оральной доставки, подкожной доставки, внутривенной доставки посредством центрального катетера и т.д.; либо путем доставки, осуществляемой обученным профессиональным работником, например, внутривенной доставки, внутримышечной доставки, внутриопухолевой доставки и т.д.

Используемый в настоящем документе термин «непрерывная инфузия» относится к введению дозы состава непрерывно по меньшей мере на протяжении 24 часов. Непрерывное введение, как правило, облегчается путем применения насоса, либо имплантируемого, либо внешнего насоса. Состав может быть введен непрерывной инфузией в нескольких отдельных дозах с перерывом в один или несколько дней между дозами непрерывной инфузии.

Следует понимать, что непрерывная инфузия может включать в себя кратковременные перерывы введения, например, для замены резервуара подлежащего введению кофермента Q10. Например, две 48-часовые непрерывные инфузии, вводимые последовательно, или четыре 24-часовые непрерывные инфузии и т.п., вводимые без значительной паузы по схеме (менее 4 часов, предпочтительно менее 2 часов, предпочтительно менее одного часа, предпочтительно приблизительно 30 минут) от конца одной инфузии до начала следующей, считаются одним 96-часовым непрерывным введением. Подобным образом, две 72-часовые непрерывные инфузии, вводимые последовательно без значительной паузы (например, менее 4 часов, предпочтительно менее 2 часов, предпочтительно менее одного часа, предпочтительно приблизительно 30 минут) от конца одной инфузии до начала следующей, считаются одной 144-часовой (6-невной) непрерывной инфузией. Согласно некоторым вариантам

осуществления субъект, принимающий лечение с помощью 96-часовой непрерывной инфузии кофермента Q10 или 144-часовой непрерывной инфузии кофермента Q10, страдает солидной опухолью. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект, принимающий лечение с помощью 96-часовой непрерывной инфузии кофермента Q10 или 144-часовой непрерывной инфузии кофермента Q10, страдает лейкемией.

Подобным образом, 18-суточная непрерывная инфузия будет включать кратковременные перерывы в ходе введения дозы и будет считаться непрерывной инфузией, поскольку дозу вводят без значительной паузы по схеме (менее 4 часов, предпочтительно менее 2 часов, предпочтительно менее одного часа, предпочтительно приблизительно 30 минут) от конца одной инфузии до начала следующей. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект, принимающий лечение с помощью 18-дневной непрерывной инфузии кофермента Q10, страдает лейкемией. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект, принимающий лечение с помощью 18-дневной непрерывной инфузии кофермента Q10, страдает солидной опухолью. Следует понимать, что одним днем многодневной непрерывной инфузии является один из серий последовательных 24-часовых периодов в ходе непрерывной инфузии, который необязательно или даже обычно соответствует календарному дню. Например, день 1 непрерывной инфузии включает в себя часы 1-24 непрерывной инфузии, день 2 непрерывной инфузии включает в себя часы 25-48 непрерывной инфузии, день 3 непрерывной инфузии включает в себя часы 49-72 непрерывной инфузии и т.д.

Непрерывное введение, как правило, облегчается применением насоса. Непрерывное введение может включать в себя введение при одной скорости. Непрерывное введение может включать в себя введение при более чем одной скорости (например, при двух скоростях, трех скоростях). Непрерывное введение может включать загружающую дозу при более высокой скорости, а затем более низкую скорость введения дозы для остальной части дозы. Непрерывную инфузию осуществляют без включения каких-либо существенных перерывов введения дозы по схеме. Используемые в настоящем документе перерывы для оценки жизненных показателей и/или выполнения лабораторных оцениваний для обеспечения безопасности больных и отсутствия неприемлемого побочного явления не считаются существенными перерывами. Перерывы в результате неисправности оборудования, например, неисправности насоса, не являются перерывами по схеме.

Используемое в настоящем документе непрерывное введение не включает в себя внутривенное введение двумя или более дозами, при котором окончание первой дозы и

начало второй дозы отделяются друг от друга по меньшей мере четырьмя часами, предпочтительно по меньшей мере восемь, двенадцатью или двадцатью четырьмя часами по схеме. Если два внутривенных введения отделяются по меньшей мере четырьмя часами по схеме, они являются отдельными дозами.

Согласно некоторым вариантам осуществления непрерывная инфузия разрабатывается для введения при одной скорости. Согласно некоторым вариантам осуществления непрерывная инфузия разрабатывается для введения при более высокой скорости в начале инфузии для обеспечения загружающей дозы. Например, доза для введения на протяжении первых 24 часов непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 5% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (95% дозы) в течение первых 24 часов вводят за оставшиеся 23 часа. Согласно некоторым вариантам осуществления доза для введения на протяжении первых 24 часов непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 6% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (94% дозы) в течение первых 24 часов вводят за оставшиеся 23 часа. Например, доза для введения на протяжении первых 24 часов непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 7% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (95% дозы) в течение первых 24 часов вводят за оставшиеся 23 часа. Например, доза для введения на протяжении первых 24 часов непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 8% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (92% дозы) в течение первых 24 часов вводят за оставшиеся 23 часа. Например, доза для введения на протяжении первых 24 часов непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 9% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (91% дозы) в течение первых 24 часов вводят за оставшиеся 23 часа. Например, доза для введения на протяжении первых 24 часов непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 10% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (90% дозы) в течение первых 24 часов вводят за оставшиеся 23 часа. Например, доза для введения на протяжении первых 24 часов непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 11% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (89% дозы) в течение первых 24 часов вводят за оставшиеся 23 часа. Например, доза для введения на протяжении первых 24 часов непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 12% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (88% дозы) в течение первых 24 часов

вводят за оставшиеся 23 часа. Например, доза для введения на протяжении первых 24 часов непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 13% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (87% дозы) в течение первых 24 часов вводят за оставшиеся 23 часа. Например, доза для введения на протяжении первых 24 часов непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 14% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (86% дозы) в течение первых 24 часов вводят за оставшиеся 23 часа. Например, доза для введения на протяжении первых 24 часов непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 15% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (85% дозы) в течение первых 24 часов вводят за оставшиеся 23 часа. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24% или 25% дозы вводят за первый час, а остальную часть вводят за следующие 23 часа.

Согласно некоторым вариантам осуществления приблизительно 5%, приблизительно 6%, приблизительно 7%, приблизительно 8%, приблизительно 8,1%, приблизительно 8,2%, приблизительно 8,3%, приблизительно 8,4%, приблизительно 8,5%, приблизительно 8,6%, приблизительно 8,7%, приблизительно 8,8%, приблизительно 8,9%, приблизительно 9%, приблизительно 10%, приблизительно 11%, приблизительно 12%, приблизительно 13%, приблизительно 14%, приблизительно 15%, приблизительно 16%, приблизительно 17%, приблизительно 18%, приблизительно 19%, приблизительно 20%, приблизительно 21%, приблизительно 22%, приблизительно 23%, приблизительно 24% или приблизительно 25% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы в течение первых 24 часов, например, приблизительно 95%, приблизительно 94%, приблизительно 93%, приблизительно 92%, приблизительно 91%, приблизительно 90%, приблизительно 89%, приблизительно 88%, приблизительно 87%, приблизительно 86%, приблизительно 85%, приблизительно 84%, приблизительно 83%, приблизительно 82%, приблизительно 81%, приблизительно 80%, приблизительно 79%, приблизительно 78%, приблизительно 77%, приблизительно 76% или приблизительно 75% вводят за следующие 23 часа. Любое из этих значений может быть использовано для определения диапазона процентного отношения дозы, которую вводят за первый час, и процентного отношения дозы, которую вводят за следующие 23 часа. Например, процентное отношение дозы, которую вводят за первый час, может варьировать от 5% до 25%, от 5% до 20%, от 5% до 15%, от 5% до 10%, от 10% до 25%, от 10% до 20%, от 10% до 15%, от 15% до 25%, от 15% до 20%, от 20% до 25%, от 8% до 25%, от 8% до

15%, от 6% до 9% или от 7% до 9%. Остальную часть дозы вводят за следующие 23 часа. Например, процентное отношение дозы, которую вводят за следующие 23 часа, может варьировать от 75% до 95%, от 75% до 90%, от 75% до 85%, от 75% до 80%, от 80% до 95%, от 80% до 90%, от 80% до 85%, от 85% до 95%, от 85% до 90%, от 90% до 95%, от 91% до 94%, от 91% до 93%, от 75% до 92% или от 85% до 92%.

Согласно некоторым вариантам осуществления доза для введения на протяжении первых 48 часов непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 5% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (95% дозы) в течение первых 48 часов вводят за оставшиеся 47 часов. Согласно некоторым вариантам осуществления доза для введения на протяжении первых 48 часов непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 6% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (94% дозы) в течение первых 48 часов вводят за оставшиеся 47 часов. Например, доза для введения на протяжении первых 48 часов непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 7% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (95% дозы) в течение первых 48 часов вводят за оставшиеся 47 часов. Например, доза для введения на протяжении первых 48 часов непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 8% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (92% дозы) в течение первых 48 часов вводят за оставшиеся 23 часа. Например, доза для введения на протяжении первых 48 часов непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 9% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (91% дозы) в течение первых 48 часов вводят за оставшиеся 47 часов. Например, доза для введения на протяжении первых 48 часов непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 10% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (90% дозы) в течение первых 48 часов вводят за оставшиеся 47 часов. Например, доза для введения на протяжении первых 48 часов непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 11% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (89% дозы) в течение первых 48 часов вводят за оставшиеся 47 часов. Например, доза для введения на протяжении первых 48 часов непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 12% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (88% дозы) в течение первых 48 часов вводят за оставшиеся 47 часов. Например, доза для введения на протяжении первых 48 часов непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 13% дозы

вводят за первый час, а остальную часть дозы (87% дозы) в течение первых 48 часов вводят за оставшиеся 47 часов. Например, доза для введения на протяжении первых 48 часов непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 14% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (86% дозы) в течение первых 48 часов вводят за оставшиеся 47 часов. Например, доза для введения на протяжении первых 48 часов непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 15% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (85% дозы) в течение первых 48 часов вводят за оставшиеся 47 часов. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23% , 24% или 25% дозы вводят за первый час, а остальную часть вводят за следующие 47 часов.

Согласно некоторым вариантам осуществления приблизительно 5%, приблизительно 6%, приблизительно 7%, приблизительно 8%, приблизительно 8,1%, приблизительно 8,2%, приблизительно 8,3%, приблизительно 8,4%, приблизительно 8,5%, приблизительно 8,6%, приблизительно 8,7%, приблизительно 8,8%, приблизительно 8,9% приблизительно 9%, приблизительно 10%, приблизительно 11%, приблизительно 12%, приблизительно 13%, приблизительно 14%, приблизительно 15%, приблизительно 16%, приблизительно 17%, приблизительно 18%, приблизительно 19%, приблизительно 20% приблизительно 21% приблизительно 22%, приблизительно 23%, приблизительно 24%, или приблизительно 25% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы в течение первых 48 часов, например, приблизительно 95%, приблизительно 94%, приблизительно 93%, приблизительно 92%, приблизительно 91%, приблизительно 90%, приблизительно 89%, приблизительно 88%, приблизительно 87%, приблизительно 86%, приблизительно 85%, приблизительно 84%, приблизительно 83%, приблизительно 82%, приблизительно 81%, приблизительно 80%, приблизительно 79%, приблизительно 78%, приблизительно 77%, приблизительно 76% или приблизительно 75% вводят за следующие 47 часов. Любое из этих значений может быть использовано для определения диапазона для процентного отношения дозы, которую вводят за первый час, и процентного отношения дозы, вводимой за следующие 47 часов. Например, процентное отношение дозы, которую вводят за первый час, может варьировать от 5% до 25%, от 5% до 20%, от 5% до 15%, от 5% до 10%, от 10% до 25%, от 10% до 20%, от 10% до 15%, от 15% до 25%, от 15% до 20%, от 20% до 25%, от 8% до 25%, от 8% до 15%, от 6% до 9% или от 7% до 9%. Остальную часть дозы вводят за следующие 47 часов. Например, процентное отношение дозы, которую вводят за следующие 47 часов,

может варьировать от 75% до 95%, от 75% до 90%, от 75% до 85%, от 75% до 80%, от 80% до 95%, от 80% до 90%, от 80% до 85%, от 85% до 95%, от 85% до 90%, от 90% до 95%, от 91% до 94%, от 91% до 93%, от 75% до 92% или от 85% до 92%.

Согласно некоторым вариантам осуществления доза для введения на протяжении первых 72 часов непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 5% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (95% дозы) в течение первых 72 часов вводят за оставшийся 71 час. Согласно некоторым вариантам осуществления доза для введения на протяжении первых 72 часов непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 6% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (94% дозы) в течение первых 72 часов вводят за оставшийся 71 час. Например, доза для введения на протяжении первых 72 часов непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 7% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (95% дозы) в течение первых 72 часов вводят за оставшийся 71 час. Например, доза для введения на протяжении первых 72 часов непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 8% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (92% дозы) в течение первых 72 часов вводят за оставшийся 71 час. Например, доза для введения на протяжении первых 72 часов непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 9% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (91% дозы) в течение первых 72 часов вводят за оставшийся 71 час. Например, доза для введения на протяжении первых 72 часов непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 10% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (90% дозы) в течение первых 72 часов вводят за оставшийся 71 час. Например, доза для введения на протяжении первых 72 часов непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 11% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (89% дозы) в течение первых 72 часов вводят за оставшийся 71 час. Например, доза для введения на протяжении первых 72 часов непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 12% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (88% дозы) в течение первых 72 часов вводят за оставшийся 71 час. Например, доза для введения на протяжении первых 72 часов непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 13% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (87% дозы) в течение первых 72 часов вводят за оставшийся 71 час. Например, доза для введения на протяжении первых 72

часов непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 14% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (86% дозы) в течение первых 72 часов вводят за оставшийся 71 час. Например, доза для введения на протяжении первых 72 часов непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 15% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (85% дозы) в течение первых 72 часов вводят за оставшийся 71 час. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24% или 25% дозы вводят за первый час, а остальную часть вводят за следующий 71 час.

Согласно некоторым вариантам осуществления приблизительно 5%, приблизительно 6%, приблизительно 7%, приблизительно 8%, приблизительно 8,1%, приблизительно 8,2%, приблизительно 8,3%, приблизительно 8,4%, приблизительно 8,5%, приблизительно 8,6%, приблизительно 8,7%, приблизительно 8,8%, приблизительно 8,9% приблизительно 9%, приблизительно 10%, приблизительно 11%, приблизительно 12%, приблизительно 13%, приблизительно 14%, приблизительно 15%, приблизительно 16%, приблизительно 17%, приблизительно 18%, приблизительно 19%, приблизительно 20% приблизительно 21% приблизительно 22%, приблизительно 23%, приблизительно 24%, или приблизительно 25% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы в течение первых 72 часов, например, приблизительно 95%, приблизительно 94%, приблизительно 93%, приблизительно 92%, приблизительно 91%, приблизительно 90%, приблизительно 89%, приблизительно 88%, приблизительно 87%, приблизительно 86%, приблизительно 85%, приблизительно 84%, приблизительно 83%, приблизительно 82%, приблизительно 81%, приблизительно 80%, приблизительно 79%, приблизительно 78%, приблизительно 77%, приблизительно 76% или приблизительно 75% вводят за следующий 71 час. Любое из этих значений может быть использовано для определения диапазона для процентного отношения дозы, которую вводят за первый час, и процентного отношения дозы, вводимой за следующий 71 час. Например, процентное отношение дозы, которую вводят за первый час, может варьировать от 5% до 25%, от 5% до 20%, от 5% до 15%, от 5% до 10%, от 10% до 25%, от 10% до 20%, от 10% до 15%, от 15% до 25%, от 15% до 20%, от 20% до 25%, от 8% до 25%, от 8% до 15%, от 6% до 9% или от 7% до 9%. Остальную часть дозы вводят за следующий 71 час. Например, процентное отношение дозы, которую вводят за следующий 71 час, может варьировать от 75% до 95%, от 75% до 90%, от 75% до 85%, от 75% до 80%, от 80% до

95%, от 80% до 90%, от 80% до 85%, от 85% до 95%, от 85% до 90%, от 90% до 95%, от 91% до 94%, от 91% до 93%, от 75% до 92% или от 85% до 92%.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый» компонент означает компонент, приемлемый для применения людям и/или животным без чрезмерных неблагоприятных побочных эффектов (таких как токсичность, раздражение и аллергическая реакция), отвечающий разумному отношению польза/риск.

Используемый в настоящем документе термин «состав» следует понимать как активный ингредиент, например, CoQ10, метаболит CoQ10, биосинтетический предшественник CoQ10 или родственное CoQ10 соединение, в комбинации с любым фармацевтически приемлемым носителем. Составы могут включать в себя без ограничения водные составы, липосомальные составы, суспензии, эмульсии, микроэмульсии, наноэмульсии, наносуспензии, составы для определенных путей введения для инъекций или инфузий.

Используемый в настоящем документе термин «безопасное и терапевтическое эффективное количество» относится к количеству компонента, достаточному для получения желаемого терапевтического ответа без чрезмерных неблагоприятных побочных эффектов (таких как токсичность, раздражение и аллергическая реакция), отвечающих разумному отношению польза/риск при использовании способом в соответствии с настоящим раскрытием. Под «терапевтически эффективным количеством» понимают количество соединения в соответствии с настоящим раскрытием, эффективное для получения желаемого терапевтического ответа. Конкретное безопасное и эффективное количество или терапевтически эффективное количество будет варьировать в зависимости от таких факторов, как конкретное состояние, подлежащее лечению, физическое состояние больного, вид млекопитающего или животного, подлежащего лечению, длительность лечения, природа сопутствующей терапии (если есть) и конкретных используемых составов, а также от структуры соединений или их производных. «Терапевтически эффективное количество» будет варьировать в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, возраста, массы и т.д. больного, подлежащего лечению.

Термин «терапевтический эффект» относится к местному или системному эффекту у животных, в частности, млекопитающих, и более конкретно людей, вызываемому фармакологически активным веществом. Термин, таким образом, означает любое вещество, предназначенное для применения при диагностике,

излечении, смягчении, лечении или профилактике заболевания или при улучшении желаемого физического или умственного развития и состояний у животного или человека. Фраза «терапевтически-эффективное количество» означает, что количество такого вещества, которое оказывает некоторый желаемый местный или системный эффект при разумном отношении польза/риск, является применимым для какого-либо лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически-эффективное количество соединения будет зависеть от его терапевтического индекса, растворимости и т.п.

«Побочные явления» или «АЕ» характеризуются степенью, зависящей от тяжести. Некоторые АЕ (например, тошнота, низкие содержания форменных элементов крови, боль, пониженное свертывание крови) можно лечить так, что конкретный химиотерапевтический режим может быть продолжен или возобновлен. Некоторые побочные явления (например, ослабление функции сердца, печени или почек, тошнота) могут быть неизлечимыми, что требует прекращения лечением лекарственным средством. Определение степени АЕ и соответствующих вмешательств может быть осуществлено специалистами в данной области. Далее представлена шкала оценивания для побочных явлений согласно Общим терминологическим критериям оценки побочных явлений (СТСАЕ) версии 4.0 (дата публикации: 28 мая 2009 г.).

Степень 1 - слабая; отсутствие симптомов или слабые симптомы; только клинические или диагностические наблюдения; вмешательство не назначается.

Степень 2 - умеренная; назначается минимальное, местное или неинвазивное вмешательство; соответствующее возрасту ограничение обслуживающих действий повседневной жизни (ADL).

Степень 3 - тяжелое или медицински значимое, но не представляющее немедленную опасность для жизни; назначение госпитализации или длительной госпитализации; нетрудоспособность, ограничение самообслуживающих ADL.

Степень 4 - опасные для жизни последствия; показано срочное вмешательство.

Степень 5 – смерть, связанная с побочным явлением.

Побочные явления включают в себя «коагулопатию» или «пониженное свертывание крови». Способы определения времени свертывания хорошо известны и, как правило, основываются на определении «международного нормализованного отношения» или «INR», которое представляет собой отношение, основанное на протромбиновом времени (в секундах) для нормального индивидуума. Протромбиновое время представляет собой время, необходимое для сворачивания

плазмы после добавления тканевого фактора. INR разработали для стандартизации результатов времени свертывания между индивидуумами и используемым в анализе тканевым фактором, произведенным различными изготовителями. Каждый изготовитель присваивает значение ISI (международный индекс чувствительности) для какого-либо тканевого фактора каждой партии изготовленного тканевого фактора. Значение ISI указывает на то, как конкретная партия тканевого фактора сравнивается с международным стандартным тканевым фактором. ISI обычно составляет от 1,0 до 2,0. INR является отношением протромбинового времени больного к нормальному (контрольному) образцу, возведенным в степень значения ISI для используемой аналитической системы. Такие способы являются стандартным в уровне техники. INR, как правило, используют для мониторинга больных, принимающих антикоагулянтную терапию, например, терапию с варфарином, или принимающих лечение другими средствами, например, средствами для лечения злокачественной опухоли, в том числе коферментом Q10. Нормальный диапазон для здорового индивидуума, не принимающего варфарин, составляет 0,8–1,2, а для людей на терапии с варфарином INR составляет 2,0–3,0 обычно намечаемого. Поэтому, повышение INR выше наблюдаемого у здорового индивидуума (например, до 1,5, 2,0, 2,5 или 3,0) не обязательно считается побочным явлением, требующим вмешательства. Такие принципы понятны специалистам в данной области. Если INR находится за пределами целевого диапазона, высокий INR указывает на более высокий риск кровотечения, тогда как низкий INR предполагает более высокий риск развития тромба. В уровне техники известны другие способы оценки времени свертывания.

Используемые в настоящем документе термины «совместное введение» или «комбинационная терапия» следует понимать как введение двух или более активных средств с использованием отдельных составов или одного фармацевтического состава или последовательное введение в любом порядке так, что имеется период времени, когда оба активных средства (или все активные средства) одновременно проявляют свою биологическую активность. Для совместного введения не требуется, чтобы средства вводились в одно и то же время, с одинаковой частотой или одинаковым путем введения. Используемые в настоящем документе термины «совместное введение» или «комбинационная терапия» включают введение соединения CoQ10 с одним или несколькими дополнительными противораковыми средствами, например, химиотерапевтическими средствами, или введение двух или более соединений CoQ10.

Примеры противораковых средств, в том числе химиотерапевтических средств, представлены в настоящем документе.

Используемые в настоящем документе термин «выживаемость» относится к продолжительности жизни субъекта, которого лечили от заболевания или состояния, *например*, от злокачественной опухоли. Время выживаемости может быть определено от произвольной точки, такой как момент вступления в клиническое испытание, момент завершения или прерывания или режима более раннего лечения, момент установления диагноза и т.д.

Используемый в настоящем документе термин «субъект» относится к человеку и к отличным от человека животным, в том числе к ветеринарным субъектам. Термин «отличное от человека животное» включает в себя всех позвоночных, *например*, млекопитающих и не являющихся млекопитающими, таких как отличные от человека приматы, мыши, кролики, овцы, собака, кошка, лошадь, корова, куры, амфибии и рептилии. Согласно предпочтительному варианту осуществления субъектом является человек, и так может быть назван больной.

Единственное число и множественное число используются в настоящем документе для обозначения одного или более чем одного (*т.е.* по меньшей мере одного) грамматического объекта текста, если четко не указано иное. В качестве примера, «элемент» означает один элемент или более чем один элемент.

Термин «включающий в себя» используется в настоящем документе для обозначения «включающий в себя без ограничения» и используется взаимозаменяемо с данной фразой.

Термин «или» используется в настоящем документе для обозначения «и/или» и используется взаимозаменяемо с данным термином, если в контексте четко не указано иное.

Термин «такой как» используется в настоящем документе для обозначения фразы «такой как без ограничения» и используется взаимозаменяемо с данной фразой.

Если специально не оговорено или не очевидно из контекста, используемый в настоящем документе термин «приблизительно» следует понимать как попадание в диапазон нормального допустимого значения в уровне техники, например, предел 2 стандартных отклонения среднего. «Приблизительно» можно понимать как предел 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1 %, 0,05% или 0,01% указанного значения. Если иное четко не очевидно из контекста, все числовые значения,

представленные в настоящем документе, могут быть модифицированы термином «приблизительно».

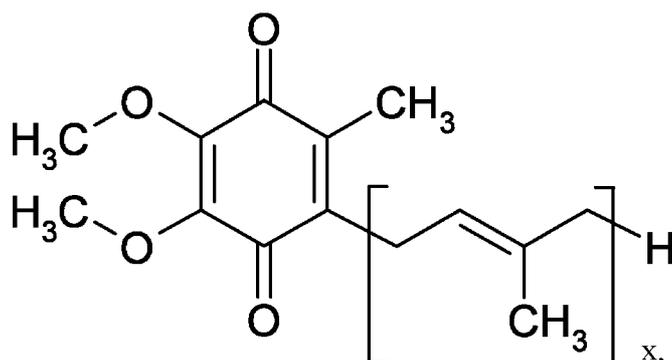
Диапазоны, представленные в настоящем документе, следует понимать как сокращенное обозначение для всех значений в диапазоне. Например, диапазон от 1 до 50 следует понимать как включающий в себя любое число, комбинацию чисел или поддиапазон из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 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 или 50.

Перечисление изложенных химических групп в каком-либо определении переменной в настоящем документе включает в себя определения этой переменной как какой-либо отдельной группы или комбинации изложенных групп. Перечисление варианта осуществления для переменной или аспекта в настоящем документе включает в себя этот вариант осуществления как любой отдельный вариант осуществления или в комбинации с любым другим вариантом осуществления или его частями.

Любые композиции или способы, представленные в настоящем документе, могут быть объединены с одной или несколькими из каких-либо других композиций и способов, представленных в настоящем документе, в том числе без ограничения комбинаций скоростей введения дозы, времени введения дозы, количеств введения дозы, способов лечения, способов мониторинга, способов отбора и применения средств, отличных от кофермента Q10.

I. Соединения кофермента Q10

Будет понятно, что способы, представленные в настоящем документе, включают выполнение с композицией, содержащей одно или несколько соединений кофермента Q10. Соединение кофермента Q10 включает в себя класс соединений CoQ10. Соединения кофермента Q10, эффективные для способов, описываемых в настоящем документе, включают в себя кофермент Q10, метаболит кофермента Q10, биосинтетический предшественник кофермента Q10, аналог кофермента Q10, производное кофермента Q10 и родственные коферменту Q10 соединения. Аналог кофермента Q10 включает в себя аналоги, не имеющие или имеющие по меньшей мере один изопрениловый повтор. Кофермент Q10 имеет следующую структуру



где x представляет собой 10. В соответствии с настоящим изобретением соединения CoQ10 могут включать в себя производные кофермента Q10, в которых x представляет собой любое число изопрениловых единиц от 4 до 10, или любое число изопрениловых единиц от 6 до 10, или любое число изопрениловых единиц от 8 до 10, или 9-10 изопрениловых единиц. Кофермент Q10 включает в себя полностью окисленную версию, также известную как убихинон, частично окисленную версию, также известную как семихинон или убисемихинон, или полностью восстановленную версию, также известную как убихинол, или любую их смесь или комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления соединением CoQ10 для лечения злокачественной опухоли является убихинон. Согласно некоторым вариантам осуществления соединением CoQ10 для лечения злокачественной опухоли является убихинол.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения терапевтическим средством является кофермент Q10 (CoQ10). Кофермент Q10, также называемый в настоящем документе CoQ10, также известен как убихинон или убидекаренон. Кофермент Q10 известен в уровне техники и, кроме того, описывается в публикации международной заявки № WO 2005/069916 (международная заявка № PCT/US2005/001581, WO 2008/116135 (международная заявка № PCT/US08/57786), WO2010/132507 (международная заявка № PCT/US2010/034453), WO 2011/112900 (международная заявка № PCT/US2011/028042) и WO2012/174559 (международная заявка № PCT/US2012/043001), полное содержание каждой из которых специально включено в настоящий документ посредством ссылки. Кофермент Q10 является одним из серии полипренил-2,3-диметокси-5-метилбензохинона (убихинона), присутствующим в митохондриальных системах транспорта электрона эукариотических клеток. Человеческие клетки продуцируют исключительно кофермент Q10, и он находится в клеточных и митохондриальных мембранах всех человеческих

клеток с самыми высокими уровнями в органах с высокими потребностями энергии, таких как печень и сердце. Пул кофермента Q10 в организме по оценкам составляет приблизительно 2 грамма, из которых более чем 50% являются эндогенными. Приблизительно 0,5 грамма кофермента Q10 поступает с питанием или биосинтезируется каждый день. Кофермент Q10 производится в измеряемых тонной количествах на мировом рынке добавок и может быть получен от компании Kaneka с заводами в Pasadena, Техас, и Takasagoshi, Япония.

II. Композиции

Настоящее раскрытие относится к композициям, содержащим соединение CoQ10 для лечения и профилактики злокачественной опухоли. Композиции в соответствии с настоящим раскрытием можно вводить больным отдельно или в фармацевтических композициях, в которых оно смешивается с приемлемыми носителями или вспомогательным(и) средством(ами). При лечении больного с представляющим интерес нарушением, например, злокачественной опухолью, вводят терапевтически эффективное количество соединения CoQ10. Терапевтически эффективная доза относится к такому количеству соединения, которое приводит по меньшей мере к стабильному заболеванию или к продлению выживаемости у больного.

Приемлемые пути введения данных композиций в соответствии с настоящим изобретением могут включать в себя парентеральную доставку, в том числе внутривенную инфузию, предпочтительно непрерывную инфузию. Согласно предпочтительному варианту осуществления IV инфузия содержит активное средство, *например*, кофермент Q10, при концентрации приблизительно 40 мг/мл (4% вес/объем). Если композицию вводят путем IV инфузии, она может быть разбавлена фармацевтически приемлемым водным раствором, таким как фосфатно-буферный солевой раствор или нормальный солевой раствор. Согласно некоторым вариантам осуществления один или несколько путей введения могут быть объединены, такие как, например, внутривенный и внутриопухолевый, или внутривенный и пероральный, или внутривенный и оральный, или внутривенный и местный, трансдермальный, или трансмукозальный. Однако способы, представленные в настоящем документе, включают в себя введение кофермента Q10 путем непрерывной внутривенной инфузии.

Например, соединение CoQ10 может быть составлено для парентеральной доставки, *например*, для внутривенной инъекции. Композиции можно вводить одним болюсом, несколькими инъекциями или непрерывной инфузией (например,

внутривенно или с помощью перитонеального диализа). Для парентерального введения композиции могут быть составлены в стерилизованной апиrogenной форме.

Применение фармацевтически приемлемых носителей для составления соединений, раскрытых в настоящем документе, для осуществления настоящего изобретения в дозировках, приемлемых для системного введения, попадает в объем настоящего раскрытия. При надлежащем выборе носителя и приемлемой производственной практики композиции в соответствии с настоящим раскрытием, в частности, составленные в виде растворов, можно вводить парентерально, например, путем внутривенной инъекции.

Токсичность и терапевтическая эффективность таких соединений могут быть определены с помощью стандартных фармацевтических процедур на клеточных культурах или экспериментальных животных, например, для определения LD50 (летальной дозы для 50% популяции) и ED50 (терапевтически эффективной дозы в 50% популяции). Отношение для дозы токсического эффекта к терапевтическому эффекту представляет собой терапевтический индекс, который может быть выражен как отношение LD50/ED50. Могут быть желательны соединения, которые характеризуются большими терапевтическими индексами. Данные, полученные из этих анализов на клеточных культурах и исследования на животных, могут быть использованы в разработке диапазона дозировки при применении для человека. Дозировка таких соединений может попадать в диапазон циркулирующих концентраций, которые включают в себя ED50 с небольшой токсичностью или с отсутствием токсичности. Дозировка может варьировать в этом диапазоне в зависимости от используемой дозированной формы и используемого пути введения.

Фармацевтические композиции, приемлемые для применения в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя композиции, в которых активные ингредиенты содержатся в эффективном количестве для достижения предназначенной им цели. Определение эффективных количеств хорошо известно специалистам в данной области, особенно в свете подробного раскрытия, представленного в настоящем документе. Кроме активных ингредиентов данные фармацевтические композиции могут содержать применяемые фармацевтически приемлемые носители, в том числе наполнители и вспомогательные средства, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые могут быть использованы фармацевтически. Препараты, составленные для внутривенного введения, могут иметь форму растворов коллоидной дисперсии.

Фармацевтические композиции для парентерального введения включают в себя водные растворы активных соединений в растворимой в воде форме. Кроме того, суспензии активных соединений могут быть получены как соответствующие масляные суспензии для инъекции. Приемлемые липофильные растворители или среды включают в себя жирные масла, такие как сезамовое масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. Водные суспензии для инъекции могут содержать вещества, которые увеличивают вязкость суспензии, такие как натрия карбоксиметилцеллюлоза, сорбит или декстран. Необязательно суспензия также может содержать приемлемые стабилизаторы или средства, которые повышают растворимость соединений для обеспечения получения высококонцентрированных растворов.

III. Составы

Активное средство, например, соединение CoQ10, может быть доставлено в любом фармацевтически приемлемом носителе для желаемого пути введения. Используемые в настоящем документе составы, в том числе соединения CoQ10, составляют для введения с помощью инъекции или инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения CoQ10 не доставляются орально.

Предпочтительные терапевтические составы для применения в способах в соответствии с настоящим изобретением содержат активное средство (например, соединение CoQ10) в форме микрочастиц, например, для внутривенного введения. Такие внутривенные составы представлены, например, в WO 2011/112900 (международной заявке № PCT/US2011/028042), полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки, а типичный внутривенный состав, описанный в WO 2011/112900 (международной заявке № PCT/US2011/028042), используется в изложенных ниже примерах. Посредством гомогенизации при высоком давлении, частицы активного средства (например, соединения CoQ10) уменьшаются с получением частиц, которые являются достаточно маленькими, чтобы пройти через 200-нм стерилизующий фильтр. Частицы, которые являются достаточно маленькими, чтобы пройти через 200-нм стерилизующий фильтр, могут быть инъецированы внутривенно. Эти частицы намного меньше клеток крови и, поэтому, не будут эмболизировать капилляры. Красные кровяные клетки, например, представляют собой диски 6 микрон x 2 микрон. Частицы диспергируются в стабилизирующем средстве и захватываются или окружаются им. Не углубляясь в теорию, полагают, что

стабилизирующие средства притягиваются к гидрофобному терапевтическому средству так, что диспергированные частицы гидрофобного терапевтического средства окружаются стабилизирующим средством, формируя суспензию или эмульсию. Диспергированные частицы в суспензии или эмульсии содержат поверхность из стабилизирующего средства и ядро, состоящее из гидрофобного терапевтического средства, например, соединение CoQ10, в форме твердых частиц (суспензия) или в несмешиваемой жидкой форме (эмульсия). Диспергированные частицы могут быть зафиксированы в липофильных участках липосомы.

Диспергированные коллоидные системы позволяют высокую загрузку лекарственным средством в составе без применения совместных растворителей. Кроме того, достигаются высокие и относительно воспроизводимые уровни в плазме независимо от эндогенных липопротеиновых носителей низкой плотности. Важнее то, что, составы обеспечивают длительные высокие уровни лекарственного средства в опухолевых клетках благодаря пассивному накоплению коллоидных частиц гидрофобного терапевтического средства.

Предпочтительный внутривенный состав в основном содержит непрерывную фазу воды и диспергированные твердые вещества (суспензия) или диспергированную несмешивающуюся жидкость (эмульсия). Диспергированные коллоидные системы, в которых частицы главным образом состоят только из активного средства (лекарственного средства), зачастую могут доставлять больше лекарственного средства на единицу объема, чем непрерывные растворяющие системы, если система может быть сделана достаточно стабильной.

В качестве среды состава водный раствор может включать в себя раствор Хэнкса, раствор Рингера, фосфатно-буферный солевой раствор (PBS), физиологический солевой буфер или другие приемлемые соли или комбинации для достижения соответствующих pH и осмолярности для парентерально доставляемых составов. Водные растворы могут быть использованы для разбавления составов для введения до желаемой концентрации. Например, водные растворы могут быть использованы для разбавления состава для внутривенного введения от концентрации приблизительно 4% вес/объем до более низкой концентрации для облегчения введения более низких доз кофермента Q10. Водный раствор может содержать вещества, которые повышают вязкость раствора, такие как натрия карбоксиметилцеллюлоза, сорбит или декстран.

Активное средство (например, соединение CoQ10) диспергируется в водном растворе так, что образуется коллоидная дисперсия, в которой нанодисперсные

частицы гидрофобного терапевтического средства покрываются, или захватываются, или охватываются стабилизирующими дисперсионными средствами с образованием нанодисперсий частиц активного средства (например, соединения CoQ10). Нанодиспергированные частицы активного средства (например, соединения CoQ10) имеют ядро, образованное из гидрофобного терапевтического средства, которое окружается стабилизирующим средством. Подобным образом, согласно некоторым аспектам стабилизирующим средством является фосфолипид, имеющий и гидрофильную, и липофильную части. При гомогенизации фосфолипиды образуют липосомы или другие наночастицы. Согласно некоторым аспектам эти липосомы являются двухслойными моноламелярными липосомами, тогда как согласно другим вариантам осуществления липосомы являются двухслойными мультиламелярными липосомами. Диспергированные частицы активного средства (например, соединения CoQ10) диспергируются в липофильной части двухслойной структуры липосомы, образованной из фосфолипидов. Согласно некоторым другим аспектам ядро липосомы, подобно ядру нанодиспергированных частиц активного средства (например, соединения CoQ10), образуется из гидрофобного терапевтического средства, а внешний слой образуется из двухслойной структуры фосфолипида. Согласно некоторым вариантам осуществления коллоидные дисперсии обрабатывают с помощью процесса лиофилизации, тем самым дисперсия наночастиц превращается в сухой порошок.

Согласно некоторым вариантам осуществления используемый состав для инъекции или инфузии представляет собой 4% стерильную водную коллоидную дисперсию, содержащую кофермент Q10, в наносуспензии, как получено в WO 2011/112900. Согласно некоторым вариантам осуществления состав включает в себя водный раствор, гидрофобное активное средство, например, кофермент Q10, предшественник кофермента Q10 или метаболит или родственное коферменту Q10 соединение, диспергированное с образованием коллоидной нанодисперсии частиц, и по меньшей мере одно из стабилизирующего дисперсию средства и средства редукции опсонизации, при этом коллоидная нанодисперсия активного средства диспергируется в частицах нанодисперсии со средним размером менее 200 нм.

Согласно некоторым вариантам осуществления стабилизирующее дисперсию средство включает в себя без ограничения пегилированное касторовое масло, Cremphor® EL, Cremphor® RH 40, пегилированный витамин E, витамин E TPGS и димиристоилфосфатидилхолин (DMPC).

Согласно некоторым вариантам осуществления средством редукции опсонизации является полоксамер или полоксамины.

Согласно некоторым вариантам осуществления коллоидной нанодисперсией является суспензия или эмульсия. Необязательно коллоидная нанодисперсия находится в кристаллической форме или в форме переохлажденного расплава.

Согласно некоторым вариантам осуществления состав для инъекции или инфузии включает в себя лиопротектор, такой как пищевой сахар, в том числе без ограничения лактозу, маннозу, мальтозу, галактозу, фруктозу, сорбозу, раффинозу, нейраминовую кислоту, глюкозамин, галактозамин, N-метилглюкозамин, маннит, сорбит, аргинин, глицин и сахарозу или любую их комбинацию.

Согласно некоторым вариантам осуществления состав для инъекции или инфузии включает в себя водный раствор, гидрофобное активное средство, диспергированное с образованием коллоидной нанодисперсии частиц, и по меньшей мере одно из стабилизирующего дисперсию средства и средства редукции опсонизации. Коллоидная нанодисперсия активного средства диспергируется в частицах нанодисперсии с размерами менее 200 нм. Согласно некоторым вариантам осуществления стабилизирующее дисперсию средство выбрано из встречающихся в природе или полусинтетических фосфолипидов. Например, приемлемые стабилизирующие средства включают в себя полиэтиоксилированное (также известное как «пегилированное») касторовое масло (Cremophor® EL), полиэтиоксилированное гидрогенизированное касторовое масло (Cremophor® RH 40), токоферолполиэтиленгликоль сукцинат (пегилированный витамин E, витамин E TPGS), сложные эфиры сорбита и жирной кислоты (Spans®), желчные кислоты и соли желчных кислот или димиристоилфосфатидилхолин (DMPC). Согласно некоторым вариантам осуществления стабилизирующим средством является DMPC.

Согласно некоторым вариантам осуществления состав является приемлемым для парентерального введения, в том числе для внутривенной, интраперитонеальной, ортотопической, интракраниальной, внутримышечной, подкожной, интрамедуллярной инъекций, а также для интратекальной, прямой интравентрикулярной, интраназальной или внутриглазной инъекций. Согласно некоторым вариантам осуществления состав содержит кофермент Q10, димиристоил-фосфатидилхолин и полоксамер 188 в отношении 4:3:1,5, соответственно, и разработан для стабилизации наносуспензии частиц. Согласно некоторым вариантам осуществления состав включает в себя забуференный фосфатом солевой раствор, который содержит натрия фосфат

двузамещенный, калия фосфат монозамещенный, калия хлорид, натрия хлорид и воду для инъекции. Согласно некоторым вариантам осуществления 4% стерильную водную коллоидную дисперсию, содержащую кофермент Q10 в наносуспензии, разбавляют фосфатно-буферным солевым раствором с обеспечением, например, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20 или другого соответствующего отношения, охваченного любыми двумя из этих значений.

Согласно некоторым вариантам осуществления состав для введения для применения в соответствии с настоящим изобретением может включать в себя от приблизительно 0,001% до приблизительно 20% (вес/вес) кофермента Q10, от приблизительно 0,01% до приблизительно 20% (вес/вес) кофермента Q10, от приблизительно 0,1% до приблизительно 20% (вес/вес) кофермента Q10, более предпочтительно от приблизительно 0,01% до приблизительно 15% и еще более предпочтительно от приблизительно 0,1% до приблизительно 10% (вес/вес) кофермента Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления состав для любого пути введения для применения в соответствии с настоящим изобретением может включать в себя от приблизительно 1% до приблизительно 10% (вес/вес) кофермента Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления состав для любого пути введения для применения в соответствии с настоящим изобретением может включать в себя от приблизительно 2% до приблизительно 8% (вес/вес) кофермента Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления состав для любого пути введения для применения в соответствии с настоящим изобретением может включать в себя от приблизительно 2% до приблизительно 7% (вес/вес) кофермента Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления состав для любого пути введения для применения в соответствии с настоящим изобретением может включать в себя от приблизительно 3% до приблизительно 6% (вес/вес) кофермента Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления состав для любого пути введения для применения в соответствии с настоящим изобретением может включать в себя от приблизительно 3% до приблизительно 5% (вес/вес) кофермента Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления состав для любого пути введения для применения в соответствии с настоящим изобретением может включать в себя от приблизительно 3,5% до приблизительно 4,5% (вес/вес) кофермента Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления состав для любого пути введения для применения в соответствии с настоящим изобретением может включать в себя от приблизительно 3,5% до приблизительно 5% (вес/вес) кофермента Q10. Согласно одному варианту

осуществления состав включает в себя приблизительно 4% (вес/вес) кофермента Q10. Согласно одному варианту осуществления состав включает в себя приблизительно 8% (вес/вес) кофермента Q10. Согласно различным вариантам осуществления состав включает в себя приблизительно 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 3,5%, 4%, 4,5%, 5%, 5,5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19% или 20% (вес/вес) кофермента Q10 или любой диапазон, охватываемый любыми двумя из упомянутых значений. Согласно некоторым вариантам осуществления составы могут быть получены с отношением процента веса к объему, а не процента веса к весу. В зависимости от состава концентрация кофермента Q10 может быть одинаковой или почти одинаковой в процентных вес/вес и вес/объем составах. Кофермент Q10 может быть получен от компании Капека Q10 как Капека Q10 (USP убидекаренон) в форме порошка (Pasadena, Texas, США). Кофермент Q10, используемый в способах, приведенных в качестве примера в настоящем документе, обладает следующими характеристиками: остаточные растворители отвечают требованию 467 USP; содержание воды составляет менее 0,0%, менее 0,05% или менее 0,2%; остаток после прокаливания составляет 0,0%, менее 0,05% или менее 0,2%; содержание тяжелых металлов составляет менее 0,002% или менее 0,001%; чистота составляет от 98 до 100%, или 99,9%, или 99,5%.

Согласно некоторым вариантам осуществления концентрация кофермента Q10 в составе составляет от 1 мг/мл до 150 мг/мл. Согласно одному варианту осуществления концентрация кофермента Q10 в составе составляет от 5 мг/мл до 125 мг/мл. Согласно одному варианту осуществления концентрация кофермента Q10 в составе составляет от 10 мг/мл до 100 мг/мл. Согласно одному варианту осуществления концентрация кофермента Q10 в составе составляет от 20 мг/мл до 90 мг/мл. Согласно одному варианту осуществления концентрация кофермента Q10 составляет от 30 мг/мл до 80 мг/мл. Согласно одному варианту осуществления концентрация кофермента Q10 составляет от 30 мг/мл до 70 мг/мл. Согласно одному варианту осуществления концентрация кофермента Q10 составляет от 30 мг/мл до 60 мг/мл. Согласно одному варианту осуществления концентрация кофермента Q10 составляет от 30 мг/мл до 50 мг/мл. Согласно одному варианту осуществления концентрация кофермента Q10 составляет от 35 мг/мл до 45 мг/мл. Следует понимать, что дополнительные диапазоны, содержащие любое из вышеупомянутых значений в качестве верхнего или нижнего пределов, также охватываются настоящим изобретением, *например*, от 10 мг/мл до 50 мг/мл или от 20 мг/мл до 60 мг/мл.

Согласно некоторым вариантам осуществления концентрация кофермента Q10 в составе составляет приблизительно 10, 15, 20, 25, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95 мг/мл. Согласно одному варианту осуществления концентрация кофермента Q10 в составе составляет приблизительно 50 мг/мл. Согласно одному варианту осуществления концентрация кофермента Q10 в составе составляет приблизительно 60 мг/мл. Согласно одному варианту осуществления концентрация кофермента Q10 в составе составляет приблизительно 30 мг/мл. Согласно предпочтительному варианту осуществления концентрация кофермента Q10 в составе составляет приблизительно 40 мг/мл. Следует понимать, что диапазоны, содержащие любое из вышеупомянутых значений в качестве верхнего или нижнего пределов, также охватываются настоящим изобретением, *например*, от 37 мг/мл до 47 мг/мл или от 31 мг/мл до 49 мг/мл.

Следует понимать, что составы, подобным образом, могут быть получены с содержанием предшественников, метаболитов и родственных соединений кофермента Q10.

IV. Лечение злокачественной опухоли

Настоящее изобретение относится к способам лечения злокачественной опухоли непрерывной инфузией кофермента Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления злокачественной опухолью является солидная опухоль. Согласно некоторым вариантам осуществления злокачественной опухолью является лейкемия. Согласно некоторым вариантам осуществления злокачественную опухоль лечат только коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления злокачественную опухоль лечат коферментом Q10 и дополнительным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным средством является химиотерапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение химиотерапевтическим средством начинают в то же время, что и лечение коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение химиотерапевтическим средством начинают после начала лечения коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение дополнительным средством начинают при прогрессировании злокачественной опухоли в ходе лечения коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение дополнительным средством начинают без прогрессирования злокачественной опухоли в ходе лечения коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение коферментом Q10

продолжают при начале введения дополнительного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение коферментом Q10 прекращают при начале лечения дополнительным средством.

Согласно конкретному варианту осуществления составы и способы в соответствии с настоящим раскрытием могут быть использованы для лечения солидных опухолей, при этом у субъекта по меньшей мере один предварительный химиотерапевтический режим был неудачным. Следовательно, настоящее изобретение относится к способам лечения злокачественной опухоли у субъекта, при этом у субъекта по меньшей мере один предварительный химиотерапевтический режим по поводу злокачественной опухоли был неудачным, включающим введение составов в соответствии с настоящим изобретением субъекту непрерывной инфузией в количестве, достаточном для лечения злокачественной опухоли, с тем, чтобы лечить злокачественную опухоль. Составы в соответствии с настоящим изобретением также могут быть использованы для ингибирования роста опухолевых клеток у субъекта, при этом у субъекта по меньшей мере один предварительный химиотерапевтический режим был неудачным. Следовательно, настоящее изобретение, кроме того, относится к способам ингибирования роста опухолевых клеток у субъекта, при этом у субъекта по меньшей мере один предварительный химиотерапевтический режим был неудачным, включающим введение составов в соответствии с настоящим изобретением субъекту так, что рост опухолевых клеток ингибируется. Согласно предпочтительному варианту осуществления ингибирование роста опухоли включает в себя достижение по меньшей мере стабильного заболевания первичного поражения согласно критериям по RECIST 1.1. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является человек.

Такие составы могут включать в себя гидрофобное терапевтическое средство, например, кофермент Q10, его метаболиты или родственные коферменту Q10 соединения, в фармацевтически приемлемом носителе. Согласно некоторым вариантам осуществления такой состав может включать в себя от приблизительно 0,001% до приблизительно 20% (вес/вес) кофермента Q10, более предпочтительно от приблизительно 0,01% до приблизительно 15% и еще более предпочтительно от приблизительно 0,1% до приблизительно 10% (вес/вес) кофермента Q10. Согласно одному варианту осуществления состав включает в себя приблизительно 4% (вес/вес) кофермента Q10. Согласно одному варианту осуществления состав включает в себя приблизительно 8% (вес/вес) кофермента Q10. Согласно различным вариантам осуществления состав включает в себя приблизительно 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%,

0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 3,5%, 4%, 4,5%, 5%, 5,5%, 6%, 6,5%, 7%, 7,5%, 8%, 8,5%, 9%, 9,5%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19% или 20% (вес/вес) кофермента Q10, или любой диапазон, охватываемый этими значениями. Согласно некоторым вариантам осуществления составы могут быть получены с отношением процента веса к объему, а не процента веса к весу. В зависимости от состава концентрация кофермента Q10 может быть одинаковой или почти одинаковой в составах с процентным отношением вес/вес и вес/объем. Также в настоящем документе отмечено, что композиции в соответствии с настоящим раскрытием могут иметь жидкую форму, подходящую для введения субъекту любым средством или путем введения, известным специалистам в данной области. Например, композиции можно вводить путями введения, включающими в себя без ограничения внутривенный, внутриопухолевый, их комбинации и т.п.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения представлены способы лечения или профилактики злокачественной опухоли у человека путем внутривенного введения состава кофермента Q10, предшественника кофермента Q10, метаболита или родственного соединения человеку так, что осуществляется лечение или профилактика, при этом человеку вводят соединение кофермента Q10, например, кофермент Q10, непрерывной инфузией (*например*, по меньшей мере на протяжении 24 часов, по меньшей мере 48 часов, по меньшей мере 72 часов, по меньшей мере 96 часов или по меньшей мере 144 часов) при этом 24-часовую дозу (*например*, среднюю 24-часовую дозу) соединения кофермента Q10 (*например*, кофермента Q10) вводят в диапазоне от приблизительно 0,5 мг/кг/доза до приблизительно 10,000 мг/кг/доза, от приблизительно 5 мг/кг/доза до приблизительно 5,000 мг/кг/доза, от приблизительно 10 мг/кг/доза до приблизительно 3,000 мг/кг/доза. Согласно одному варианту осуществления состав вводят так, что предпочтительно кофермент Q10 вводят 24-часовой дозой в диапазоне от приблизительно 10 мг/кг/доза до приблизительно 1,400 мг/кг/доза. Согласно одному варианту осуществления состав вводят 24-часовой дозой так, что предпочтительно кофермент Q10 вводят в диапазоне от приблизительно 10 мг/кг/доза до приблизительно 650 мг/кг/доза. Согласно одному варианту осуществления состав вводят так, что предпочтительно кофермент Q10 вводят в диапазоне от приблизительно 10 мг/кг/доза до приблизительно 200 мг/кг/доза. Согласно одному варианту осуществления состав вводят 24-часовой дозой так, что предпочтительно кофермент Q10 вводят в диапазоне от приблизительно 10 мг/кг/доза до приблизительно 100 мг/кг/доза. Согласно одному варианту осуществления состав

вводят 24-часовой дозой так, что предпочтительно кофермент Q10 вводят в диапазоне от приблизительно 10 мг/кг/доза до приблизительно 75 мг/кг/доза. Согласно одному варианту осуществления состав вводят 24-часовой дозой так, что предпочтительно кофермент Q10 вводят в диапазоне от приблизительно 10 мг/кг/доза до приблизительно 65 мг/кг/доза. Согласно различным вариантам осуществления состав вводят 24-часовой дозой так, что предпочтительно кофермент Q10 вводят в диапазоне от приблизительно 10 мг/кг/доза до приблизительно 15 мг/кг/доза, от приблизительно 15 мг/кг/доза до приблизительно 20 мг/кг/доза, от приблизительно 20 мг/кг/доза до приблизительно 25 мг/кг/доза, от приблизительно 27 мг/кг/доза до приблизительно 35 мг/кг/доза, от приблизительно 34 мг/кг/доза до приблизительно 42 мг/кг/доза, от приблизительно 42 мг/кг/доза до приблизительно 52 мг/кг/доза или от приблизительно 53 мг/кг/доза до приблизительно 65 мг/кг/доза. Согласно различным вариантам осуществления состав вводят так, что предпочтительно кофермент Q10 вводят 24-часовой дозой приблизительно 2 мг/кг/доза, 5 мг/кг/доза, 10 мг/кг/доза, 15 мг/кг/доза, 20 мг/кг/доза, 25 мг/кг/доза, 30 мг/кг/доза, 35 мг/кг/доза, 40 мг/кг/доза, 45 мг/кг/доза, 50 мг/кг/доза, 55 мг/кг/доза, 56 мг/кг/доза, 57 мг/кг/доза, 58 мг/кг/доза, 59 мг/кг/доза, 60 мг/кг/доза, 65 мг/кг/доза, 70 мг/кг/доза, 75 мг/кг/доза, 76 мг/кг/доза, 77 мг/кг/доза, 78 мг/кг/доза, 79 мг/кг/доза, 80 мг/кг/доза, 85 мг/кг/доза, 90 мг/кг/доза, 95 мг/кг/доза, 100 мг/кг/доза, 101 мг/кг/доза, 102 мг/кг/доза, 103 мг/кг/доза, 104 мг/кг/доза, 105 мг/кг/доза, 106 мг/кг/доза, 107 мг/кг/доза, 108 мг/кг/доза, 109 мг/кг/доза, 110 мг/кг/доза, 120 мг/кг/доза, 130 мг/кг/доза, 140 мг/кг/доза, 150 мг/кг/доза, 160 мг/кг/доза, 170 мг/кг/доза, 180 мг/кг/доза, 190 мг/кг/доза или 200 мг/кг/доза. Согласно различным вариантам осуществления состав вводят 24-часовой дозой так, что предпочтительно кофермент Q10 вводят дозой по меньшей мере 2 мг/кг/доза, 5 мг/кг/доза, 10 мг/кг/доза, 15 мг/кг/доза, 20 мг/кг/доза, 25 мг/кг/доза, 30 мг/кг/доза, 35 мг/кг/доза, 40 мг/кг/доза, 45 мг/кг/доза, 50 мг/кг/доза, 55 мг/кг/доза, 56 мг/кг/доза, 57 мг/кг/доза, 58 мг/кг/доза, 59 мг/кг/доза, 60 мг/кг/доза, 65 мг/кг/доза, 70 мг/кг/доза, 75 мг/кг/доза, 76 мг/кг/доза, 77 мг/кг/доза, 78 мг/кг/доза, 79 мг/кг/доза, 80 мг/кг/доза, 85 мг/кг/доза, 90 мг/кг/доза, 95 мг/кг/доза, 100 мг/кг/доза, 101 мг/кг/доза, 102 мг/кг/доза, 103 мг/кг/доза, 104 мг/кг/доза, 105 мг/кг/доза, 106 мг/кг/доза, 107 мг/кг/доза, 108 мг/кг/доза, 109 мг/кг/доза, 110 мг/кг/доза, 120 мг/кг/доза, 130 мг/кг/доза, 140 мг/кг/доза, 150 мг/кг/доза, 160 мг/кг/доза, 170 мг/кг/доза, 180 мг/кг/доза, 190 мг/кг/доза или 200 мг/кг/доза, при этом доза не вызывает какую-либо ограничивающую токсичность. Следует понимать, что диапазоны 24-часовой дозы, включающие в себя любое из этих значений в качестве верхнего и нижнего пределов,

также включаются как часть настоящего изобретения, *например*, от приблизительно 50 мг/кг/доза до приблизительно 200 мг/кг/доза, или от приблизительно 650 мг/кг/доза до приблизительно 1400 мг/кг/доза, или от приблизительно 55 мг/кг/доза до приблизительно 110 мг/кг/доза. Согласно одному варианту осуществления вводимые 24-часовая доза составляет по меньшей мере приблизительно 1 мг/кг/доза, по меньшей мере приблизительно 5 мг/кг/доза, по меньшей мере приблизительно 10 мг/кг/доза, по меньшей мере приблизительно 12,5 мг/кг/доза, по меньшей мере приблизительно 15 мг/кг/доза, по меньшей мере приблизительно 20 мг/кг/доза, по меньшей мере приблизительно 25 мг/кг/доза, по меньшей мере приблизительно 30 мг/кг/доза, по меньшей мере приблизительно 35 мг/кг/доза, по меньшей мере приблизительно 40 мг/кг/доза, по меньшей мере приблизительно 45 мг/кг/доза, по меньшей мере приблизительно 50 мг/кг/доза, по меньшей мере приблизительно 55 мг/кг/доза, по меньшей мере приблизительно 60 мг/кг/доза, по меньшей мере приблизительно 65 мг/кг/доза, по меньшей мере приблизительно 75 мг/кг/доза, по меньшей мере приблизительно 100 мг/кг/доза, по меньшей мере приблизительно 125 мг/кг/доза, по меньшей мере приблизительно 150 мг/кг/доза, по меньшей мере приблизительно 175 мг/кг/доза, по меньшей мере приблизительно 200 мг/кг/доза, по меньшей мере приблизительно 300 мг/кг/доза или по меньшей мере приблизительно 400 мг/кг/доза. Согласно некоторым вариантам осуществления вводимая 24-часовая доза составляет не более приблизительно 20 мг/кг/доза, приблизительно 25 мг/кг/доза, приблизительно 30 мг/кг/доза, приблизительно 35 мг/кг/доза, приблизительно 40 мг/кг/доза, приблизительно 45 мг/кг/доза, приблизительно 50 мг/кг/доза, приблизительно 55 мг/кг/доза, приблизительно 60 мг/кг/доза, приблизительно 75 мг/кг/доза, приблизительно 100 мг/кг/доза, приблизительно 125 мг/кг/доза, приблизительно 150 мг/кг/доза, приблизительно 175 мг/кг/доза, приблизительно 200 мг/кг/доза, приблизительно 300 мг/кг/доза, приблизительно 400 мг/кг/доза, приблизительно 500 мг/кг/доза, приблизительно 600 мг/кг/доза, приблизительно 700 мг/кг/доза, приблизительно 800 мг/кг/доза, приблизительно 900 мг/кг/доза, приблизительно 1000 мг/кг/доза, приблизительно 1100 мг/кг/доза, приблизительно 1200 мг/кг/доза или приблизительно 1300 мг/кг/доза. Следует понимать, что любое из значений верхнего предела и значений нижнего предела могут быть объединены с созданием диапазона.

Согласно некоторым вариантам осуществления дозой может быть 48-часовая доза (т.е. приблизительно 2-суточная), вводимая непрерывной инфузией в любом из вышеупомянутых количеств или диапазонов представленных количеств. Согласно

некоторым вариантам осуществления общая 48-часовая доза, вводимая непрерывной инфузией, составляет 2-кратное количество, вводимое при 24-часовой дозе. Согласно некоторым вариантам осуществления общую 48-часовую дозу, вводимую непрерывной инфузией, вводят за 48 часов со средней дозой за 24 часа любого из вышеупомянутых количеств или диапазонов представленных количеств. Согласно некоторым вариантам осуществления общая 48-часовая доза, вводимая непрерывной инфузией, эквивалентна любой из вышеупомянутых 24-часовых доз, но вводится за 48 часов. Согласно некоторым вариантам осуществления общая 48-часовая доза составляет от приблизительно 30 мг/кг до приблизительно 350 мг/кг или от приблизительно 30 мг/кг до приблизительно 300 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления доза общей 48-часовой непрерывной инфузии составляет от приблизительно 50 мг/кг до приблизительно 250 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления доза общей 48-часовой непрерывной инфузии составляет приблизительно 38 мг/кг, приблизительно 50 мг/кг, приблизительно 66 мг/кг, приблизительно 88 мг/кг, приблизительно 110 мг/кг, приблизительно 137 мг/кг, приблизительно 171 мг/кг или приблизительно 215 мг/кг.

Согласно некоторым вариантам осуществления дозой может быть 96-часовая доза (т.е. приблизительно 4-суточная), вводимая непрерывной инфузией в любом из количеств или диапазонов представленных количеств. Согласно некоторым вариантам осуществления общая 96-часовая доза, вводимая непрерывной инфузией, составляет четырехкратное количество, вводимое при 24-часовой дозе. Согласно некоторым вариантам осуществления 96-часовую дозу, вводимую непрерывной инфузией, вводят за 96 часов со средней дозой за 24 часа любого из вышеупомянутых количеств или диапазонов представленных количеств. Согласно некоторым вариантам осуществления общая 96-часовая доза, вводимая непрерывной инфузией, эквивалентна любой из вышеупомянутых 24-часовых доз, но вводится за 96 часа. Согласно некоторым вариантам осуществления общая 96-часовая доза составляет от приблизительно 30 мг/кг до приблизительно 450 мг/кг, от 30 мг/кг до приблизительно 400 мг/кг, от приблизительно 30 мг/кг до приблизительно 350 мг/кг или от приблизительно 30 мг/кг до приблизительно 300 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления доза общей 96-часовой непрерывной инфузии составляет от приблизительно 50 мг/кг до приблизительно 250 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления общая 96-часовая доза составляет от приблизительно 100 мг/кг до приблизительно 430 мг/кг, от 100 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг, от приблизительно 200 мг/кг до приблизительно 350 мг/кг или от приблизительно 300 мг/кг до приблизительно 450

мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления общая 96-часовая непрерывная инфузия доза составляет приблизительно 38 мг/кг, приблизительно 50 мг/кг, приблизительно 66 мг/кг, приблизительно 88 мг/кг, приблизительно 110 мг/кг, приблизительно 137 мг/кг, приблизительно 171 мг/кг, приблизительно 215 мг/кг, приблизительно 100 мг/кг, приблизительно 132 мг/кг, приблизительно 176 мг/кг, приблизительно 220 мг/кг, приблизительно 274 мг/кг, приблизительно 342 мг/кг или приблизительно 430 мг/кг.

Согласно некоторым вариантам осуществления дозой может быть 72-часовая доза (т.е. приблизительно 3-суточная), вводимая непрерывной инфузией в любом из количеств или диапазонов представленных количеств. Согласно некоторым вариантам осуществления общая 72-часовая доза, вводимая непрерывной инфузией, составляет 3-кратное количество, вводимое при 24-часовой дозе. Согласно некоторым вариантам осуществления 72-часовую дозу, вводимую непрерывной инфузией, вводят за 72 часа со средней дозой за 24 часа любого из вышеупомянутых количеств или диапазонов представленных количеств. Согласно некоторым вариантам осуществления общая 72-часовая доза, вводимая непрерывной инфузией, эквивалентна любой из вышеупомянутых 24-часовых доз, но вводится за 72 часа. Согласно некоторым вариантам осуществления общая 72-часовая доза составляет от приблизительно 30 мг/кг до приблизительно 350 мг/кг или от приблизительно 30 мг/кг до приблизительно 300 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления общая 72-часовая непрерывная инфузия доза составляет от приблизительно 50 мг/кг до приблизительно 250 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления общая 72-часовая непрерывная инфузия доза составляет приблизительно 38 мг/кг, приблизительно 50 мг/кг, приблизительно 66 мг/кг, приблизительно 88 мг/кг, приблизительно 110 мг/кг, приблизительно 137 мг/кг, приблизительно 171 мг/кг или приблизительно 215 мг/кг.

Согласно некоторым вариантам осуществления дозой может быть 144-часовая доза (т.е. приблизительно 6-суточная), вводимая непрерывной инфузией в любом из вышеупомянутых количеств или диапазонов представленных количеств. Согласно некоторым вариантам осуществления общая 144-часовая доза, вводимая непрерывной инфузией, составляет 6-кратное количество, вводимое при 24-часовой дозе. Согласно некоторым вариантам осуществления 144-часовую дозу, вводимую непрерывной инфузией, вводят за 144 часа со средней дозой за 24 часа любого из вышеупомянутых количеств или диапазонов представленных количеств. Согласно некоторым вариантам осуществления общая 144-часовая доза, вводимая непрерывной инфузией,

эквивалентна любой из вышеупомянутых 24-часовых доз, но вводится за 144 часа. Согласно некоторым вариантам осуществления общая 144-часовая доза составляет от приблизительно 30 мг/кг до приблизительно 350 мг/кг или от приблизительно 30 мг/кг до приблизительно 300 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления общая 144-часовая доза составляет от приблизительно 75 мг/кг до приблизительно 350 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления общая доза 144-часовой непрерывной инфузии составляет от приблизительно 50 мг/кг до приблизительно 250 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления общая доза 144-часовой непрерывной инфузии составляет приблизительно 38 мг/кг, приблизительно 50 мг/кг, приблизительно 66 мг/кг, приблизительно 88 мг/кг, приблизительно 110 мг/кг, приблизительно 137 мг/кг, приблизительно 171 мг/кг или приблизительно 215 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления общая доза 144-часовой непрерывной инфузии составляет приблизительно 76 мг/кг, приблизительно 100 мг/кг, приблизительно 132 мг/кг, приблизительно 176 мг/кг, приблизительно 220 мг/кг, приблизительно 274 мг/кг или приблизительно 342 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления содержащий кофермент Q10 состав вводят один раз в неделю. Согласно одному варианту осуществления содержащий кофермент Q10 состав вводят два раза в неделю. Согласно одному варианту осуществления содержащий кофермент Q10 состав вводят 3 раза в неделю. Согласно одному варианту осуществления содержащий кофермент Q10 состав вводят четыре раза в неделю. Согласно другому варианту осуществления содержащий кофермент Q10 состав вводят 5 раз в неделю. Согласно одному варианту осуществления содержащий кофермент Q10 состав вводят один раз в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления состав вводят за более чем 4 часов. Согласно некоторым вариантам осуществления состав вводят за 8 или больше часов. Согласно некоторым вариантам осуществления состав вводят за 12 или больше часов. Согласно некоторым вариантам осуществления состав вводят за 18 или больше часов. Согласно некоторым вариантам осуществления состав вводят за 24 или больше часов (т.е. непрерывной инфузией). Согласно некоторым вариантам осуществления состав вводят за приблизительно 24 часа. Согласно некоторым вариантам осуществления состав вводят по меньшей мере за приблизительно 48 часов, 72 часа, 96 часов, 120 часов, 144 часа, 168 часов, 192 часа, 216 часов, 240 часов, 264 часа, 288 часов, 312 часов, 336 часов, 360 часов, 384 часа, 408 часов, 432 часа, 456 часов или 480 часов. Согласно некоторым вариантам осуществления состав вводят за приблизительно 48 часов, 72 часа, 96 часов, 120 часов, 144 часа, 168 часов, 192 часа, 216 часов, 240 часов, 264 часа,

288 часов, 312 часов, 336 часов, 360 часов, 384 часа, 408 часов, 432 часа, 456 часов или 480 часов. Любое из данных значений может быть использовано для определения диапазона для количества часов, за которые вводят дозу. Например, состав можно вводить от приблизительно 48 часов до приблизительно 480 часов, от приблизительно 48 часов до приблизительно 144 часов или от приблизительно 48 часов до приблизительно 96 часов.

Согласно некоторым вариантам осуществления количество вводимого кофермента Q10 одинаково для каждого 24-часового периода независимо от скорости(ей) введения на протяжении каждого 24-часового периода непрерывной инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления количество вводимого кофермента Q10 варьирует для одного или нескольких 24-часовых периодов непрерывной инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления количество кофермента Q10, вводимого на протяжении первых 24 часов, отличается от количества кофермента Q10, вводимого за остальные 24-часовые периоды непрерывной инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления количество вводимого кофермента Q10 является одинаковым для всех 24-часовых периодов, но скорость(и) введения кофермента Q10 в первом 24-часовом периоде отличается от таковой в остальных 24-часовых периодах непрерывной инфузии.

Согласно некоторым вариантам осуществления непрерывную инфузию начинают с загружающей дозы кофермента Q10. Согласно предпочтительному варианту осуществления дозировку, вводимую за 24, 48 или 72 часа, сначала вводят при более высокой скорости, чем остальную часть 24-, 48- или 72-часовой инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 5% дозы для первого из 24, 48 или 72 часов вводят при более высокой скорости на протяжении первого часа введения. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 6% дозы для первого из 24, 48 или 72 часов вводят при более высокой скорости на протяжении первого часа введения. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 7% дозы для первого из 24, 48 или 72 часов вводят при более высокой скорости на протяжении первого часа введения. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 8% дозы для первого из 24, 48 или 72 часов вводят при более высокой скорости на протяжении первого часа введения. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 9% дозы для первого из 24, 48 или 72 часов вводят при более высокой скорости на протяжении первого часа введения. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 10% дозы для первого из 24, 48

или 72 часов вводят при более высокой скорости на протяжении первого часа введения. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 8% дозы для первого из 24, 48 или 72 часов вводят при более высокой скорости на протяжении первого часа введения. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 15% дозы для первого из 24, 48 или 72 часов вводят при более высокой скорости на протяжении первого часа введения. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 17,5% дозы для первого из 24, 48 или 72 часов вводят при более высокой скорости на протяжении первого часа введения. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 20% дозы для первого из 24, 48 или 72 часов вводят при более высокой скорости на протяжении первого часа введения. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 22,5% дозы для первого из 24, 48 или 72 часов вводят при более высокой скорости на протяжении первого часа введения. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 25% дозы для первого из 24, 48 или 72 часов вводят при более высокой скорости на протяжении первого часа введения. После введения части дозы при более высокой скорости в течение первого из 24, 48 или 72 часов остальную часть дозы вводят при второй, более низкой скорости в течение остальных 23, 47 или 73 часов. Как правило, непрерывная инфузия является непрерывной для обеспечения непрерывной инфузии по меньшей мере в течение 96 часов (т.е. две 48-часовых инфузии с коротким перерывом между двумя инфузиями) или по меньшей мере в течение 144 часов (т.е. две 72-часовых инфузии с коротким перерывом между двумя инфузиями). Данная непрерывность может сохраняться при третьей скорости инфузии, которая применяется между используемыми скоростями двух предыдущих инфузий, так, что количество кофермента Q10, вводимое каждые 48 часов (в течение 96-часовой инфузии) или каждые 72 часа (в течение 144-часовой инфузии) является одинаковым. Способы регулирования скоростей инфузии для обеспечения загружающей дозы в начале инфузии находятся в пределах компетенции специалистов в данной области.

Согласно некоторым вариантам осуществления скорость инфузии для загружающей дозы на протяжении первого часа непрерывного введения составляет от приблизительно 0,1 мл/минута до приблизительно 1,5 мл/минута. Например, загружающую дозу первого часа инфузии может составлять приблизительно 0,1 мл/минута, 0,15 мл/минута, 0,2 мл/минута, 0,25 мл/минута, 0,3 мл/минута, 0,35 мл/минута, 0,4 мл/минута, 0,45 мл/минута, 0,50 мл/минута, 0,55 мл/минута, 0,6 мл/минута, 0,65 мл/минута, 0,7 мл/минута, 0,75 мл/минута, 0,8 мл/минута, 0,85

мл/минута, 0,9 мл/минута, 0,95 мл/минута, 1,0 мл/минута, 1,1 мл/минута, 1,2 мл/минута, 1,3 мл/минута, 1,4 мл/минута, 1,5 мл/минута или больше, или любой диапазон, охватываемый любыми двумя представленными значениями.

Согласно некоторым вариантам осуществления (например, для 96-часовой непрерывной инфузии) скорость загружающей дозы (первая скорость) для введения кофермента Q10 составляет по меньшей мере 1 мг/кг/час, по меньшей мере 2 мг/кг/час, по меньшей мере 3 мг/кг/час, по меньшей мере 4 мг/кг/час, по меньшей мере 5 мг/кг/час, по меньшей мере 6 мг/кг/час, по меньшей мере 7 мг/кг/час, по меньшей мере 8 мг/кг/час, по меньшей мере 9 мг/кг/час, по меньшей мере 10 мг/кг/час, по меньшей мере 11 мг/кг/час, по меньшей мере 12 мг/кг/час, по меньшей мере 13 мг/кг/час, по меньшей мере 14 мг/кг/час, по меньшей мере 15 мг/кг/час, по меньшей мере 16 мг/кг/час, по меньшей мере 17 мг/кг/час, по меньшей мере 18 мг/кг/час, по меньшей мере 19 мг/кг/час, по меньшей мере 20 мг/кг/час, по меньшей мере 25 мг/кг/час, по меньшей мере 30 мг/кг/час, по меньшей мере 35 мг/кг/час, по меньшей мере 40 мг/кг/час, по меньшей мере 45 мг/кг/час или по меньшей мере 50 мг/кг/час, при этом «кг» представляет собой массу тела субъекта, подлежащего лечению. Согласно конкретным вариантам осуществления скорость загружающей дозы для введения кофермента Q10 составляет приблизительно 3,1 мг/кг/час, приблизительно 4,2 мг/кг/час, приблизительно 5,5 мг/кг/час, приблизительно 7,4 мг/кг/час, приблизительно 9,2 мг/кг/час, приблизительно 11 мг/кг/час, приблизительно 14 мг/кг/час или приблизительно 18 мг/кг/час. Согласно конкретным вариантам осуществления (например, для 144-часовой непрерывной инфузии) скорость загружающей дозы для введения кофермента Q10 составляет приблизительно 3,1 мг/кг/час, приблизительно 4,1 мг/кг/час, приблизительно 5,4 мг/кг/час, приблизительно 7,2 мг/кг/час, приблизительно 9,0 мг/кг/час, приблизительно 11,2 мг/кг/час, приблизительно 14,0 мг/кг/час или приблизительно 17,6 мг/кг/час. Любое из этих значений может быть использовано для определения диапазона скорости загружающей дозы для введения кофермента Q10. Например, скорость загружающей дозы (первая скорость) может варьировать от приблизительно 1 мг/кг/час до приблизительно 50 мг/кг/час, от приблизительно 1 мг/кг/час до приблизительно 20 мг/кг/час, от приблизительно 3 мг/кг/час до приблизительно 15 мг/кг/час, от приблизительно 5 мг/кг/час до приблизительно 20 мг/кг/час или от приблизительно 3,1 мг/кг/час до приблизительно 18 мг/кг/час.

Согласно предпочтительному варианту осуществления скорость дозы для загружающей дозы (первая скорость) не превышает 26,0 мг/кг/час. Согласно

предпочтительному варианту осуществления скорость дозы не превышает 19,6 мг/кг/час. Согласно предпочтительному варианту осуществления скорость дозы не превышает 14,5 мг/кг/час.

Согласно некоторым вариантам осуществления скорость инфузии на протяжении остальных 23 часов после первого 24-часовой дозы, остальных 47 часов после первого 48-часовой дозы или остальных 71 часа после первого 72-часовой дозы составляет от приблизительно 0,02 мл/минута до приблизительно 0,4 мл/минута. Согласно некоторым вариантам осуществления скорость инфузии составляет приблизительно 0,02 мл/минута, 0,03 мл/минута, 0,04 мл/минута, 0,05 мл/минута, 0,06 мл/минута, 0,07 мл/минута, 0,08 мл/минута, 0,09 мл/минута, 0,1 мл/минута, 0,11 мл/минута, 0,12 мл/минута, 0,13 мл/минута, 0,14 мл/минута, 0,15 мл/минута, 0,16 мл/минута, 0,17 мл/минута, 0,18 мл/минута, 0,19 мл/минута, 0,20 мл/минута, 0,21 мл/минута, 0,22 мл/минута, 0,23 мл/минута, 0,24 мл/минута, 0,25 мл/минута, 0,30 мл/минута, 0,35 мл/минута или больше, или находится в любом диапазоне, охватываемом любыми двумя представленными значениями.

Согласно некоторым вариантам осуществления скорость дозы на протяжении остальных 23 часов после первого 24-часовой инфузии, остальных 47 часов после первого 48-часовой инфузии или остальных 71 часа после первого 72-часовой инфузии (т.е. вторая скорость дозы) составляет по меньшей мере 0,1 мг/кг/час, по меньшей мере 0,2 мг/кг/час, по меньшей мере 0,3 мг/кг/час, по меньшей мере 0,4 мг/кг/час, по меньшей мере 0,5 мг/кг/час, по меньшей мере 0,6 мг/кг/час, по меньшей мере 0,7 мг/кг/час, по меньшей мере 0,8 мг/кг/час, по меньшей мере 0,9 мг/кг/час, по меньшей мере 1,0 мг/кг/час, по меньшей мере 1,5 мг/кг/час, по меньшей мере 2,0 мг/кг/час, по меньшей мере 2,5 мг/кг/час, по меньшей мере 3,0 мг/кг/час, по меньшей мере 3,5 мг/кг/час, по меньшей мере 4,0 мг/кг/час, по меньшей мере 4,5 мг/кг/час, по меньшей мере 5,0 мг/кг/час, по меньшей мере 6,0 мг/кг/час, по меньшей мере 7,0 мг/кг/час, по меньшей мере 8,0 мг/кг/час, по меньшей мере 9,0 мг/кг/час или по меньшей мере 10,0 мг/кг/час. Согласно конкретным вариантам осуществления вторая скорость (например, для 48-часовой инфузии кофермента Q10) составляет приблизительно 3,1 мг/кг/час, приблизительно 4,2 мг/кг/час, приблизительно 5,5 мг/кг/час, приблизительно 7,4 мг/кг/час, приблизительно 9,2 мг/кг/час, приблизительно 11 мг/кг/час, приблизительно 14 мг/кг/час или приблизительно 18 мг/кг/час. Согласно конкретным вариантам осуществления вторая скорость (например, для 72-часовой инфузии кофермента Q10) составляет приблизительно 0,49 мг/кг/час, приблизительно 0,65 мг/кг/час,

приблизительно 0,85 мг/кг/час, приблизительно 1,14 мг/кг/час, приблизительно 1,42 мг/кг/час, приблизительно 1,77 мг/кг/час, приблизительно 2,21 мг/кг/час или приблизительно 2,78 мг/кг/час. Любое из этих значений может быть использовано для определения диапазона второй скорости дозы для введения кофермента Q10. Например, вторая скорость дозы может варьировать от приблизительно 0,1 мг/кг/час до приблизительно 10 мг/кг/час, от приблизительно 3,1 мг/кг/час до приблизительно 18 мг/кг/час, от приблизительно 0,49 мг/кг/час до приблизительно 2,78 мг/кг/час, от приблизительно 0,5 мг/кг/час до приблизительно 2,5 мг/кг/час, от приблизительно 0,1 мг/кг/час до приблизительно 5 мг/кг/час, от приблизительно 0,1 мг/кг/час до приблизительно 3 мг/кг/час или от приблизительно 0,5 мг/кг/час до приблизительно 2,2 мг/кг/час.

Согласно некоторым вариантам осуществления вторая скорость дозы не превышает 35,8 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления вторая скорость дозы не превышает 28,7 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления вторая скорость дозы не превышает 26 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления вторая скорость дозы не превышает 22,9 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления вторая скорость дозы не превышает 19,6 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления вторая скорость дозы не превышает 18,4 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления вторая скорость дозы не превышает 14,5 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления вторая скорость дозы не превышает 11 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления вторая скорость дозы не превышает 9,2 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления вторая скорость дозы не превышает 8,3 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления вторая скорость дозы не превышает 7,4 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления вторая скорость дозы не превышает 5,5 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления вторая скорость дозы не превышает 4,2 мг/кг/час.

Кофермент Q10 также можно вводить при третьей скорости, т.е. скорости для второй инфузии после короткого перерыва (например, второй 24-часовой инфузии из 48-часовой инфузии, второй 48-часовой инфузии из 96-часовой непрерывной инфузии или второй 72-часовой инфузии из 144-часовой непрерывной инфузии). Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость инфузии составляет от приблизительно 0,03 мл/минута до приблизительно 0,4 мл/минута. Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость инфузии составляет приблизительно 0,03

мл/минута, 0,04 мл/минута, 0,05 мл/минута, 0,06 мл/минута, 0,07 мл/минута, 0,08 мл/минута, 0,09 мл/минута, 0,1 мл/минута, 0,11 мл/минута, 0,12 мл/минута, 0,13 мл/минута, 0,14 мл/минута, 0,15 мл/минута, 0,16 мл/минута, 0,17 мл/минута, 0,18 мл/минута, 0,19 мл/минута, 0,20 мл/минута, 0,21 мл/минута, 0,22 мл/минута, 0,23 мл/минута, 0,24 мл/минута, 0,25 мл/минута, 0,30 мл/минута, 0,35 мл/минута или больше, или любой диапазон, охватываемый любыми двумя представленными значениями.

Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость дозы составляет по меньшей мере 0,1 мг/кг/час, по меньшей мере 0,2 мг/кг/час, по меньшей мере 0,3 мг/кг/час, по меньшей мере 0,4 мг/кг/час, по меньшей мере 0,5 мг/кг/час, по меньшей мере 0,6 мг/кг/час, по меньшей мере 0,7 мг/кг/час, по меньшей мере 0,8 мг/кг/час, по меньшей мере 0,9 мг/кг/час, по меньшей мере 1,0 мг/кг/час, по меньшей мере 1,5 мг/кг/час, по меньшей мере 2,0 мг/кг/час, по меньшей мере 2,5 мг/кг/час, по меньшей мере 3,0 мг/кг/час, по меньшей мере 3,5 мг/кг/час, по меньшей мере 4,0 мг/кг/час, по меньшей мере 4,5 мг/кг/час, по меньшей мере 5,0 мг/кг/час, по меньшей мере 6,0 мг/кг/час, по меньшей мере 7,0 мг/кг/час, по меньшей мере 8,0 мг/кг/час, по меньшей мере 9,0 мг/кг/час или по меньшей мере 10,0 мг/кг/час. Согласно конкретным вариантам осуществления третья скорость дозы (например, для второй 48-часовой дозы из 96-часовой непрерывной инфузии) составляет приблизительно 0,80 мг/кг/час, приблизительно 1,05 мг/кг/час, приблизительно 1,38 мг/кг/час, приблизительно 1,83 мг/кг/час, приблизительно 2,29 мг/кг/час, приблизительно 2,85 мг/кг/час, приблизительно 3,56 мг/кг/час или приблизительно 4,48 мг/кг/час. Согласно конкретным вариантам осуществления третья скорость дозы (например, для второй 72-часовой дозы из 144-часовой непрерывной инфузии) составляет приблизительно 0,53, приблизительно 0,69 мг/кг/час, приблизительно 0,92 мг/кг/час, приблизительно 1,22 мг/кг/час, приблизительно 1,53 мг/кг/час, приблизительно 1,90 мг/кг/час, приблизительно 2,38 мг/кг/час или приблизительно 2,99 мг/кг/час. Любое из этих значений может быть использовано для определения диапазона третьей скорости дозы. Например, третья скорость дозы может варьировать от приблизительно 0,1 мг/кг/час до приблизительно 10 мг/кг/час, от приблизительно 0,80 мг/кг/час до приблизительно 4,48 мг/кг/час или от приблизительно 0,53 мг/кг/час до приблизительно 2,99 мг/кг/час.

Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость дозы не превышает 35,8 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость дозы не превышает 28,7 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам

осуществления третья скорость дозы не превышает 26 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость дозы не превышает 22,9 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость дозы не превышает 19,6 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость дозы не превышает 18,4 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость дозы не превышает 14,5 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость дозы не превышает 11 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость дозы не превышает 9,2 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость дозы не превышает 8,3 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость дозы не превышает 7,4 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость дозы не превышает 5,5 мг/кг/час. Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость дозы не превышает 4,2 мг/кг/час.

Кофермент Q10 можно вводить при различных суточных дозах в зависимости от режима введения дозы. Например, согласно некоторым вариантам осуществления суточная доза кофермента Q10 для первого дня инфузии (т.е. первых 24 часов инфузии) выше, чем суточная доза для второго дня инфузии (т.е. вторых 24 часов инфузии), если используется загружающая доза. Согласно некоторым вариантам осуществления суточная доза для третьего дня инфузии (например, часов 49-72 из 72-часовой инфузии) ниже суточной дозы для первого дня инфузии и выше суточной дозы для второго дня инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой по меньшей мере 1 мг/кг/сутки (24 часа), по меньшей мере 5 мг/кг/сутки (24 часа), по меньшей мере 10 мг/кг/сутки (24 часа), по меньшей мере 15 мг/кг/сутки (24 часа), по меньшей мере 20 мг/кг/сутки (24 часа), по меньшей мере 25 мг/кг/сутки (24 часа), по меньшей мере 30 мг/кг/сутки (24 часа), по меньшей мере 35 мг/кг/сутки (24 часа), по меньшей мере 40 мг/кг/сутки (24 часа), по меньшей мере 45 мг/кг/сутки (24 часа), по меньшей мере 50 мг/кг/сутки (24 часа), по меньшей мере 55 мг/кг/сутки (24 часа), по меньшей мере 60 мг/кг/сутки (24 часа), по меньшей мере 65 мг/кг/сутки (24 часа), по меньшей мере 70 мг/кг/сутки (24 часа), по меньшей мере 75 мг/кг/сутки (24 часа), по меньшей мере 80 мг/кг/сутки (24 часа), по меньшей мере 85 мг/кг/сутки (24 часа), по меньшей мере 90 мг/кг/сутки (24 часа), по меньшей мере 95 мг/кг/сутки (24 часа), по меньшей мере 100 мг/кг/сутки (24 часа), по меньшей мере 110 мг/кг/сутки (24 часа), по меньшей мере 120 мг/кг/сутки (24 часа), по меньшей мере 130 мг/кг/сутки (24 часа), по меньшей мере 140 мг/кг/сутки (24 часа), по меньшей мере 150 мг/кг/сутки (24 часа), по

меньшей мере 200 мг/кг/сутки (24 часа), по меньшей мере 250 мг/кг/сутки (24 часа), по меньшей мере 300 мг/кг/сутки (24 часа), по меньшей мере 400 мг/кг/сутки (24 часа) или по меньшей мере 500 мг/кг/сутки (24 часа). Согласно конкретным вариантам осуществления кофермент Q10 вводят по меньшей мере одной дозой, выбранной из группы, состоящей из приблизительно 11,8 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 12,5 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 14,4 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 15,6 мг/кг (24 часа), приблизительно 16,5 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 19 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 20,4 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 22 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 25 мг/кг/ день (24 часа), приблизительно 27,5 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 29,3 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 33 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 34,2 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 36,7 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 41,7 мг/кг/сутки (24 часа), 42,8 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 44 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 45,7 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 51,9 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 53,8 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 55 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 57 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 58,7 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 64,8 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 66,7 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 68,5 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 71,7 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 73,4 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 81,5 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 85,5 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 91,7 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 107,5 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 114,6 мг/кг/сутки (24 часа) и приблизительно 143,3 мг/кг/сутки (24 часа). Любое из этих значений может быть использовано для определения диапазона для суточной дозы кофермента Q10. Например, суточная доза кофермента Q10 может варьировать от 1 мг/кг/сутки (24 часа) до 500 мг/кг/сутки (24 часа), от 10 мг/кг/сутки (24 часа) до 150 мг/кг/сутки (24 часа) или от 11,8 мг/кг/сутки (24 часа) до 143,2 мг/кг/сутки (24 часа).

Согласно одному варианту осуществления суточная доза (например, средняя суточная доза) кофермента Q10 для режима непрерывной инфузии в соответствии с настоящим изобретением (*например*, 48-часовой, 72-часовой, 96-часовой или 144-часовой непрерывной инфузии) варьирует от 10-65 мг/кг в сутки (24 часа), от 10-15 мг/кг в сутки (24 часа), от 15-20 мг/кг в сутки (24 часа), от 20-25 мг/кг в сутки (24 часа), от 25-35 мг/кг в сутки (24 часа), от 35-42 мг/кг в сутки (24 часа), от 42-52 мг/кг в сутки (24 часа) или от 52-65 мг/кг в сутки (24 часа).

Согласно некоторым вариантам осуществления состав, предпочтительно содержащий кофермент Q10 состав, можно вводить за один или несколько циклов. Например, кофермент Q10 можно вводить последовательно в течение 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или больше недель, а затем не вводить на протяжении периода 1, 2, 3, 4 или больше недель, что составляет цикл введения. Согласно некоторым вариантам осуществления циклы введения осуществляют без паузы между ними. Согласно некоторым вариантам осуществления в конце одного или нескольких циклов больного оценивают для определения эффективности лечения, токсичности и вынесения решения о продолжении, модификации или прекращении лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления один или несколько циклов лечения коферментом Q10 осуществляют с одним или несколькими циклами по меньшей мере одного противоракового средства. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение дополнительным противораковым средством начинают после первого цикла лечения коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение дополнительным противораковым средством начинают по меньшей мере после одного цикла лечения коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение дополнительным противораковым средством начинают после прогрессирования злокачественной опухоли у субъекта после лечения коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение дополнительным противораковым средством начинают без прогрессирования злокачественной опухоли у субъекта после лечения коферментом Q10.

Число циклов введения зависит, например, от ответа субъекта, тяжести заболевания, других терапевтических вмешательств, применяемых по отношению к субъекту, или каких-либо побочных реакций у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления содержащий кофермент Q10 состав вводят до тех пор, пока у субъекта не проявится по меньшей мере стабильный ответ на лечение без серьезных побочных явлений, например, ограничивающей дозу токсичности, токсичности IV степени или устойчивой токсичности III степени, которая не может быть облегчена применением других вмешательств.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят по меньшей мере на протяжении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 циклов. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 на протяжении не более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 циклов. Любое из этих значений может быть использовано для определения диапазона

числа циклов. Например, число циклов может варьировать от 1 до 20, от 2 до 10 или от 4 до 8.

Согласно другому варианту осуществления состав, предпочтительно содержащий кофермент Q10 состав, вводят в форме IV состава кофермента Q10 при дозировке от приблизительно 10 мг/кг/доза до приблизительно 10000 мг/кг/доза кофермента Q10, от приблизительно 20 мг/кг/доза до приблизительно 5000 мг/кг/доза, от приблизительно 50 мг/кг/доза до приблизительно 3000 мг/кг/доза, от приблизительно 100 мг/кг/доза до приблизительно 2000 мг/кг/доза, от приблизительно 200 мг/кг/доза до приблизительно 1000 мг/кг/доза, от приблизительно 300 мг/кг/доза до приблизительно 500 мг/кг/доза или от приблизительно 55 мг/кг/доза до приблизительно 110 мг/кг/доза, при этом содержащий кофермент Q10 состав содержит от приблизительно 1% до 10% кофермента Q10 (вес/объем). Согласно одному варианту осуществления содержащий кофермент Q10 состав содержит приблизительно 4% кофермента Q10 (вес/объем). Согласно одному варианту осуществления IV состав кофермента Q10 содержит приблизительно 8% кофермента Q10 (вес/объем). Согласно другим вариантам осуществления IV состав кофермента Q10 содержит приблизительно 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 3,5%, 4%, 4,5%, 5%, 5,5%, 6%, 6,5%, 7%, 7,5%, 8%, 8,5%, 9%, 9,5% или 10% кофермента Q10 (вес/объем). Следует понимать, что диапазоны, содержащие любое из вышеупомянутых значений в качестве верхнего или нижнего пределов, также охватываются настоящим изобретением.

При лечении злокачественной опухоли составы могут находиться в фармацевтически приемлемом носителе, который можно вводить субъекту в терапевтически эффективном количестве, либо в виде монотерапии, либо в комбинации по меньшей мере с одним другим противораковым средством, например, химиотерапевтическим средством, для данного показания, в комбинации с лучевой терапией, после хирургического вмешательства по поводу радикального удаления опухоли, в комбинации с другими альтернативными и/или дополняющими приемлемыми видами лечения злокачественной опухоли и т.п.

Как правило, содержащие кофермент Q10 составы и способы, описываемые в настоящем документе, могут быть использованы для лечения любого новообразования. Согласно конкретному варианту осуществления составы и способы применяют для лечения солидной опухоли у субъекта. Согласно конкретному варианту осуществления составы и способы применяют для лечения несоллидной опухоли у субъекта, например,

лейкемии. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта по меньшей мере один химиотерапевтический режим был неудачным до лечения коферментом Q10.

Без уточнения механизма, согласно некоторым вариантам осуществления эффект кофермента Q10 может быть оказан на злокачественные клетки и может зависеть, отчасти, от различных состояний потока метаболитов и окислительного потока, происходящих в злокачественных клетках. Кофермент Q10 может быть использован для прерывания превращения и/или препятствования изменения зависимости онкогенных клеток от гликолиза и повышенного потребления лактата. В отношении состояния злокачественной опухоли это препятствование гликолитическому и окислительному потоку в микроокружении опухоли может влиять на апоптоз и ангиогенез таким образом, что снижается жизнеспособность или пролиферативная способность злокачественной клетки. Согласно некоторым вариантам осуществления влияние кофермента Q10 на факторы гликолитического и окислительного потока может усиливать способность кофермента Q10 влиять на восстановление апоптоза при злокачественной опухоли. Несмотря на то, что настоящее раскрытие фокусируется на коферменте Q10 и его метаболитах, другие соединения, родственные коферменту Q10, которые можно вводить вместо кофермента Q10 или в комбинации с ним, включают в себя без ограничения бензохиноны, изопреноиды, фарнезолы, фарнезил ацетат, фарнезил пирофосфат, l-фенилаланин, d-фенилаланин, dl-фенилаланин, l-тирозин, d-тирозин, dl-тирозин, 4-гидрокси-фенилпируват, 4-гидрокси-фениллактат, 4-гидрокси-циннамат, дипептиды и трипептиды тирозина или фенилаланина, 3,4-дигидроксиманделат, 3-метокси-4-гидроксифенилгликоль, 3-метокси-4-гидроксиманделат, ванилиновую кислоту, фенилацетат, пиридоксин, S-аденозилметионин, пантенол, мевалоновую кислоту, изопентил пирофосфат, фенилбутират, 4-гидрокси-бензоат, декапренил пирофосфат, бета-гидроксибутират, 3-гидрокси-3-метил-глутарат, ацетилкарнитин, ацетоацетилкарнитин, ацетилглицин, ацетоацетилглицин, карнитин, уксусную кислоту, пировиноградную кислоту, 3-гидрокси-3-метилглутарилкарнитин, все изомерные формы серина, аланин, цистеин, глицин, треонин, гидроксипролин, лизин, изолейцин и лейцин, даже соли жирных кислот с числом атомов углерода от C4 до C8 (масляной, капроновой, каприловой, каприновой, лауриновой, миристиновой, пальмитиновой и стеариновой кислот) карнитина и глицина, например, пальмитоилкарнитин и пальмитоилглицин, и 4-гидрокси-бензоатполипренилтрансферазу, любые соли этих соединений, а также любые их комбинации, и т.п.

Согласно одному варианту осуществления введение кофермента Q10, описываемое в настоящем документе, достигает по меньшей мере стабильного заболевания, снижает размер опухоли, ингибирует рост опухоли и/или продлевает время выживаемости у имеющего опухоль субъекта по сравнению с соответствующим контролем. Следовательно, настоящее изобретение также относится к способу лечения опухолей у человека или другого животного, в том числе у субъекта, у которого по меньшей мере один предыдущий химиотерапевтический режим был неудачным, путем введения такому человеку или животному эффективного, нетоксического количества кофермента Q10, например, путем введения эффективной дозы с помощью IV введения, предпочтительно непрерывного IV введения. Специалист в данной области сможет определить путем рутинного эксперимента с руководством, представленным в настоящем документе, эффективное, нетоксическое количество кофермента Q10 для непрерывного IV введения с целью лечения злокачественностей, в том числе у субъекта, у которого по меньшей мере один предыдущий химиотерапевтический режим был неудачным. Например, терапевтически активное количество кофермента Q10 может варьировать в зависимости от факторов, таких как стадия заболевания (например, I стадия против IV стадии), возраст, пол, медицинские осложнения (например, иммуносупрессивные состояния или заболевания, коагулопатии) и масса субъекта, а также от способности кофермента Q10 вызывать желаемый ответ у субъекта. Режим дозировки может быть отрегулирован для обеспечения оптимального терапевтического ответа. Например, ежедневно можно вводить несколько мелких доз, дозу можно вводить непрерывной инфузией, или доза может быть пропорционально снижена в зависимости от потребностей терапевтической ситуации.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения способы, кроме того, включают режим лечения, который включает в себя любое из хирургического вмешательства, облучения, химиотерапии, например, гормональной терапии, терапии с использованием антитела, терапии факторами роста, цитокинами и противоангиогенной терапии или их комбинацию.

Следует понимать, что такие способы лечения, подобным образом, могут быть осуществлены путем введения предшественников, метаболитов и родственных соединений кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения способы дополнительно включают мониторинг субъекта на предмет пониженной коагуляции. Согласно некоторым вариантам осуществления субъекта контролируют на

предмет пониженной коагуляции перед введением субъекту кофермента Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления субъекта контролируют на предмет пониженной коагуляции после введения субъекту кофермента Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления субъекта контролируют на предмет пониженной коагуляции перед введением субъекту кофермента Q10 и после введения субъекту кофермента Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления мониторинг по поводу пониженной коагуляции характеризуется оцениванием PT/ПТТ, INR и/или числа тромбоцитов. Согласно некоторым вариантам осуществления пониженная коагуляция характеризуется INR более 2, а нормальная коагуляция характеризуется INR 2 или меньше. Согласно некоторым вариантам осуществления пониженная коагуляция характеризуется INR более 3, а нормальная коагуляция характеризуется INR 3 или меньше. Согласно некоторым вариантам осуществления пониженная коагуляция характеризуется порогом тромбоцитов менее 50000/мкл. Согласно некоторым вариантам осуществления нормальная коагуляция характеризуется порогом тромбоцитов по меньшей мере 50000/мкл.

Согласно некоторым вариантам осуществления способы дополнительно включают введение средства для усиления коагуляции у субъекта с идентифицированной пониженной коагуляцией. Согласно некоторым вариантам осуществления средство для усиления коагуляции вводят перед введением субъекту кофермента Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления средство для усиления коагуляции вводят после введения субъекту кофермента Q10. Согласно конкретному варианту осуществления средство для усиления коагуляции содержит витамин К. Согласно некоторым вариантам осуществления витамин К вводят оральным, внутривенным, внутримышечным или подкожным введением. Согласно конкретному варианту осуществления средство для усиления коагуляции содержит криопреципитат или свежезамороженную плазму.

Согласно некоторым вариантам осуществления способы дополнительно включают перерыв лечения коферментом Q10 у субъекта с идентифицированной пониженной коагуляцией. Согласно некоторым вариантам осуществления способы дополнительно включают подтверждение у субъекта нормальной коагуляции и начала лечения коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят субъекту, если INR, PT и ПТТ меньше или равны 1,5-кратному верхнему пределу нормы, а число тромбоцитов больше или равно 50000/мкл. Согласно некоторым вариантам осуществления способы дополнительно включают

подтверждение у субъекта нормальной коагуляции и продолжение лечения коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят при двух, трех, четырех или пяти различных скоростях. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят при двух или более различных скоростях, трех или более различных скоростях, четырех или более различных скоростях или пяти или более различных скоростях. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят по меньшей мере на протяжении 24 часов, по меньшей мере 48 часов, по меньшей мере 72 часов, по меньшей мере 96 часов, по меньшей мере 120 часов, по меньшей мере 144 часов, по меньшей мере 168 часов, по меньшей мере 192 часов, по меньшей мере 216 часов, по меньшей мере 240 часов, по меньшей мере 264 часов, по меньшей мере 288 часов, по меньшей мере 312 часов, по меньшей мере 336 часов, по меньшей мере 360 часов, по меньшей мере 384 часов, по меньшей мере 408 часов, по меньшей мере 432 часов, по меньшей мере 456 часов или по меньшей мере 480 часов. Злокачественные опухоли, которые лечат с использованием способов в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя, например, все типы злокачественной опухоли, или новообразования, или злокачественные опухоли, выявляемые у млекопитающих, в том числе без ограничения лейкемии, лимфомы, меланомы, карциномы и саркомы. Согласно одному варианту осуществления злокачественные опухоли, которые лечат с использованием способов в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя меланомы, карциномы и саркомы. Согласно предпочтительным вариантам осуществления композиции кофермента Q10 применяют для лечения, различных типов солидных опухолей, например, злокачественной опухоли молочной железы, злокачественной опухоли мочевого пузыря, злокачественной опухоли толстой и прямой кишок, злокачественной опухоли эндометрия, (почечноклеточного) злокачественной опухоли почки, злокачественной опухоли легкого, меланомы, злокачественной опухоли поджелудочной железы, злокачественной опухоли предстательной железы, злокачественной опухоли щитовидной железы, злокачественной опухоли кожи, злокачественной опухоли кости, злокачественной опухоли головного мозга, злокачественной опухоли шейки матки, злокачественной опухоли печени, злокачественной опухоли желудка, злокачественных опухолей рта и ротовой полости, нейробластомы, злокачественной опухоли яичка, злокачественной опухоли матки, злокачественной опухоли щитовидной железы, злокачественной опухоли головы и шеи, злокачественной опухоли почки, злокачественной опухоли легкого, немелкоклеточного

рака легкого, меланомы, мезотелиомы, злокачественной опухоли яичника, саркомы, злокачественной опухоли желудка, злокачественной опухоли матки и медуллобластомы, а также злокачественной опухоли влагалища. Согласно некоторым вариантам осуществления солидные опухоли включают в себя злокачественную опухоль молочной железы, в том числе трижды негативную злокачественную опухоль молочной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления злокачественная опухоль кожи включает в себя меланому, плоскоклеточную карциному, кожную Т-клеточную лимфому (CTCL). Согласно некоторым вариантам осуществления злокачественная опухоль включает в себя лейкемию. Согласно некоторым вариантам осуществления лейкемии включают в себя острые лейкемии. Согласно некоторым вариантам осуществления лейкемии включают в себя хронические лейкемии. Согласно некоторым вариантам осуществления лейкемии включают в себя острую лимфоцитарную (или лимфобластную) лейкемию (ALL), острую миелогенную (либо миелоидную, либо нелимфоцитарную) лейкемию (AML), хроническую лимфоцитарную лейкемию (CLL) и хроническую миелогенную лейкемию (CML). Кроме того, типы лейкемии включают в себя волосатоклеточную лейкемию (HCL), Т-клеточную пролимфоцитарную лейкемию (Т-PLL), лейкемию больших гранулоцитарных лимфоцитов и Т-клеточную лейкемию взрослых. Однако лечение с использованием композиции кофермента Q10 не ограничивается этими типами злокачественных опухолей.

Используемые в настоящем документе термины «злокачественная опухоль», «новообразование» и «опухоль» используются взаимозаменяемо, либо в форме единственного числа, либо в форме множественного числа, и относятся к клеткам, которые подверглись злокачественному преобразованию, что сделало их патогенными для организма хозяина. Первичные злокачественные клетки (а именно, клетки, полученные из места рядом с участком злокачественной трансформации) можно легко отличить от не являющихся злокачественных клеток с помощью хорошо обоснованных методик, в частности, с помощью гистологического исследования. Определение злокачественной клетки, используемое в настоящем документе, включает в себя не только первичную злокачественную клетку, но и любую клетку, полученную из злокачественной клетки-предка. Оно включает в себя метастазные злокачественные клетки, а также *in vitro* культуры и клеточные линии, полученные из злокачественных клеток. Что касается типа злокачественной опухоли, которое обычно проявляется в виде солидной опухоли, «клинически выявляемая» опухоль представляет собой

опухоль, которая выявляется на основании опухолевой массы, например, с помощью процедур, таких как сканирование САТ, MR визуализация, рентгенограмма, ультразвуковое исследование или пальпация, и/или которая выявляется на основании экспрессии одного или нескольких специфичных для злокачественной опухоли антигенов в образце, получаемом от больного. Лейкемию клинически выявляют с использованием одного или нескольких из общих анализов крови, бледности, мазков крови и мазков костного мозга. Запущенные лейкемии у некоторых субъектов могут проявляться как солидные опухоли.

Примеры несолидных опухолей, например, лейкемии, которые не могут быть выявлены путем визуализации или пальпации, могут быть выявлены, например, с помощью числа нейтрофилов, числа тромбоцитов, а также путем выявления аномальных клеток в костном мозге, например, наличия бластов, что не может объясняться иной причиной (например, регенерацией костного мозга после консолидационной терапии), наличия телец Ауэра или появления новых диспластических изменений.

Термин «саркома», как правило, относится к опухоли, которая состоит из субстанции, подобной эмбрионной соединительной ткани, и, как правило, включает в себя тесно упакованные клетки, погруженные в фибриллярную или однородную субстанцию. Примеры сарком, которые можно лечить композициями в соответствии с настоящим изобретением и необязательно дополнительным противораковым средством, например, химиотерапевтическим средством, включают в себя без ограничения хондросаркому, фибросаркому, лимфосаркому, меланосаркому, миксосаркому, остеосаркому, саркому Абемети, адипозную саркому, липосаркому, альвеолярную саркому мягких тканей, амелобластную саркому, ботриоидную саркому, саркому в виде хлоромы, хориокарциному, эмбриональную саркому, саркому в виде опухоли Вилмса, эндометриальную саркому, стромальную саркому, саркому Эвинга, фасциальную саркому, фибробластную саркому, гигантоклеточную саркому, гранулоцитарную саркому, саркому Ходжкина, идиопатическую множественную геморрагическую саркому, иммунобластную саркому В-клеток, лимфому, иммунобластную саркому Т-клеток, саркому Йенсена, саркому Капоши, саркому клеток Купфера, ангиосаркому, лейкосаркому, саркому в виде злокачественной мезенхимомы, паростальную саркому, ретикулоцитарную саркому, саркому Рауса, серозно-кистозную саркому, синовиальную саркому и телеангиэктатическую саркому.

Термин «меланома» означает опухоль, возникающую из меланоцитарной системы кожи и других органов. Меланомы, которые можно лечить композициями в соответствии с настоящим изобретением и необязательно дополнительным противораковым средством, например, химиотерапевтическим средством, включают в себя без ограничения, например, акральную лентигозную меланому, амеланотическую меланому, доброкачественную ювенильную меланому, меланому Клодмана, меланому S91, меланому Хардинга-Пасси, ювенильную меланому, меланому типа злокачественного лентиго, злокачественную меланому, нодулярную меланому, подногтевую меланому и поверхностную распространяющуюся меланому.

Термин «карцинома» относится к злокачественному новообразованию, состоящему из эпителиальных клеток, имеющих тенденцию к инфильтрации в окружающие ткани и вызывающих метастазы. Карциномы, которые можно лечить композициями в соответствии с настоящим изобретением и необязательно дополнительным противораковым средством, например, химиотерапевтическим средством, включают в себя без ограничения, например, ацинарную карциному, ацинозную карциному, аденокистозную карциному, железисто-кистозную карциному, аденоматозную карциному, карциному коры надпочечников, альвеолярную карциному, альвеолярноклеточную карциному, базальноклеточную карциному, базальную карциному, базалоидную карциному, базоспиноцеллюлярную карциному, бронхоальвеолярную карциному, бронхиолярную карциному, бронхогенную карциному, медуллярную карциному, холангиоцеллюлярную карциному, хориокарциному, коллоидную карциному, комедокарциному, карциному тела матки, криброзную карциному, карциному «en cuirasse», карциному кожи, карциному цилиндрического типа, карциному клеток цилиндрического эпителия, протоковую карциному, твердую карциному, эмбриональную карциному, мозговидную карциному, эпидермоидную карциному, эпителиальную аденоидную карциному, экзофитную карциному, карциному из язвы, фиброзную карциному, карциному *gelatiniformi*, студенистую карциному, гигантоклеточную карциному, карциному *gigantocellulare*, железистую карциному, гранулезоклеточную карциному, карциному матрикса волоса, гематоидную карциному, печеночно-клеточную карциному, карциному из клеток Гюртле, гиалиновую карциному, гипернефроидную карциному, инфантильную эмбриональную карциному, карциному *in situ*, интраэпидермальную карциному, внутриэпителиальную карциному, карциному Кромпечера, рак из клеток Кульчицкого, крупноклеточную карциному, хрусталиковую карциному, чечевицеобразную

карциному, липоматозную карциному, лимфоэпителиальную карциному, мозговидную карциному, медуллярную карциному, меланотическую карциному, мягкую карциному, слизеобразующую карциному, муциновую карциному, карциному mucocellulare, мукоэпидермоиную карциному, карциному mucosum, слизистую карциному, миксоматозную карциному, носоглоточную карциному, овсяно-клеточную карциному, карциному оссифицирующую, остеонидную карциному, папиллярную карциному, перипортальную карциному, преинвазивную карциному, карциному из шиповатых клеток, мацерированную карциному, почечно-клеточную карциному почки, резервноклеточную карциному, саркомоподобную карциному, карциному слизистой носовой полости, скirrosную карциному, карциному мошонки, карциному перстневидной клетки, простую карциному, мелкоклеточную карциному, соланоидную карциному, шаровидноклеточную карциному, веретенклеточную карциному, губчатую карциному, сквамозную карциному, плоскоклеточную карциному, волокнистую карциному, телеангиэктатическую карциному, карциному из гладких мышечных волокон и сосудистой ткани, переходно-клеточную карциному, туберозную карциному, шишковатую карциному, веррукозную карциному и ворсинчатую карциному.

Термин «лейкемия» относится к типу злокачественной опухоли крови или костного мозга, характеризующегося аномальным увеличением незрелых белых кровяных клеток, называемых «бластами». «Лейкемия» является широким термином, охватывающим спектр заболеваний. Она, в свою очередь, является частью еще более широкой группы заболеваний, поражающих кровь, костный мозг и лимфоидную систему, которые известны как гематологические новообразования. Лейкемии могут быть поделены на четыре основных категории - острая лимфоцитарная (или лимфобластная) лейкемия (ALL), острая миелогенная (либо миелоидная, либо нелимфоцитарная) лейкемия (AML), хроническая лимфоцитарная лейкемия (CLL) и хроническая миелогенная лейкемия (CML). Кроме того, типы лейкемии включают в себя волосатоклеточную лейкемию (HCL), Т-клеточную пролимфоцитарную лейкемию (Т-PLL), лейкемию больших гранулоцитарных лимфоцитов и Т-клеточную лейкемию взрослых.

«Острая лейкемия» характеризуется быстрым увеличением числа незрелых кровяных клеток. Скопление таких клеток делает костный мозг неспособным продуцировать здоровые кровяные клетки. Требуется незамедлительное лечение острой лейкемии из-за быстрого прогрессирования и накопления злокачественных клеток,

которые затем распространяются в кровотоки и проникают в другие органы организма. Острая форма лейкемии является наиболее распространенными формами лейкемии у детей.

«Хроническая лейкемия» характеризуется чрезмерным накоплением относительно зрелых, но все же аномальных белых кровяных клеток. Как правило, до прогрессирования проходят месяцы или годы, клетки продуцируются при намного более высокой скорости, чем обычно, что дает множество аномальных белых кровяных клеток. Тогда как острую лейкемию нужно лечить безотлагательно, хронические формы иногда контролируют некоторое время до лечения для обеспечения максимальной эффективности терапии.

Лимфобластная или лимфоцитарная лейкемии обусловлены гиперпролиферацией клеток костного мозга, которые продуцируют лимфоциты (белые кровяные клетки), как правило, В-клетки.

Миелоидная или миелогенная лейкемии обусловлены гиперпролиферацией клеток костного мозга, которые продуцируют красные кровяные клетки, некоторые другие типы белых клеток и тромбоциты.

Следующие злокачественные опухоли, которые можно лечить композициями в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя, например, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, нейробластому, злокачественную опухоль молочной железы, злокачественную опухоль яичника, злокачественную опухоль легкого, рабдомиосаркому, первичный тромбоцитоз, первичную маркоглобулинемию, мелкоклеточные опухоли легкого, первичные опухоли головного мозга, злокачественную опухоль желудка, злокачественную опухоль толстой кишки, злокачественную инсулиному поджелудочной железы, злокачественный карциноид, злокачественную опухоль мочевого пузыря, предраковые поражения кожи, злокачественную опухоль яичка, лимфомы, злокачественную опухоль щитовидной железы, нейробластому, злокачественную опухоль пищевода, злокачественную опухоль мочеполовой системы, злокачественную гиперкальцемию, злокачественную опухоль шейки матки, злокачественную опухоль эндометрия, злокачественную опухоль коры надпочечников, злокачественную опухоль предстательной железы, злокачественную опухоль поджелудочной железы, саркому матки, миксоидную липосаркому, леймиосаркому, хондросаркому, остеосаркому, аденокарциному толстой кишки, цервикальную плоскоклеточную карциному, плоскоклеточную карциному миндалевидной железы, папиллярную злокачественную опухоль щитовидной железы,

аденокистозную злокачественную опухоль, синовиальную саркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, десмопластическую саркому, печеночноклеточную карциному, веретенчатую саркому, холангиокарциному и трижды негативную злокачественную опухоль молочной железы. Согласно одному варианту осуществления актинический кератоз можно лечить или предупреждать его прогрессирование в злокачественную опухоль согласно способам в соответствии с настоящим изобретением.

V. Комбинационные терапевтические средства

Согласно некоторым вариантам осуществления составы и способы в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы в комбинационной терапии по меньшей мере с одним дополнительным противораковым средством, например, химиотерапевтическим средством. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение химиотерапевтическим средством начинают в то же время, что и лечение коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение химиотерапевтическим средством начинают после начала лечения коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение дополнительным средством начинают при прогрессировании злокачественной опухоли в ходе лечения коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение дополнительным средством начинают без прогрессирования злокачественной опухоли в ходе лечения коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение коферментом Q10 является непрерывным с началом введения дополнительного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение коферментом Q10 останавливают с началом лечения с дополнительным средством.

Способы лечения злокачественной опухоли непрерывной инфузией кофермента Q10, представленные в настоящем документе, включают комбинационные терапевтические средства с дополнительными противораковыми средствами или вмешательствами (например, с облучением, хирургическим вмешательством, трансплантацией костного мозга). Согласно некоторым вариантам осуществления «комбинационная терапия» включает в себя лечение коферментом Q10 для снижения опухолевой нагрузки и/или для улучшения клинического ответа. Введение кофермента Q10 с паллиативными видами лечения или видами лечения для смягчения побочных эффектов лекарственного средства (например, с целью снижения тошноты, боли,

тревожности или воспаления, с целью нормализации свертываемости) не считается комбинационным лечением злокачественной опухоли.

Согласно предпочтительному варианту осуществления лечение коферментом Q10 непрерывной инфузией комбинируют со стандартом медицинской помощи для лечения конкретного злокачественной опухоли, подлежащего лечению. Стандарт медицинской помощи для типа конкретного злокачественной опухоли может быть определен специалистом в данной области на основании, например, типа и тяжести злокачественной опухоли, возраста, массы, пола и/или анамнеза субъекта, а также успеха или неудачи предыдущих видов лечения.

Согласно некоторым вариантам осуществления для лечения субъектов с лейкемией, в частности, с ALL или AML, непрерывную инфузию кофермента Q10 комбинируют с одним или предпочтительно обоими из следующих видов лечения:

1. флударабин предпочтительно дозой 15 мг/м^2 вводят внутривенно на протяжении 15-30 минут ± 15 минут, каждые 12 часов в течение 5 суток (или в течение 4 суток больным старше 65 лет или с общим состоянием согласно ECOG 3);

2. цитарабин предпочтительно вводят при $0,5 \text{ г/м}^2$ в 250 мл нормального солевого раствора внутривенно на протяжении 2 часов ± 20 минут каждые 12 часов ± 2 часов в течение 5 суток (или в течение 4 суток больным старше 65 лет или с общим состоянием согласно ECOG 3).

Согласно некоторым вариантам осуществления флударабин и/или цитарабин будут вводить в дни 1-5 из 18-суточной непрерывной инфузии кофермента Q10. Согласно предпочтительному варианту осуществления лечение флударабином и/или цитарабином начинают после завершения 18-суточной непрерывной инфузии кофермента Q10 отдельно. Согласно некоторым вариантам осуществления субъекту вводят 1, 2, 3, 4 или 5 циклов комбинационной терапии. Субъекта оценивают на предмет критериев ответа в конце каждого цикла. Субъекта также контролируют на протяжении каждого цикла на предмет побочных явлений (например, свертываемости, анемии, функции печени и почек и т.д.) для гарантии того, что режим лечения является достаточно переносимым.

Согласно некоторым вариантам осуществления лечение субъектов с солидными опухолями непрерывной инфузией кофермента Q10 комбинируют с одним или несколькими из следующих видов лечения:

1. гемцитабин, предпочтительно путем внутривенного введения с недельной дозой, начинающейся с 600 мг/м^2 , при этом дозу регулируют на основании переносимости субъектом лекарственного средства;

2. 5-флуороурацил (5-FU), предпочтительно путем внутривенного введения с недельной дозой, начинающейся с 350 мг/м^2 , при этом дозу регулируют на основании переносимости субъектом лекарственного средства, в комбинации с лейковорином при 100 мг/м^2 ;

3. доцетаксел, предпочтительно внутривенным введением один раз в неделю с начальной дозой 20 мг/м^2 , при этом дозу регулируют на основании переносимости субъектом лекарственного средства.

Согласно некоторым вариантам осуществления гемцитабин, 5-FU и лейковорин и/или доцетаксел вводят в день 1-5 96-часовой непрерывной инфузии кофермента Q10. Согласно предпочтительному варианту осуществления лечение с гемцитабином, 5-FU и лейковорин и/или доцетаксел начинают после завершения 18-суточной непрерывной инфузии кофермента Q10 отдельно. Согласно некоторым вариантам осуществления субъекту вводят 1, 2, 3, 4 или 5 циклов комбинационной терапии. Субъекта оценивают на предмет критериев ответа в конце каждого цикла. Субъекта также контролируют на протяжении каждого цикла на предмет побочных явлений (например, свертываемости, анемии, функции печени и почек и т.д.) для гарантии того, что режим лечения является достаточно переносимым.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят в количестве, которое будет терапевтически эффективным при доставке отдельно, т.е. кофермент Q10 вводится и/или действует как терапевтическое средство, но преимущественно не как средство для облегчения побочных эффектов другого химиотерапевтического средства или других видов лечения злокачественной опухоли. Кофермент Q10 и/или фармацевтические составы его и другого терапевтического средства могут действовать аддитивно или, более предпочтительно, синергетически. Согласно одному варианту осуществления кофермент Q10 и/или его состав вводят одновременно с введением дополнительного противоракового (например, химиотерапевтического, противоангиогенного) средства. Согласно другому варианту осуществления соединение и/или его фармацевтический состав вводят до или после введения другого противоракового средства, при этом оба средства доставляются субъекту одновременно или проявляют терапевтическую активность у субъекта одновременно. Согласно одному варианту осуществления кофермент Q10 и

дополнительное противораковое средство действуют синергетически. Согласно одному варианту осуществления кофермент Q10 и дополнительное противораковое средство действуют аддитивно.

Согласно одному варианту осуществления терапевтические способы в соответствии с настоящим изобретением, кроме того, включают введение одного или нескольких дополнительных терапевтических средств, например, одного или нескольких противораковых средств, например, противоангиогенных средств, химиотерапевтических средств, например, низкомолекулярных противораковых средств, биологических противораковых средств, в том числе терапевтических средств, как на основе белка, так и на основе нуклеиновой кислоты. Например, согласно одному варианту осуществления дополнительным противораковым средством для применения в терапевтических способах в соответствии с настоящим изобретением является химиотерапевтическое средство.

Низкомолекулярные химиотерапевтические средства, как правило, принадлежат различным классам, в том числе, например, 1. ингибиторы топоизомеразы II (цитотоксические антибиотики), такие как антрациклины/антрацендионы, *например*, доксорубин, эпирубин, идарубин и неморубин, антрахиноны, например, митоксантрон и лозоксантрон, и подофиллотоксины, например, этопозид и тенипозид; 2. средства, которые нарушают образование микротрубочек (митотические ингибиторы), такие как растительные алкалоиды (например, соединение, принадлежащее семейству щелочных, содержащих азот молекул, получаемых из растений, являющихся биологически активными и цитотоксическими), например, таксаны, например, паклитаксел и доцетаксел, а также алкалоиды барвинка, например, винбластин, винкристин и винорелбин, а также производные подофиллотоксина; 3. алкилирующие средства, такие как азотистые иприты, этилениминовые соединения, алкилсульфонаты и другие соединения алкилирующего действия, такие как нитрозомочевины, дакарбазин, циклофосфамид, ифосфамид и мелфалан; 4. антиметаболиты (нуклеозидные ингибиторы), например, фолаты, например, фолиевая кислота, фторпиримидины, пуриновые или пиримидиновые аналоги, такие как 5-флуороурацил, капецитабин, гемцитабин, метотрексат и эдатрексат; 5. ингибиторы топоизомеразы I, такие как топотекан, иринотекан и 9-нитрокамптотecin, производные камптотецина и ретиноевая кислота; и 6. соединения/комплексы платины, такие как цисплатин, оксаплатин и карбоплатин; типичные химиотерапевтические средства для применения в способах в соответствии с

настоящим изобретением включают в себя без ограничения амифостин (этиол), цисплатин, дакарбазин (DTIC), дактиномицин, мехлорэтамин (азотистый иприт), стрептозоцин, циклофосфамид, кармустин (BCNU), ломустин (CCNU), доксорубицин (адриамицин), доксорубицин липо (доксил), гемцитабин (гемзар), даунорубицин, даунорубицин липо (дауноксом), прокарбазин, митомицин, цитарабин, этопозид, метотрексат, 5-флуороурацил (5-FU), винбластин, винкристин, блеомицин, паклитаксел (таксол), доцетаксел (таксотер), алдеслейкин, аспарагиназу, бусульфан, карбоплатин, кладрибин, камптотецин, СРТ-11, 10-гидрокси-7-этил-камптотецин (SN38), дакарбазин, S-1, капецитабин, фторафур, 5'-дезоксифторуридин, UFT, энилурацил, дезоксицитидин, 5-азацитозин, 5-азадезокицитозин, аллопуринол, 2-хлораденозин, триметрексат, аминоптерин, метилен-10-дезааминоптерин (MDAM), оксаплатин, пикоплатин, тетраплатин, сатраплатин, платина-DACH, ормаплатин, CI-973, JM-216 и их аналоги, эпирубицин, этопозид фосфат, 9-аминокамптотецин, 10,11-метилендиоксикамптотецин, каренитецин, 9-нитрокамптотецин, TAS 103, виндезин, L-фенилаланин иприт, ифосфамид, перфосфамид, трофосфамид кармустин, семустин, эпотилоны А-Е, томудекс, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанидин, амсакрин, этопозид фосфат, каренитекан, ацикловир, валацикловир, ганцикловир, амантадин, римантадин, ламивудин, зидовудин, бевацизумаб, трастузумаб, ритуксимаб, 5-флуороурацил, капецитабин, пентостатин, триметрексат, кладрибин, флоксуридин, флударабин, гидроксимочевина, ифосфамид, идарубицин, месну, иринотекан, митоксантрон, топотекан, лейпролид, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, пликамицин, митотан, пегаспаргас, пентостатин, пипоброман, пликамицин, стрептозоцин, тамоксифен, тенипозид, тетолактон, тиогуанин, тиотепа, урациловый иприт, винорелбин, хлорамбуцил, цисплатин, доксорубицин, паклитаксел (таксол), блеомицин, mTog, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и факторы роста фибробластов (FGF), а также их комбинации, которые очевидны специалисту в данной области на основании соответствующего стандарта медицинской помощи для конкретных опухоли или злокачественной опухоли.

Согласно другому варианту осуществления дополнительным химиотерапевтическим средством для применения в комбинационных терапевтических средствах в соответствии с настоящим изобретением является биологическое средство.

Биологические средства (также называемые биопрепаратами) являются продуктами биологической системы, например, организма, клетки, или рекомбинантной системы. Примеры таких биологических средств включают в себя

молекулы нуклеиновой кислоты (например, молекулы антисмысловой нуклеиновой кислоты), интерфероны, интерлейкины, колониестимулирующие факторы, антитела, например, моноклональные антитела, противоангиогенные средства и цитокины. Типичные биологические средства обсуждаются более подробно ниже и, как правило, принадлежат различным классам, в том числе, например, 1. гормоны, аналоги гормонов и комплексы гормонов, например, эстрогены и аналоги эстрогенов, прогестерон, аналоги прогестерона и прогестины, андрогены, аденокортикостероиды, антиэстрогены, антиандрогены, антигестостероны, ингибиторы стероидов надпочечников и антилютеинизирующие гормоны; и 2. ферменты, белки, пептиды, поликлональные и/или моноклональные антитела, такие как интерлейкины, интерфероны, колониестимулирующий фактор и т.д.

Согласно одному варианту осуществления биологическим средством является интерферон. Интерфероны (IFN) представляют собой тип биологического средства, в природе встречающийся в организме. Интерфероны также производятся в лаборатории и принимаются больными злокачественной опухолью при биологической терапии. Как было показано, они улучшают действие иммунной системы больного злокачественной опухолью против злокачественных клеток.

Интерфероны могут непосредственно воздействовать на злокачественные клетки, замедляя их рост, или они могут вызывать превращение злокачественных клеток в клетки с более нормальным поведением. Некоторые интерфероны также могут стимулировать естественные клетки-киллеры (NK), Т-клетки и макрофаги, которые являются типами белых кровяных клеток в кровотоке и помогают в борьбе с злокачественными клетками.

Согласно одному варианту осуществления биологическим средством является интерлейкин. Интерлейкины (IL) стимулируют рост и активность многих иммунных клеток. Они представляют собой белки (цитокины и хемокины), в природе встречающиеся в организме, но также могут быть получены в лаборатории. Некоторые интерлейкины стимулируют рост и активность иммунных клеток, таких как лимфоциты, которые работают с разрушением злокачественных клеток.

Согласно другому варианту осуществления биологическим средством является колониестимулирующий фактор. Колониестимулирующие факторы (CSF) представляют собой белки, принимаемые больными для стимулирования продуцирования стволовыми клетками в костном мозге больше кровяных клеток. Организм постоянно нуждается в новых белых кровяных клетках, красных кровяных

клетках и тромбоцитах, особенно при наличии злокачественной опухоли. CSF принимаются, вместе с химиотерапией, чтобы помочь в стимулировании иммунной системы. Когда больные злокачественной опухолью принимают химиотерапию, способность костного мозга продуцировать новые кровяные клетки подавляется, что делает больных более склонными к развитию инфекций. Части иммунной системы не могут функционировать без кровяных клеток, таким образом, колониестимулирующие факторы стимулируют стволовые клетки костного мозга продуцировать белые кровяные клетки, тромбоциты и красные кровяные клетки.

При продуцировании подлежащих клеток могут продолжаться другие виды лечения злокачественной опухоли, что обеспечивает больному безопасное получение более высоких доз химиотерапии.

Согласно другому варианту осуществления биологическим средством является антитело. Антитела, например, моноклональные антитела, представляют собой получаемые в лаборатории средства, которые связываются с злокачественными клетками.

Средства на основе моноклонального антитела не разрушают здоровые клетки. Моноклональные антитела достигают свой терапевтический эффект посредством различных механизмов. Они могут оказывать непосредственное влияние на осуществление апоптоза или программируемой клеточной смерти. Они могут блокировать рецепторы фактора роста, эффективно останавливая пролиферации опухолевых клеток. В клетках, которые экспрессируют моноклональные антитела, они могут приводить к образованию антиидиотипических антител.

Примеры антител, которые могут быть использованы в комбинационном лечении в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя антитела против CD20, такие как без ограничения цетуксимаб, тозитумомаб, ритуксимаб и ибритумомаб. Антитела против HER2 также могут быть использованы в комбинации с коферментом Q10 для лечения злокачественной опухоли. Согласно одному варианту осуществления антителом против HER2 является трастузумаб (герцептин). Другие примеры антител, которые могут быть использованы в комбинации с коферментом Q10 для лечения злокачественной опухоли, включают в себя антитела против CD52 (например, алемтузумаб), антитела против CD-22 (например, эпрутузумаб) и антитела против CD33 (например, гемтузумаб озогамидин). Антитела против VEGF также могут быть использованы в комбинации с коферментом Q10 для лечения злокачественной опухоли. Согласно одному варианту осуществления антителом против VEGF является

бевацизумаб. Согласно другим вариантам осуществления биологическим средством является антитело, которое является антителом против EGFR, например, цетуксимаб. Другим примером является антитело против гликопротеина 17-1А эдреколомаб. Настоящее изобретение охватывает ряд других противоопухолевых антител, известных в уровне техники и очевидных для специалиста в данной области.

Согласно другому варианту осуществления биологическим средством является цитокин. При цитокиновой терапии используются белки (цитокины) для помощи иммунной системе субъекта в распознавании и разрушении тех клеток, которые являются злокачественными. Цитокины в природе продуцируются организмом с помощью иммунной системы, но также могут быть получены в лаборатории. Эта терапия используется при запущенной меланоме и со вспомогательной терапией (терапией, принимаемой после первичного лечения злокачественной опухоли или вдобавок к таковому). Цитокиновая терапия достигает всех частей организма с уничтожением злокачественных клеток и профилактикой роста опухолей.

Согласно другому варианту осуществления биологическим средством является слитый белок. Например, рекомбинантный человеческий Apo2L/TRAIL (GENETECH) может быть использован в комбинационной терапии. Apo2/TRAIL является первым двойным агонистом проапоптотического рецептора, разработанным для активации обоих проапоптотических рецепторов DR4 и DR5, которые вовлекаются в регуляцию апоптоза (программируемой клеточной смерти).

Согласно одному варианту осуществления биологическим средством является терапевтическая молекула нуклеиновой кислоты. Терапевтические средства на основе нуклеиновых кислот хорошо известны в уровне техники. Терапевтические средства на основе нуклеиновых кислот включают в себя и одонитевые, и двухнитевые (т.е. терапевтические средства на основе нуклеиновых кислот с комплементарным участком длиной по меньшей мере 15 нуклеотидов) нуклеиновые кислоты, которые являются комплементарными целевой последовательности в клетке. Терапевтические нуклеиновые кислоты могут быть направлены практически против любой целевой последовательности нуклеиновой кислоты в клетке. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическое средство на основе нуклеиновой кислоты направлено против последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей стимулятор ангиогенеза, например, VEGF, FGF, или роста опухоли, например, EGFR.

Терапевтическими средствами на основе антисмысловой нуклеиновой кислоты являются терапевтические средства на основе одонитевых нуклеиновых кислот

длиной, как правило, от приблизительно 16 до 30 нуклеотидов, и являющиеся комплементарными целевой последовательности нуклеиновой кислоты в целевой клетке, либо в культуре, либо в организме.

Согласно другому аспекту средством является молекула одонитевой антисмысловой РНК. Молекула антисмысловой РНК комплементарна последовательности в целевой мРНК. Антисмысловая РНК может ингибировать трансляцию стехиометрическим образом путем спаривания оснований с мРНК и физически препятствовать механизму трансляции, см. Dias, N. et al., (2002) *Mol Cancer Ther* 1:347-355. Молекула антисмысловой РНК может иметь от приблизительно 15 до 30 нуклеотидов, которые комплементарны целевой мРНК. Представлены патенты, направленные на антисмысловые нуклеиновые кислоты, химические модификации и терапевтические применения, например, патент США № 5898031 относится к химически модифицированным РНК-содержащим терапевтическим соединениям, а патент США № 6107094 относится к способам применения этих соединений в качестве терапевтического средства. Патент США № 7432250 относится к способам лечения больных с помощью введения одонитевых химически модифицированных подобных РНК соединений, а патент США № 7432249 относится к фармацевтическим композициям, содержащим одонитевые химически модифицированные подобные РНК соединения. Патент США № 7629321 относится к способам расщепления целевых мРНК с использованием одонитевого олигонуклеотида с множеством нуклеозидов РНК и по меньшей мере с одной химической модификацией. Полное содержание каждого из патентов, приведенных в этом параграфе, включено в настоящий документ посредством ссылки.

Терапевтические средства на основе нуклеиновых кислот для применения в способах в соответствии с настоящим изобретением также включают в себя терапевтические средства на основе двухнитевых нуклеиновых кислот. Термины «средство на основе RNAi», «средство на основе двухнитевой RNAi», «молекула двухнитевой РНК (dsRNA)», также известный как «средство на основе dsRNA», «dsRNA», «siRNA», «средство на основе iRNA», используемые взаимозаменяемо в настоящем документе, относятся к комплексу молекул рибонуклеиновой кислоты, имеющих структуру двойной спирали, содержащую две встречно-параллельные и в основном комплементарные, как указано ниже, нити нуклеиновой кислоты. Используемый в настоящем документе термин «средство на основе RNAi» также может включать в себя dsRNA (см., например, публикацию заявки на выдачу патента США

№ 20070104688, включенную в настоящий документ посредством ссылки). В целом, большая часть нуклеотидов каждой нити является рибонуклеотидами, но как описывается в настоящем документе, каждая нить или обе нити также могут включать в себя один или несколько нуклеотидов, отличных от рибонуклеотидов, например, дезоксирибонуклеотид и/или модифицированный нуклеотид. Кроме того, используемый в настоящем описании термин «средство на основе RNAi» может включать в себя рибонуклеотиды с химическими модификациями, средство на основе RNAi может включать в себя существенные модификации в нескольких нуклеотидах. Такие модификации могут включать в себя все типы модификаций, раскрываемых в настоящем документе или известных в уровне техники. Любые такие модификации, используемые в молекуле типа siRNA, охватываются термином «средство на основе RNAi» для целей настоящего описания и формулы изобретения. Средства на основе RNAi, которые используются в способах в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя средства с химическими модификациями, описываемые, например, в предварительной заявке на выдачу патента США № 61/561710, поданной 18 ноября 2011 г., международной заявке № PCT/US2011/051597, поданной 15 сентября 2010 г., и PCT публикации № WO 2009/073809, полное содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Дополнительные типичные биологические средства для применения в способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя без ограничения гефитиниб (Iressa), анастразол, диэтилстилбестрол, эстрадиол, премарин, ралоксифен, прогестерон, норетинодрел, эстистерон, диместистерон, мегестрол ацетат, медроксипрогестерон ацетат, гидроксипрогестерон капроат, норетистерон, метилтестостерон, тестостерон, дексамтазон, преднизон, кортизол, солумедрол, тамоксифен, фулвестрант, торемифен, аминоклутетимид, тестолактон, дролоксифен, анастрозол, бикалутамид, флутамид, нилутамид, госерелин, флутамид, лейпролид, трипторелин, аминоклутетимид, митотан, госерелин, цетуксимаб, эрлотиниб, иматиниб, тозитумомаб, алемтузумаб, трастузумаб, гемтузумаб, ритуксимаб, ибритумомаб тиуксетан, бевацизумаб, денилеукин дифтитокс, даклизумаб, интерферон-альфа, интерферон-бета, антитело против 4-IBB, антитело против 4-IBBL, антитело против CD40, антитело против CD 154, антитело против OX40, антитело против OX40L, антитело против CD28, антитело против CD80, антитело против CD86, антитело против CD70, антитело против CD27, антитело против HVEM, антитело против LIGHT, антитело против GITR, антитело против GITRL, антитело против CTLA-4, растворимый OX40L, растворимый 4-IBBL, растворимый

CD154, растворимый GITRL, растворимый LIGHT, растворимый CD70, растворимый CD80, растворимый CD86, растворимый CTLA4-Ig, GVAX® и их комбинации, которые специалист в данной области легко определит на основании соответствующего стандарта медицинской помощи для конкретных опухоли или злокачественной опухоли. Растворимые формы средств могут быть получены, например, как слитые белки, путем функционально связывающего средства, например, с Fc-участком Ig.

Следует отметить, что более чем одно дополнительное противораковое средство, *например*, 2, 3, 4, 5 или больше, можно вводить в комбинации с содержащими кофермент Q10 составами, представленными в настоящем документе. Например, согласно одному варианту осуществления два дополнительных химиотерапевтических средства можно вводить в комбинации с коферментом Q10. В уровне техники известны соответствующие дозы и пути введения химиотерапевтических средств, представленных в настоящем документе.

VI. Снижение миелосупрессии

Как известно, миелосупрессия является побочным эффектом многих химиотерапевтических средств. Вызываемые миелосупрессией нарушения могут давать побочные эффекты, варьирующие от усталости и до ограничивающих дозу токсичностей. Хотя средства, такие как пегфилграстим, могут быть использованы для стимулирования продуцирования клеток крови в костном мозге с целью снижения риска инфекции из-за вызванной химиотерапией нейтропении у субъектов с солидными опухолями, такие средства не могут быть использованы для субъекта, страдающего лейкемией и испытывающего свои собственные побочные эффекты. Комбинационные терапевтические средства, представленные в настоящем документе, в том числе непрерывная инфузия кофермента Q10, могут снижать риск вызываемых миелосупрессией нарушений или предупреждать таковые у субъекта, подлежащего лечению химиотерапевтическим средством, которое вызывает миелосупрессию.

Используемый в настоящем документе термин «вызываемые миелосупрессией нарушения» включает в себя такие нарушения и симптомы нарушений, которые происходят в результате вызываемой химиотерапией миелосупрессии. Примеры вызываемых миелосупрессией нарушений включает в себя вызываемую миелосупрессией анемию (которая включает такие симптомы, как, например, слабость, утомляемость, тревогу, слабое внимание, затруднение дыхания, учащенное сердцебиение, стенокардию, бледность, тахикардию и увеличение сердца), вызываемую

миелосупрессией нейтропению (которая включает такие симптомы, как, например, повышенный риск тяжелой инфекции или сепсиса, лихорадку, язвы в полости рта, диарею и боль в горле) или вызываемую миелосупрессией тромбоцитопению (которая включает такие симптомы, как, например, повышенный риск кровотечения, пурпуру, носовые кровотечения и кровоточивость десен).

Согласно одному варианту осуществления вызываемым миелосупрессией нарушением является вызываемая миелосупрессией нейтропения. Согласно следующим вариантам осуществления вызываемым миелосупрессией нарушением является вызываемая миелосупрессией инфекция, вызываемая миелосупрессией лихорадка, вызываемые миелосупрессией язвы в полости рта, вызываемая миелосупрессией диарея и вызываемая миелосупрессией боль в горле. Фраза «вызываемая миелосупрессией инфекция» включает в себя инфекции (*например*, сепсис), которые возникают в результате вызываемой химиотерапией миелосупрессии и/или вызываемой химиотерапией нейтропении.

Согласно некоторым вариантам осуществления совместное введение кофермента Q10 способами непрерывной инфузии, представленными в настоящем документе, может предупреждать или облегчать истощение нейтрофилов у субъекта, подлежащего лечению химиотерапевтическим средством. Используемая в настоящем документе фраза «профилактика истощения нейтрофилов» включает в себя прекращение или подавление потери нейтрофилов у субъекта, которая может происходить в результате лечения субъекта химиотерапевтическим средством. Согласно некоторым вариантам осуществления способы в соответствии с настоящим изобретением предупреждают истощение нейтрофилов по меньшей мере на приблизительно 5%, на приблизительно 10%, на приблизительно 15%, на приблизительно 20%, на приблизительно 25%, на приблизительно 30%, на приблизительно 35%, на приблизительно 40%, на приблизительно 45%, на приблизительно 50%, на приблизительно 55%, на приблизительно 60%, на приблизительно 65%, на приблизительно 70%, на приблизительно 75%, на приблизительно 80%, на приблизительно 85%, на приблизительно 90%, на приблизительно 95% или на приблизительно 100%.

Далее приводится подробное описание предпочтительных вариантов осуществления в соответствии с настоящим изобретением. Несмотря на то, что настоящее изобретение будет описываться в сочетании с предпочтительными вариантами осуществления, будет понятно, что настоящее изобретение не

ограничивается этими предпочтительными вариантами осуществления. Напротив, оно предназначено охватывать альтернативы, модификации и эквиваленты, которые могут быть включены в сущность и объем настоящего изобретения, определяемые приложенной формулой изобретения.

Каждый патент, публикация и ссылка, упоминаемые в настоящем документе, включены в настоящий документ посредством ссылки во всей их полноте. Кроме того, WO 2008/116135 (PCT заявка № PCT/US2008/116135), WO2010/132507 (PCT заявка № PCT/US2010/034453), WO2011/11290 (PCT заявка № PCT/US2011/028042), WO2012/174559 (PCT заявка № PCT/US2012/043001) и публикация заявки на выдачу патента США № US2011/0027247 тем самым включены в настоящий документ посредством ссылки во всей их полноте.

Пример 1. Парентеральный состав, содержащий кофермент Q10, существенно улучшает выживаемость в животной модели лейкемии, включая регрессию параплегии из-за метастазов в головном мозге

Клетки лейкемии демонстрируют изменения в промежуточном метаболизме, подобные другим злокачественным опухолям, при которых АТФ предпочтительно производится при гликолизе, а не при окислительном фосфорилировании в митохондриях (эффект Варбурга), что обеспечивает потребности онкогенной пролиферации. Следствием этого метаболического переключения является одновременный обход путей программируемой смерти, что приводит к программе иммортализации в злокачественных клетках, в том числе в лейкемических клетках. Было продемонстрировано, что доставка высоких уровней кофермента Q10 в липидной нанодисперсной смеси преимущественно переключает метаболические сети с гликолиза на окислительное фосфорилирование в митохондриях и повторяемость апоптических путей в моделях различных злокачественных опухолей *in vitro* и *in vivo*. Учитывая важность участия Bcl-2 в этиологии лейкемии, данное исследование сосредоточили на изучении эффективности кофермента Q10 на животных моделях эритроидной и миелоидной лейкемии.

Человеческие клетки острой эритролейкемии (K562) и острой миелоидной лейкемии (KG1) (1×10^6) инъецировали интраперитонеально мышам с ослабленным иммунитетом. Энграфтмент подтверждали с помощью общих анализов крови, проявления анемии и клинического оценивания поведения животных.

Мышей (всего $n = 120$ для каждой модели, соответственно) рандомизировали на четыре ($n = 30$ /группа) группы лечения. Каждый режим лечения проводили четырехнедельным циклом с трехнедельным лечением и одной неделей перерыва:

1. без лечения (контроль);
2. кофермент Q10 (4%, вводимый при 75 мг/кг один раз/сутки непрерывной инфузией);
3. химиотерапия (цитарабин/AraC 25 мг/кг, 5 х/неделя и адриамицин/даунорубицин 5 мг/кг, 1 х/неделя);
4. кофермент Q10 (4%, вводимый при 75 мг/кг, один раз/сутки непрерывной инфузией) + химиотерапия (цитарабин/AraC 25 мг/кг, 5 х/неделя и адриамицин/даунорубицин 5 мг/кг, 1 х/неделя).

Все дозы вводили внутривенно и согласно протоколу 3 недели лечения, а затем 1 неделя отдыха. Лейкемию контролировали с помощью бледности и мазков крови, а также выполняли отбор мазков костного мозга после умерщвления для анализа с использованием окрашивания по Райту. Результаты выживания в исследовании мышей с острой миелоидной лейкемией представлены на фиг. 4. Результаты выживания в исследовании мышей с острой эритролейкемией показаны на фиг. 5. День 1 является первым днем лечения коферментом Q10 и/или химиотерапией.

В обеих моделях лейкемии комбинация кофермента Q10 с химиотерапией ассоциировалась с существенным повышением выживаемости по сравнению с другими группами, в том числе с когортами соответствующей химиотерапии отдельно ($p < 0,00001$). Кофермент Q10 отдельно улучшал выживаемость по сравнению с химиотерапией в модели миелоидной лейкемии, но не в модели эритролейкемии, при этом кофермент Q10 отдельно показывал относительно похожую выживаемость по сравнению с химиотерапией отдельно.

Эти результаты демонстрируют, что кофермент Q10, либо отдельно, либо в комбинации со стандартными химиотерапевтическими средствами, является эффективным в лечении лейкемий, в частности острых лейкемий.

В отдельном исследовании разрабатывали крысиную (Fisher 344) модель хлорлейкемии (MIA C51) для лейкемии CNS, чтобы продемонстрировать параплегию и задержку мочеиспускания в результате метастазирования головного мозга. Введение кофермента Q10 (50 мг/кг/сутки, IP) ассоциировалось с полной регрессией паралича конечностей, что демонстрирует способность кофермента Q10 проникать в CNS. Более того, введение кофермента Q10 (50 мг/кг/сутки, IP) ассоциировалось с существенным

повышением выживаемости у животных с метастазисом легких и печени. Данные обеспечивают обнадеживающее доказательство потенциала трансляционного применения кофермента Q10 в лечении лейкемии. Результаты данного исследования подробно обсуждаются в WO 2012/138765, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей ее полноте.

Пример 2. Лечение коферментом Q10 снижает жизнеспособность различных злокачественных клеток *in vitro*

Различные линии злокачественных клеток обрабатывали коферментом Q10 при концентрации 100 мкМ для определения эффекта на жизнеспособность злокачественных клеток. Тестируемыми линиями злокачественных клеток были HT-29 (толстой кишки), A549 (легкого), Hep3B (печени), MDA-MB231 (молочной железы), SkBr-3 (молочной железы), MCF7 (молочной железы), MiaPaCa-2 (поджелудочной железы), SKOV-3 (яичника) и PC-3 (предстательной железы). Жизнеспособность клеток измеряли через 24-72 часа. Во всех тестируемых линиях злокачественных клеток снижение жизнеспособности клеток в ответ на кофермент Q10 было очевидным уже через 24 часа и постепенно увеличивалось через 48-72 часа. Например, на фиг. 6 показана жизнеспособность клеток с лечением коферментом Q10 и без такового через 48 часов воздействия (для клеточных линий HT-29, A549, Hep3B, MDA-MB231, SkBr-3 и BT549) или через 72 часа воздействия (для клеточных линий MCF7, MiaPaca-2, SKOV-3 и PC-3). Текст в нижней части графика на фиг. 6 описывает генную мутацию и частоту мутации для каждой клеточной линии. Например, клеточная линия HT-29 имеет мутацию APC с частотой мутации 126.

Наблюдали устойчивое снижение жизнеспособности клеток в тестируемых линиях злокачественных клеток независимо от мутационного статуса. В каждой из клеточных линий степень эффекта кофермента Q10 на жизнеспособность клеток ассоциировалась с длительностью воздействия, при этом некоторые клеточные линии проявляли более высокую чувствительность через 48 часов, а другие линии злокачественных клеток демонстрировали снижение жизнеспособности клеток через 72 часов. Эти данные подтверждают, что длительность воздействия, косвенная мера контакта лекарственного средства с клеткой, является важным компонентом эффекта кофермента Q10 на жизнеспособность злокачественных клеток различного происхождения.

Пример 3. Непрерывная инфузия кофермента Q10 улучшает выживаемость в животных моделях злокачественной опухоли поджелудочной железы, предстательной железы и легкого

Выполняли несколько исследований с целью определения эффекта различных режимов введения дозы наносуспензионного состава кофермента Q10 на выживаемость животных на животных моделях различных злокачественных опухолей.

Например, на фиг. 7 схематически описывается исследование, изучающее три различных режима введения дозы для кофермента Q10 на животной модели злокачественной опухоли поджелудочной железы. Оценивали эффект кофермента Q10 отдельно или в комбинации с гемцитабином на общую выживаемость на доклинической мышинной модели злокачественной опухоли поджелудочной железы.

Равные количества человеческих клеток опухоли поджелудочной железы M1APaCa-2 суспендировали в MATRIGEL® и инъецировали мышам NOD SCID гамма (NSG). Модель мышей NSG лишена систем врожденного и приобретенного иммунитета и обеспечивает биологическую среду, приемлемую для роста опухолей человека *in vivo*. M1APaCa-2 представляет собой широко признанную линию клеток, полученную из карциномы поджелудочной железы человека, которую можно использовать для установления опухолей поджелудочной железы иммуносупрессивным животным. Опухоли M1APaCa-2 обеспечивают развитие у мышей в среднем по меньшей мере в течение 3 недель до начала лечения. Животных с пальпируемыми опухолями рандомизировали в группы лечения.

Три режима лечения, используемые для исследования, включали введение дозы кофермента Q10 один раз/сутки, два раза/сутки или три раза/сутки либо при 50 мг/кг массы тела (режим 1 и режим 2), либо при 50 мг/кг или 75 мг/кг массы тела (режим 3), отдельно или в комбинации с фиксированной дозой гемцитабина (150 мг/кг массы тела). Например, мыши, обрабатываемые два раза/сутки, получали две дозы 50 мг/кг кофермента Q10, всего 100 мг/кг/сутки, а мыши, обрабатываемые три раза в сутки, получали три дозы 50 мг/кг кофермента Q10, всего 150 мг/кг/сутки. Каждую группу животных обеспечивали химиотерапевтическим лечением в течение минимум трех циклов и поддерживали до определения результатов. В каждой из тестируемых когорт животные, получающие лечение коферментом Q10 отдельно, демонстрировали повышение выживаемости по сравнению с не получающими лечение животными или животными, получающими лечение химиотерапией отдельно, см. фиг. 8А-С. Комбинационная терапия кофермента Q10 и гемцитабина приводила к более высоким

показателям выживаемости, чем кофермент Q10 отдельно или гемцитабин отдельно, указывая на то, что лечение коферментом Q10 и гемцитабином имеет аддитивный эффект. Фиг. 8А-С также доказывают, что увеличение доз кофермента Q10 от одного раза в сутки до трех раз в сутки ассоциировалось с существенным повышением выживаемости животных. Таким образом, улучшение у животных и сохранение животных, которым вводили дозу 50 мг/кг кофермента Q10 несколькими болюсами, может объясняться относительно постоянным содержанием кофермента Q10 в крови в течение более длительного периода, чем может быть достигнуто одним суточным введением.

Затем осуществляли протокол непрерывной инфузии для определения эффекта непрерывного введения кофермента Q10 на выживаемость на животной модели злокачественной опухоли поджелудочной железы. Хирургическим путем животным устанавливали инфузионный насос для облегчения непрерывной инфузии кофермента Q10 дозой 25 мг/кг, 50 мг/кг или 100 мг/кг массы тела в сутки. Лечение продолжали на протяжении всего исследования. На фиг. 9 показан эффект непрерывной инфузии повышения концентраций кофермента Q10 на длительность выживаемости на животной модели злокачественной опухоли поджелудочной железы. Животные, получавшие лечение непрерывной инфузией кофермента Q10 дозой 25 мг/кг массы тела в сутки (фиг. 9), демонстрировали более высокий показатель выживаемости, чем животные, которым вводили 50 мг/кг массы тела в сутки тремя дозами (фиг. 8С). Таким образом, непрерывная инфузия кофермента Q10 при дозе 25 мг/кг массы тела с 24-часовой длительностью давала более высокий показатель выживаемости, чем лечение более высокой дозой кофермента Q10 (т.е. 50 мг/кг массы тела) три раза в сутки.

Кроме того, общая выживаемость на модели злокачественной опухоли поджелудочной железы в целом улучшалась с помощью повышения дозы кофермента Q10 с использованием способа введения непрерывной инфузией. Например, животные, получавшие лечение непрерывной инфузией кофермента Q10 при общей дозе 100 мг/кг, имели более высокие показатели выживаемости, чем животные, получавшие лечение непрерывной инфузией 50 мг/кг или 25 мг/кг, см. фиг. 9. Таким образом эффект кофермента Q10 на выживаемость животных зависел от дозы.

Наблюдаемое улучшение в когортах животных, которым вводили кофермент Q10 в виде непрерывной инфузии, повторялось на других животных моделях злокачественной опухоли. Например, на фиг. 10 показан эффект непрерывной инфузии кофермента Q10 на длительность выживаемости в животной модели злокачественной

опухоли предстательной железы. Клетки аденокарциномы предстательной железы человека LnCaP инъецировали мышам с ослабленной иммунной системой. Кофермент Q10 вводили с использованием двух различных режимов дозирования. Одной когорте вводили общую дозу 75 мг/кг массы тела в сутки путем введения дозы 25 мг/кг массы тела каждые 8 часов (режим нескольких болюсов). Второй когорте животных хирургическим путем устанавливали инфузионный насос для облегчения непрерывной инфузии кофермента Q10 при общей дозе 75 мг/кг массы тела в сутки. Лечение продолжали на протяжении всего исследования. Когорты, получавшие лечение коферментом Q10, вводимым 75 мг/кг массы тела каждые 8 часов (режим нескольких болюсов), демонстрировали более высокий показатель выживаемости, чем не получавший лечение контроль, см. фиг. 10. Однако когорты животных, которым вводили кофермент Q10 при той же дозе в виде непрерывной инфузии, демонстрировали еще более высокий показатель выживаемости по сравнению с режимом нескольких болюсов.

Данные на фиг. 10 показывают, что для данной дозы, *например*, 75 мг/кг массы тела в сутки, режим введения дозы кофермента Q10 является важным компонентом, который существенно влияет на выживаемость животных. Непрерывная инфузия кофермента Q10 (75 мг/кг массы тела на протяжении 24 часов) превышала обработки тремя болюсами, вводимыми на протяжении того же периода времени при одинаковой общей дозе. Данный результат подтверждает то, что сохранение постоянного содержания кофермента Q10 в крови потенциально может быть достигнуто с использованием протокола непрерывной инфузии.

Эффект схемы введения дозы кофермента Q10 также изучали на крысах с хлоромами печени или легкого. Крысам трансплантировали клоны злокачественных хлором печени или легкого, полученные из клеточной линии стабильной миелогенной лейкемии (хлорлейкемии) MIA C51 (см., *например*, Jimenez and Yunis (1987) *Science* 238:1278-1280). Клоны отбирали для установки в печень или легкие и для образования в них опухолей, соответственно. Крыс рандомизировали на не получавших лечение, получавших лечение либо инъекцией 3 раза в день 40 мг/мл (4%) кофермента Q10, либо непрерывной инфузией 40 мг/мл (4%) кофермента Q10 через имплантированный насос для обеспечения каждого режима общей дозой 50 мг/кг массы тела в сутки. У крыс с хлоромами печени 40 мг/мл кофермента Q10 существенно продлевали выживаемость как в группе с непрерывным введением дозы инфузионным насосом, так и в группе с введением дозы инъекцией 3 раза в сутки по сравнению с контролем. Однако режим

непрерывной инфузии был намного более эффективным, чем режим с инъекцией как для хлоромы легкого (фиг. 12), так и для хлоромы печени (фиг. 13). Например, в день 189 в модели хлоромы печени выжили 45 из 50 крыс в группе с лечением непрерывной инфузией по сравнению с выживанием 26 из 50 крыс в группе с лечением инъекцией. Все контрольные животные погибали на день 30, см. фиг. 13.

Эффект режимов введения дозы кофермента Q10, кроме того, изучали на крысах с имплантированными клетками злокачественной опухоли легкого человека H522. Крыс рандомизировали на не получавших лечение (контроль), получавших лечение либо непрерывной инфузией кофермента Q10, химиотерапией, либо комбинацией кофермента Q10 и химиотерапии. Доза кофермента Q10 составляла 50 мг/кг в сутки за 24 часа, а концентрация составляла 4%. Химиотерапию повторяли с трехнедельным циклом следующим образом: неделя 1: IV циклофосфамид, 35 мг/кг 1 х/неделя и IV доксорубин 2,5 мг/кг 3 х/неделя; недели 2 и 3: без лечения. Как показано на фиг. 14, непрерывная инфузия CoQ10 отдельно была более эффективной в повышении выживаемости животных, чем химиотерапия отдельно. Более того, непрерывная инфузия при комбинировании кофермента Q10 и химиотерапии была более эффективной, чем любое из видов лечения отдельно.

В итоге, эти данные указывают на то, что и доза, и режим введения дозы являются важными параметрами, ассоциированными с результатами выживаемости в доклинических моделях злокачественной опухоли. Во-первых, повышенная доза кофермента Q10 ассоциируется с существенным улучшением длительности выживаемости на животных моделях злокачественной опухоли. Кроме того, эти данные подтверждают, что непрерывная инфузия кофермента Q10 ассоциируется с существенным улучшением выживаемости на моделях злокачественной опухоли. Таким образом, способность поддерживать относительно постоянную концентрацию кофермента Q10 в крови с использованием протокола непрерывной инфузии является важным критерий для улучшения общей выживаемости в моделях злокачественной опухоли.

Пример 4. Исследования фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности наносuspензии кофермента Q10 для внутривенной инъекции

Проводили исследование 1 фазы впервые на человеке с наносuspензией кофермента Q10 (40 мг/мл) на 50 больных с запущенными солидными опухолями. Целью была оценка безопасности, максимальной переносимой дозы, PK и PD

кофермента Q10, в частности, 4% наносуспензионного состава кофермента Q10 (описываемого в WO 2011/112900, полное содержание которой специально включено в настоящий документ посредством ссылки), вводимого в виде 4-часовой IV инфузии 3 раза в неделю с 28-дневными циклами. Изучали девять уровней дозы, варьирующих от 5,62 до 139 мг/кг. Определяли профили концентрации в плазме и РК параметры в образцах крови, собираемых до введения дозы и с интервалами до 48 часов после введения дозы.

Оценивание РК параметров указывало на линейную или близкую к линейной пропорциональность дозы при схеме 4-часовой инфузии. Кривые подобны у всех доз. Наблюдались некоторые признаки нелинейности при самых низких уровнях дозы. Однако для доз 22,5 мг/кг или более высоких пропорциональность дозы являлась линейной.

$T_{\text{макс.}}$ и $C_{\text{макс.}}$, как правило, ассоциировались с концом инфузии. $t_{1/2}$ варьировало от 2,18 до 18,0 часа, с небольшой зависимостью или без зависимости $t_{1/2}$ от дозы. С учетом всех получавших дозу групп не наблюдали накопления при увеличении длительности введения дозы.

Основными побочными явлениями (АЕ) на протяжении исследования были общие терминологические критерии оценки побочных явлений (СТСАЕ) 1 или 2 степени, при этом наиболее распространенными нелабораторными АЕ (все обусловленности объединены) являлись утомляемость, тошнота, одышка, абдоминальная боль, лихорадка, тахикардия, рвота, анорексия и диарея. Из них АЕ, связанные с коферментом Q10, включали в себя утомляемость (24%), головную боль (10%), тошноту (8%), лихорадку (8%), озноб (6%) и артрит (4%).

Наиболее распространенными лабораторными АЕ (все обусловленности объединены) являлись анемия (98%), гипергликемия (88%), пролонгированное РТТ (82%), повышенное INR (76%), гипоальбуминемия (70%), повышенный уровень AST (66%), повышенный уровень щелочной фосфатазы (62%), пониженное число тромбоцитов (58%) и гипокальцемия (42%). Из этих лабораторных АЕ связанные с коферментом Q10 включали в себя пролонгированное РТТ (80%), пониженное число тромбоцитов (14%), повышенный уровень AST (8%) и повышенный уровень щелочной фосфатазы (2%). Кроме того, у 38 больных, испытывающих аномальные значения INR, и у 34 из этих больных (68%) повышенное INR считали связанным с коферментом Q10. Повышенное INR было клинически существенным у 14 больных с повышением до 3 степени или становилось причиной эпизода кровотечения. При введении витамина К

все INR понижались до 1 степени или возвращались в нормальное состояние. Семеро из 14 больных с клинически существенным повышением INR имели в анамнезе заболевания эпизоды кровотечения или повышенную коагулопатию до исследования.

Хотя не были идентифицированы ограничивающие дозу токсичности (DLT) при схеме 4-часовой инфузии, у 2 больных наблюдались серьезные эпизоды кровотечения, ассоциированные с повышенным INR при уровне дозы 104,3 мг/кг. Одно из этих серьезных побочных явлений (SAE) привело к смерти больного из-за гемоторакса.

Двадцать больных умерли из-за прогрессирования заболевания или интеркуррентного заболевания на протяжении исследования. Четверо больных прекратили лечение из-за АЕ, зафиксированных как несвязанные с лечением: инфекция 2 степени на участке опухоли (1), тромбоцитопения 3 степени (2) и повышенный уровень АСТ 4 степени (1). Трое больных проходили активное лечение на момент остановки исследования: 2 больных при уровне дозы 104,3 мг/кг, и 1 больной получал 2 дозы при уровне дозы 139 мг/кг.

Два SAE были зарегистрированы как возможно связанные с коферментом Q10: пролонгированное АРТТ 3 степени и гематурия 3 степени. Не наблюдали клинически существенные изменения жизненных показателей или результатов физического осмотра. Лучшим ответом на кофермент Q10 было стабильное заболевание (у 23 из 50 больных, 46%). У одного больного с саркомой наблюдался частичный ответ, а у 15 больных (30%) заболевание прогрессировало. Эти результаты демонстрировали клинический ответ в 1 фазе испытания с повышением дозы, первичной целью которого не было лечение, у некоторых больных на кофермент Q10, вводимый внутривенно три раза в неделю четырехчасовой инфузией. Побочные явления и ограничивающие дозу токсичности включали в себя эпизоды кровотечения и повышенное INR при более высоких уровнях дозировки.

Пример 5. Наносuspензия кофермента Q10 для внутривенной инъекции больным с солидными опухолями. Без рандомизации с повышением дозы исследование 1 а/в фазы безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики инъекции стерильной наносuspензии кофермента Q10 (убидекаренона, USP), вводимого внутривенно больным с солидными опухолями

Проводили клиническое испытание 1 фазы лечения метастатического злокачественной опухоли или рефрактерных солидных опухолей с использованием монотерапии коферментом Q10 и кофермента Q10 в комбинации с химиотерапией.

Кофермент Q10 обеспечивали в виде состава 4% наносuspензии кофермента Q10, описанного в WO 2011/112900, полное содержание которой специально включено в настоящий документ посредством ссылки. Исследование представляло собой открытое, без рандомизации исследование безопасности с перекрестными оценками. Для участия в исследовании регистрировали до 45 субъектов для монотерапии и до 120 субъектов для комбинационной терапии.

Исследование планировали со схемой более продолжительного введения дозы (например, 24-часовой инфузией, 48-часовой инфузией или 96-часовая непрерывной инфузией) по сравнению с исследованием, описываемым в предыдущем примере (4-часовая инфузия). Такая схема длительной дозировки предназначена для снижения значений $C_{\text{макс}}$ кофермента Q10 и поддержания уровней в стационарном состоянии. Не вдаваясь в механизм, предполагали, что схема пролонгированного введения дозы и/или пониженные скорости инфузии избегают потенциальной токсичности, предположительно связанной с высокими уровнями $C_{\text{макс}}$, тем самым расширяя терапевтический диапазон кофермента Q10, вводимого за более короткий период введения дозы и/или при более высокой скорости инфузии.

Для улучшения соблюдения режима терапии три раза в неделю 4-часовыми инфузиями и для потенциального снижения связанными с лекарственным средством АЕ коагуляции исследовали схему 48-часового введения дозы, состоящую из загружающей дозы (на протяжении 1 часа) с последующей инфузией остальной части дозы на протяжении 47 часов. В данном плане амбулаторного введения дозы больной возвращался в клинику в конце каждого 48-часового лечения, инфузию прекращали и больного повторно оценивали. Если больной по-прежнему отвечал требованиям лечения коферментом Q10, инфузионный насос наполняли второй 48-часовой дозой для введения при равномерной скорости для продолжения дома. Такой режим введения дозы считали эффективным для 96-часовой непрерывной инфузии, несмотря на короткие паузы в инфузии.

По этой схеме введение доз начинали в дни 1, 3, 8, 10, 15, 17, 22 и 24 каждого 28-дневного цикла для удобства больных и соблюдения режима терапии, в частности, для амбулаторных больных, поскольку она требует минимального времени пребывания в клинике.

Концентрации при схеме с двумя 48-часовыми инфузиями

В предполагаемой схеме инфузии кофермента Q10 использовали доступные данные исследования STL0510, обсуждаемые вышеприведенном в примере, для доз 58,7, 78,2 и 104,3 мг/кг, вводимых в виде 4-часовых инфузий 3 раза в неделю, для разработки схемы инфузии из двух 48-часовых инфузий, вводимых в понедельник и среду в течение 4 недель. Общие недельные дозы составляли 176, 235 и 313 мг/кг, соответственно (что эквивалентно приблизительно 44 мг/кг, 58,75 мг/кг и 78,35 мг/кг за 24-часовой период). Планировали непрерывные инфузии в понедельник и среду с использованием общих недельных доз 176 (3 x 58,7), 235 (3 x 78,2) и 313 (3 x 104,3) мг/кг следующим образом:

- две 48-часовых инфузии, начинающиеся в понедельник и среду (эквивалентные 96-часовой инфузии один раз в неделю) с коротким 30-минутным перерывом для замены насоса и присоединения второго резервуара инфузата; такой режим введения дозы считается 96-часовой непрерывной инфузией, несмотря на короткую паузу в инфузии;
- часть недельной дозы подлежит использованию в виде загружающей дозы в каждый понедельник цикла;
- длительность загружающей дозы составляет приблизительно 1 час, а скорость инфузии не превышает скорости инфузии, используемые для 4-часовых инфузий дозами 58,7, 78,2 и 104,3 мг/кг;
- для примеров доз 58,7, 78,2 и 104,3 мг/кг максимальные 1-часовые скорости составляют 14,5, 19,6 и 26,0 мг/кг/час, соответственно.

Во всех случаях концентрации кофермента Q10 будут незначительными по воскресеньям. В нижеприведенной таблице 1 показаны недельные значения $C_{\text{макс}}$ и AUC для трех 4-часовых инфузий в понедельник, среду и пятницу (с использованием средних данных исследования STL0510 для понедельника) с планированием двух 48-часовых инфузий в понедельник и среду. Общая недельная доза была во всех случаях одинаковой. Как и предполагалось, значения $C_{\text{макс}}$ были более высокими с 4-часовыми инфузиями, поскольку скорость инфузии была выше. Значения AUC также были более высокими при 4-часовых инфузиях, чего не ожидали. Теоретически, они должны были быть одинаковыми, поскольку дозы являлись одинаковыми.

В заключение, 48-часовые инфузии 2 x в неделю являются веской альтернативой 4-часовым инфузиям 3 x в неделю, обеспечивая более устойчивые концентрации в плазме на протяжении недели.

Таблица 1. Оцениваемые еженедельно значения $C_{\text{макс}}$ и AUC

Схема	Недельная доза (мг/кг)	$C_{\text{макс}}$ (мкг/мл)	AUC ₀₋₁₆₈ (мкг*час/мл)
48-часовые инфузии в понедельник и среду	176	435	45,119
	235	582	60,398
	313	774	80,240
4-часовые инфузии в понедельник, среду и пятницу	176	1,558	68,787
	235	1,592	74,640
	313	2,198	125,953

Оценивание максимальной переносимой дозы (MTD)

Первичные критерии эффективности включали в себя определение максимальной переносимой дозы (MTD) внутривенного состава кофермента Q10 при каждом недельном лечении на протяжении цикла 1 до 4 недель для группы 1 и 6 недель для группы 2.

Ограничивающие дозу токсичности оценивали на протяжении цикла 1 (первые четыре недели для группы 1 и 6 недель для группы 2) исследования. Образцы крови для анализов фармакокинетики и фармакодинамики собирали на протяжении каждого цикла монотерапии и комбинационной терапии. Образцы мочи для определения почечного клиренса кофермента Q10 собирали только на протяжении цикла 1 монотерапии и комбинационной терапии. PET сканирование выполняли за 2 недели до начала лечения и через 2 недели лечения коферментом Q10 и 8 недель лечения для группы 1 или 10 недель лечения для группы 2. Осуществляли толстоигольные биопсии (2-3) в момент исходного визита и на неделе 2 PET сканирования для больных, которые были отобраны для данных поисковых исследований.

Вторичные критерии эффективности включали в себя оценивание фармакокинетики (PK) кофермента Q10 в плазме при каждом цикле (каждые 4 недели) на протяжении до 1 года. Оценивали фармакокинетику (PK) в плазме монотерапии с коферментом Q10 и кофермента Q10 в комбинации с химиотерапией при введении в виде 96-часовой IV инфузии у больных с солидными опухолями. Образцы мочи для определения почечного клиренса кофермента Q10 собирали только на протяжении цикла 1 монотерапии и комбинационной терапии. PET сканирование выполняли за 2 недели до начала лечения и через 2 недели лечения коферментом Q10 и 8 недель

лечения для группы 1 или 10 недель лечения для группы 2. Осуществляли толстоигольные биопсии (2-3) в момент исходного визита и на неделе 2 PET сканирования для больных, которые были отобраны для данных поисковых исследований.

Далее представлены группы лечения.

Таблица 2. Группы лечения

Группы	Назначенное вмешательство
<p>Экспериментальная: монотерапия с коферментом Q10</p> <p>Больные, которые отвечают критериям отбора, получающие 2 последовательных 48-часовых инфузии кофермента Q10 дважды в неделю в понедельник и среду (т.е. дни 1, 3, 8, 10, 15, 17, 22 и 24), по сути получающие лечение коферментом Q10 в течение 96 часов в неделю каждого 28-дневного цикла.</p>	<p>Лекарственное средство: монотерапия с коферментом Q10</p>
<p>Активный препарат сравнения: группа 2 лечения коферментом Q10 в комбинации с химиотерапией отобранных для участия и лечения больных коферментом Q10 с повышенной дозой с подтвержденной безопасностью в комбинации с одним из 3 видов химиотерапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • гемцитабин IV один раз в неделю с начальной дозой 600 мг/м²; • 5-флуороурацил (5-FU) IV один раз в неделю с начальной дозой 350 мг/м² с лейковорином (LV) 100 мг/м²; • доцетаксел IV один раз в неделю с начальной дозой 20 мг/м² 	<p>Лекарственное средство: кофермент Q10 в комбинации с химиотерапией</p>

Цели исследования

Первичной целью исследования являлось определение максимальной переносимой дозы (MTD) и оценка безопасности и переносимости монотерапии коферментом Q10 и кофермента Q10 в комбинации с химиотерапией при введении в виде 96-часовой внутривенной (IV) инфузии у больных с солидными опухолями.

Вторичной целью исследования являлось оценивание фармакокинетики (PK) в плазме и определение почечного клиренса монотерапии с коферментом Q10 и кофермента Q10 в комбинации с химиотерапией при введении в виде 96-часовой IV инфузии у больных с солидными опухолями.

Поисковыми целями исследования являлись:

- оценивание фармакодинамических (PD) коррелятов активности кофермента Q10 в плазме в виде монотерапии и в комбинации с химиотерапией;

- оценивание эффектов кофермента Q10 на переключение опухолей на аэробное дыхание с помощью PET сканирования;
- оценка васкуляризации опухоли (с использованием DCE-MRI) по меньшей мере у 6 субъектов, которые получали кофермент Q10 при MTD в течение 24 часов до введения дозы и после введения дозы;
- оценивание ответа опухоли (предварительной противоопухолевой активности) после повторного введения кофермента Q10;
- оценивание выживаемости без прогрессирования (PFS) и времени до прогрессирования (TTP) для каждой группы лечения;
- сравнение миелосупрессии, регистрируемой для группы комбинационного лечения с ретроспективными данными для каждого вида лечения;
- оценивание долгосрочной безопасности и переносимости кофермента Q10 после повторного введения в виде монотерапии и в комбинации с химиотерапией.

Критерии отбора для участия в исследовании

Субъектами в исследовании являлись взрослые и мужчины, и женщины возрастом по меньшей мере 18 лет с клинически диагностируемой солидной опухолью.

Критерии включения

- Больной имеет гистологически подтвержденную солидную опухоль, а именно метастатическую или неоперабельную, для которой стандартных оценок не существует, или они уже больше не эффективные. (Допускаются больные с первичным злокачественной опухолью головного мозга или лимфомой. Допускаются больные с метастазами в головном мозге, если было проведено облучение всего головного мозга, и документально подтверждена стабильность в течение ≥ 6 недель).
- Больной имеет общее состояние согласно ECOG ≤ 2 .
- Продолжительность жизни больного составляет > 3 месяцев.
- Больные с половой активностью и их партнеры соглашались использовать принятый способ контрацепции на протяжении курса исследования.
- Больные женщины детородного возраста должны иметь отрицательный тест на беременность в течение 1 недели до начала лечения в соответствии с данным исследованием.
- Больной имеет следующую адекватную функцию органа и костного мозга:

- $ANC \geq 1500 \text{ мм}^3$, тромбоциты $\geq 100000/\text{мм}^3$, гемоглобин $\geq 9 \text{ г/дл}$,
- сывороточный креатинин $\leq 1,8 \text{ мг/дл}$ или креатининовый клиренс $> 50 \text{ мл/минута}$;
- билирубин $\leq 1,5 \text{ мг/дл}$; аланинаминотрансфераза (ALT), аспартаттрансаминаза (AST) \leq в 2,5 раза выше верхней границы нормы, если печень не поражена, или \leq в 5 раза выше верхней границы нормы, если печень поражена.
- Больной имеет электролиты в сыворотке (в том числе кальций, магний, фосфор, натрий и калий) в пределах нормы (позволяется добавка для поддержания нормальных электролитов).
- Больной имеет адекватную коагуляцию: протромбиновое время (PT), активированное частичное тромбопластиновое время (PTT) и международное нормализованное отношение в пределах нормы.
- Больной способен понять и соблюдать протокол и подписать документ о согласии.

Критерии исключения

- Больной имеет неконтролируемое интеркуррентное заболевание, в том числе без ограничения неконтролируемую инфекцию, симптоматическую застойную недостаточность кровообращения (NYHA класса III и IV), неконтролируемую аритмию сердца или психиатрическое заболевание/социальную обстановку, которые будут ограничивать соблюдение режима терапии с требованиями исследования.
- Больной имеет активное сердечное заболевание, в том числе инфаркт миокарда в течение предыдущих 3 месяцев, симптоматическую коронарную болезнь сердца, аритмии, неконтролируемую лекарственной терапией, нестабильную стенокардию или неконтролируемую застойную недостаточность кровообращения (NYHA класса III и IV).
- Больной получал химиотерапию или лучевую терапию в течение 4 недель или получал нитрозомочевины или митомицин С в течение 6 недель до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства.
- Больной получал облучение до $\geq 25\%$ его или ее костного мозга в течение 4 недель до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства.
- Больной получал изучаемое лекарственное средство в течение 30 дней до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства.

- Больной не восстановился до ≤ 1 степени от побочных явлений (АЕ) из-за изучаемых лекарственных средств или других медицинских препаратов, которые вводили более чем за 4 недели до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства.

- Больная является беременной или кормит грудью.

- Известно, что больной имеет положительную реакцию на вирус иммунодефицита человека (HIV). Эффект кофермента Q10 на медицинские препараты против HIV неизвестен. Примечание: тестирование на предмет HIV не требовалось для отбора, но его выполняли предварительно, и при положительной реакции больной не подходил для исследования.

- Больной не способен или не желает принимать протокол исследования или всецело сотрудничать с исследователем или назначаемым лицом.

- Больной принимает ингибиторы HMG-CoA-редуктазы (статиновые лекарственные средства).

- Больной принимает дигоксин, дигитоксин, ланатозид С или любой тип дигиталисных алкалоидов.

- Больной принимает колониестимулирующие факторы (CSF), которые не могут быть сохранены на протяжении периода мониторинга на предмет ограничивающей дозу токсичности (DLT).

- Больной имеет неконтролируемые или тяжелые коагулопатии или в анамнезе клинически значимое кровотечение за последние 6 месяцев, например, гемоптизис, эпистаксис, гематохезию, гематурию или желудочно-кишечное кровотечение.

- Больной имеет известную предрасположенность к кровотечению, такую как болезнь Виллебранда или другое такое состояние.

- Больной требует терапевтических доз какого-либо антикоагулянта, в том числе низкомолекулярного гепарина (LMWH). Запрещается сопутствующее применение варфарина, даже в профилактических дозах.

Оценивание измеряемых поражений для определения отбора для участия основывается на следующих критериях.

Таблица 3. Отбор при исходном визите

<p>Измеряемое заболевание</p>	<p>Опухолевые поражения: должны быть аккуратно измеренными по меньшей мере по одному измерению (следует регистрировать самый длинный диаметр в плоскости измерения) с минимальным размером:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 мм с помощью снимка СТ (толщина среза на снимке СТ не более 5 мм); • 10 мм при измерении кронциркулем на клиническом осмотре (поражения, которые не могут быть аккуратно измерены кронциркулями, следует регистрировать как неизмеряемые); • 20 мм при рентгенограмме грудной клетки. <p>Поражения кожи: рекомендуется документация в виде цветной фотографии, включающей в себя линейку для определения размера поражения.</p> <p>Злокачественные лимфатические узлы: для того, чтобы считаться патологически увеличенным и измеряемым, лимфатический узел должен составлять >15 мм по короткой оси при оценивании с помощью СТ сканирования. При исходном визите и впоследствии только короткая ось будет измеряться и наблюдаться.</p>
<p>Неизмеряемое заболевание</p>	<p>Все другие поражения, в том числе небольшие поражения (самый длинный диаметр < 10 мм или патологические лимфатические узлы > 10 - < 15 мм по короткой оси), а также действительно неизмеряемые поражения. Поражения, которые считаются действительно неизмеряемыми включают в себя лептоменингеальное заболевание, асциты, плевральный или перикардальный экссудат, воспалительное заболевание молочной железы и лимфангитическое поражение кожи или легкого, абдоминальные массы, абдоминальную органомегалию, выявляемую при физическом осмотре, а именно неизмеряемую при условиях воспроизводимых изображений.</p>
<p>Целевые поражения</p>	<p>Наиболее воспроизводимые измеряемые поражения, максимум до 2 поражений на орган и 5 поражений в целом, характерные для всех вовлеченных органов, должны быть идентифицированы как целевые поражения, зарегистрированы и измерены при исходном визите.</p> <p>Целевые поражения должны отбираться на основании их размера (поражения с самым длинным диаметром), они должны быть типичными для всех вовлеченных органов и, кроме того, должны позволять воспроизводимые повторные измерения. Патологические утолщения, которые определяются как измеряемые и которые могут быть идентифицированы как целевые поражения, должны соответствовать критерию или по короткой оси составлять > 15 мм при СТ сканировании. Сумму диаметров (самых длинных для неузловых поражений, по короткой оси для узловых поражений) для всех целевых поражений вычисляют и регистрируют как исходную сумму диаметров. Если лимфатические узлы подлежат включению в сумму, то, как отмечено выше, только измерение по короткой оси добавляют к сумме. Исходную сумму диаметров используют как эталон для дополнительной характеристики какого-либо объективного ответа опухоли.</p>

Нецелевые поражения	Все другие поражения должны быть идентифицированы как нецелевые поражения при исходном визите. Измерения этих поражений не требуются, но присутствие или отсутствие каждого следует отмечать впоследствии.
----------------------------	--

Таблица 4. Руководство для оценивания измеряемого заболевания

Клинические поражения	Клинические поражения считаются измеряемыми только тогда, когда они являются поверхностными (например, кожные утолщения и пальпируемые лимфатические узлы). В случае кожных поражений рекомендуется документация в виде цветной фотографии, включающей в себя линейку для определения размера поражения.
Рентгенограмма грудной клетки	Поражения на рентгенограмме грудной клетки являются приемлемыми как измеряемые поражения, если они четко определяются и окружаются ячеистым легким. Однако СТ является предпочтительной.
Традиционные СТ и MRI	СТ и MRI являются лучшими на данный момент из доступных и воспроизводимых способов измерения целевых поражений, выбранных для оценивания ответа. Традиционные СТ и MRI выполняют непрерывно на срезах толщиной 10 мм или меньше. Спиральное СТ сканирование выполняют с использованием алгоритма 5-мм непрерывной реконструкции. Их применяют при опухолях грудной клетки, живота и таза. Для опухолей головы и шеи и опухолей конечностей обычно требуются особые протоколы.
Ультразвуковое исследование	Если конечной точкой первичного испытания является объективный ответ, то для измерения опухолевых поражений следует использовать ультразвуковое исследование. Однако оно может быть альтернативой клиническим измерениям поверхностных пальпируемых лимфатических узлов, подкожных поражений и узлов в щитовидной железе. Ультразвуковое исследование также может быть применимо для подтверждения полного исчезновения поверхностных поражений, обычно оцениваемых клиническим обследованием.
Эндоскопия и лапароскопия	Применение эндоскопии и лапароскопии для объективного оценивания опухоли еще не нашло полного и широкого одобрения. Поэтому, применение этих методик для объективного ответа опухоли должно быть ограничено до целей подтверждения в специализированных центрах. Такие методики могут быть применимы для подтверждения полного патологического ответа при получении биоптатов.
Опухолевые маркеры	Опухолевые маркеры не могут использоваться отдельно для оценивания ответа. Если маркеры изначально превышают верхний предел нормы, их следует нормализовать для больного при оценивании полного клинического ответа при исчезновении всех поражений.

Цитология и гистология	Цитология и гистология могут быть использованы в редких случаях для дифференциации PR и CR (например, после лечения для дифференциации остаточных доброкачественных поражений и остаточных злокачественных поражений в типах опухолей, таких как опухоли половых клеток).
-------------------------------	---

Схема испытания

Проводили исследование 1 a/b фазы многоцентровое, открытое, без рандомизации, с повышением дозы для проверки ограничивающих дозу токсичностей (DLT) кофермента Q10, вводимого в виде 96-часовой непрерывной внутривенной (IV) инфузии в виде монотерапии (группа лечения 1) и в комбинации с химиотерапией (группа лечения 2) у больных с солидными опухолями. В части 1a фазы испытания больные, отвечающие критериям отбора, получали 2 последовательные 48-часовые инфузии кофермента Q10 дважды в неделю в понедельник и среду (т.е. в дни 1, 3, 8, 10, 15, 17, 22 и 24), по сути, получали лечение коферментом Q10 в течение 96 часов в неделю каждого 28-дневного цикла. При каждом уровне дозы для группы 1 и группы 2 больные получали лечение либо в течение 8 часов при минимальном амбулаторном мониторинге, либо при стационарном мониторинге в течение первых 24 часов первой инфузии цикла 1. Все другие виды лечения проводили амбулаторно. Ограничивающие дозу токсичности оценивали на протяжении цикла 1.

Исследование имеет схему стандарт 3 + 3 повышения дозы, при этом дозу повышали последовательно в когортах из 3-6 больных каждая. Токсичность каждого уровня дозы оценивали согласно общим терминологическим критериям оценки побочных явлений (CTCAE, версия 4.02) Национального института злокачественных опухолей. Контроль безопасности обеспечивался комиссией по анализу когорт (CRC). CRC анализирует и подтверждает все DLT, а также контролирует безопасность на протяжении всего исследования (в том числе в группе 2).

Оценивания противоопухолевой активности кофермента Q10 выполняли в конце цикла 2 и каждого из 2 циклов после него с использованием стандартных методик, таких как компьютеризованная томография (СТ) или магниторезонансная визуализация (MRI), для больных с измеряемым заболеванием. Ответ оценивали с использованием критериев оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) v1.1. Больные, которые не испытывали неприемлемой токсичности или у которых заболевание прогрессировало, могли получать дополнительный 28-дневные циклы в течение до 1 года в группе 1 или 2. Больные группы 1 с прогрессированием могли быть выбраны для продолжения

лечения коферментом Q10 в комбинации с гемцитабином, 5-FU или доцетакселом по усмотрению лечащего врача. После того, как оценивали уровень дозы монотерапии с коферментом Q10, CRC определял его безопасным для повышения до следующего уровня дозы, когорта 1 группы лечения 2 коферментом Q10 в комбинации с химиотерапией была открыта для расширения. Когорту 1 из больных группы 2 обтирали для одного из 3 видов химиотерапии, гемцитабин, 5-FU или доцетаксел. Цикл 1 комбинационной терапии (группа 2) длился 6 недель для больных, которым вводили кофермент Q10 дважды в неделю по понедельникам и средам в течение 6 недель и проводили химиотерапию по пятницам в дни 19, 26 и 33. Циклы 2-12 длились 4 недели с введением кофермента Q10 дважды в неделю по понедельникам и средам в течение 4 недель и проведением химиотерапии по пятницам в дни 5, 12 и 19. Ограничивающую дозу токсичности оценивали на протяжении цикла 1. Ответ оценивали после цикла 2 (10 недель) и респондеров, которые продолжали участие в исследовании в циклах 2-12, оценивали каждые 2 цикла (8 недель). Больные могли продолжать получать кофермент Q10 в комбинации с химиотерапией в течение максимум 12 циклов при отсутствии непереносимой токсичности и прогрессирования. Больные в группе 2 с прогрессированием при одном типе химиотерапии не могли быть переведены на другие химиотерапевтические средства в комбинации с коферментом Q10. Однако, если компонент химиотерапии (т.е. 5-FU, гемцитабин или доцетаксел) для комбинационной терапии прекращали из-за связанной с химиотерапией токсичности, больные могли продолжать получение кофермента Q10 в виде монотерапии.

Как только устанавливали максимальную переносимую дозу (MTD) кофермента Q10 в виде монотерапии и в комбинации с химиотерапией, отбирали расширенную когорту (всего 12-15 больных для монотерапии и всего 10 больных для каждой комбинационной терапии).

Оценивания PK/PD

Собирали образцы крови для анализов фармакокинетики и фармакодинамики на протяжении каждого цикла монотерапии и комбинационной терапии. Образцы мочи для определения почечного клиренса кофермента Q10 собирали только на протяжении цикла 1 монотерапии и комбинационной терапии. Сканирование PET выполняли за 2 недели до начала лечения и через 2 недели лечения коферментом Q10 и 8 недель лечения для группы 1 или 10 недель лечения для группы 2. Осуществляли толстоигольные биопсии (2-3) в момент исходного визита и на неделе 2 PET

сканирования для больных, которые были отобраны для данных поисковых исследований.

Число больных

До 45 больных отбирали в группу лечения 1, часть исследования отдельного средства - кофермента Q10 с повышением дозы и расширением, и до 120 больных в группу лечения 2, часть исследования кофермента Q10 в комбинации с химиотерапией с повышением дозы и расширением. Точное число определяется по числу повышений дозы, пока не будет достигнута MTD. Поэтому, для участия может быть отобрано до 165 больных.

Лекарственные средства, доза и способ введения для испытания

Наносуспензию кофермента Q10 для инъекции (40 мг/мл) вводили IV на протяжении 96 часов при начальной дозе 66 мг/кг на 96-часовую дозу. Каждый больной получал 2 последовательные 48-часовые инфузии в неделю (понедельник - среда и среда - пятница) на протяжении каждого 28-дневного цикла. Доза может повышаться на 25% в последующих когортах, пока не будет достигнута MTD.

При безопасном завершении повышения уровня дозы кофермента Q10 в виде монотерапии отбирали группу лечения 2 и лечили больных коферментом Q10 при дозе с оцененной и подтвержденной безопасностью в комбинации с одним из трех типов химиотерапии:

- гемцитабин IV один раз в неделю с начальной дозой 600 мг/м²;
- 5-флуороурацил (5-FU) IV один раз в неделю с начальной дозой 350 мг/м² с лейковорином (LV) 100 мг/м²;
- доцетаксел IV один раз в неделю с начальной дозой 20 мг/м².

Длительность терапии

Минимальная длительность терапии составляла 8 недель (2 цикла) для группы лечения 1 и 10 недель для группы лечения 2.

Для больных без прогрессирования при лечении одним средством - коферментом Q10 после 2 циклов (8 недель) лечение могли продолжать до 12 циклов или до соответствия какому-либо из критериев отмены. Больные с прогрессированием после 2 циклов (8 недель) и те, которые не испытывали неприемлемую токсичность,

могли продолжать получение кофермента Q10 в комбинации с гемцитабином, 5-FU или доцетакселом.

Больные, которых лечили комбинацией кофермента Q10 с химиотерапией, могли продолжать лечение до 12 циклов при отсутствии прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или до соответствия какому-либо из критериев отмены. По выбору комиссии по анализу когорт (CRC) подходящие для отбора субъекты могли продолжать получать лечение коферментом Q10 более 1 года в соответствии с отдельным протоколом.

Ограничивающая дозу токсичность

Побочные явления классифицировали согласно СТСАЕ версии 4.02. Копия этой шкалы оценивания может быть найдено на [URL ctep.cancer.gov](http://URL.ctep.cancer.gov).

Ограничивающую дозу токсичность (DLT) определяли как клинически существенное побочное явление или аномальное лабораторное значение, которое, по меньшей мере вероятно, связано с коферментом Q10, возникает на протяжении цикла 1 и которое отвечает любому из следующих критериев:

- связанное с лечением АЕ, которое, по мнению CRC, является потенциально клинически значимым так, что дальнейшее повышение дозы будет подвергать больных из когорт, принимавших более высокие дозы, риску необратимого медицинского негативного эффекта или требовать медицинского лечения во избежание необратимого медицинского негативного эффекта;

- какое-либо ≥ 3 степени отличное от гематологической токсичности, которое, по меньшей мере вероятно, связано с исследуемым лекарственным средством, за исключением алопеции и диареи 3 степени, тошноты и рвоты, устранимое до степени 2 или меньше в течение 48 часов назначения поддерживающей медицинской помощи;

- тромбоцитопения 3 степени с клинически значимым кровотечением;

- какие-либо ≥ 4 степени гематологические токсичности, в том числе без ограничения смерть, анемия 4 степени любого вида, тромбоцитопения 4 степени, нейтропения 4 степени длительностью > 5 дней или нейтропения 4 степени любой длительности с лихорадкой или подтвержденной документально инфекцией, принимали как DLT;

- повышение INR/PTT 2 степени с клинически значимым кровотечением;

- аномалии INR/PTT 3 степени (с кровотечением или без такового);

- сопутствующие повышения уровней трансаминаз и билирубина, которые отвечают критериям закона Хая;
- электролитные аномалии ≥ 3 степени;
- любая гипокальцемия или гипомагниемия 3 степени, если стандартные меры не снизили ее до 2 степени или меньше за 7 дней или меньше;
- гипокальцемия или гипомагниемия ≥ 4 степени (опасная для жизни) любой длительности;
- нарушение функции почек и печени 3 степени любой длительности.

В нижеприведенной таблице представлены неограничивающие стандартные лабораторные оценивания.

Таблица 5. Лабораторные панели

Гематология	СВС с подсчетом тромбоцитов
Коагуляция	PT/PTT/INR.
Биохимический анализ сыворотки крови	Альбумин, щелочная фосфатаза, ALT, AST, азот мочевины крови (BUN), кальций, диоксид углерода, хлорид, креатинин, гамма-глутаминтрансфераза (GGT), глюкоза, лактатдегидрогеназа, фосфор, калий, натрий, общий билирубин, общий белок, магний сыворотки крови, холестерин, триглицериды.
Анализ мочи	Внешний вид, цвет, pH, удельный вес, кетоны, белок, глюкоза, билирубин, нитрит, уробилиноген и скрытая кровь (выполняли микроскопическое исследование осадка, только если результаты оценивания анализа мочи с помощью индикаторной полоски были положительными).
Лабораторное обследование на предмет какого-либо INR > 2 степени	LFT, уровни зависимых от витамина К факторов коагуляции (II, VII, IX, X), белок С и белок S. Если INR > степень 2 не корректировали после введения витамина К, криопреципитата или свежезамороженной плазмы, выполняли дополнительные тесты, такие как смешанные анализы, уровень фибриногена, продукты деградации D-димера и фибрина.

Определение DLT

Популяция больных для определения DLT состояла из больных, которые отвечали минимальным требованиям испытания по оцениванию безопасности. При отборе для участия в оценивании DLT на протяжении цикла 1 лечения, больные должны были либо испытывать DLT (независимо от количества полученных доз), либо завершить первый цикл и получить по меньшей мере 80% планируемых доз кофермента Q10 для группы 1 и кофермента Q10 + химиотерапия для группы 2.

Больных, которые прекратили лечение раньше из-за прогрессирования заболевания или из-за отказа от участия, просили оценить безопасность в конце курса лечения. Если больной отказывался от лечения на протяжении цикла 1 по какой-либо причине, отличной от DLT, и не отвечал минимальным требованиям оценивания безопасности, описываемым выше, то больного заменяли.

Максимальная переносимая доза

MTD представляет собой самую высокую дозу, при которой ≤ 1 из 6 больных испытывает DLT на протяжении цикла 1 (28 дней для группы 1 или 6 недель для группы 2) терапии с коферментом Q10. Если 2 или больше больных из группы с введением дозы испытывают DLT, то MTD была превышена.

Расширение после определения MTD

Всего оценивали 12-15 больных на предмет MTD для монотерапии с коферментом Q10 и до 10 больных оценивали на предмет MTD для кофермента Q10 в комбинации с одним из видов химиотерапии для подтверждения безопасности, переносимости, PK и PD кофермента Q10 при этой дозе.

Начальный визит для когорты, получающей комбинационную химиотерапию

После того, как оценивали уровень дозы монотерапии с коферментом Q10, CRC определял его безопасным для повышения до следующего уровня дозы, группа лечения 2 коферментом Q10 в комбинации с химиотерапией была открыта для расширения при пониженном уровне дозы. Группу 2 больных обтирали для одного из 3 видов химиотерапии, гемцитабин, 5-FU или доцетаксел, согласно уровням дозы, представленным в настоящем документе. Цикл 1 длился 6 недель для больных группы 2, которым вводили кофермент Q10 дважды в неделю по понедельникам и средам в течение 6 недель и проводили химиотерапию по пятницам, дни 19, 26 и 33. Циклы 2-12 длились 4 недели с введением кофермента Q10 дважды в неделю по понедельникам и средам в течение 4 недель и проведением химиотерапии по пятницам, дни 5, 12 и 19. Ограничивающие дозу токсичности оценивали на протяжении цикла 1. Ответ оценивали после цикла 2 (10 недель) и респондеров, которые продолжали участие в исследовании в циклах 2-12, оценивали каждые 2 цикла (8 недель). Больные могли продолжать получать кофермент Q10 в комбинации с химиотерапией в течение максимум 12 циклов при отсутствии непереносимой токсичности и прогрессирования.

Когорты для дозы

Кофермент Q10 в виде отдельного средства (группа лечения 1)

Начальный уровень дозы кофермента Q10 составляет 66 мг/кг на 96-часовую дозу, вводимую IV инфузией за 48 часов 2 раза в неделю каждого 28-дневного цикла (таблица 3). 2 дозы вводили на протяжении 4 последовательных дней, т.е. первую дозу вводили с понедельника по среду, а вторую дозу со среды по пятницу каждой недели. Исследуемое лекарственное средство вводили неразбавленным посредством устройства для центрального венозного доступа и скорость инфузии контролировали с помощью программируемого амбулаторного инфузионного насоса, такого как амбулаторный насос CADD Prizm VIP (модель 6101).

Для первой дозы каждой недели (т.е. в дни 1, 8, 15 и 22 цикла) загружающую дозу с использованием насоса CADD вводили инфузией в течение 1 часа, а остальную часть объема дозы вводили инфузией в течение 47 часов с использованием того же насоса CADD, как указано в нижеприведенной таблице 6, когортам, получающим дозу инъекции наносuspензии кофермента Q10 (группа 1, монотерапия). При каждом уровне дозы для группы 1 и группы 2 больных лечили либо в течение 8 часов при минимальном амбулаторном мониторинге, либо при стационарном мониторинге в течение первых 24 часов первой инфузии цикла 1. Больных контролировали на предмет ограничивающей дозу токсичности (DLT) или АЕ, которое требовало длительной госпитализации. Если реакция на кофермент Q10 не развивалась, больного исключали.

Для второй дозы каждой недели (т.е. в дни 3, 10, 17 и 24 цикла) общий объем дозы давали за 48 часов без загружающей дозы, как указано в нижеприведенной таблице 6, когортам, получающим дозу инъекции наносuspензии кофермента Q10 (группа 1, монотерапия).

Больным вводили дозы согласно когорте назначенной им дозы на протяжении их лечения. Повышение дозы у одного и того же больного не допускалось. Если начальная доза 66 мг/кг превышала МТD кофермента Q10, дозу снижали до 50 мг/кг для когорты -1. В ходе исследования допускалось не более чем 2 снижения дозы. Минимальной дозой является уровень дозы -1.

Таблица 6. Когорты дозы инъекции наносuspензии кофермента Q10 (группа 1, монотерапия)

Когорта	Общая доза 2 х в неделю				В течение 48 часов с понедельника по среду				В течение 48 часов со среды по пятницу							
					Загружающая доза в течение 1 часа		Остальная часть в течение 47 часов									
	Доза		Объем*		Объем*		Скорость инфузии		Объем*		Скорость инфузии					
-1	50	мг/кг	88	мл	7,4	мл	4,2	мг/кг/час	81	мл	0,98	мг/кг/час	88	мл	1,05	мг/кг/час
1	66	мг/кг	116	мл	9,6	мл	5,5	мг/кг/час	106	мл	1,29	мг/кг/час	116	мл	1,38	мг/кг/час
2	88	мг/кг	154	мл	13,0	мл	7,4	мг/кг/час	141	мл	1,71	мг/кг/час	154	мл	1,83	мг/кг/час
3	110	мг/кг	193	мл	16,1	мл	9,2	мг/кг/час	176	мл	2,14	мг/кг/час	193	мл	2,29	мг/кг/час
4	137	мг/кг	240	мл	19,3	мл	11	мг/кг/час	221	мл	2,68	мг/кг/час	240	мл	2,85	мг/кг/час
5	171	мг/кг	299	мл	24,5	мл	14	мг/кг/час	275	мл	3,34	мг/кг/час	299	мл	3,56	мг/кг/час
6	215	мг/кг	376	мл	31,5	мл	18	мг/кг/час	345	мл	4,19	мг/кг/час	376	мл	4,48	мг/кг/час

* Из расчета массы больного 70 кг.

Группа лечения 2 комбинационной химиотерапией

После того, как оценивали уровень дозы монотерапии с коферментом Q10, CRC определял его безопасным для повышения до следующего уровня дозы, группа лечения 2 коферментом Q10 в комбинации с химиотерапией была открыта для расширения при пониженном уровне дозы (см. таблицу 7, Когорты, получающие дозу инъекции наносуспензии кофермента Q10 (группа 2, комбинационная терапия). Использовали схему стандарт 3 + 3 повышения дозы для группы 2 исследования, и определение DLT было таким же, что и используемое для группы 1. Кофермент Q10 начинали с уровня одной дозы, ниже дозы, которую исследовали и определили как безопасную в монотерапевтической части испытания. Группу 2 больных отбирали с одним из трех типов химиотерапии, гемцитабин, 5-FU или доцетаксел, в соответствии с нижеприведенными уровнями дозы и следующей схемой (см. таблицы 7-10 с дозировками для группы 2 с химиотерапевтическими комбинациями):

- гемцитабин IV один раз в неделю с начальной дозой 600 мг/м²;

- 5-флуороурацил (5-FU) IV один раз в неделю с начальной дозой 350 мг/м² с лейковорином (LV) 100 мг/м²;
- доцетаксел IV один раз в неделю с начальной дозой 20 мг/м²;

Примечание: и кофермент Q10, и химиотерапевтическое средство можно было повышать одновременно в когортах 3 и 4, только если не наблюдали DLT в предыдущих когортах. Если наблюдали одну или несколько DLT, то добавляли промежуточные уровни дозы при повышении одного средства.

После назначения больные не могли переходить в альтернативную когорту. Группу 2 расширяли при MTD до 10 больных для каждой химиотерапевтической комбинации для гарантии безопасности и для дополнительного PK моделирования (всего 30 дополнительных больных). Примечание: больные в группе 2 с прогрессированием при одном типе химиотерапии не могли переходить на одно из других химиотерапевтических средств в комбинации с коферментом Q10. Однако, если химиотерапевтический компонент (т.е. 5-FU, гемцитабин или доцетаксел) комбинационной терапии отменяли из-за связанной с химиотерапией токсичности, больные могли продолжать получение кофермента Q10 в виде монотерапии.

Цикл 1 длился 6 недель для группы 2 больных. Кофермент Q10 вводили дважды в неделю по понедельникам и средам в течение 6 недель и проводили химиотерапию по пятницам в дни 19, 26 и 33. Химиотерапию вводили путем IV инфузии в течение 30 минут в клинике. Ограничивающие дозу токсичности оценивали на протяжении цикла 1. Ответ оценивали после цикла 2 (10 недель) и респондеров, которые продолжали участие в исследовании в циклах 3-12, оценивали каждые 2 цикла (8 недель). Циклы 2-12 длились 4 недели, при этом кофермент Q10 вводили дважды в неделю по понедельникам и средам в течение 4 недель, а химиотерапию проводили по пятницам в дни 5, 12 и 19.

Таблица 7. Когорты дозы инъекции наносuspензии кофермента Q10 (группа 2, комбинационная терапия)

Когор та	Общая доза 2 x в неделю	В течение 48 часов с понедельника по среду				В течение 48 часов со среды по пятницу	
		Загружающая доза в течение 1 часа		Остальная часть в течение 47 часов		Объем*	Скорость инфузии
	Объем *	Скорость инфузии	Объем*	Скорость инфузии			
	Объем дозы*	Объем *	Скорость инфузии	Объем*	Скорость инфузии	Объем*	Скорость инфузии

-1	38	мг/кг	67	мл	5,5	мл	3,1	мг/кг/ час	61	мл	0,74	мг/кг/ час	67	мл	0,80	мг/кг/ час
1	50	мг/кг	88	мл	7,4	мл	4,2	мг/кг/ час	81	мл	0,98	мг/кг/ час	88	мл	1,05	мг/кг/ час
2	66	мг/кг	116	мл	9,6	мл	5,5	мг/кг/ час	106	мл	1,29	мг/кг/ час	116	мл	1,38	мг/кг/ час
3	88	мг/кг	154	мл	13,0	мл	7,4	мг/кг/ час	141	мл	1,71	мг/кг/ час	154	мл	1,83	мг/кг/ час
4	110	мг/кг	193	мл	16,1	мл	9,2	мг/кг/ час	176	мл	2,14	мг/кг/ час	193	мл	2,29	мг/кг/ час
5	137	мг/кг	240	мл	19,3	мл	11	мг/кг/ час	221	мл	2,68	мг/кг/ час	240	мл	2,85	мг/кг/ час
6	171	мг/кг	299	мл	24,5	мл	14	мг/кг/ час	275	мл	3,34	мг/кг/ час	299	мл	3,56	мг/кг/ час
* Из расчета массы больного 70 кг.																

Таблица 8. Группа 2, получающая комбинацию кофермента Q10 и гемцитабина

Когорта	Доза гемцитабина	Доза кофермента Q10
-1	600 мг/м ²	38 мг/кг
1	600 мг/м ²	50 мг/кг
2	600 мг/м ²	66 мг/кг
3	800 мг/м ²	88 мг/кг
4	1000 мг/м ²	110 мг/кг
5	1000 мг/м ²	137 мг/кг
6	1000 мг/м ²	171 мг/кг

Таблица 9. Группа 2, получающая комбинацию кофермента Q10 и 5-флуороурацила

Когорта	Доза 5-FU + лейковорина ^a	Доза кофермента Q10
-1	350 мг/м ² /LV 100 мг/м ²	38 мг/кг
1	350 мг/м ² /LV 100 мг/м ²	50 мг/кг
2	350 мг/м ² /LV 100 мг/м ²	66 мг/кг
3	450 мг/м ² /LV 100 мг/м ²	88 мг/кг
4	500 мг/м ² /LV 100 мг/м ²	110 мг/кг
5	500 мг/м ² /LV 100 мг/м ²	137 мг/кг
6	500 мг/м ² /LV 100 мг/м ²	171 мг/кг

^a Лейковорин можно вводить до 5-FU, или оба лекарственных средства можно давать одновременно.

Таблица 10. Группа 2, получающая комбинацию кофермента Q10 и доцетаксела

Когорта	Доза доцетаксела	Доза кофермента Q10
-1	20 мг/м ²	38 мг/кг
1	20 мг/м ²	50 мг/кг
2	20 мг/м ²	66 мг/кг
3	25 мг/м ²	88 мг/кг
4	30 мг/м ²	110 мг/кг
5	30 мг/м ²	137 мг/кг
6	30 мг/м ²	171 мг/кг

Повышение дозы монотерапии с коферментом Q10 (группа 1) и комбинационной терапии (группа 2)

Исследование имеет схему стандарт 3 + 3 повышения дозы, при этом дозу повышали последовательно в когортах из 3 больных каждая. 3-6 больным вводили дозу при каждом уровне дозы, и когорта не должна включать в себя более 6 больных. Если ни один из 3 больных в когорте не испытывает DLT на протяжении цикла 1, то может быть отобрано 3 новых больных при следующем уровне более высокой дозы после определения CRC безопасности и РК данных от когорт, получавших более низкую дозу.

Когорта может быть расширена до 6 больных от обычных 3 больных, при этом расширение одобрено CRC, или если 1 из 3 больных испытывает DLT. Если 1 из 3 больных испытывает DLT в цикле 1, группу расширяют до 6 больных. Если ни один дополнительный больной не испытывает DLT при данной дозе, открывают следующую когорту для расширения и повышения дозы. Если 2 или больше больных в когорте испытывают DLT на протяжении цикла 1, дополнительные больные не начинают лечение с этой дозы.

Дозу для последующих когорт повышали только после установления безопасности предыдущего уровня дозы.

Повышение дозы осуществляли с шагом 25% от группы ближайшей предыдущей дозы при отсутствии DLT при предыдущем уровне дозы.

Способы и устройства для введения непрерывной инфузии

Химиотерапевтические средства вводили с использованием традиционных способов, хорошо известных в уровне техники. Далее представлены типичные устройства и способы для непрерывной инфузии кофермента Q10. Следует понимать, что другие устройства и способы могут обеспечивать тот же результат, что и представленные в нижеприведенной таблице. Типичные устройства представлены не с целью ограничения.

Таблица 11. Материалы, используемые для обеспечения IV инфузии кофермента Q10

Описание	Изготовитель/№ части	Тип контейнера
Пустые стерильные пакеты для IV инфузии Hospira для применения с набором первичного введения Gemstar	Hospira 510K: K771228 или эквивалентный	250-мл пластиковый пакет (7951-12) ^a
250-мл резервуарный картридж амбулаторного IV медицинского препарата для применения с амбулаторным инфузионным насосом CADD	Smith Medical 21-7308-24 - кассетный резервуар для медицинского препарата 510K # K081156	Картридж с PVC покрытием пакета ^b
Набор для IV введения для применения с амбулаторным инфузионным насосом Gemstar	Hospira LifeShield Gemstar - комплект трубок для первичного IV введения, № 13758, 28	Набор для первичного IV введения Microbore Gemstar с не являющейся DEHP трубкой, прокалывающей иглой без отвода газов, кассетой, скользящим зажимом, предохраняющим замком и антисифонным клапаном, безлатексный ^c
Удлинительная инфузионная линия для 250-мл кассеты CADD	Smith Medical CADD® 21-7060, 24-30 дюймов	30'' удлинительная инфузионная линия с конусом Люэра, зажимом и встроенным антисифонным клапаном с конусом Люэра ^d
Удлинительная инфузионная линия для 250-мл кассеты CADD	Smith Medical CADD® 21-7061, 24-45 дюймов	45'' удлинительная инфузионная линия с конусом Люэра, зажимом и встроенным антисифонным клапаном с конусом Люэра ^d

Описание	Изготовитель/№ части	Тип контейнера
Шприцевой фильтр PharmAssure® с размером пор 5 мкм для применения с 100-мл флаконами лекарственного средства	PALL® Life Sciences HP4640	PES мембрана Supor® ^c
Шприцевой фильтр PharmAssure® с размером пор 5 мкм для применения с 20-мл флаконами лекарственного средства	PALL® Life Sciences HP1050	PES мембрана Supor® ^c

^a Пластиковый пакет из поливинилхлорида (PVC), содержащий бис-2-этилгексил-фталат (DEHP), без латекса.

^b PVC, пластифицированный с помощью TOTM (триоктилтримеллитата).

^c Набор для IV введения, исключительно для применения с амбулаторным инфузионным насосом Gemstar.

^d Пластиковая трубка из PVC, без DEHP, без латекса.

^e Пластиковый корпус из модифицированного акрила с мембраной Supor®.

Гематологическая токсичность

Исходные лабораторные требования включали ANC $\geq 1500 \text{ мм}^3$, тромбоциты $\geq 100000/\text{мм}^3$, гемоглобин $\geq 9 \text{ г/дл}$, и INR, PT и PTT в пределах нормы. Гематологию и химический состав предпочтительно оценивали еженедельно (по понедельникам), а коагуляцию должны были проверять повторно за 24-72 часов до начала введения каждой дозы. Кофермент Q10 должны были приостановить при какой-либо гематологической токсичности 3 или 4 степени, которая, по меньшей мере вероятно, связана с лекарственным средством. Любая гематологическая токсичность 3 или 4 степени должна была вернуться до степени 1 или вернуться до нормального состояния, за исключением INR, PT и PTT, которые должны быть в пределах нормы перед введением кофермента Q10 в циклах 2-12. Кофермент Q10 мог быть возобновлен при пониженной дозе.

Для контроля и облегчения ассоциированной с коферментом Q10 коагулопатии, PT, PTT, INR и число тромбоцитов должны были оценивать перед введением каждой дозы кофермента Q10. Значением INR ≥ 2 степени требовало незамедлительного лечения витамином K, криопреципитатом или свежезамороженной плазмой по

клиническим показаниям. Любое АЕ должно было снижаться до ≤ 1 степени, а INR должно было быть в норме перед возобновлением лечения коферментом Q10.

Если наблюдались второе побочное явление ≥ 3 степени - повышение INR или РТТ, окончательно прекращали введение кофермента Q10.

Окончательно прекращали введение кофермента Q10 больным, которые испытывали клинически значимое кровотечение в сочетании с повышением ≥ 2 степени для INR или РТТ.

Негематологическая токсичность

Негематологическая токсичность 3 или 4 степени, которая, по меньшей мере вероятно, связана с лекарственным средством должна была вернуться до степени 1 или устраниться перед введением кофермента Q10 в циклах 2-12. Кофермент Q10 может быть возобновлен при пониженной дозе.

Для больных с токсичностями, которые контролировались поддерживающей терапией, могло не требоваться снижение дозы. Больные, для которых требовалось более чем 2 снижения дозы кофермента Q10, должны были исключаться из исследования.

В конце исследования больных оценивали согласно критериям RECIST на предмет ответа на лечение либо монотерапией с коферментом Q10, либо комбинационной терапией кофермента Q10 с химиотерапевтическими средствами. Частоту, длительность и степень ответа сравнивали с популяционным или ретроспективным контролем для определения пользы для субъекта от режима лечения. Субъекты демонстрировали достижение клинически релевантных результатов на основании критериев по RECIST, описываемых в настоящем документе. Субъектов также оценивали на предмет неблагоприятных результатов по сравнению с субъектами, которых лечили внутривенно вводимым коферментом Q10, доставляемым четырехчасовой инфузией при более высокой скорости инфузии, чем используемые в данном клиническом испытании. Выявили, что повышенная длительность инфузии снижает побочные явления у субъектов, тем самым расширяя терапевтический диапазон кофермента Q10, что позволяет субъектам получать более высокие дозы и/или бóльшие дозы кофермента Q10 без существенных побочных явлений, например, побочных явлений, которые требовали бы прекращения лечения субъекта и/или исключения его из исследования. Субъектов также оценивали на предмет миелосупрессии, в частности, в когортах, получающих комбинационную терапию.

Уровни миелосупрессии у субъектов в данном исследовании сравнивали с ретроспективными контролями для идентификации снижений миелосупрессии при режимах с совместным введением с коферментом Q10.

Пример 6. Результаты безопасности и эффективности продолжающегося 1 а/в фазы исследования наносuspензии кофермента Q10 для внутривенной инъекции больным с солидными опухолями

Ниже представлены промежуточные результаты для нерандомизированного с повышением дозы исследования 1 а/в фазы безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики инъекции наносuspензии кофермента Q10, вводимой внутривенно больным с солидными опухолями, описываемого в примере 5.

Сорок два субъекта отбирали для участия и лечили следующим образом: 17 субъектов в группу, получающих монотерапию, и 25 субъектов в группу, получающую комбинационную терапию.

Группа монотерапии

Уровень дозы 1 (66 мг/кг): отбирали для участия 9 субъектов, 1 - активный и 8 - после приема средства. 1 ограничивающая дозу токсичность (DLT), GGT 3 степени. Уровень дозы выяснен.

Уровень дозы 2 (88 мг/кг): отбирали для участия 4 субъекта, 0 - активных (1 переходил на гемцитабин). 0 DLT. Уровень дозы выяснен.

Уровень дозы 3 (110 мг/кг): отбирали для участия 4 субъекта, 10 активных. 0 DLT. 2 субъектов замещали, 1 место не занято. Оценивание продолжается.

Оцениванию подлежали три дополнительных уровня дозы.

Группа комбинационной терапии

Отбирали для участия 25 субъектов, 12 активных, 1 субъект для перекрестного оценивания, 13 после приема средства.

Когорта, получающая гемцитабин

Уровень дозы 1 (50 мг/кг) закрыт. Наблюдали тромбоцитопению от слабой до умеренной (связанное с гемцитабином побочное явление), но без DLT. Уровень дозы выяснен.

Уровень дозы 2 (66 мг/кг) открыт, отбирали для участия 3 субъекта.

Оцениванию подлежали четыре дополнительных уровня дозы.

Когорта, получающая 5-флуороурацил (5FU)

Уровень дозы 1 (50 мг/кг) наращивали полностью. Не возникали проблемы, связанные с 5FU. Уровень дозы выяснен.

Уровень дозы 2 (66 мг/кг) наращивали полностью. Уровень дозы выяснен.

Уровень дозы 3 (88 мг/кг) открыт, все места заполнены. Оценивание продолжается.

Оцениванию подлежали три дополнительных уровня дозы.

Когорта, получающая доцетаксел

Уровень дозы 1 (50 мг/кг) наращивали полностью. Не возникали проблемы, связанные с доцетакселом. Уровень дозы выяснен.

Уровень дозы 2 (66 мг/кг) наращивали полностью. Не возникали проблемы или DLT. Уровень дозы выяснен.

Уровень дозы 3 (88 мг/кг) наращивали полностью. Не возникали проблемы. Оценивание продолжается.

Оцениванию подлежали три дополнительных уровня дозы.

Лекарственное средство наблюдали в отношении безопасности на данных уровнях. В частности, с протоколом непрерывной инфузии наблюдали минимальные патологии коагуляции при резкой предварительной загрузке или лечении витамином К. Эпизодов кровотечения не отмечали. Наблюдали временное повышение триглицеридов, но без клинической значимости (как подтверждали амбулаторным оцениванием липидомики). Наблюдали тромбоцитопению от слабой до умеренной после лечения гемцитабином без DLT при начальной дозе. Фармакокинетические исследования при начальных тестируемых дозах показывали линейное распределение.

Кофермент Q10 показывал раннюю активность при низких дозах при ряде солидных опухолей, в том числе при злокачественных опухолях желудка, поджелудочной железы, толстой кишки, головы и шеи, немелкоклеточном злокачественной опухоли легкого (NSCLC), мезотелиоме и тройном негативном (TN) злокачественной опухоли молочной железы. У восьми из двенадцати больных (75%), которых оценивали на предмет эффективности, после уровня дозы 2 наблюдали различные ответы, в том числе уменьшение опухоли, снижение FDG, приостановка прогрессирования опухоли, стабильное заболевание, снижение опухолевых маркеров,

клинические улучшения, отражающиеся на качестве жизни (QOL) (т.е. снижение боли, повышенная энергия, снижение тяжелого дренажа и т.д.). Ниже описываются двое типичных больных.

Больной 1

Мужчина 53 лет, уроженец Азии, страдающий аденокарциномой желудка с метастазами в печени и лимфатических узлах, получал кофермент Q10 при уровне дозы 1 (66 мг/кг/неделя). Он получал интенсивное предварительное лечение, принимая эпирубицин, капецитабин, оксалиплатин, доцетаксел, цисплатин и иринотекан. Ответ идентифицировали с помощью рентгенографической PET в конце двух циклов со снижением согласно PET-SUV на 40% (см. фиг. 11) с минимальными изменениями размера целевого поражения и исчезновением метастазов в шейном лимфатическом узле. Такой ответ согласно PET ассоциировали с клиническим улучшением симптомов быстрого насыщения. Мультиомный анализ тканей продемонстрировал переключение от маркеров анаэробного метаболизма на окислительное фосфорилирование. Также наблюдали 15-кратное повышение концентрации кофермента Q10 внутри опухоли. Больной впоследствии показывал прогрессирование заболевания после 4 дополнительных недель, был переключен на группу, получавшую комбинацию с добавлением еженедельно доцетаксела, и снова показывал метаболические ответы согласно PET/СТ. Больной прогрессировал после 2 циклов комбинации и был исключен из исследования через 6,5 месяца.

Больной 2

Больного 70 лет со злокачественной опухолью мочевого пузыря, метастазирующим в брюшную полость/брюшину, легкое и кость, лечили в когорте, получающей комбинацию гемцитабина и кофермента Q10 при 66 мг/кг кофермента Q10. Больной ранее получал несколько видов терапии, в том числе радикальную цистпростатэктомию с образованием кожной стомы, брахитерапию и химиотерапию (пеметрекс, МТХ, доцетаксел). Больной шел на поправку на третьем цикле лечения и чувствовал себя легче.

Стандартизированное значение накопления (SUV) было повышенным перед терапией и на снимке через 2 недели. PET сканирование на 10 неделе показывало, что поражение сальника 1 оказалось менее плотным без заметного поглощения фтордезоксиглюкозы (FDG). Максимальное SUV снижалось до 0,8 от предыдущего значения 1,7. В отношении поражения сальника 2 максимальное SUV снижалось от 3,5

до 2,8, что представляет нормальное накопление для кишечника. В отношении поражения правой подвздошной кости максимальное SUV снижалось от 2,3 до 1,9. Наблюдали полный ответ в одном из нецелевых поражений в брюшной полости. Наблюдали продолжающееся снижение степени перитонеального заболевания без определения идентифицируемой FDG в патологических очагах перитонеальных заболеваний, идентифицированных на тот момент.

Начальные результаты, описываемые выше, указывают на то, что кофермент Q10 оказался безопасным и хорошо переносимым в монотерапии и комбинационной терапии. Начальные клинические и рентгенографические ответы при низких уровнях монотерапии и комбинационной терапии отмечали у ряда больных с рецидивными/рефрактерными солидными опухолями, получавших интенсивное предварительное лечение. Мультиомный анализ тканей демонстрировал переключение от маркеров анаэробного метаболизма на окислительное фосфорилирование (т.е. переключение эффекта Варбурга).

Пример 7. Без рандомизации с повышением дозы исследование 1 а/в фазы безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики инъекции стерильной наносuspензии кофермента Q10, вводимой внутривенно больным с солидными опухолями 144-часовой (6-дневной) непрерывной инфузией

Проводили клиническое испытание 1 фазы с целью оценивания 144-часовой (6-дневной) непрерывной инфузии кофермента Q10 для лечения солидных опухолей. Кофермент Q10 вводили в виде монотерапии (группа 1) или в комбинации с химиотерапией (группа 2). Кофермент Q10 обеспечивали в виде состава 4% наносuspензии кофермента Q10, описанного в WO 2011/112900, полное содержание которой специально включено в настоящий документ посредством ссылки. Исследование представляло собой открытое, без рандомизации исследование с повышением дозы. Для участия в исследовании регистрировали до 45 субъектов для монотерапии (группа 1) и до 120 субъектов для комбинационной терапии (группа 2).

Исследование планировали со схемой более продолжительного введения дозы (144-часовой инфузией) по сравнению с исследованием, описываемым в примерах 5 и 6 (96-часовой инфузией). Такая схема длительной дозировки предназначена для снижения значений $C_{\text{макс}}$ кофермента Q10 и поддержания уровней кофермента Q10 в стационарном состоянии на протяжении более длительных периодов. Не вдаваясь в механизм, предполагают, что схема пролонгированного введения дозы и/или

пониженные скорости инфузии избегают потенциальной токсичности, предположительно связанной с высокими уровнями $C_{\text{макс.}}$, что тем самым расширяет терапевтический диапазон кофермента Q10, вводимого на протяжении более короткого периода введения дозы и/или при более высокой скорости инфузии.

Использовали схему введения дозы, включающую две 72-часовых дозы. Для первой 72-часовой дозы вводили загружающую дозу за 1 час с последующей инфузией остальной части дозы за 71 час при более низкой скорости. Больной возвращался в клинику в конце первых 72 часов лечения, и его повторно оценивали. Если больной по-прежнему отвечал требованиям лечения коферментом Q10, инфузионный насос наполняли второй 72-часовой дозой для введения при равномерной скорости для продолжения дома.

Группы лечения являются следующими.

Группа 1 (Монотерапия с коферментом Q10)

Больные, которые отвечали критериям отбора, получали 2 последовательных 72-часовых инфузии кофермента Q10 дважды в неделю по вторникам и пятницам (т.е. в дни 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 и 25), по сути, получали лечение коферментом Q10 в течение 144 часов в неделю каждого 28-дневного цикла.

Группа 2 (кофермент Q10 в комбинации с химиотерапией)

При безопасном завершении введения уровня дозы кофермента Q10 в виде монотерапии группу лечения 2 отбирали для участия и больных лечили коферментом Q10 при оцененной и подтвержденной безопасной дозе в комбинации с одним из 3 видов химиотерапии:

- гемцитабин IV один раз в неделю с начальной дозой 600 мг/м^2 ;
- 5-флуороурацил (5-FU) IV один раз в неделю с начальной дозой 350 мг/м^2 с лейковорином (LV) 100 мг/м^2 ;
- доцетаксел IV один раз в неделю с начальной дозой 20 мг/м^2 .

Цикл 1 комбинационной терапии (группа 2) длился 6 недель для больных, которым вводили кофермент Q10 дважды в неделю по вторникам и пятницам в течение 6 недель и проводили химиотерапию по понедельникам в дни 21, 28 и 35. Циклы 2-12 длились 4 недели с введением кофермента Q10 дважды в неделю по вторникам и пятницам в течение 4 недель и проведением химиотерапии по понедельникам в дни 7, 14 и 21.

Цели исследования

Первичной целью исследования является определение максимальной переносимой дозы (MTD) и оценка безопасности и переносимости монотерапии коферментом Q10 и кофермента Q10 в комбинации с химиотерапией при введении в виде 144-часовой внутривенной (IV) инфузии у больных с солидными опухолями.

Вторичной целью исследования является оценивание фармакокинетики (PK) в плазме и определение почечного клиренса монотерапии с коферментом Q10 и кофермента Q10 в комбинации с химиотерапией при введении в виде 144-часовой IV инфузии у больных с солидными опухолями.

Поисковыми целями исследования являются:

- оценивание фармакодинамических (PD) коррелятов активности кофермента Q10 в плазме в виде монотерапии и в комбинации с химиотерапией;
- оценивание эффектов кофермента Q10 на переключение опухолей на аэробное дыхание с помощью изображения PET;
- оценка васкуляризации опухоли (с использованием DCE-MRI) по меньшей мере у 6 субъектов, которые получали кофермент Q10 при MTD в течение 24 часов до введения дозы и после введения дозы;
- оценивание ответа опухоли (предварительной противоопухолевой активности) после повторного введения кофермента Q10;
- оценивание выживаемости без прогрессирования (PFS) и времени до прогрессирования (TTP) для каждой группы лечения;
- сравнение миелосупрессии, регистрируемой для группы комбинационного лечения, с ретроспективными данными для каждого вида лечения;
- оценивание долгосрочной безопасности и переносимости кофермента Q10 после повторного введения в виде монотерапии и в комбинации с химиотерапией.

Критерии отбора для участия в исследовании

Критерии включения

Больные должны были отвечать следующим критериям для включения в клиническое испытание.

1. Больной имеет гистологически подтвержденную солидную опухоль, а именно метастатическую или неоперабельную, для которой стандартных оценок не существует, или они уже больше не эффективны. (Допускаются больные с первичным

злокачественной опухолью головного мозга или лимфомой. Допускаются больные с метастазами в головном мозге, если было проведено облучение всего головного мозга, и документально подтверждена стабильность в течение ≥ 6 недель).

2. Возраст больного составляет по меньшей мере 18 лет.

3. Больной характеризуется общим состоянием ≤ 2 согласно критериям Восточной объединенной онкологической группе (ECOG).

4. Продолжительность жизни больного составляет > 3 месяцев.

5. Больные с половой активностью и их партнеры соглашались использовать принятый способ контрацепции на протяжении курса исследования.

7. Больные женщины детородного возраста должны иметь отрицательный тест на беременность в течение 1 недели до начала лечения в соответствии с данным исследованием.

8. Больной имеет следующую адекватную функцию органа и костного мозга:

- $ANC \geq 1500 \text{ мм}^3$, тромбоциты $\geq 100000/\text{мм}^3$, гемоглобин $\geq 9 \text{ г/дл}$,
- сывороточный креатинин $\leq 1,8 \text{ мг/дл}$ или креатининовый клиренс $> 50 \text{ мл/минута}$;

- билирубин $\leq 1,5 \text{ мг/дл}$; аланинаминотрансфераза (ALT), аспартаттрансаминаза (AST) в $\leq 2,5$ раза выше верхней границы нормы, если печень не поражена, или в ≤ 5 раза выше верхней границы нормы, если печень поражена.

9. Больной имеет электролиты в сыворотке (в том числе кальций, магний, фосфор, натрий и калий) в пределах нормы (позволяется добавка для поддержания нормальных электролитов).

11. Больной имеет адекватную коагуляцию: протромбиновое время (PT) и международное нормализованное и активированное частичное тромбопластиновое время (PTT) $\leq 1,5$ кратному верхнему пределу нормы.

12. Больной способен понять и соблюдать протокол и подписать документ об информированном согласии.

Критерии исключения

Больного исключали из участия в исследовании, если не соблюдался какой-либо из следующих критериев.

1. Больной имеет неконтролируемое интеркуррентное заболевание, в том числе без ограничения неконтролируемую инфекцию, симптоматическую застойную недостаточность кровообращения (NYHA класса III и IV), неконтролируемую аритмию

сердца или психиатрическое заболевание/социальную обстановку, которые будут ограничивать соблюдение режима терапии с требованиями исследования.

2. Больной имеет активное сердечное заболевание, в том числе инфаркт миокарда в течение предыдущих 3 месяцев, симптоматическую коронарную болезнь сердца, аритмии, неконтролируемую лекарственной терапией, нестабильную стенокардию или неконтролируемую застойную недостаточность кровообращения (NYHA класса III и IV).

3. Больной получал химиотерапию или лучевую терапию в течение 4 недель до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства.

4. Больной получал облучение до $\geq 25\%$ его или ее костного мозга в течение 4 недель до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства.

5. Больной получал изучаемое лекарственное средство в течение 30 дней до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства.

6. Больной не восстановился до степени ≤ 1 от побочных явлений (AE) из-за исследуемых лекарственных средств или других медицинских препаратов, которые вводили более чем за 2 недели до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства, за исключением нейротоксичности, объясняющейся оксалиплатином или таксанами, которая должна была вернуться до < 2 до начала исследования.

7. Больная является беременной или кормит грудью.

8. Известно, что больной имеет положительную реакцию на вирус иммунодефицита человека (HIV). Эффект кофермента Q10 на медицинские препараты против HIV неизвестен. Примечание: тестирование на предмет HIV не требовалось для отбора, но его выполняли предварительно, и при положительной реакции больной не подходил для исследования.

9. Больной не способен или не желает принимать протокол исследования или всецело сотрудничать с исследователем или назначаемым лицом.

10. Больной принимает дигоксин, дигитоксин, ланатозид C или любой тип дигиталисных алкалоидов.

11. Больной принимает колониестимулирующие факторы (CSF), которые не могут быть отменены на протяжении периода мониторинга на предмет ограничивающей дозу токсичности (DLT).

12. Больной имеет неконтролируемые или тяжелые коагулопатии или в анамнезе клинически значимое кровотечение за последние 6 месяцев, например, гемоптизис, эпистаксис, гематокезию, гематурию или желудочно-кишечное кровотечение.

13. Больной имеет известную предрасположенность к кровотечению, такую как болезнь Виллебранда или другое такое состояние.

14. Больной требует терапевтических доз какого-либо антикоагулянта, в том числе низкомолекулярного гепарина (LMWH). Запрещается сопутствующее применение варфарина, даже в профилактических дозах.

Оценивание измеряемых поражений для определения отбора для участия основывается на критериях, описываемых в примере 4, в таблицах 3 и 4.

Схема испытания

Проводили клиническое испытание 1 фазы для лечения солидных опухолей с использованием монотерапии с коферментом Q10 и кофермента Q10 в комбинации с химиотерапией. Исследование представляет собой многоцентровое, открытое, без рандомизации, с повышением дозы исследование с целью проверки ограничивающей дозу токсичности (DLT) кофермента Q10, вводимого как 144-часовая непрерывная внутривенная (IV) инфузия в виде монотерапии (группа лечения 1) и в виде комбинации с химиотерапией (группа лечения 2) больным с солидными опухолями. В части 1а фазы испытания больные, отвечающие критериям отбора, получали 2 последовательные 72-часовые инфузии кофермента Q10 дважды в неделю во вторник и пятницу (т.е. в дни 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 и 25), по сути, получали лечение коферментом Q10 в течение 144 часов в неделю каждого 28-дневного цикла. При каждом уровне дозы для группы 1 и группы 2 больные получали лечение либо в течение 8 часов при минимальном амбулаторном мониторинге, либо при стационарном мониторинге в течение первых 24 часов первой инфузии цикла 1. Все другие виды лечения проводили амбулаторно. Ограничивающие дозу токсичности оценивали на протяжении цикла 1.

Исследование имеет схему стандарт 3 + 3 повышения дозы, при этом дозу повышали последовательно в когортах из 3-6 больных каждая. Токсичность каждого уровня дозы оценивали согласно общим терминологическим критериям оценки побочных явлений (CTCAE, версия 4.02) Национального института злокачественных опухолей. Контроль за безопасностью обеспечивался комиссией по анализу когорт (CRC). CRC анализирует и подтверждает все DLT, а также контролирует безопасность на протяжении всего исследования (в том числе в группе 2).

Оценивания противоопухолевой активности кофермента Q10 выполняли в конце цикла 2 и каждого из 2 циклов после него с использованием стандартных методик, таких как компьютеризованная томография (СТ) или магниторезонансная визуализация

(MRI) для больных с измеряемым заболеванием. Ответ оценивали с использованием критериев оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) v1.1. Больные, которые не испытывали неприемлемой токсичности или у которых заболевание прогрессировало, могли получать дополнительный 28-дневные циклы в течение до 1 года в группе 1 или 2. Больные группы 1 с прогрессированием могли быть выбраны для продолжения лечения коферментом Q10 в комбинации с гемцитабином, 5-FU или доцетакселом по усмотрению лечащего врача. После того, как оценивали уровень дозы монотерапии с коферментом Q10, CRC определял его безопасным для повышения до следующего уровня дозы, когорты 1 группы лечения 2 коферментом Q10 в комбинации с химиотерапией была открыта для расширения. Когорту 1 из больных группы 2 обтирали для одного из 3 видов химиотерапии, гемцитабин, 5-FU или доцетаксел. Цикл 1 комбинационной терапии (группа 2) длился 6 недель для больных, которым вводили кофермент Q10 дважды в неделю по вторникам и пятницам в течение 6 недель и проводили химиотерапию по понедельникам в дни 21, 28 и 35. Циклы 2-12 длятся 4 недели с введением кофермента Q10 дважды в неделю по вторникам и пятницам в течение 4 недель и проведением химиотерапии по понедельникам в дни 7, 14 и 21. Ограничивающие дозу токсичности оценивали на протяжении цикла 1. Ответ оценивали после цикла 2 (10 недель) и респондеров, которые продолжали участие в исследовании в циклах 2-12, оценивали каждые 2 цикла (8 недель). Больные с прогрессированием и которые переходили в группу 2, повторно давали согласие и должны были соответствовать отбору для участия перед повторным началом введения кофермента Q10. Перешедших больных не оценивали на предмет DLT в группе 2, и все циклы комбинационной терапии длились 4 недели (циклы 1-12). Кофермент Q10 вводили дважды в неделю по вторникам и пятницам в течение 4 недель, а химиотерапию проводили по понедельникам в дни 7, 14 и 21 для всех перешедших больных группы 2. Больных продолжали лечить коферментом Q10 в комбинации с химиотерапией в течение максимум 12 циклов при отсутствии непереносимой токсичности и прогрессирования. Больные в группе 2 с прогрессированием при одном типе химиотерапии не могли быть переведены на другие химиотерапевтические средства в комбинации с коферментом Q10. Однако, если компонент химиотерапии (т.е. 5-FU, гемцитабин или доцетаксел) для комбинационной терапии прекращали из-за связанной с химиотерапией токсичности, больные могли продолжать получение кофермента Q10 в виде монотерапии.

Как только устанавливали максимальную переносимую дозу (MTD) кофермента Q10 в виде монотерапии и в комбинации с химиотерапией, отбирали расширенную когорту (всего 12-15 больных для монотерапии и всего 10 больных для каждой комбинационной терапии).

Оценивания PK/PD

Оценивали обследования и измерения безопасности, в том числе воздействия исследуемого лекарственного средства, побочных явлений, лабораторных данных (гематологию, коагуляцию, биохимический анализ сыворотки крови, анализ мочи), жизненных показателей, общего состояния согласно ECOG и сопутствующих медицинских препаратов.

Собирали образцы крови для анализов фармакокинетики (PK) и фармакодинамики (PD) на протяжении каждого цикла монотерапии и комбинационной терапии. Анализировали образцы цикла 1 на предмет концентраций в плазме и PK параметров кофермента Q10; образцы, собранные в циклах 2-12 анализировали на предмет накопления кофермента Q10. Образцы мочи для определения почечного клиренса кофермента Q10 собирали на протяжении цикла 1 монотерапии и комбинационной терапии. Сканирование PET выполняли за 2 недели до начала лечения и через 2 недели лечения коферментом Q10 и 8 недель лечения для группы 1 или 10 недель лечения для группы 2. Осуществляли толстоигольные биопсии (5) в момент исходного визита и на неделе 2 для больных, которые выразили согласие на участие в данном поисковом исследовании. Осуществляли PET сканирования больных с прогрессированием группы 1 и перешедших в группу 2 и, если они соглашались, выполняли 5 толстоигольных биопсий в течение 2 недель повторного начала введения кофермента Q10 и на неделе 3. Толстоигольные биопсии запрещались у больных с опухолями, которые являлись высоко васкулярными, расположенными рядом с основными кровеносными сосудами или близко к жизненно важным органам.

Образцы плазмы и мочи анализировали на предмет уровней маркеров активности кофермента Q10, в том числе без ограничения с помощью геномного (например, микрочип, SAGE, нозерн-блоттинг, генная экспрессия), протеомного (например, анализ на основе LC/MS, 2DE-MS, MALDI TOF, микромножества антител, ELISA, иммуногистохимия, тканевая матрица, проточная цитометрия, вестерн-блоттинг), метаболомического (например, полный анализ метаболитов в биологических образцах; идентификация специфичных маркеров энергетического метаболизма,

например, пируват, лактат) и липидомического (например, полный анализ классов липидов; идентификация специфичных липидов, например, производных пальмитата, линолевой кислоты, арахидоновой кислоты) анализа. Эти данные исследования коррелировали с дополнительными конечными точками исследования, в том числе PFS и ТТР. В заключение, миелосупрессию при комбинационной терапии сравнивали с ретроспективными данными для каждого режима химиотерапии для оценивания снижения или профилактики коферментом Q10 миелосупрессии, вызванной химиотерапией.

Ответ оценивали стандартными способами, такими как СТ, PET/СТ или MRI, при скрининге/исходном визите и каждые 2 цикла лечения (8 недель) для больных в группе лечения 1 или для таковых с прогрессированием и перешедших в группу 2 при отсутствии прогрессирования и непереносимой токсичности. Больных в группе лечения 2 оценивали после цикла 2 (10 недель), а респондеров затем продолжали оценивать каждые 2 цикла (8 недель) при отсутствии прогрессирования и непереносимой токсичности. Проявление противоопухолевой активности оценивали с использованием критериев ответа RECIST для солидных опухолей, описываемых в настоящем документе.

Оценивание метаболической активности опухоли (FDG-PET/СТ) выполняли в течение 2 недель после начала лечения коферментом Q10 и повторяли через 2 недели лечения и 8 недель лечения для группы 1 или 10 недель лечения для группы 2. Толстоигольные биопсии осуществляли в момент исходного визита и в конце недели 2 у больных, которые решили принять участие. Осуществляли PET сканирование больных с прогрессированием для группы 1 и перешедших в группу 2 и, если они соглашались, выполняли 5 толстоигольных биопсий в течение 2 недель повторного начала введения кофермента Q10 и на неделе 3. Толстоигольные биопсии запрещались у больных с опухолями, которые являлись высоко васкулярными, расположенными рядом с основными кровеносными сосудами или близко к жизненно важным органам.

Число больных

До 45 больных отбирали в группу лечения 1 (часть исследования отдельного средства - кофермента Q10 с повышением дозы и расширением) и до 120 больных в группу лечения 2 (кофермент Q10 в комбинации с химиотерапией с повышением дозы и расширением). Точное число определяется по числу повышений дозы, пока не будет достигнута MTD. Поэтому, для участия может быть отобрано до 165 больных.

Изучаемый продукт лекарственного средства

Изучаемым продуктом лекарственного средства для применения в клинических испытаниях является 4% (вес/объем) стерильная водная наносуспензия кофермента Q10. Она предназначена для доставки при высокой дозе активного лекарственного средства - кофермента Q10 (убидекаренона, 800 мг [20 мл] - 4000 мг [100 мл]), неразбавленного при введении в виде одной медленной 72-часовой IV инфузии. Продукт лекарственного средства получали с использованием процесса микрофлюидизации, который дает стабильную наносуспензию со средним размером частиц от 30 до 80 нм. Наносуспензионный состав состоит из 40 мг/мл (36,0-44,0 мг/мл) кофермента Q10.

Лекарственные средства, доза и способ введения для испытания

Наносуспензию кофермента Q10 для инъекции (40 мг/мл) вводили внутривенно на протяжении 144 часов при начальной дозе 66 мг/кг. Каждый больной получал 2 последовательные 72-часовые инфузии в неделю во вторник и пятницу (т.е. в дни 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 и 25), по сути, получая лечение коферментом Q10 в течение 144 часов в неделю каждого 28-дневного цикла. Доза может повышаться на 25% в последующих когортах, пока не будет достигнута MTD.

При безопасном завершении повышения уровня дозы кофермента Q10 в виде монотерапии отбирали группу лечения 2 и лечили больных коферментом Q10 при дозе с оцененной и подтвержденной безопасностью в комбинации с одним из трех типов химиотерапии:

- гемцитабин IV один раз в неделю с начальной дозой 600 мг/м²;
- 5-флуороурацил (5-FU) IV один раз в неделю с начальной дозой 350 мг/м² с лейковорином (LV) 100 мг/м²;
- доцетаксел IV один раз в неделю с начальной дозой 20 мг/м².

Способы и устройства для непрерывного введения инфузии

Химиотерапевтические средства вводили с использованием традиционных способов, хорошо известны в уровне техники. Типичные устройства и способы для непрерывной инфузии кофермента Q10 представлены выше в примере 5 и таблице 11. Другие устройства и способы могут обеспечивать тот же результат, что и

представленные в таблице 11, и эти типичные устройства приведены не для ограничения.

Длительность терапии

Минимальная длительность терапии составляла 8 недель (2 цикла) для группы лечения 1 и 10 недель для группы лечения 2.

Для больных без прогрессирования при лечении одним средством - коферментом Q10 после 2 циклов (8 недель) лечение могли продолжать до 12 циклов или до соответствия какому-либо из критериев отмены. Больные с прогрессированием после 2 циклов (8 недель) и те, которые не испытывали неприемлемую токсичность, могли продолжать получение кофермента Q10 в комбинации с гемцитабином, 5-FU или доцетакселом.

Больные, которых лечили комбинацией кофермента Q10 с химиотерапией, могли продолжать лечение до 12 циклов при отсутствии прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или до соответствия какому-либо из критериев отмены. По выбору комиссии по анализу когорт (CRC) подходящие для отбора субъекты могли продолжать получать лечение коферментом Q10 более 1 года в соответствии с отдельным протоколом.

Ограничивающая дозу токсичность

Побочные явления классифицировали согласно CTCAE версии 4.02. Копия этой шкалы оценивания может быть найдено на [URL ctep.cancer.gov](http://URL.ctep.cancer.gov).

Ограничивающую дозу токсичность (DLT) определяли как клинически существенное побочное явление или аномальное лабораторное значение, которое, по меньшей мере вероятно, связано с коферментом Q10, возникает на протяжении цикла 1 и которое отвечает любому из следующих критериев:

- связанное с лечением АЕ, которое, по мнению CRC, является потенциально клинически значимым так, что дальнейшее повышение дозы будет подвергать больных из когорт, принимавших более высокие дозы, риску необратимого медицинского негативного эффекта или требовать медицинского лечения во избежание необратимого медицинского негативного эффекта;

- повышение INR/PTT 2 степени с клинически значимым кровотечением;
- аномалии INR/PTT 3 степени (с кровотечением или без такового);
- сопутствующие повышения уровней трансаминаз и билирубина, которые отвечают критериям закона Хая;

- электролитные аномалии ≥ 3 степени;
- любая гипокальцемиа или гипомагниемия 3 степени, если стандартные меры не снизили ее до 2 степени или меньше за 7 дней или меньше;
- гипокальцемиа или гипомагниемия ≥ 4 степени (опасная для жизни) любой длительности;
- нарушение функции почек и печени 3 степени любой длительности.

Применение колониестимулирующих факторов не допускалось на протяжении периода мониторинга DLT с тем, чтобы не влиять на оценивание DLT.

В нижеприведенной таблице представлены неограничивающие стандартные лабораторные оценивания.

Таблица 12. Лабораторные панели

Гематология	СВС с подсчетом тромбоцитов
Коагуляция	PT/PTT/INR (только скрининг: витамин К).
Биохимический анализ сыворотки крови	Альбумин, щелочная фосфатаза, ALT, AST, азот мочевины крови (BUN), кальций, диоксид углерода, хлорид, креатинин, гамма-глутаминтрансфераза (GGT), глюкоза, лактатдегидрогеназа, фосфор, калий, натрий, общий билирубин, общий белок, магний сыворотки крови, холестерин, триглицериды.
Анализ мочи	Внешний вид, цвет, pH, удельный вес, кетоны, белок, глюкоза, билирубин, нитрит, уробилиноген и скрытая кровь (выполняли микроскопическое исследование осадка, только если результаты оценивания анализа мочи с помощью индикаторной полоски были положительными).
Лабораторное обследование на предмет какого-либо INR > 2 степени	LFT, уровни зависимых от витамина К факторов коагуляции (II, VII, IX, X), белок С и белок S. Если INR > 2 степени не корректировали после введения витамина К, криопреципитата или свежемороженой плазмы, выполняли дополнительные тесты, такие как смешанные анализы, уровень фибриногена, продукты деградации D-димера и фибрина.

Определение DLT

Популяция больных для определения DLT состояла из больных, которые отвечали минимальным требованиям испытания по оцениванию безопасности. При отборе для участия в оценивании DLT на протяжении цикла 1 лечения, больные должны были либо испытывать DLT (независимо от количества полученных доз), либо завершить первый цикл и получить по меньшей мере 75% планируемых доз кофермента Q10 для группы 1 и группы 2.

Больных, которые прекратили лечение раньше из-за прогрессирования заболевания или из-за отказа от участия, просили оценить безопасность в конце курса лечения. Если больной отказывался от лечения на протяжении цикла 1 по какой-либо причине, отличной от DLT, и не отвечал минимальным требованиям оценивания безопасности, описываемым выше, то больного заменяли. Больные с прогрессированием в группе 1 могли перейти в группу 2, однако, их не оценивали на предмет DLT.

Максимальная переносимая доза

MTD представляет собой самую высокую дозу, при которой ≤ 1 из 6 больных испытывает DLT на протяжении цикла 1 (28 дней для группы 1 или 6 недель для группы 2) терапии с коферментом Q10. Если 2 или больше больных из группы с введением дозы испытывают DLT, то MTD была превышена.

Расширение после определения MTD

В 1/б части исследования всего оценивали 12-15 больных на предмет MTD для монотерапии с коферментом Q10 и до 10 больных оценивали на предмет MTD для кофермента Q10 в комбинации с одним из видов химиотерапии для подтверждения безопасности, переносимости, PK и PD кофермента Q10 при этой дозе.

Начальный визит для когорты, получающей комбинационную химиотерапию

После того, как оценивали уровень дозы монотерапии с коферментом Q10, CRC определял его безопасным для повышения до следующего уровня дозы, группа лечения 2 коферментом Q10 в комбинации с химиотерапией была открыта для расширения при пониженном уровне дозы. Группу 2 больных обтирали для одного из 3 видов химиотерапии, гемцитабин, 5-FU или доцетаксел, согласно уровням дозы, представленным в настоящем документе. Цикл 1 длился 6 недель для больных группы 2, которым вводили кофермент Q10 дважды в неделю по вторникам и пятницам в течение 6 недель и проводили химиотерапию по понедельникам в дни 21, 28 и 35. Циклы 2-12 длились 4 недели с введением кофермента Q10 дважды в неделю по вторникам и пятницам в течение 4 недель и проведением химиотерапии по понедельникам в дни 7, 14 и 21. Ограничивающие дозу токсичности оценивали на протяжении цикла 1. Ответ оценивали после цикла 2 (10 недель) и респондеров, которые продолжали участие в исследовании в циклах 2-12, оценивали каждые 2 цикла

(8 недель). Больные могли продолжать получать кофермент Q10 в комбинации с химиотерапией в течение максимум 12 циклов при отсутствии непереносимой токсичности и прогрессирования.

После того, как оценивали первый уровень дозы в группе 2, субъекты группы 1 с прогрессированием могли быть выбраны для продолжения лечения коферментом Q10 в комбинации с гемцитабином, 5-FU или доцетакселом по усмотрению лечащего врача. Больные с прогрессированием и те, которые переходили в группу 2, повторно давали согласие и должны были соответствовать отбору для участия перед повторным началом введения кофермента Q10. Перешедших больных не оценивали на предмет DLT в группе 2, и все циклы комбинационной терапии длились 4 недели (циклы 1-12). Кофермент Q10 вводили дважды в неделю по вторникам и пятницам в течение 4 недель, а химиотерапию проводили по пятницам в дни 7, 14 и 21 для всех перешедших больных группы 2. Ответ оценивали каждые 2 цикла (8 недель). Больные продолжали получать кофермент Q10 в комбинации с химиотерапией максимум в течение 12 циклов при отсутствии непереносимой токсичности и прогрессирования.

Когорты дозы

Кофермент Q10 в виде отдельного средства (группа лечения 1)

Начальный уровень дозы кофермента Q10 составляет 66 мг/кг, вводимые путем IV инфузии за 72 часа 2 раза в неделю каждого 28-дневного цикла (таблица 2). 2 дозы вводили на протяжении 6 последовательных дней. Исследуемое лекарственное средство вводили неразбавленным посредством устройства для центрального венозного доступа и скорость инфузии контролировали с помощью программируемого амбулаторного инфузионного насоса, такого как амбулаторный насос CADD Prizm VIP (модель 6101).

Для первой дозы каждой недели (т.е. в дни 1, 8, 15 и 22 цикла) загружающую дозу (приблизительно 8,2% общего объема) вводили инфузией в течение 1 часа, а остальную часть объема дозы вводили инфузией в течение 71 часа, как указано в нижеприведенной таблице 13. При каждом уровне дозы для группы 1 и группы 2 больных лечили либо в течение 8 часов при минимальном амбулаторном мониторинге, либо при стационарном мониторинге в течение первых 24 часов первой инфузии цикла 1. Больных контролировали на предмет ограничивающей дозу токсичности (DLT) или АЕ, которое требовало длительной госпитализации. Если реакция на кофермент Q10 не развивалась, больного исключали.

Для второй дозы каждой недели (т.е. в дни 4, 11, 18 и 25 цикла) общий объем дозы давали за 725 часа без загружающей дозы. Если первую дозу недели пропускали или задерживали, то вторую дозу все равно давали через 72 часа без загружающей дозы.

Больным вводили дозы согласно когорте назначенной им дозы на протяжении их лечения. Повышение дозы у одного и того же больного не допускается. Если начальная доза 66 мг/кг превышала МТД кофермента Q10, дозу снижали до 50 мг/кг для когорты -1. В ходе исследования допускается не более чем 2 снижения дозы. Минимальной дозой является уровень дозы -1.

Таблица 13А. Когорты дозы инфузии наносуспензии кофермента Q10 (группа 1, монотерапия)

Когорта	Общая доза кофермента Q10 (2 х в неделю)	Доза 1 (Вторник)		Доза 2 (пятница)	Общая доза кофермента Q10 в неделю
		Загружающая доза для инфузии в течение 1 часа (8,2% дозы)	Остальная часть для инфузии в течение 71 часа		
-1	50 мг/кг	4,1 мг/кг	45,9 мг/кг	50 мг/кг	100 мг/кг
1	66 мг/кг	5,4 мг/кг	60,6 мг/кг	66 мг/кг	132 мг/кг
2	88 мг/кг	7,2 мг/кг	80,8 мг/кг	88 мг/кг	176 мг/кг
3	110 мг/кг	9,0 мг/кг	101,0 мг/кг	110 мг/кг	220 мг/кг
4	137 мг/кг	11,2 мг/кг	125,8 мг/кг	137 мг/кг	274 мг/кг
5	171 мг/кг	14,0 мг/кг	157,0 мг/кг	171 мг/кг	342 мг/кг
6	215 мг/кг	17,6 мг/кг	197,4 мг/кг	215 мг/кг	430 мг/кг

Таблица 13В. Скорости дозы инфузии наносуспензии кофермента Q10 (группа 1, монотерапия)

Когорта	Общая доза кофермента Q10 (2 х в неделю)	Доза 1 (вторник)		Доза 2 (пятница) Скорость дозы (72 часа)	Общая доза кофермента Q10 в неделю
		Скорость загружающей дозы (1 час)	Скорость остальной части дозы (71 час)		
-1	50 мг/кг	4,1 мг/кг/час	0,65 мг/кг/час	0,69 мг/кг/час	100 мг/кг
1	66 мг/кг	5,4 мг/кг/час	0,85 мг/кг/час	0,92 мг/кг/час	132 мг/кг
2	88 мг/кг	7,2 мг/кг/час	1,14 мг/кг/час	1,22 мг/кг/час	176 мг/кг
3	110 мг/кг	9,0 мг/кг/час	1,42 мг/кг/час	1,53 мг/кг/час	220 мг/кг
4	137 мг/кг	11,2 мг/кг/час	1,77 мг/кг/час	1,90 мг/кг/час	274 мг/кг
5	171 мг/кг	14,0 мг/кг/час	2,21 мг/кг/час	2,38 мг/кг/час	342 мг/кг
6	215 мг/кг	17,6 мг/кг/час	2,78 мг/кг/час	2,99 мг/кг/час	430 мг/кг

Таблица 13С. Доза инфузии наносuspензии кофермента Q10 в сутки (группа 1, монотерапия)

Когорта	Общая доза кофермента Q10 (2 x в неделю)	Доза в сутки (вторник)	Доза в сутки (среда/четверг)	Доза в сутки (пятница/суббота/воскресенье)
-1	50 мг/кг	19,05 мг/кг	15,60 мг/кг	16,67 мг/кг
1	66 мг/кг	24,95 мг/кг	20,40 мг/кг	22,00 мг/кг
2	88 мг/кг	33,42 мг/кг	27,36 мг/кг	29,33 мг/кг
3	110 мг/кг	41,66 мг/кг	34,08 мг/кг	36,67 мг/кг
4	137 мг/кг	51,91 мг/кг	42,48 мг/кг	45,67 мг/кг
5	171 мг/кг	64,83 мг/кг	53,04 мг/кг	57,00 мг/кг
6	215 мг/кг	81,54 мг/кг	66,72 мг/кг	71,67 мг/кг

Группа лечения 2 комбинационной химиотерапией

После того, как оценивали уровень дозы монотерапии с коферментом Q10, CRC определял его безопасным для повышения до следующего уровня дозы, группа лечения 2 коферментом Q10 в комбинации с химиотерапией была открыта для расширения при пониженном уровне дозы (см. нижеприведенную таблицу 14А). Использовали схему стандарт 3 + 3 повышения дозы для группы 2 исследования, и определение DLT было таким же, что и используемое для группы 1. Кофермент Q10 начинали с уровня одной дозы, ниже дозы, которую исследовали и определили как безопасную в монотерапевтической части испытания. Группу 2 больных отбирали с одним из трех типов химиотерпии, гемцитабин, 5-FU или доцетаксел, в соответствии с нижеприведенными уровнями дозы и следующей схемой (см. таблицы 14-17):

- гемцитабин IV один раз в неделю с начальной дозой 600 мг/м²;
- 5-флуороурацил (5-FU) IV один раз в неделю с начальной дозой 350 мг/м² с лейковорином (LV) 100 мг/м²;
- доцетаксел IV один раз в неделю с начальной дозой 20 мг/м²;

Примечание: и кофермент Q10, и химиотерапевтическое средство можно было повышать одновременно в когортах 3 и 4, только если не наблюдали DLT в предыдущих когортах. Если наблюдали одну или несколько DLT, то добавляли промежуточные уровни дозы при повышении одного средства.

После назначения больные не могли переходить в альтернативную когорту. Группу 2 расширяли при MTD до 10 больных для каждой химиотерапевтической

комбинации для гарантии безопасности и для дополнительного РК моделирования (всего 30 дополнительных больных). Примечание: больные в группе 2 с прогрессированием при одном типе химиотерапии не могли переходить на одно из других химиотерапевтических средств в комбинации с коферментом Q10. Однако, если химиотерапевтический компонент (т.е. 5-FU, гемцитабин или доцетаксел) комбинационной терапии отменяли из-за связанной с химиотерапией токсичности, больные могли продолжать получение кофермента Q10 в виде монотерапии.

Цикл 1 длился 6 недель для группы 2 больных. Кофермент Q10 вводили дважды в неделю по вторникам и пятницам в течение 6 недель и проводили химиотерапию по понедельникам в дни 21, 28 и 35. Химиотерапию вводили путем IV инфузии в течение 30 минут в клинике. Ограничивающие дозу токсичности оценивали на протяжении цикла 1. Ответ оценивали после цикла 2 (10 недель) и респондеров, которые продолжали участие в исследовании в циклах 3-12, оценивали каждые 2 цикла (8 недель). Циклы 2-12 длились 4 недели, при этом кофермент Q10 вводили дважды в неделю по вторникам и пятницам в течение 4 недель, а химиотерапию проводили по понедельникам в дни 7, 14 и 21. Для субъектов с альтернативной схемой введения дозы лечение химиотерапией проводили после завершения шестой инфузии.

Таблица 14А. Когорты дозы инфузии наносuspензии кофермента Q10 (группа 2, комбинационная терапия)

Когорта	Общая доза кофермента Q10 (2 x в неделю)	Доза 1 (понедельник)		Доза 2 (пятница)	Общая доза кофермента Q10 в неделю
		Загружающая доза для инфузии в течение 1 часа (8,2% дозы)	Остальная часть для инфузии в течение 71 часа		
-1	38 мг/кг	3,1 мг/кг	34,9 мг/кг	38 мг/кг	76 мг/кг
1	50 мг/кг	4,1 мг/кг	45,9 мг/кг	50 мг/кг	100 мг/кг
2	66 мг/кг	5,4 мг/кг	60,6 мг/кг	66 мг/кг	132 мг/кг
3	88 мг/кг	7,2 мг/кг	80,8 мг/кг	88 мг/кг	176 мг/кг
4	110 мг/кг	9,0 мг/кг	101,0 мг/кг	110 мг/кг	220 мг/кг
5	137 мг/кг	11,2 мг/кг	125,8 мг/кг	137 мг/кг	274 мг/кг
6	171 мг/кг	14,0 мг/кг	157,0 мг/кг	171 мг/кг	342 мг/кг

Таблица 14В. Скорости дозы инфузии наносuspензии кофермента Q10 (группа 2, комбинационная терапия)

Когорта	Общая доза кофермента Q10 (2 x в неделю)	Доза 1 (понедельник)		Доза 2 (пятница) Скорость дозы (72 часа)	Общая доза кофермента Q10 в неделю
		Скорость загружающей дозы (1 час)	Скорость остальной части дозы (71 час)		
-1	38 мг/кг	3,1 мг/кг/час	0,49 мг/кг/час	0,53 мг/кг/час	76 мг/кг
1	50 мг/кг	4,1 мг/кг/час	0,65 мг/кг/час	0,69 мг/кг/час	100 мг/кг
2	66 мг/кг	5,4 мг/кг/час	0,85 мг/кг/час	0,92 мг/кг/час	132 мг/кг
3	88 мг/кг	7,2 мг/кг/час	1,14 мг/кг/час	1,22 мг/кг/час	176 мг/кг
4	110 мг/кг	9,0 мг/кг /час	1,42 мг/кг/час	1,53 мг/кг/час	220 мг/кг
5	137 мг/кг	11,2 мг/кг/час	1,77 мг/кг/час	1,90 мг/кг/час	274 мг/кг
6	171 мг/кг	14,0 мг/кг/час	2,21 мг/кг/час	2,38 мг/кг/час	342 мг/кг

Таблица 14С. Дозы инфузии наносuspензии кофермента Q10 в сутки (группа 2; комбинационная терапия)

Когорта	Общая доза кофермента Q10 (2 x в неделю)	Доза в сутки (вторник)	Доза в сутки (среда/четверг)	Доза в сутки (пятница/суббота/воскресенье)
-1	38 мг/кг	14,37 мг/кг	11,76 мг/кг	12,67 мг/кг
1	50 мг/кг	19,05 мг/кг	15,60 мг/кг	16,67 мг/кг
2	66 мг/кг	24,95 мг/кг	20,40 мг/кг	22,00 мг/кг
3	88 мг/кг	33,42 мг/кг	27,36 мг/кг	29,33 мг/кг
4	110 мг/кг	41,66 мг/кг	34,08 мг/кг	36,67 мг/кг
5	137 мг/кг	51,91 мг/кг	42,48 мг/кг	45,67 мг/кг
6	171 мг/кг	64,83 мг/кг	53,04 мг/кг	57,00 мг/кг

Для больных, которых лечили комбинацией с гемцитабином, данные уровни дозы указаны в нижеприведенной таблице 15 как 600 мг/м², 800 мг/м² и 1000 мг/м². Больной, получающий гемцитабин, может испытывать снижение числа тромбоцитов ниже 75000/мм³, поскольку он обладает ожидаемой токсичностью. Гемцитабин следует приостановить до тех пор, пока число тромбоцитов не поднимется до > 75000/мм³, при этом числе можно продолжать прием гемцитабина при пониженной дозе. Лечение

коферментом Q10 можно продолжать до проявления гематологической токсичности 3 или 4 степени, за исключением INR, которое должно быть нормальным. С помощью CTCAE версии 4.0 определяли снижение числа тромбоцитов 3 степени как $< 50000-25000/\text{мм}^3$. Поэтому, больные со снижением числа тромбоцитов 1 или 2 степени могли продолжать лечение коферментом Q10, но должны были тщательно контролироваться. Для больных, получающих $600 \text{ мг}/\text{м}^2$ и испытывающих снижение числа тромбоцитов, доза может быть снижена до $500 \text{ мг}/\text{м}^2$, а доза кофермента Q10 должна сохраняться без снижения. Если число тромбоцитов у больного снижается до менее $75000/\text{мм}^3$ при $500 \text{ мг}/\text{м}^2$, лечение гемцитабином у больного будет отменено. Больной может продолжать получение кофермента Q10 в виде монотерапии при отсутствии непереносимой токсичности и прогрессирования заболевания.

Таблица 15. Когорта комбинации кофермента Q10 и гемцитабина из группы 2

	Доза гемцитабина	Доза кофермента Q10
-1, гемцитабин	$500 \text{ мг}/\text{м}^2$	50 мг/кг
-1, кофермент Q10	$600 \text{ мг}/\text{м}^2$	38 мг/кг
1	$600 \text{ мг}/\text{м}^2$	50 мг/кг
2	$600 \text{ мг}/\text{м}^2$	66 мг/кг
3	$800 \text{ мг}/\text{м}^2$	88 мг/кг
4	$1000 \text{ мг}/\text{м}^2$	110 мг/кг
5	$1000 \text{ мг}/\text{м}^2$	137 мг/кг
6	$1000 \text{ мг}/\text{м}^2$	171 мг/кг

Таблица 16. Группа 2, получающая комбинацию кофермента Q10 и 5-флуороурацила

Когорта	Доза 5-FU + лейковорин^a	Доза кофермента Q10
-1	$350 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{LV } 100 \text{ мг}/\text{м}^2$	38 мг/кг
1	$350 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{LV } 100 \text{ мг}/\text{м}^2$	50 мг/кг
2	$350 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{LV } 100 \text{ мг}/\text{м}^2$	66 мг/кг
3	$450 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{LV } 100 \text{ мг}/\text{м}^2$	88 мг/кг
4	$500 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{LV } 100 \text{ мг}/\text{м}^2$	110 мг/кг
5	$500 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{LV } 100 \text{ мг}/\text{м}^2$	137 мг/кг
6	$500 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{LV } 100 \text{ мг}/\text{м}^2$	171 мг/кг

^a Лейковорин можно вводить до 5-FU или оба лекарственных средства можно давать одновременно.

Таблица 17. Группа 2, получающая комбинацию кофермента Q10 и доцетаксела

Когорта	Доза доцетаксела	Доза кофермента Q10
-1	20 мг/м ²	38 мг/кг
1	20 мг/м ²	50 мг/кг
2	20 мг/м ²	66 мг/кг
3	25 мг/м ²	88 мг/кг
4	30 мг/м ²	110 мг/кг
5	30 мг/м ²	137 мг/кг
6	30 мг/м ²	171 мг/кг

Повышение дозы монотерапии с коферментом Q10 (группа 1) и комбинационной терапии (группа 2)

Исследование имеет схему стандарт 3 + 3 повышения дозы, при этом дозу повышали последовательно в когортах из 3 больных каждая. 3-6 больным вводили дозу при каждом уровне дозы, и когорта не должна содержать более 6 больных. Если ни один из 3 больных в когорте не испытывает DLT на протяжении цикла 1, то может быть отобрано 3 новых больных при следующем уровне более высокой дозы после определения CRC безопасности и РК данных от когорт, получавших более низкую дозу.

Когорта может быть расширена до 6 больных от обычных 3 больных, при этом расширение одобрено CRC, или если 1 из 3 больных испытывает DLT. Если 1 из 3 больных испытывает DLT в цикле 1, группу расширяют до 6 больных. Если ни один дополнительный больной не испытывает DLT при данной дозе, открывают следующую когорту для расширения и повышения дозы. Если 2 или больше больных в когорте испытывают DLT на протяжении цикла 1, дополнительные больные не начинают лечение с этой дозы.

Дозу для последующих когорт повышали только после становления безопасности предыдущего уровня дозы.

Повышение дозы осуществляли с шагом 25% от группы ближайшей предыдущей дозы при отсутствии DLT при предыдущем уровне дозы.

Инструкции, касающиеся оцениваний коагуляции перед каждой дозой кофермента Q10

- Перед введением каждой дозы кофермента Q10 оценивали PT/PTT, INR и число тромбоцитов и регистрировали любой клинически существенный аномальный результат.

- В профилактических целях давали витамин К всем больным перед началом терапии на каждой неделе, если не было противопоказаний, определяемых исследователем.

- Кофермент Q10 можно было вводить, если INR, PT и PTT \leq в 1,5 раза превышал предел нормы, а число тромбоцитов составлял $\geq 50000/\text{мм}^3$.

- Любое значение PTT или INR ≥ 2 степени требовало немедленного лечения витамином К (орально, IV, IM или SC), криопреципитатом или свежезамороженной плазмой по клиническим показаниям и приостановки лечения коферментом Q10 до тех пор, пока аномальный результат лабораторного анализа не возвращался в пределы нормы после предшествующего повышения.

- Больные, у которых развивалась ≥ 2 степень INR в какой-либо момент на протяжении исследования, должны были пройти лабораторное тестирование для определения лежащей в основе причины. Обследование должно было включать в себя LFT, уровни факторов зависимой от витамина К коагуляции (II, VII, IX, X), белок С и белок S. Если ≥ 2 степень INR не корректировалась введением витамина К, криопреципитата или свежезамороженной плазмы, как отмечено выше, должны были выполняться дополнительные тесты, такие как смешанные анализы, уровень фибриногена, продукты деградации D-димера и фибрина.

Гематологическая токсичность

Исходные лабораторные требования включали ANC $\geq 1500 \text{ мм}^3$, тромбоциты $\geq 100000/\text{мм}^3$, гемоглобин $\geq 9 \text{ г/дл}$, и INR, PT и PTT в пределах нормы. Гематологию и химический состав предпочтительно оценивали еженедельно, а коагуляцию должны были проверять повторно за 24-72 часа до начала введения каждой дозы. Кофермент Q10 должны были приостановить при какой-либо гематологической токсичности 3 или 4 степени, которая, по меньшей мере вероятно, связана с лекарственным средством. Любая гематологическая токсичность 3 или 4 степени должна была вернуться до степени 1 или вернуться до нормального состояния, за исключением INR, которое должно было оставлять $< 1,5 \times \text{UNL}$ перед введением кофермента Q10 в циклах 2-12.

Кофермент Q10 мог быть возобновлен при пониженной дозе (см. инструкции в разделах 7.4.1 и 7.4.2 и в таблицах 2-6.)

Для контроля и облегчения ассоциированной с коферментом Q10 коагулопатии, PT, PTT, INR и число тромбоцитов должны были оценивать перед введением каждой дозы кофермента Q10. Значение $INR \geq 2$ степени требовало незамедлительного лечения витамином К, криопреципитатом или свежемороженой плазмой по клиническим показаниям. Любое АЕ должно было снижаться до ≤ 1 степени, а INR должно было составлять $< 1,5 \times UNL$ перед возобновлением лечения коферментом Q10.

Если наблюдались второе побочное явление ≥ 3 степени - повышение INR или PTT, окончательно прекращали введение кофермента Q10.

Окончательно прекращали введение кофермента Q10 больным, которые испытывали клинически значимое кровотечение в сочетании с повышением ≥ 2 степени INR.

Негематологическая токсичность

Негематологическая токсичность 3 или 4 степени, которая, по меньшей мере вероятно, связана с лекарственным средством должна была вернуться до степени 1 или устраниться перед введением кофермента Q10 в циклах 2-12. Кофермент Q10 мог быть возобновлен при пониженной дозе. Аномалии липидов натошак 3 степени являлись исключением при отсутствии клинических признаков или симптомов. Кофермент Q10 вызывает ложноположительное повышение липидов натошак. Аномальные профили липидов натошак следовало тщательно контролировать, однако, можно было продолжать лечение коферментом Q10 при отсутствии клинических признаков или симптомов.

Для больных с токсичностями, которые контролировались поддерживающей терапией, могло не требоваться снижение дозы. Больные, для которых требовалось более чем 2 снижения дозы кофермента Q10, должны были исключаться из исследования.

Показали, что кофермент Q10, вводимый согласно вышеописываемому шестидневному режиму введения дозы непрерывной инфузией, является безопасным и хорошо переносимым при монотерапии и комбинационной терапии. Клинические и/или рентгенографические ответы наблюдаются при монотерапии и комбинационной терапии, по меньшей мере у некоторых больных.

Пример 8. Исследование 1 а/в фазы кофермента Q10 отдельно или в комбинации с флударабином и цитарабином у больных с рецидивной или рефрактерной острой миелогенной лейкемией (AML) или острой лимфобластной лейкемией (ALL)

Варианты лечения больных с рецидивной и рефрактерной AML или ALL ограничены. Повторное лечение с режимом начальной индукции/консолидации считается стандартом для больных, у которых заболевание рецидивирует после длительной изначальной ремиссии. Для больных, у которых заболевание рецидивирует после более кратковременной ремиссии или с первичным рефрактерным заболеванием, не существует реальных вариантов стандарта, и изучаемая терапия считается целесообразной.

Было показано, что комбинация флударабина и цитарабина, превосходит цитарабин отдельно у больных с рецидивной острой миелогенной лейкемией (AML), у которых наблюдалась относительно длительная первая ремиссия. Эффективность флударабина и цитарабина может объясняться способностью флударабина модулировать фармакологическое поведение цитарабина. Оба лекарственных средства обладают эффективностью против острой лимфобластной лейкемии (ALL).

В лечении AML режим индуцирования, включающий антрациклин и цитарабин с последующей основанной на высокой дозе цитарабина (HDAC) консолидацией, является стандартной терапией для больных с заново диагностированной AML (за исключением острой промиелоцитарной лейкемии). Аллогенную трансплантацию стволовых клеток (SCT) в первой ремиссии следует рассматривать для больных с цитогенетикой среднего или высокого риска или с молекулярными признаками слабого риска. Для больных, релапсирующих после начальной ремиссии на протяжении года, повторное индуцирование с тем же режимом или с HDAC является обычной практикой. Не существует вариантов стандартной терапии для больных с рецидивом в течение первого года ремиссии. Подобным образом, для больных старше 60 лет, которые не отвечают требованиям интенсивной индукционной терапии, стандартных вариантов нет, даже если в этом случае используют гипометилирующие средства с ограниченным успехом. Комбинации флударабина и цитарабина с антрациклином и/или G-CSF, например, FLAG+Ida, или без таковых часто используют в качестве резервной терапии и для обеспечения возможности SCT у больных с рецидивной/рефрактерной AML.

При лечении ALL химиотерапевтическая комбинация нескольких лекарственных средств для индуцирования и консолидации с последующим

длительным поддержанием низкой интенсивности является стандартной терапией первой линии для ALL. Повторное индуцирование с режимом, подобным используемому при индуцировании, может быть использован в качестве резервной терапии для больных с длительными ремиссиями. Для больных с кратковременными ремиссиями не существует стандартного резервного подхода. В последнее время иммунотоксины показали многообещающую активность, но обычно с кратковременными ремиссиями. Трансплантация стволовых клеток (SCT) во второй ремиссии рассматривается как наиболее эффективная терапия, но многие взрослые больные не могут быть кандидатами для SCT по различным причинам. Флударабин обладает активностью против лимфоидных заболеваний, а цитарабин используют в индуцирующей/консолидационной терапии ALL.

Данное исследование направлено на изучение безопасности и переносимости кофермента Q10 в виде отдельного средства и в комбинации с флударабином и цитарабином при рецидивной/рефрактерной AML или ALL. С использованием модифицированного метода нахождения вероятного диапазона токсичности (ТPI) дозы данное исследование 1 фазы также направлено на установление MTD кофермента Q10 в виде монотерапии и в виде комбинационной терапии с флударабином и цитарабином в этих популяциях больных.

Выполняли клиническое испытание на человеке для оценивания эффективности непрерывной инфузии кофермента Q10 отдельно или в комбинации с химиотерапевтическим режимом при лечении лейкемии, в частности, острых лейкемий, в том числе рецидивных или рефрактерных лейкемий.

Цель исследования заключается в оценивании безопасности, токсичности и фармакокинетики при лечении непрерывной инфузией кофермента Q10 отдельно или в комбинации с флударабином и цитарабином у больных с рецидивной/рефрактерной AML или ALL.

Первичные цели включают в себя определение клинических ответов кофермента Q10 отдельно или в комбинации с флударабином и цитарабином у больных с рецидивной/рефрактерной AML или ALL

Вторичные цели включают в себя анализ фармакодинамических эффектов кофермента Q10 отдельно или в комбинации с флударабином и цитарабином у больных с рецидивной/рефрактерной AML или ALL

Исследовательские цели включают в себя оценивание выживаемости без прогрессирования (PFS) и оценивание времени до прогрессирования (TTP) для каждой

группы лечения. Также регистрируют миелосупрессию для группы комбинационного лечения и сравнивают с ретроспективными данными лечения с флударабином и цитарабином отдельно.

Схема испытания

Данное исследование представляет собой исследование 1 а/в фазы одноцентровое, открытое, без рандомизации, с повышением дозы для проверки ограничивающих дозу токсичностей кофермента Q10, вводимого в виде монотерапии или в виде комбинационной терапии (с флударабином и цитарабином) больным с АМЛ или ALL. Данное исследование проводили в условиях стационара для первых 10 больных, отобранных для участия и получающих монотерапию, для тщательного контролирования профиля коагуляции, накопления опыта и сбора данных о безопасности на протяжении первого полного цикла терапии (21 день) и по меньшей мере 30 дней после введения дозы. Число тромбоцитов и параметры коагуляции получали каждый день в условиях стационара. Данные о коагуляции и информацию, касающуюся применения витамина К, плазмы или других вмешательств, обобщали в отчете для FDA. Если аномалии коагуляции наблюдались, но не приводили к клинически существенным эпизодам кровотечения, таким как значительный гемоптизис, эпистаксис, требующий тампонады или каутеризации и т.д., то этими данными делились с FDA. Если данные от первых 10 больных подтверждали безопасность кофермента Q10 и с одобрения FDA условия лечения в течение цикла 1 предпочтительно меняли на амбулаторные. Лечение могли продолжать в стационарных и/или амбулаторных условиях для следующих больных, отобранных для участия в исследовании. Число тромбоцитов и коагуляцию контролировали по меньшей мере 3 раза в неделю в амбулаторных условиях и ежедневно в условиях стационара.

Все больные получали монотерапию с коферментом Q10 на протяжении 1 цикла (21 день), а затем оценивались на предмет ответа. Больные, которые отвечали и не испытывали DLT в цикле 1, продолжали монотерапию с коферментом Q10 до прогрессирования на протяжении максимум 12 циклов при отсутствии непереносимой токсичности. Каждый цикл монотерапии длился 21 день. Больные, достигающие ответа и не испытывающие DLT на протяжении цикла 1 монотерапии, продолжали цикл 1 комбинационной терапии при уровне дозы, которая открыта для отбора. Каждый цикл комбинационной терапии длился 28 дней. Больные, достигающие ответа и не испытывающие DLT на протяжении цикла 1 комбинационной терапии, могли

продолжать комбинационную терапию как консолидацию на протяжении максимум 5 циклов при отсутствии непереносимой токсичности. Больных, испытывающих DLT на протяжении цикла 1 монотерапии или цикла 1 комбинационной терапии, исключали.

Как только больных, получавших комбинационную терапию, оценивали на предмет DLT, могли продолжать расширение для монотерапии на основании правила принятия решений о повышении на протяжении цикла 1. Дозу кофермента Q10 (для монотерапии и комбинационной терапии) повышали или понижали на основании испытываемой больными DLT при данной дозе. DLT, испытываемые при уровне дозы монотерапии, считаются DLT для комбинационной терапии при том же уровне дозы кофермента Q10. Если первый уровень дозы 58,7 мг/кг на 24 часа превышал MTD кофермента Q10, то дозу снижали до уровня дозы -1 (44 мг/кг на 24 часа). ДВ ходе исследования позволяет не более 2 снижений дозы. Минимальный уровень дозы составляет -2 (33 мг/кг на 24 часа).

Таблица 18. Уровни дозы для когорты инъекции наносuspензии кофермента Q10

Уровень дозы	Доза кофермента Q10 на основании массы	Общий объем кофермента Q10 (округлено до мл) ¹	25% общей дозы ¹ (округлено до мл)	Повышенная скорость на протяжении и 1 часа дня 1 ¹	Объем на 23 часа	Скорость инфузии на протяжении часов 2-24	Скорость инфузии на протяжении дней 2-18
-2	33 мг/кг	59 мл	15 мл	0,25 мл/минута	44 мл	0,03 мл/минута	0,04 мл/минута
-1	44 мг/кг	77 мл	19 мл	0,32 мл/минута	58 мл	0,04 мл/минута	0,05 мл/минута
1	58,7 мг/кг	104 мл	26 мл	0,43 мл/минута	78 мл	0,06 мл/минута	0,07 мл/минута
2	73,4 мг/кг	131 мл	33 мл	0,55 мл/минута	98 мл	0,07 мл/минута	0,09 мл/минута
3	91,7 мг/кг	162 мл	41 мл	0,68 мл/минута	121 мл	0,09 мл/минута	0,11 мл/минута
4	114,6 мг/кг	203 мл	51 мл	0,85 мл/минута	152 мл	0,11 мл/минута	0,14 мл/минута
5	143,3 мг/кг	252 мл	63 мл	1,05 мл/минута	189 мл	0,14 мл/минута	0,18 мл/минута

¹ Из расчета массы больного 70 кг.

Образцы крови и мочи для изучения фармакокинетики (PK) собирали у всех больных, получающих монотерапию с коферментом Q10 или комбинационную

терапию, на протяжении цикла 1, а также на протяжении последующих циклов. Образцы крови и костного мозга, собранные на протяжении испытания, анализировали на предмет маркеров активности кофермента Q10 и других PD параметров исследования; PFS, ТТР и миелосупрессии.

Больных контролировали после каждых 2 больных для оценивания испытываемой ими DLT. Токсичность каждого уровня дозы оценивали согласно общим терминологическим критериям оценки побочных явлений (CTCAE, версия 4.02) Национального института злокачественных опухолей. Контроль безопасности обеспечивался Комитетом по мониторингу данных и безопасности (DSMB), состоящим из независимых советников, имеющих опыт в гематологии, лейкемии и коагулопатии. DSMB рассматривает, подтверждает все DLT и определяет соответствующие повышения, снижения и модификации дозы на основании данных по безопасности и РК данных от когорт предыдущей дозы.

Планировали максимум 60 больных. До 40 больных могли быть отобраны для участия в фазе повышения дозы. После определения рекомендованной дозы фазы расширения когорту расширяли в общей сложности до 20 больных, в том числе тех, которых лечили монотерапией или комбинационной терапией.

Наносуспензию кофермента Q10 для инъекции (40 мг/мл) вводили внутривенно (IV) на протяжении 24 часов при начальной дозе 58,7 мг/кг. Каждая доза кофермента Q10 включает 18 последовательных дней инфузии. Типичные устройства и способы непрерывной инфузии представлены в предыдущем примере.

15 мг/м² флударабина вводили IV на протяжении 15-30 минут ± 15 минут, каждые 12 часов ± 2 часа).

0,5 г/м² цитарабина в 250 мл NS вводили IV на протяжении 2 часов ± 20 минут, каждые 12 часов ± 2 часа).

Для больных, демонстрирующих ответ на монотерапию с коферментом Q10 в цикле 1, монотерапию могли продолжать на протяжении до 12 циклов (при условии, что параметры числа нейтрофилов/тромбоцитов являлись удовлетворительными перед началом каждого цикла) или до соответствия какому-либо из критериев отмены.

Что касается больных, которых лечили комбинационной терапией, если больной достигал CR или CRi, он мог получать дополнительные консолидации (всего 5 дополнительных циклов консолидации) с комбинационной терапией. Что касается больных с ответом менее чем CR/CRi или без ответа, больной мог получать еще один цикл лечения комбинационной терапией, если главный исследователь (PI),

медицинский наблюдатель и председатель DSMB считали, что это в интересах больного. Если такой больной достигал CR/CRi, то он мог получать дополнительные консолидации (всего 4 дополнительных цикла консолидации) с комбинационной терапией.

Критерии больного

Больные должны были отвечать следующим критериям для включения в клиническое испытание.

1. Фаза повышения дозы: Больные должны иметь рецидивную/рефрактерную AML или ALL, для которой не существует стандартных терапевтических средств, которые предположительно обеспечивали бы длительную ремиссию.

Фаза расширения

2. Общее состояние согласно ECOG составляет 0-3. Оценивание согласно ECOG должно быть выполнено до цикла 1 как монотерапии, так и комбинационной терапии. Больные с общим состоянием согласно ECOG > 3 после цикла 1 монотерапии не будут отбираться для получения цикла 1 комбинационной терапии (отобранные для участия в части 1 b фазы исследования будут ограничены больными с AML или ALL), а также не выдержавшие или рецидивирующие после 2 предыдущих видов терапии (резервного 1 или 2). На основании профиля ответа когорты расширения может быть ограничена подгруппами больных из вышеупомянутых групп диагноза.

3. Возраст больного составляет по меньшей мере 18 лет.

4. Продолжительность жизни больного составляет > 3 месяцев.

5. Женщины детородного возраста (т.е. предклимактерического возраста или нестерилизованные хирургическим путем) должны использовать приемлемые методы контрацепции (воздержание, внутриматочное устройство [IUD], оральные контрацептивы или двойное барьерное устройство) и должны иметь отрицательный тест сыворотки или мочи на беременность до начала лечения в соответствии с данным исследованием. Мужчины с половой активностью, которые имеют партнеров детородного возраста, также должны использовать приемлемые методы контрацепции на протяжении исследования.

6. При отсутствии быстрого прогрессирования заболевания интервал от предыдущего лечения до времени введения исследуемого лекарственного средства должен составлять по меньшей мере 2 недели для химиотерапии или по меньшей мере 5 периодов полувыведения для изучаемых средств.

7. Стойкие токсичности, обусловленные предыдущей химиотерапией, должны быть > 1 степени, за исключением креатинина (см. критерий включения № 8).

8. Больной имеет электролиты в сыворотке (в том числе кальций, магний, фосфор, натрий и калий) в пределах нормы (позволяется добавка для поддержания нормальных электролитов) и следующие клинические лабораторные значения перед отбором для участия:

- сывороточный креатинин $\leq 1,8$ мг/дл или креатининовый клиренс > 50 мл/минута (приложение G);
- общий билирубин $\leq 1,5$ мг/дл;
- аланинаминотрансфераза (ALT) и аспартатаминотрансфераза (AST) \leq в 2 раза выше предела нормы (ULN).

9. Больной имеет адекватную коагуляцию: порог тромбоцитов 50000/мкл, протромбиновое время (PT), активированное частичное тромбопластиновое время (PTT) и международное нормализованное отношение (INR) в пределах нормы.

10. Допускаются больные с известным заболеванием центральной нервной системы (CNS), если нет проявления активного заболевания CNS. Допускается использование поддерживающей интратекальной химиотерапии, если считается, что это в интересах больного.

11. Должен быть способен и готов дать письменное информированное согласие.

Критерии исключения являются следующими.

1. Больной имеет неконтролируемые или тяжелые коагулопатии или в анамнезе клинически значимое кровотечение за последние 6 месяцев, такое как гемоптизис, эпистаксис, гематохезию, гематурию или желудочно-кишечное кровотечение.

2. Больной имеет известную предрасположенность к кровотечению, такую как болезнь Виллебранда или другое такое состояние.

3. Больной требует терапевтических доз какого-либо антикоагулянта, в том числе низкомолекулярного гепарина (LMWH). Запрещается сопутствующее применение варфарина, даже в профилактических дозах.

4. Больной имеет неконтролируемое интеркуррентное заболевание, в том числе без ограничения неконтролируемую инфекцию, симптоматическую застойную недостаточность кровообращения (NYHA класса III и IV), неконтролируемую аритмию сердца или психиатрическое заболевание/социальную обстановку, которые будут ограничивать соблюдение режима терапии с требованиями исследования.

5. Больной имеет активное сердечное заболевание, в том числе инфаркт миокарда в течение предыдущих 3 месяцев, симптоматическую коронарную болезнь сердца, аритмии, неконтролируемую лекарственной терапией, нестабильную стенокардию или неконтролируемую застойную недостаточность кровообращения (NYHA класса III и IV).

6. Больной получал химиотерапию в течение последних 2 недель или в течение 5 периодов полувыведения исследуемых средств.

7. Больной не восстановился до степени ≤ 1 от побочных явлений (АЕ) из-за исследуемых лекарственных средств или других медицинских препаратов.

8. Больная является беременной или кормит грудью.

9. Известно, что больной имеет положительную реакцию на вирус иммунодефицита человека (HIV). Эффект кофермента Q10 на медицинские препараты против HIV неизвестен. Примечание: тестирование на предмет HIV не требовалось для отбора, но его выполняли предварительно, и при положительной реакции больной не подходил для исследования.

10. Больной не способен или не желает принимать протокол исследования или всецело сотрудничать с исследователем или назначаемым лицом.

11. Больной принимает ингибиторы HMG-CoA-редуктазы (статиновые лекарственные средства).

12. Больной получает дигоксин, дигитоксин, ланатозид С или любой тип дигиталисных алкалоидов.

13. Больной принимает колониестимулирующие факторы (CSF), которые не могут быть отменены на протяжении периода мониторинга на предмет ограничивающей дозу токсичности (DLT).

Статистические способы

В данном испытании 1 a/b фазы проверяли ограничивающие дозу токсичности монотерапии с коферментом Q10 или комбинационной терапии (с флударабином и цитарабином) при назначении в виде потенциальной терапии для больных с AML или ALL. Все больные получали 1 цикл монотерапии с коферментом Q10 и оценивались на предмет ответа. Для больных, которые отвечали и не испытывали DLT в цикле 1, монотерапию продолжали до прогрессирования максимум в течение 12 циклов при отсутствии непереносимой токсичности. Больные, не достигающие ответа и не испытывающие DLT, могли продолжать получать цикл 1 комбинационной терапии.

Больные, достигающие ответа и не испытывающие DLT в цикле 1 комбинационной терапии, могли продолжать получение комбинационной терапии в виде консолидации максимум в течение 5 циклов при отсутствии непереносимой токсичности. Больные, испытывающие DLT на протяжении цикла 1 монотерапии или цикла 1 комбинационной терапии, исключались.

Данные обобщали с использованием описательной статистики (число больных, среднее, медиана, стандартное отклонения, минимум и максимум) для непрерывных переменных и с использованием частоты и процентных отношений для дискретных переменных.

Первичной конечной точкой является наличие какой-либо ограничивающей дозу токсичности (DLT), определяемой как клинически существенное побочное явление или аномальное лабораторное значение, которое, по меньшей мере вероятно, связано с коферментом Q10 и возникает на протяжении цикла 1 монотерапии или цикла 1 комбинационной терапии, а также которое отвечает любому из следующих критериев:

- AST (SGOT) или ALT (SGPT) 3 степени согласно CTCAE в течение > 7 дней;
- AST (SGOT) или ALT (SGPT) 4 степени согласно CTCAE любой длительности;
- любая патология PT/PTT 3 степени или больше;
- повышение PT/PTT 2 степени или больше с клинически значимым кровотечением; клиническая значимость определяется как фактор, требующий замены, госпитализации или хирургического вмешательства;
- все другие критерии NCI согласно CTCAE, которые имеют 3 или 4 степень согласно CTCAE;
- неспособность больного завершить цикл 1 из-за возникающей токсичности лечения (независимо от причины);
- пролонгированная миелосупрессия, определяемая критериями NCI, специфичными для лейкемии, т.е. насыщенность клетками в костном мозге < 5% на день 42 или позже (через 6 недель) от начала терапии без проявления лейкемии;
- цитопения, ассоциированная с пролонгированной миелосупрессией (т.е. > 6 недель) в ходе либо монотерапии, либо комбинационной терапии;
- любое SAE, по меньшей мере вероятно связанное с коферментом Q10 или его комбинацией с флударабином и цитарабином, возникающее на протяжении цикла 1.

Тошнота и рвота < 3 степени, алоpecia, связанная с исследуемым лекарственным средством лихорадка, электролитные аномалии (в том числе, K, Na, Cl, HCO₃, Mg, Ca, билирубина), которые ≥ 3 степени, не считаются DLT. Только

продолжительная миелосупрессия, определяемая критериями NCI, специфичными для лейкемии, т.е. насыщенность клетками в костном мозге $< 5\%$ на день 42 или позже (через 6 недель) от начала терапии без проявления лейкемии, определяется как DLT и считается MTD. Другие цитопении не являются DLT, определяемой в настоящем документе.

Наблюдения и измерения безопасности, в том числе воздействие исследуемого лекарственного средства, побочные явления, лабораторные данные, жизненные показатели, ECG и общее состояние согласно ECOG обобщено и представлено в таблицах и перечнях. Токсичность каждого уровня дозы классифицировали согласно общим терминологическим критериям оценки побочных явлений (CTCAE, версия 4.02) Национального института злокачественных опухолей. Дозу кофермента Q10 повышали или снижали на основании испытываемой больными DLT при данной дозе. Если DLT проявляется при уровне дозы монотерапии, то уровень дозы не открывали для больных, получающих комбинационную терапию.

Ответ, вторичную конечную точку, оценивали с использованием традиционных способов анализа. PK плазмы для кофермента Q10 вычисляли из концентраций в плазме, собранной от всех больных, получающих кофермент Q10, в цикле 1 монотерапии или комбинационной терапии, а также в последующих циклах. PK параметры вычисляли с использованием бескомпарментных моделей, и PK параметры ($C_{\text{сред.}}$, $C_{\text{макс.}}$, $T_{\text{макс.}}$, AUC_{0-12} , $AUC_{0-23,5}$, $t_{1/2}$, k_e , Cl_p , Cl_r) обобщали и представляли. Описательную статистику (в том числе количество, среднее, медиану, стандартное отклонение и диапазон) для PK параметров группировали по уровню дозы.

Цели исследования включают в себя анализ PD образцов крови и костного мозга, собранных на протяжении испытания на предмет маркеров активности кофермента Q10 и других исследуемых PD параметров.

Режимы введения дозы

Цикл 1 монотерапии

Начальный уровень дозы кофермента Q10 составляет 58,7 мг/кг, вводимые непрерывной инфузией на протяжении 24 часов и повторно каждый день в течение 18 последовательных дней. В день 1 каждого цикла (т.е. в понедельник) доза включала скорость инфузии, повышенную на 25% от объема общей дозы, на протяжении 1 часа, а остальные 75% объема дозы вводили инфузией на протяжении 23 часов. Последующие суточные дозы (дни 2-18) вводили инфузией равномерно на протяжении 24 часов (без

повышенной скорости на протяжении первого часа). Дозу для последующих когорт повышали с шагом приблизительно 25%, как показано в вышеприведенной таблице 18 «Уровни дозы для когорты инъекции наносуспензии кофермента Q10». Главный исследователь консультировался с медицинским наблюдателем и председателем DSMB для определения соответствующего уровня дозы для каждого больного.

Последующие циклы монотерапии

Если больной достигал CR или CRi после цикла 1 монотерапии и не испытывал DLT, то он мог получать дополнительные консолидации (всего до 12 циклов монотерапии) при тех же уровнях дозы, представленных в вышеприведенной таблице 18 «Уровни дозы для когорты инъекции наносуспензии кофермента Q10».

Цикл 1 комбинационной терапии

Уровни дозы кофермента Q10 в ходе комбинационной терапии такие же, что и для монотерапии (см. вышеприведенную таблицу 18 «Уровни дозы для когорты инъекции наносуспензии кофермента Q10»). Далее представлены дозы флударабина и цитарабина.

- 15 мг/м² флударабина вводили IV на протяжении 15-30 минут ± 15 минут, каждые 12 часов ± 2 часа в течение 5 дней (4 дней для больного возрастом ≥ 65 лет или с 3 согласно ECOG).

- 0,5 г/м² цитарабина в 250 мл NS вводили IV на протяжении 2 часов ± 20 минут, каждые 12 часов ± 2 часа в течение 5 дней (4 дней для больного возрастом ≥ 65 лет или с 3 согласно ECOG).

- Кофермент Q10 вводили в виде непрерывной инфузии в Дни 1-18.

Доза флударабина и цитарабина являлась фиксированной, за исключением случаев, когда дозу регулировали на основании функции органа с использованием способов, известных в уровне техники.

Последующие циклы комбинационной терапии

Если больной достигал CR или CRi в ходе комбинационной терапии, он мог получать дополнительные консолидации (всего 5 дополнительных циклов консолидации) с комбинационной терапией. Что касается больных с ответом менее чем CR/CRi или без ответа, больной мог получать еще один цикл лечения комбинационной терапией, если PI, медицинский наблюдатель и председатель DSMB считали, что это в

интересах больного. Если такой больной достигал CR/CRi, то он мог получать дополнительные консолидации (всего 4 дополнительных цикла консолидации).

Для больных с ответом после ремиссионные циклы должны были начинаться после того, как число нейтрофилов восстанавливалось до $> 1000 \times 10^9/\text{л}$, а число тромбоцитов до $> 100000 \times 10^9/\text{л}$ после предыдущего цикла. Больные, которые не соответствовали критериям ответа (CR или CRi) и имели такие параметры нейтрофилов/тромбоцитов, не могли продолжать получение после ремиссионной терапии до тех пор, пока эти параметры не станут соответствующими.

Больные, которые не соответствовали критериям CR или PR, но получавшие документально подтвержденную клиническую пользу (т.е. стабильное заболевание, снижение потребности в переливаниях, улучшение качества жизни), могли продолжать получать до более 4 циклов комбинационной терапии после обсуждения с медицинским наблюдателем и председателем DSMB. Больных тщательно контролировали и вводили дозу согласно стандартному протоколу. Ни одного больного не допускали в эту категорию, пока не были получены данные по безопасности первых 10 стационарных больных и одобрены FDA.

Длительность терапии

Для больных, демонстрирующих ответ на монотерапию с коферментом Q10 в цикле 1, лечение могли продолжать на протяжении до 12 циклов или до соответствия какому-либо из критериев отмены.

Что касается больных, которых лечили комбинационной терапией, если больной достигал CR или CRi, он мог получать дополнительные консолидации (всего 5 дополнительных циклов консолидации) с коферментом Q10 плюс химиотерапия (флударабин и цитарабин), если параметры безопасности нейтрофилов/тромбоцитов были соответствующими.

Что касается больных с ответом менее чем CR/CRi или без ответа, больной мог получать еще один цикл комбинационной терапии с коферментом Q10, если исследователь находил это в интересах больного (после обсуждения с PI, медицинским наблюдателем и председателем DSMB).

В конце исследования больных оценивали на предмет ответа согласно стандартным критериям для лечения либо монотерапией с коферментом Q10, либо комбинационной терапией кофермента Q10 с химиотерапевтическими средствами. Частоту, длительность и степень ответа сравнивали с популяцией или ретроспективным

контролем для определения пользы режима лечения для субъекта. Субъекты демонстрировали достижение клинически релевантных результатов (например, пониженную опухолевую нагрузку) на основании критериев, описываемых в настоящем документе. Субъектов также оценивали на предмет неблагоприятных результатов по сравнению с субъектами, которых лечили внутривенно вводимым коферментом Q10, доставляемым четырехчасовой инфузией при более высокой скорости инфузии, чем используемые в данном клиническом испытании. Выявили, что повышенная длительность инфузии снижала побочные явления у субъектов, что тем самым повышает терапевтический диапазон кофермента Q10, позволяя субъектам получать более высокие дозы и/или больше доз кофермента Q10 без существенных побочных явлений, например, побочных явлений, которые требовали бы прекращения лечения субъекта и/или исключения из исследования. Субъектов также оценивали на предмет миелосупрессии, в частности, в когортах комбинационной терапии. Уровни миелосупрессии у субъектов в данном исследовании сравнивали с ретроспективными контролями для идентификации снижений миелосупрессии при режимах совместного введения с коферментом Q10.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения злокачественной опухоли у субъекта, включающий введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 часов.

2. Способ лечения злокачественной опухоли у субъекта, включающий введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии, при котором кофермент Q10 вводят при двух или более различных скоростях.

3. Способ по п. 2, при котором кофермент Q10 вводят последовательно при первой скорости и при второй скорости, при этом первая скорость выше второй скорости.

4. Способ по п. 3, дополнительно включающий введение кофермента Q10 при третьей скорости после второй скорости.

5. Способ по п. 4, при котором третья скорость ниже первой скорости и выше второй скорости.

6. Способ по любому из пп. 3-5, при котором кофермент Q10 вводят при первой скорости в течение от приблизительно 0,5 часа до приблизительно 3 часов или в течение от приблизительно 0,5 часа до приблизительно 2 часов.

7. Способ по п. 6, при котором кофермент Q10 вводят при первой скорости в течение приблизительно 1 часа.

8. Способ по любому из пп. 3-7, при котором общее время инфузии при первой скорости плюс время инфузии при второй скорости составляет приблизительно 24 часа, приблизительно 48 часов или приблизительно 72 часа.

9. Способ по любому из пп. 2-5, при котором кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 часов.

10. Способ по любому из пп. 1-5, при котором кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 72 часов.

11. Способ по любому из пп. 1-5, при котором кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 96 часов.

12. Способ по любому из пп. 1-5, при котором кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 144 часов.

13. Способ по любому из пп. 1-12, при котором непрерывную внутривенную инфузию вводят один раз в неделю.

14. Способ по любому из пп. 1-10, при котором непрерывную инфузию вводят дважды в неделю.

15. Способ по любому из пп. 1-5, при котором кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 120 часов, по меньшей мере на протяжении 144 часов, по меньшей мере на протяжении 168 часов, по меньшей мере на протяжении 192 часов, по меньшей мере на протяжении 216 часов, по меньшей мере на протяжении 240 часов, по меньшей мере на протяжении 288 часов, по меньшей мере на протяжении 312 часов, по меньшей мере на протяжении 336 часов, по меньшей мере на протяжении 360 часов, по меньшей мере на протяжении 384 часов, по меньшей мере на протяжении 408 часов, по меньшей мере на протяжении 432 часов, по меньшей мере на протяжении 456 часов или по меньшей мере на протяжении 480 часов.

16. Способ по п. 15, при котором непрерывную внутривенную инфузию вводят один раз каждые две недели, один раз каждые три недели или один раз каждые четыре недели.

17. Способ по п. 3, при котором первая скорость составляет не более 3,1 мг/кг/час, 4,2 мг/кг/час, не более 5,5 мг/кг/час, не более 7,4 мг/кг/час, не более 8,3 мг/кг/час, не более 9,2 мг/кг/час, не более 11,0 мг/кг/час, не более 11,2 мг/кг/час, не более 14 мг/кг/час, не более 14,5 мг/кг/час, не более 18,0 мг/кг/час, не более 18,4 мг/кг/час, не более 19,6 мг/кг/час, не более 22,9 мг/кг/час, не более 26,0 мг/кг/час, не более 28,7 мг/кг/час или не более 35,8 мг/кг/час.

18. Способ лечения злокачественной опухоли у субъекта, включающий:

(а) введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии, при этом кофермент Q10 вводят при двух или более различных скоростях;

(b) мониторинг субъекта на предмет пониженной коагуляции и

(с) прекращение лечения коферментом Q10 у субъекта с идентифицированной пониженной коагуляцией.

19. Способ лечения злокачественной опухоли у субъекта, включающий:

(а) введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии, при этом кофермент Q10 вводят при двух или более различных скоростях;

(b) мониторинг субъекта на предмет пониженной коагуляции;

(с) введение средства для усиления коагуляции у субъекта с идентифицированной пониженной коагуляцией;

(d) подтверждение у субъекта нормальной коагуляции и

(е) продолжение лечения коферментом Q10.

20. Способ по п. 19, при котором средство для усиления коагуляции содержит витамин К.

21. Способ лечения злокачественной опухоли у субъекта, включающий:

(а) введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии, при этом кофермент Q10 вводят при двух или более различных скоростях;

(b) мониторинг субъекта на предмет пониженной коагуляции и

(с) продолжение лечения коферментом Q10 у субъекта с идентифицированной нормальной коагуляцией.

22. Способ лечения злокачественной опухоли у субъекта, включающий:

(а) введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 часов;

(b) мониторинг субъекта на предмет пониженной коагуляции и

(с) прекращение лечения коферментом Q10 у субъекта с идентифицированной пониженной коагуляцией.

23. Способ лечения злокачественной опухоли у субъекта, включающий:

(а) введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 часов;

(b) мониторинг субъекта на предмет пониженной коагуляции;

(с) введение средства для усиления коагуляции у субъекта с идентифицированной пониженной коагуляцией;

(d) подтверждение у субъекта нормальной коагуляции и

(е) продолжение лечения коферментом Q10.

24. Способ по п. 23, при котором средство для усиления коагуляции содержит витамин К.

25. Способ лечения злокачественной опухоли у субъекта, включающий

(а) введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 часов;

(b) мониторинг субъекта на предмет пониженной коагуляции и

(с) продолжение лечения коферментом Q10 у субъекта с идентифицированной нормальной коагуляцией.

26. Способ по любому из пп. 18-25, при котором пониженная коагуляция характеризуется INR более 2, а нормальная коагуляция характеризуется INR 2 или меньше.

27. Способ по любому из пп. 18-25, при котором пониженная коагуляция характеризуется INR более 3, а нормальная коагуляция характеризуется INR 3 или меньше.

28. Способ по любому из пп. 18-25, при котором пониженная коагуляция характеризуется порогом тромбоцитов менее 50000/мкл.

29. Способ по любому из пп. 18-25, при котором нормальная коагуляция характеризуется порогом тромбоцитов по меньшей мере 50000/мкл.

30. Способ профилактики или ограничения тяжести побочного явления, ассоциированного с лечением злокачественной опухоли внутривенно вводимым коферментом Q10, включающий введение субъекту, страдающему злокачественной опухолью, композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 часов, при этом тяжесть побочного явления у субъекта снижается по сравнению с внутривенным введением той же дозы кофермента Q10 за период 6 часов или меньше.

31. Способ по любому из пп. 18-30, при котором кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 72 часов.

32. Способ по любому из пп. 18-30, при котором кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 96 часов.

33. Способ по любому из пп. 18-30, при котором кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 144 часов.

34. Способ по любому из пп. 18-31, при котором дозу непрерывной внутривенной инфузии вводят дважды в неделю.

35. Способ по любому из пп. 18-33, при котором дозу непрерывной внутривенной инфузии вводят один раз в неделю.

36. Способ по любому из пп. 18-30, при котором кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 120 часов, по меньшей мере 144 часов, по меньшей мере 168 часов, по меньшей мере 192 часов, по меньшей мере 216 часов, по меньшей мере 240 часов, по меньшей мере 264 часов, по меньшей мере 288 часов, по меньшей мере 312 часов, по меньшей мере 336 часов, по

меньшей мере 360 часов, по меньшей мере 384 часов, по меньшей мере 408 часов, по меньшей мере 432 часов, по меньшей мере 456 часов или по меньшей мере 480 часов.

37. Способ по п. 36, при котором непрерывную внутривенную инфузию вводят один раз каждые две недели, один раз каждые три недели или один раз каждые четыре недели.

38. Способ по п. 30, при котором побочное явление включает коагулопатию.

39. Способ по п. 30, при котором побочным явлением является эпизод кровотечения.

40. Способ по п. 30, при котором побочным явлением является INR по меньшей мере 2 или INR по меньшей мере 3.

41. Способ лечения злокачественной опухоли, включающий введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии на протяжении приблизительно 96 часов, при этом композицию вводят последовательно при первой скорости, второй скорости и третьей скорости, при этом:

(a) первая скорость является самой высокой скоростью введения на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии;

(b) вторая скорость является самой низкой скоростью введения на протяжении часов 2-48 непрерывной внутривенной инфузии; и

(c) третья скорость является промежуточной скоростью между первой скоростью и второй скоростью и используется при введении на протяжении часов 49-96 непрерывной внутривенной инфузии.

42. Способ по п. 41, при котором количество кофермента Q10, вводимого на протяжении часов 1-48 непрерывной внутривенной инфузии, эквивалентно количеству кофермента Q10, вводимого на протяжении часов 49-96 непрерывной внутривенной инфузии.

43. Способ лечения злокачественной опухоли, включающий введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии на протяжении приблизительно 144 часов, при этом композицию вводят последовательно при первой скорости, второй скорости и третьей скорости, при этом:

(a) первая скорость является самой высокой скоростью введения на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии;

(b) вторая скорость является самой низкой скоростью введения на протяжении часов 2-72 непрерывной внутривенной инфузии; и

(с) третья скорость является промежуточной скоростью между первой скоростью и второй скоростью и используется на протяжении часов 73-144 непрерывной внутривенной инфузии.

44. Способ по п. 43, при котором количество кофермента Q10, вводимого на протяжении часов 1-72 непрерывной внутривенной инфузии, эквивалентно количеству кофермента Q10, вводимого на протяжении часов 73-144 непрерывной внутривенной инфузии.

45. Способ по любому из пп. 41-44, при котором первая скорость выбрана из группы, состоящей из не более 3,1 мг/кг/час, не более 4,2 мг/кг/час, не более 5,5 мг/кг/час, не более 7,4 мг/кг/час, не более 8,3 мг/кг/час, не более 9,2 мг/кг/час, не более 11,0 мг/кг/час, не более 11,2 мг/кг/час, не более 14,0 мг/кг/час, не более 14,5 мг/кг/час, не более 18,0 мг/кг/час, не более 18,4 мг/кг/час, не более 19,6 мг/кг/час, не более 22,9 мг/кг/час, не более 26,0 мг/кг/час, не более 28,7 мг/кг/час и не более 35,8 мг/кг/час.

46. Способ по пп. 41 или 42, при котором кофермент Q10 вводят дозой, выбранной из группы, состоящей из приблизительно 50 мг/кг/48-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 4,2 мг/кг/час, приблизительно 66 мг/кг/48-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 5,5 мг/кг/час, приблизительно 88 мг/кг/48-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 7,4 мг/кг/час, приблизительно 110 мг/кг/48-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 9,2 мг/кг/час, приблизительно 137 мг/кг/48-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 11 мг/кг/час, приблизительно 171 мг/кг/48-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 14 мг/кг/час, приблизительно 215 мг/кг/48-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 18 мг/кг/час, и от приблизительно 40 мг/кг/48-часовая инфузия до приблизительно 250 мг/кг/48-часовая инфузия, и первая скорость составляет от приблизительно 3,4 мг/кг/час до приблизительно 21 мг/кг/час.

47. Способ по пп. 43 или 44, при котором кофермент Q10 вводят дозой, выбранной из группы, состоящей из приблизительно 38 мг/кг/72-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 3,1 мг/кг, приблизительно 50 мг/кг/72-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 4,1 мг/кг/час, приблизительно 66 мг/кг/72-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 5,4 мг/кг/час, приблизительно 88 мг/кг/72-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 7,2 мг/кг/час, приблизительно 110 мг/кг/72-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 9,0 мг/кг/час,

приблизительно 137 мг/кг/72-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 11,2 мг/кг/час, приблизительно 171 мг/кг/72-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 14,0 мг/кг/час, приблизительно 215 мг/кг/72-часовая инфузия, и первая скорость составляет приблизительно 17,6 мг/кг/час, и от приблизительно 38 мг/кг/72-часовая инфузия до приблизительно 250 мг/кг/72-часовая инфузия, и первая скорость составляет от приблизительно 3,1 мг/кг/час до приблизительно 21 мг/кг/час.

48. Способ по пп. 41 или 42, при котором 3-5% всего кофермента Q10, вводимого за 96 часов непрерывной внутривенной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии.

49. Способ по пп. 43 или 44, при котором 3-5% всего кофермента Q10, вводимого за 144 часа непрерывной внутривенной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии.

50. Способ лечения злокачественной опухоли, включающий введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии на протяжении приблизительно 18 дней, при этом композицию вводят последовательно при первой скорости, второй скорости и третьей скорости, при этом:

(a) первая скорость является самой высокой скоростью введения на протяжении часа 1 дня 1 непрерывной инфузии;

(b) вторая скорость является самой низкой скоростью введения на протяжении часов 2-24 дня 1 непрерывной инфузии; и

(c) третья скорость является промежуточной скоростью введения между первой скоростью и второй скоростью, используемой при введении на протяжении дней 2-17 непрерывной инфузии.

51. Способ по п. 50, при котором количество кофермента Q10, вводимого на протяжении каждого 24-часового периода непрерывной внутривенной инфузии, является эквивалентным.

52. Способ по пп. 50 или 51, при котором первая скорость является скоростью, выбранной из группы, состоящей из не более 4,2 мг/кг/час, не более 5,5 мг/кг/час, не более 7,4 мг/кг/час, не более 8,3 мг/кг/час, не более 9,2 мг/кг/час, не более 11,0 мг/кг/час, не более 14,5 мг/кг/час, не более 18,4 мг/кг/час, не более 19,6 мг/кг/час, не более 22,9 мг/кг/час, не более 26,0 мг/кг/час, не более 28,7 мг/кг/час и не более 35,8 мг/кг/час.

53. Способ по пп. 50 или 51, при котором кофермент Q10 вводят дозой, выбранной из группы, состоящей из приблизительно 33 мг/кг/24 часа инфузии, и первая скорость составляет приблизительно 8,3 мг/кг/час, приблизительно 44 мг/кг/24 часа инфузии, и первая скорость составляет приблизительно 11 мг/кг/час, приблизительно 58,7 мг/кг/24 часа инфузии, и первая скорость составляет приблизительно 14,7 мг/кг/час, приблизительно 73,4 мг/кг/24 часа инфузии, и первая скорость составляет приблизительно 18,4 мг/кг/час, приблизительно 91,7 мг/кг/24 часа инфузии, и первая скорость составляет приблизительно 22,9 мг/кг/час, приблизительно 114,6 мг/кг/24 часа инфузии, и первая скорость составляет приблизительно 28,7 мг/кг/час, приблизительно 143,3 мг/кг/24 часа инфузии, и первая скорость составляет приблизительно 35,8 мг/кг/час, и от приблизительно 30 мг/кг/24 часа инфузии до приблизительно 170 мг/кг/24 часа инфузии, и первая скорость составляет от приблизительно 7,5 мг/кг/час до приблизительно 42,5 мг/кг/час.

54. Способ по пп. 50 или 51, при котором 20-30% всего кофермента Q10, вводимого на протяжении часов 1-48 непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной инфузии.

55. Способ по любому из пп. 1-54, при котором кофермент Q10 вводят с дополнительным средством.

56. Способ по п. 55, при котором введение дополнительного средства начинают в тот же день, в который начинают введение кофермента Q10.

57. Способ по п. 55, при котором введение дополнительного средства начинают через одну или несколько недель после начала введения кофермента Q10, две или более недель после начала введения кофермента Q10, три или более недель после начала введения кофермента Q10, четыре или более недель после начала введения кофермента Q10, пять или более недель после начала введения кофермента Q10, шесть или более недель после начала введения кофермента Q10, семь или более недель после начала введения кофермента Q10 или восемь или более недель после начала введения кофермента Q10.

58. Способ по любому из пп. 55-57, дополнительно включающий мониторинг субъекта на предмет миелосупрессии.

59. Способ по п. 55, при котором дополнительным средством является противораковое средство.

60. Способ по п. 55, при котором дополнительным средством является химиотерапевтическое средство.

61. Способ по п. 55, при котором дополнительное средство выбрано из группы, состоящей из гемцитабина, 5-флуороурацила, лейковорина, доцетаксела, флударабина, цитарабина, циклофосфамида, паклитаксела, доцетаксела, бусульфана, метотрексата, даунорубицина, доксорубицина, мелфалана, кладрибина, винкристина, винбластина, хлорамбуцила, тамоксифена, таксола, камптотецина, актиномицина-D, митомицина С, комбретастатина, цисплатина, этопозиды, верапамила, подофиллотоксина и 5-флуороурацила.

62. Способ по п. 55, при котором дополнительным средством является противоангиогенное средство.

63. Способ по любому из пп. 55-62, при котором дополнительное средство вводят при прогрессировании злокачественной опухоли в ходе лечения коферментом Q10.

64. Способ по любому из пп. 55-62, при котором дополнительное средство вводят при отсутствии прогрессирования злокачественной опухоли в ходе лечения коферментом Q10.

65. Способ по любому из пп. 55-64, при котором побочный эффект дополнительного средства ограничивается или снижается у субъектов при введении кофермента Q10 непрерывной инфузией с дополнительным средством по сравнению с субъектами, которым не вводят кофермент Q10 непрерывной инфузией с дополнительным средством.

66. Способ по п. 65, при котором побочным эффектом является миелосупрессия.

67. Способ по п. 65, при котором побочным эффектом является кардиотоксичность.

68. Способ по любому из пп. 1-67, при котором злокачественной опухолью является солидная опухоль.

69. Способ по п. 68, при котором солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из карциномы, меланомы, саркомы и лимфомы.

70. Способ по п. 68, при котором солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из злокачественной опухоли молочной железы, злокачественной опухоли мочевого пузыря, злокачественной опухоли толстой кишки, злокачественной опухоли прямой кишки, злокачественной опухоли эндометрия, (почечноклеточного) злокачественной опухоли почки, злокачественной опухоли легкого, меланомы, злокачественной опухоли поджелудочной железы, злокачественной опухоли предстательной железы, злокачественной опухоли щитовидной железы,

злокачественной опухоли кожи, злокачественной опухоли кости, злокачественной опухоли головного мозга, злокачественной опухоли шейки матки, злокачественной опухоли печени, злокачественной опухоли желудка, злокачественных опухолей рта и ротовой полости, нейробластомы, злокачественной опухоли яичка, злокачественной опухоли матки, злокачественной опухоли щитовидной железы и злокачественной опухоли влагалища.

71. Способ по п. 68, при котором солидная опухоль включает в себя трижды негативную злокачественную опухоль молочной железы.

72. Способ по п. 70, при котором злокачественная опухоль кожи включает в себя меланому, плоскоклеточную карциному и кожную Т-клеточную лимфому (CTCL).

73. Способ по любому из пп. 1-67, при котором злокачественная опухоль включает в себя лейкемию.

74. Способ по п. 73, при котором лейкемия выбрана из группы, состоящей из острой лимфоцитарной лейкемии (ALL), острой миелогенной лейкемии (AML), хронической лимфоцитарной лейкемии (CLL) и хронической миелогенной лейкемии (CML), волосатоклеточной лейкемии (HCL), Т-клеточной пролимфоцитарной лейкемии (Т-PLL), лейкемии больших гранулоцитарных лимфоцитов и Т-клеточной лейкемии взрослых.

75. Способ по п. 73, при котором лейкемией является острая лейкемия.

76. Способ по любому из пп. 1, 2, 18, 19, 21, 22, 23, 25, 30, 41, 43 и 50, при котором кофермент Q10 вводят дозой от приблизительно 10 мг/кг/сутки (24 часа) до приблизительно 150 мг/кг/сутки (24 часа).

77. Способ по любому из пп. 1, 2, 18, 19, 21, 22, 23, 25, 30, 41, 43 и 50, при котором кофермент Q10 вводят дозой, выбранной из группы, состоящей из приблизительно 11,8 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 12,5 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 14,4 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 15,6 мг/кг (24 часа), приблизительно 16,5 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 19 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 20,4 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 22 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 25 мг/кг/ день (24 часа), приблизительно 27,5 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 29,3 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 33 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 34,2 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 36,7 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 41,7 мг/кг/сутки (24 часа), 42,8 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 44 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 45,7 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 51,9 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 53,8 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно

55 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 57 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 58,7 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 64,8 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 66,7 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 68,5 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 71,7 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 73,4 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 81,5 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 85,5 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 91,7 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 107,5 мг/кг/сутки (24 часа), приблизительно 114,6 мг/кг/сутки (24 часа) и приблизительно 143,3 мг/кг/сутки (24 часа).

78. Способ по любому из пп. 1, 2, 18, 19, 21, 22, 23, 25, 30, 41, 43 и 50, при котором кофермент Q10 вводят дозой, выбранной из группы, состоящей из приблизительно 38 мг/кг/неделя, приблизительно 50 мг/кг/неделя, приблизительно 66 мг/кг/неделя, приблизительно 76 мг/кг/неделя, приблизительно 88 мг/кг/неделя, приблизительно 100 мг/кг/неделя, приблизительно 110 мг/кг/неделя, приблизительно 132 мг/кг/неделя, приблизительно 137 мг/кг/неделя, приблизительно 171 мг/кг/неделя, приблизительно 176 мг/кг/неделя, приблизительно 215 мг/кг/неделя, приблизительно 220 мг/кг/неделя, приблизительно 274 мг/кг/неделя, приблизительно 342 мг/кг/неделя и приблизительно 430 мг/кг/неделя.

79. Способ по любому из пп. 1, 2, 18, 19, 21, 22, 23, 25 и 30, при котором непрерывную внутривенную инфузию кофермента Q10 вводят при более высокой скорости на протяжении первого часа инфузии.

80. Способ по любому из пп. 1, 2, 18, 19, 21, 22, 23, 25, 30, 41, 43 и 50, при котором по меньшей мере 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10% общей дозы кофермента Q10, вводимой за первые 48 часов непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии.

81. Способ по любому из пп. 1, 2, 18, 19, 21, 22, 23, 25, 30, 41, 43 и 50, при котором по меньшей мере 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27% или 28% общей дозы кофермента Q10, вводимой за первые 24 часа непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии.

82. Способ по любому из пп. 1, 22, 23, 25 и 30, при котором непрерывную внутривенную инфузию кофермента Q10 осуществляют при постоянной скорости.

83. Способ по любому из пп. 1-82, при этом композиция содержит от 0,1% до 20% вес/объем кофермента Q10.

84. Способ по любому из пп. 1-82, при котором композиция содержит от 1% до 10% вес/объем кофермента Q10.

85. Способ по любому из пп. 1-82, при котором композиция содержит от 1% до 5% вес/объем кофермента Q10.

86. Способ по любому из пп. 1-85, дополнительно включающий отбор субъекта, страдающего злокачественной опухолью, для лечения коферментом Q10, при этом субъект характеризуется адекватной коагуляцией.

87. Способ по п. 86, при котором адекватная коагуляция включает порог тромбоцитов 50000/мкл, протромбиновое время (PT), активированное частичное тромбопластиновое время (PTT) и международное нормализованное отношение (INR) в пределах нормы.

88. Способ по любому из пп. 1-87, дополнительно включающий отбор субъекта, страдающего злокачественной опухолью, для лечения коферментом Q10, при этом субъект характеризуется по меньшей мере одним состоянием или характеристикой, выбранными из группы, состоящей из следующих:

- (a) субъект принимает ингибиторы HMG-CoA-редуктазы;
- (b) субъект принимает дигоксин, дигитоксин, ланатозид С или любой тип дигиталисных алкалоидов;
- (c) субъект имеет неконтролируемые или тяжелые коагулопатии или в анамнезе клинически значимое кровотечение за последние 6 месяцев;
- (d) субъект имеет по меньшей мере одно из гемоптизиса, эпистаксиса, гематохезии, гематурии или желудочно-кишечного кровотечения;
- (e) субъект характеризуется предрасположенностью к кровотечению;
- (f) субъекту вводили антикоагулянт;
- (g) субъект имеет тромбоцитопению ≥ 3 степени с клинически значимым кровотечением;
- (h) субъект имеет гематологическую токсичность ≥ 4 степени;
- (i) субъект имеет повышение INR/PTT 2 степени с клинически значимым кровотечением; и
- (j) субъект имеет патологию INR/PTT 3 степени.

89. Способ по любому из пп. 1-88, включающий повышение терапевтического индекса внутривенно вводимого кофермента Q10 путем увеличения времени инфузии дозы кофермента Q10 от не более 6 часов до непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 часов.

90. Способ повышения терапевтического индекса внутривенно вводимого кофермента Q10 путем увеличения времени инфузии дозы кофермента Q10 от не более

6 часов до непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 часов.

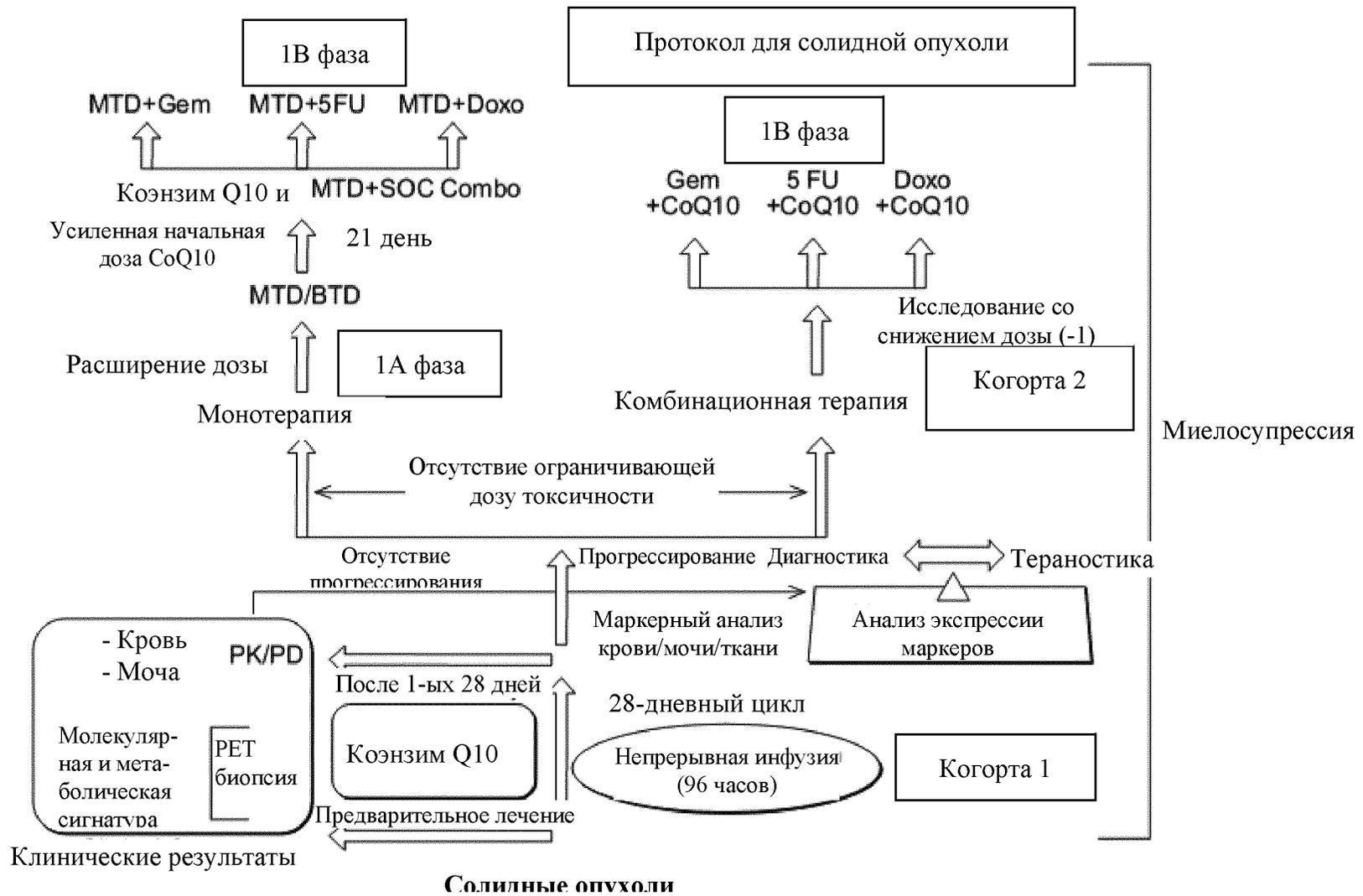
91. Способ по любому из пп. 1-90, при котором кофермент Q10 вводят по меньшей мере на протяжении двух циклов.

92. Внутривенно вводимый кофермент Q10 для применения в способе по любому из предыдущих пунктов.

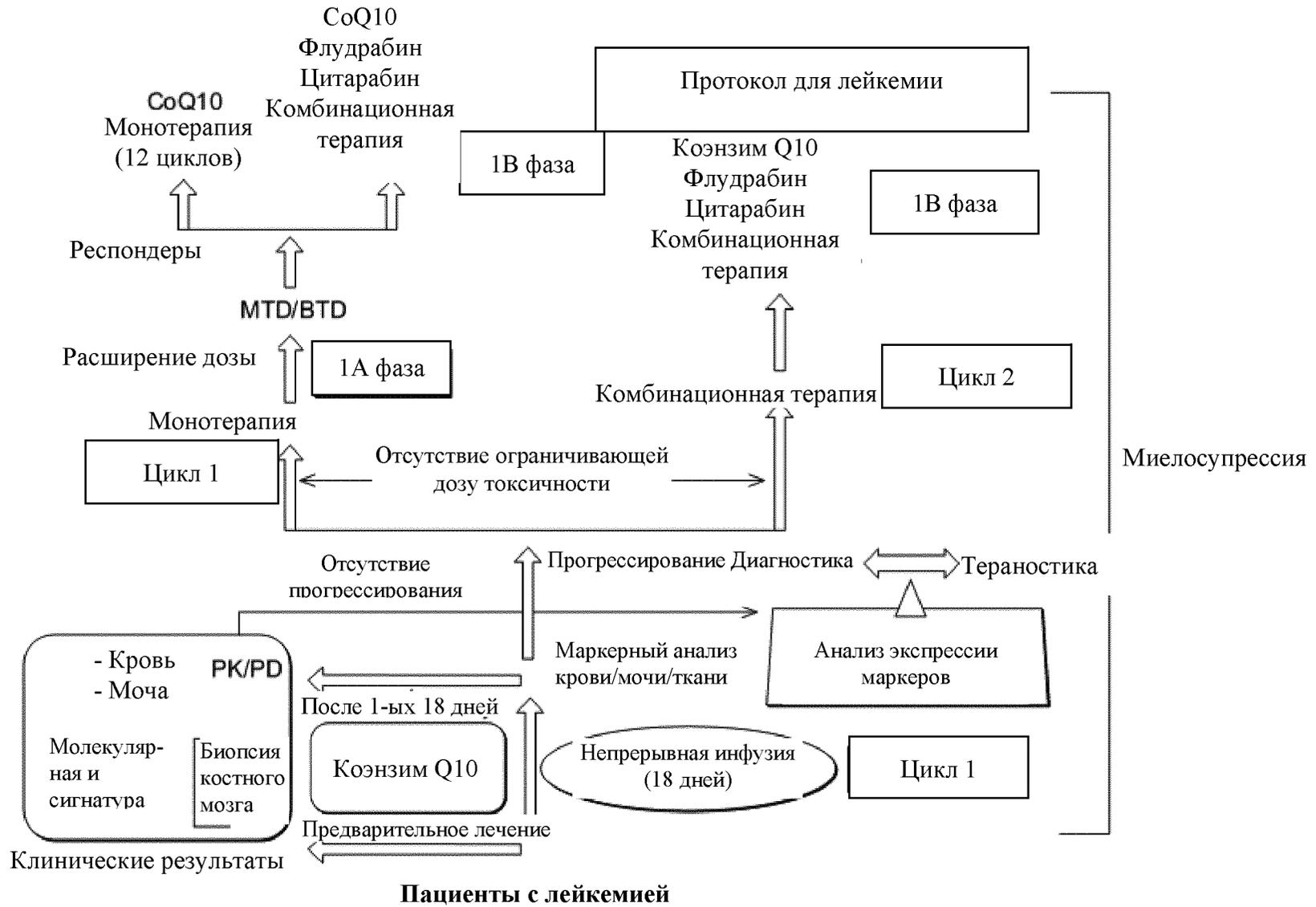
93. Применение внутривенно вводимого кофермента Q10 в любом из способов по любому из предыдущих пунктов.

94. Фармацевтическая композиция, содержащая кофермент Q10, для любого из способов по любому из предыдущих пунктов.

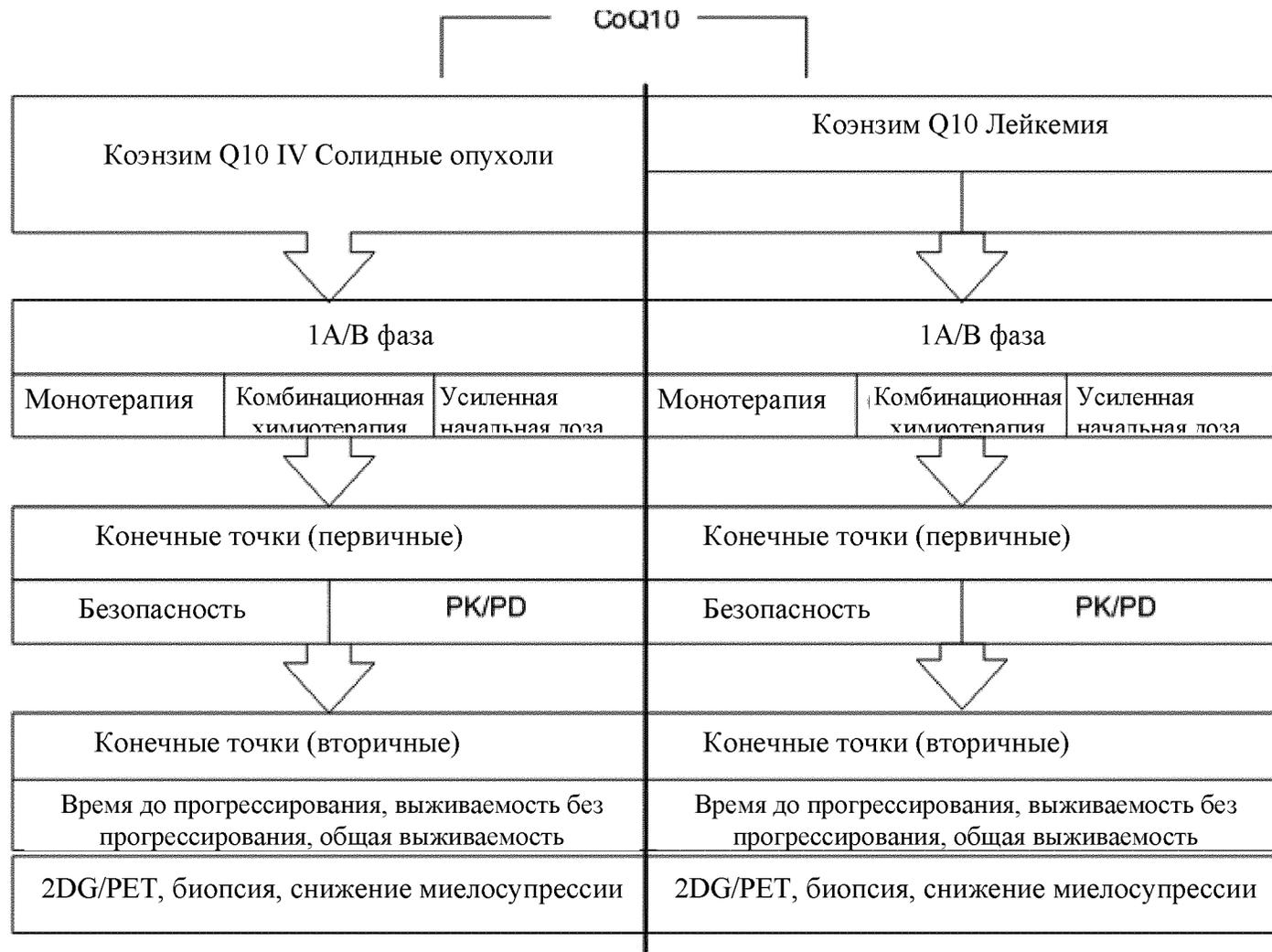
Фиг. 1



Фиг. 2

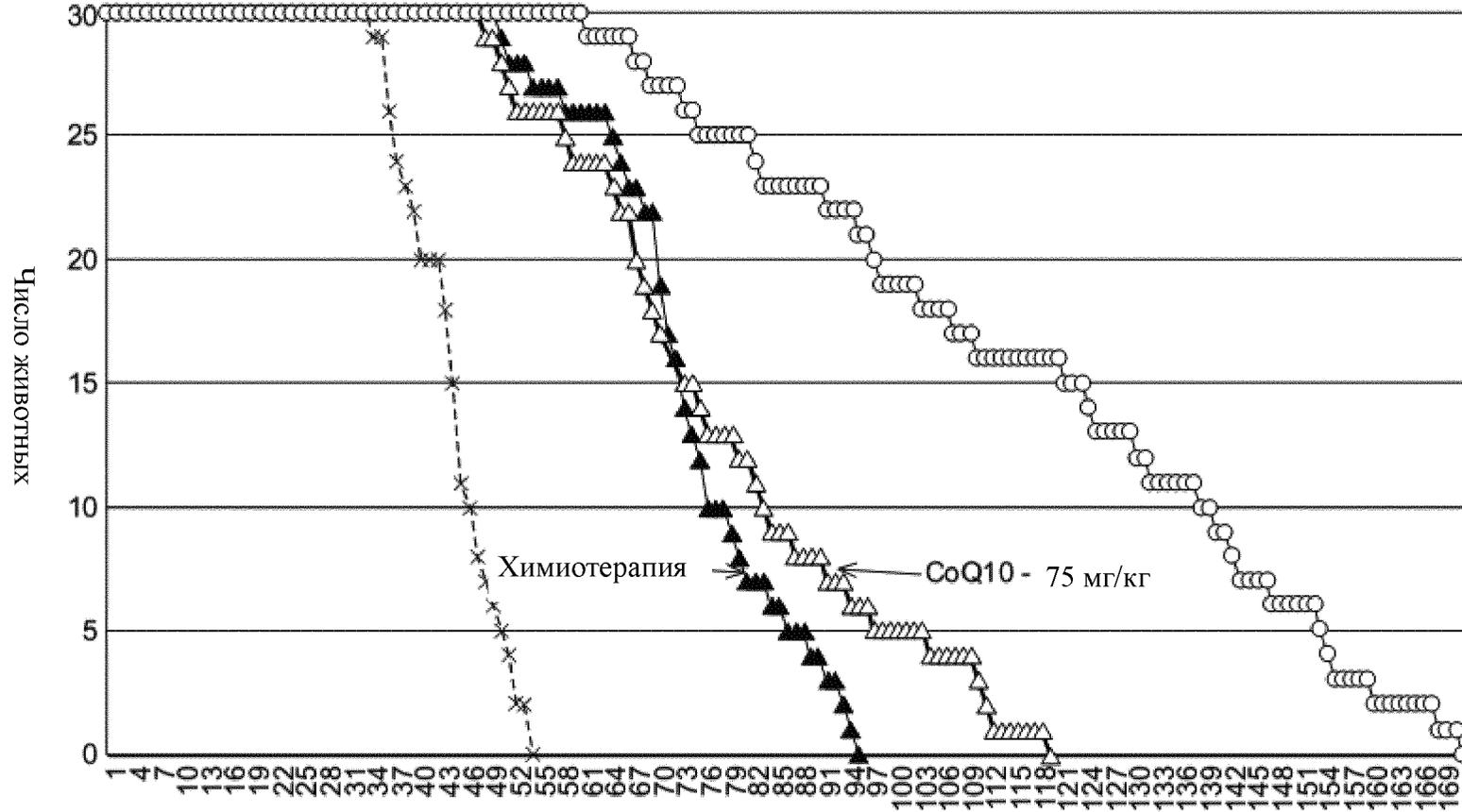


Фиг. 3



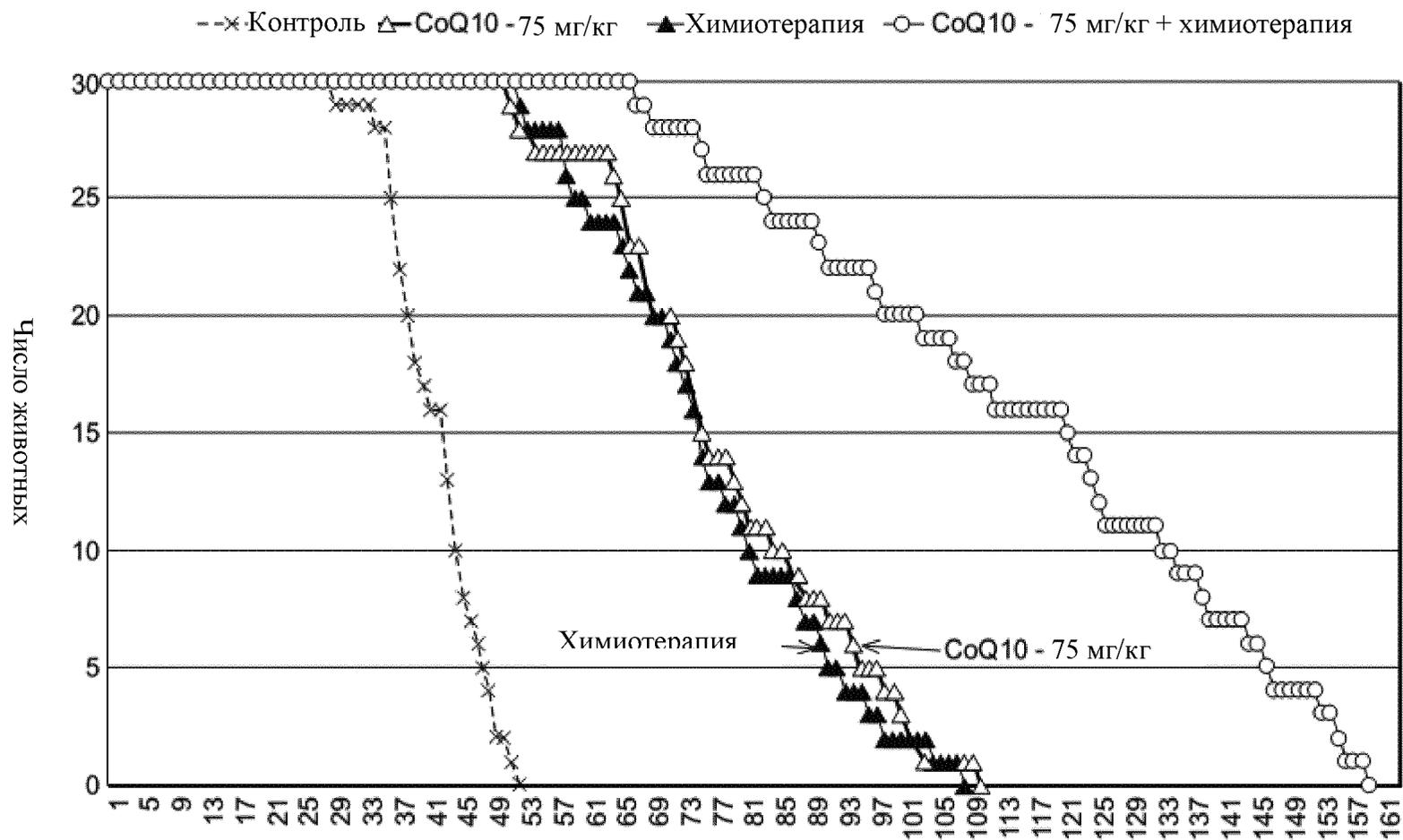
Лечение острой миелоидной лейкемии человека АРІ коэнзимом Q10 и химиотерапией

--*-- Контроль ▴ CoQ10 - 75 мг/кг ▲ Химиотерапия ○ CoQ10 - 75 мг/кг + химиотерапия



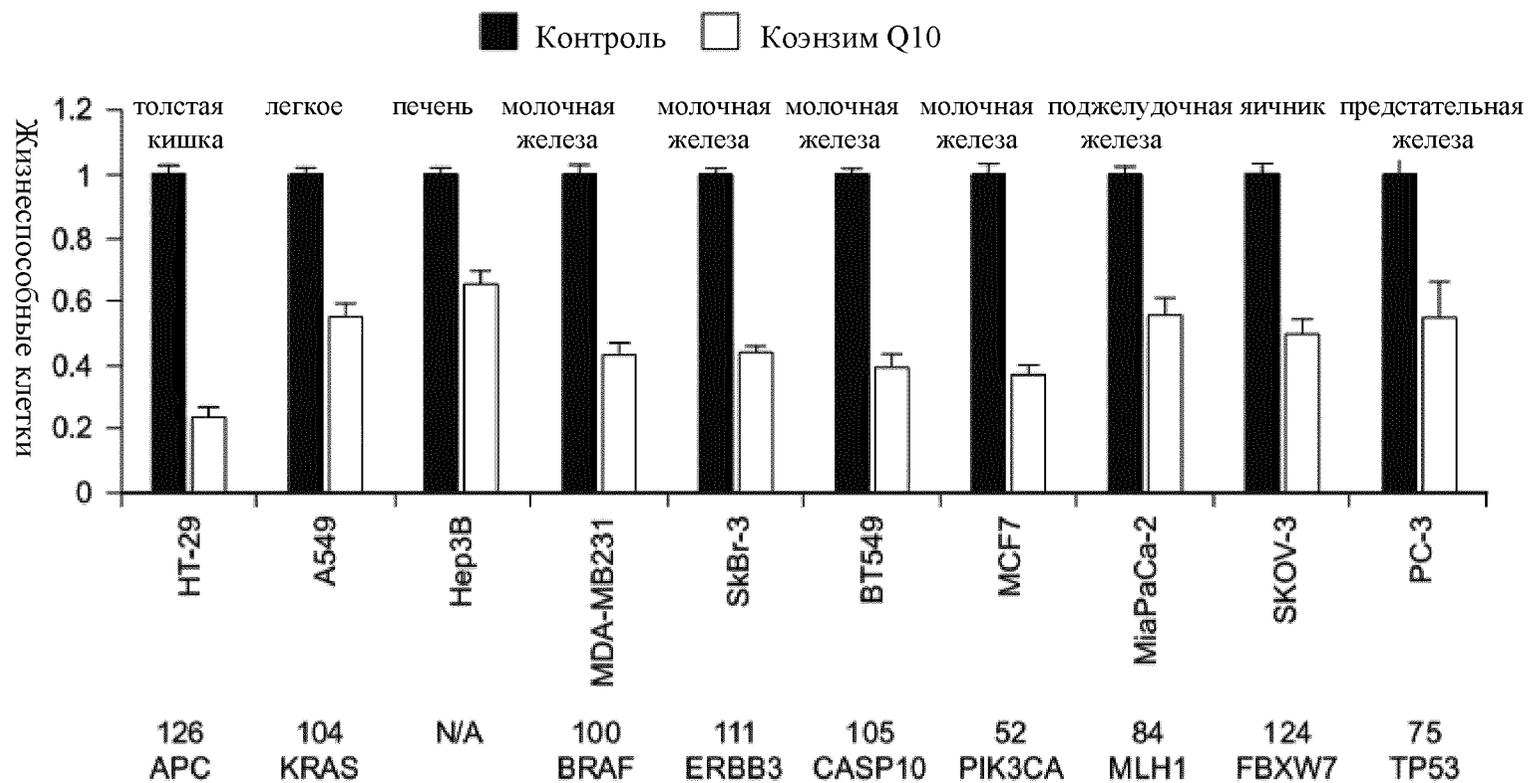
Фиг. 4

Лечение острой эритролейкемии человека API коэнзимом Q10 и химиотерапией

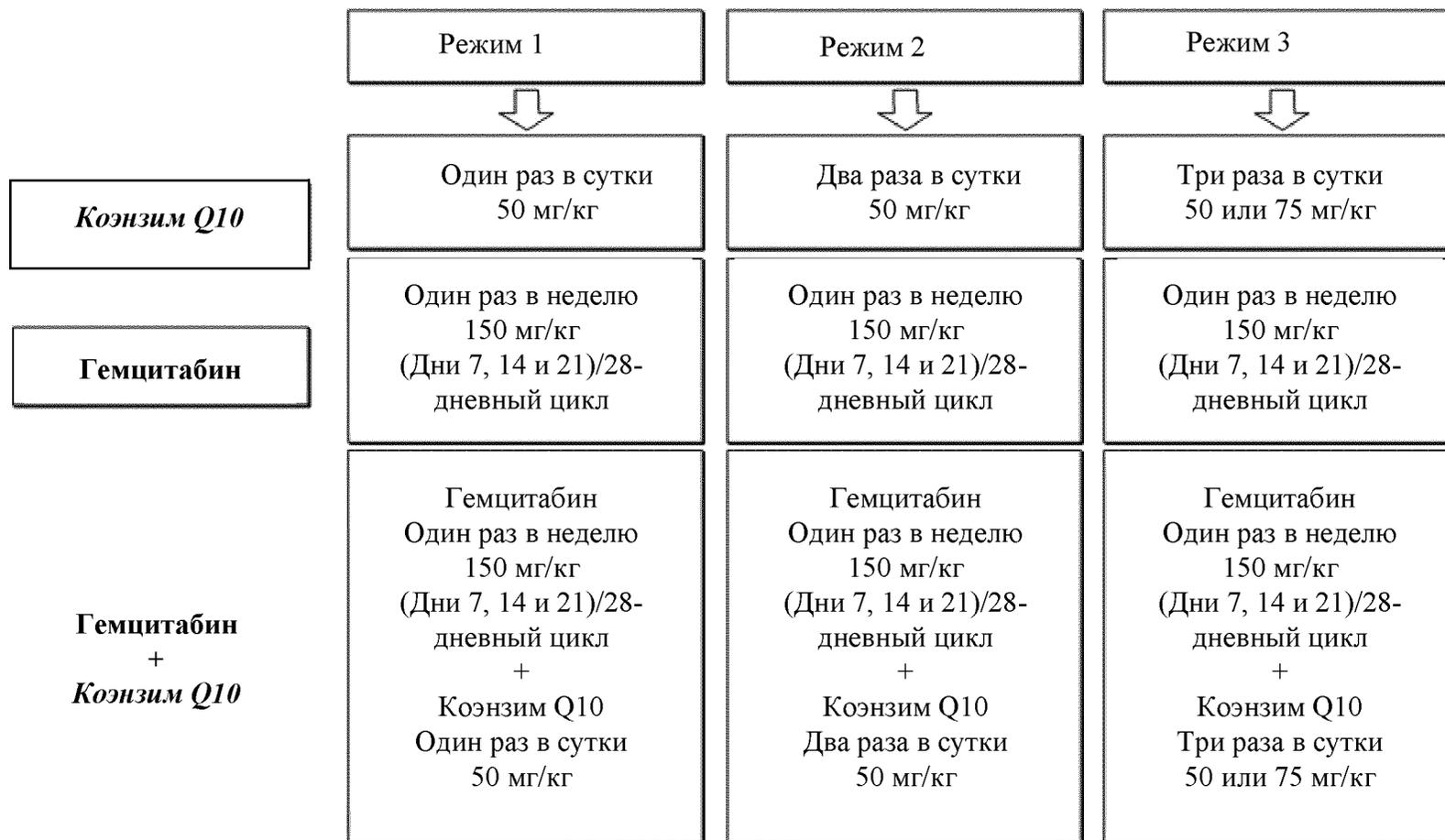


Фиг. 5

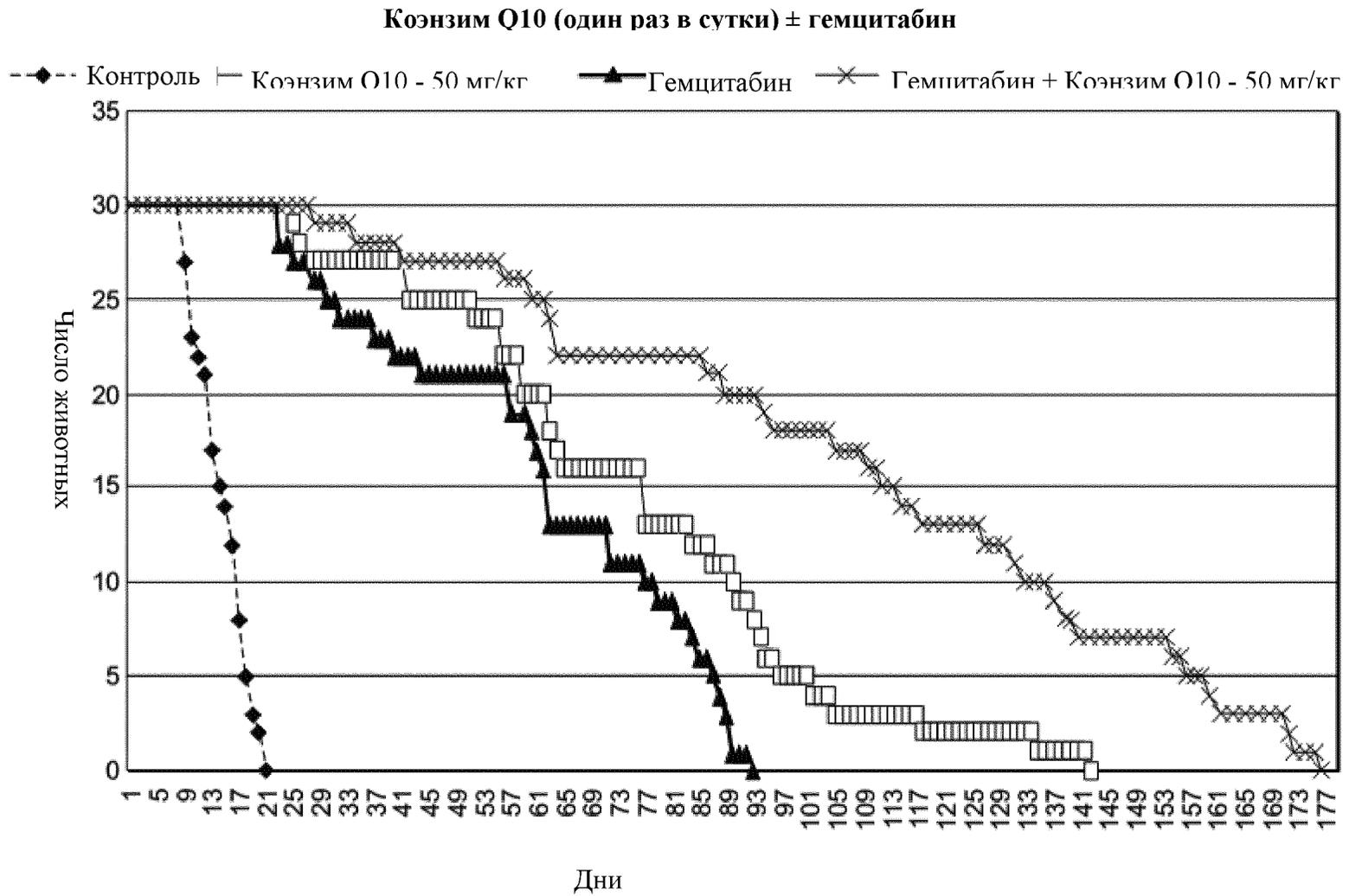
Фиг. 6



Фиг. 7

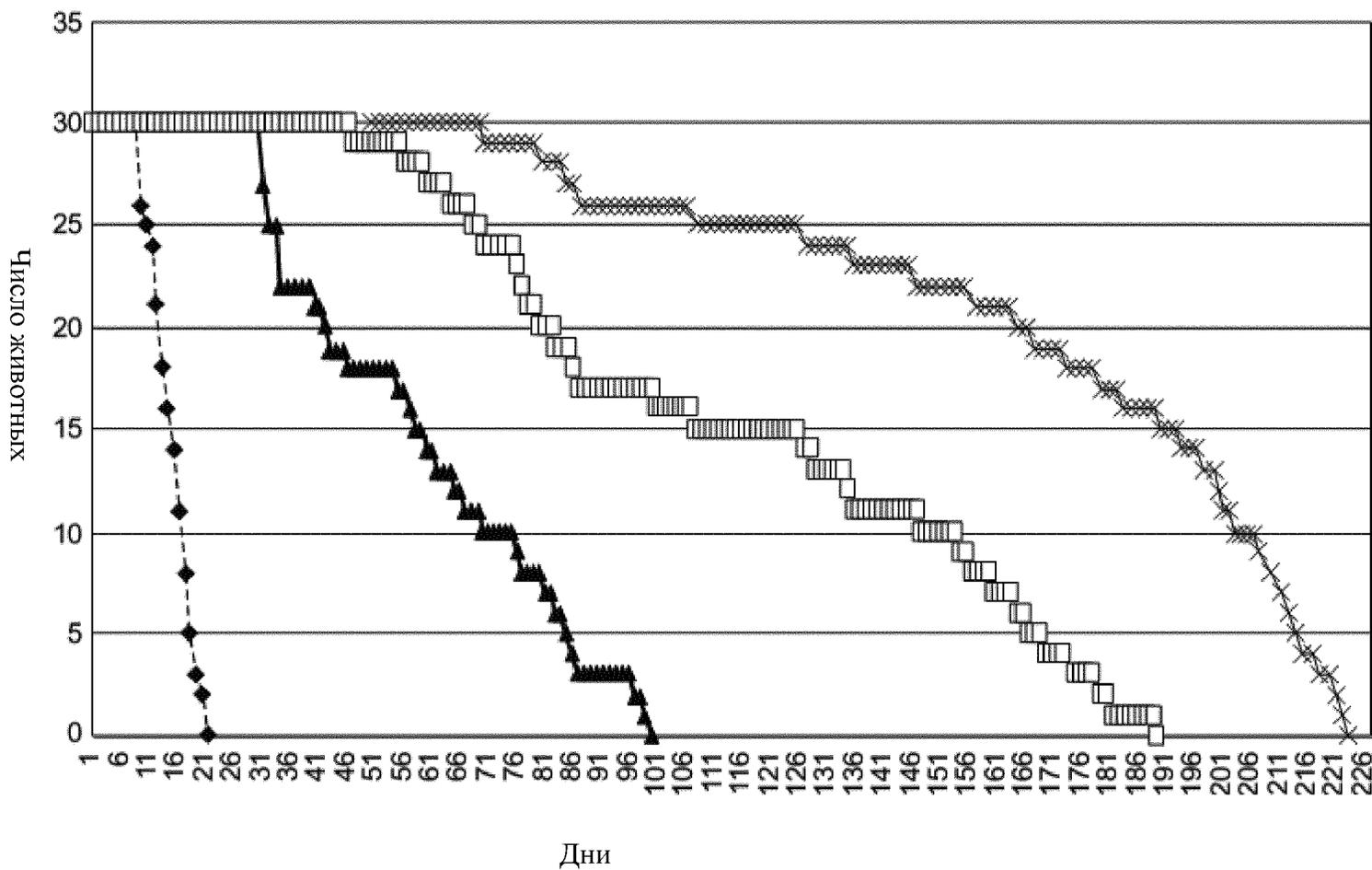


Фиг. 8A



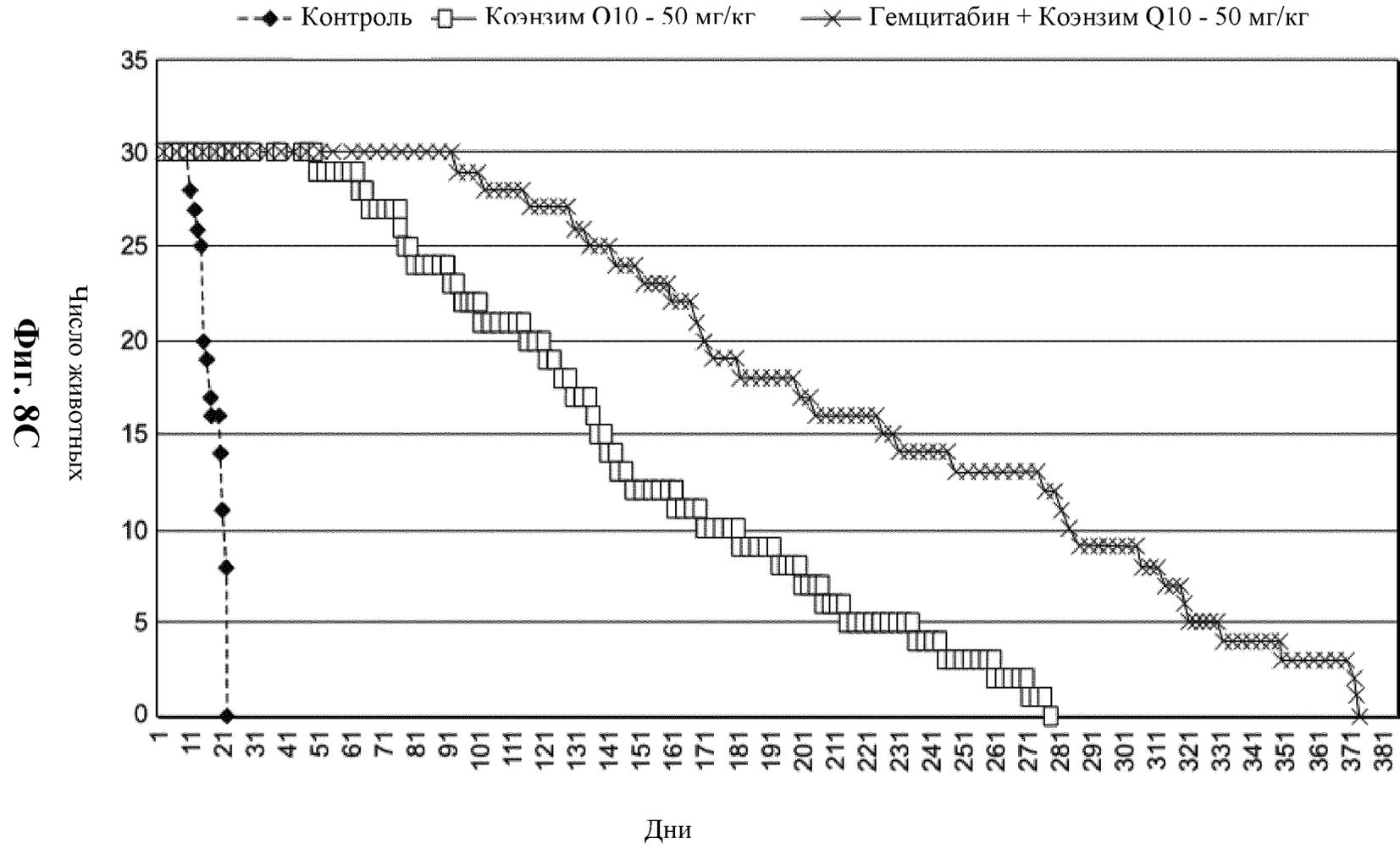
Коэнзим Q10 (два раза в сутки) ± гемцитабин

—◆— Контроль □— Коэнзим Q10 - 50 мг/кг —▲— Гемцитабин —×— Гемцитабин + Коэнзим Q10 - 50 мг/кг

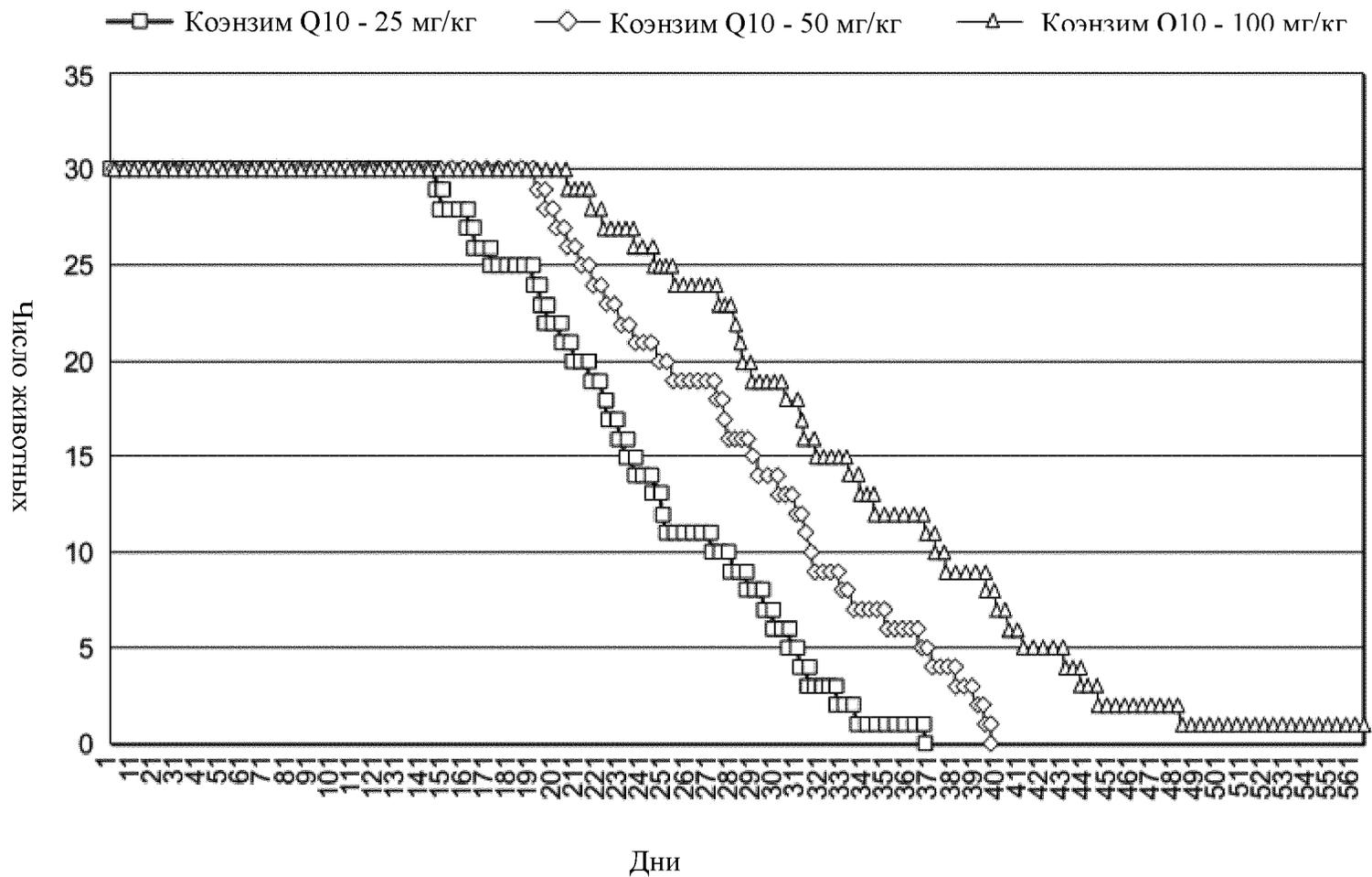


Фиг. 8B

Коэнзим Q10 (три раза в сутки) ± гемцитабин

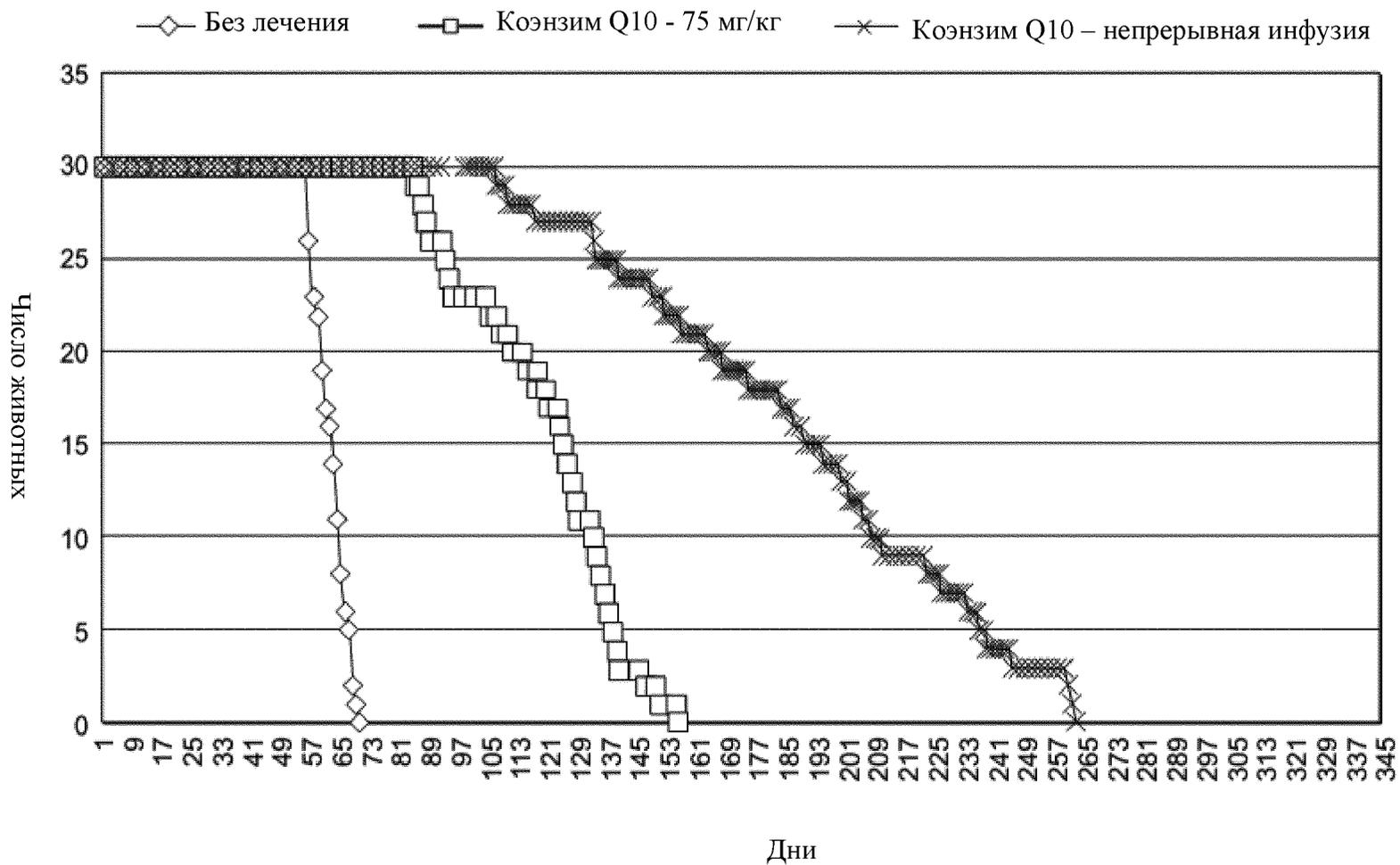


Эффект различных концентраций коэнзима Q10, вводимого непрерывной инфузией (насосом) при карциноме поджелудочной железы



Фиг. 9

**Лечение злокачественной опухоли предстательной железы коэнзимом Q10,
вводимым три раза в сутки или непрерывной инфузией (насосом)**

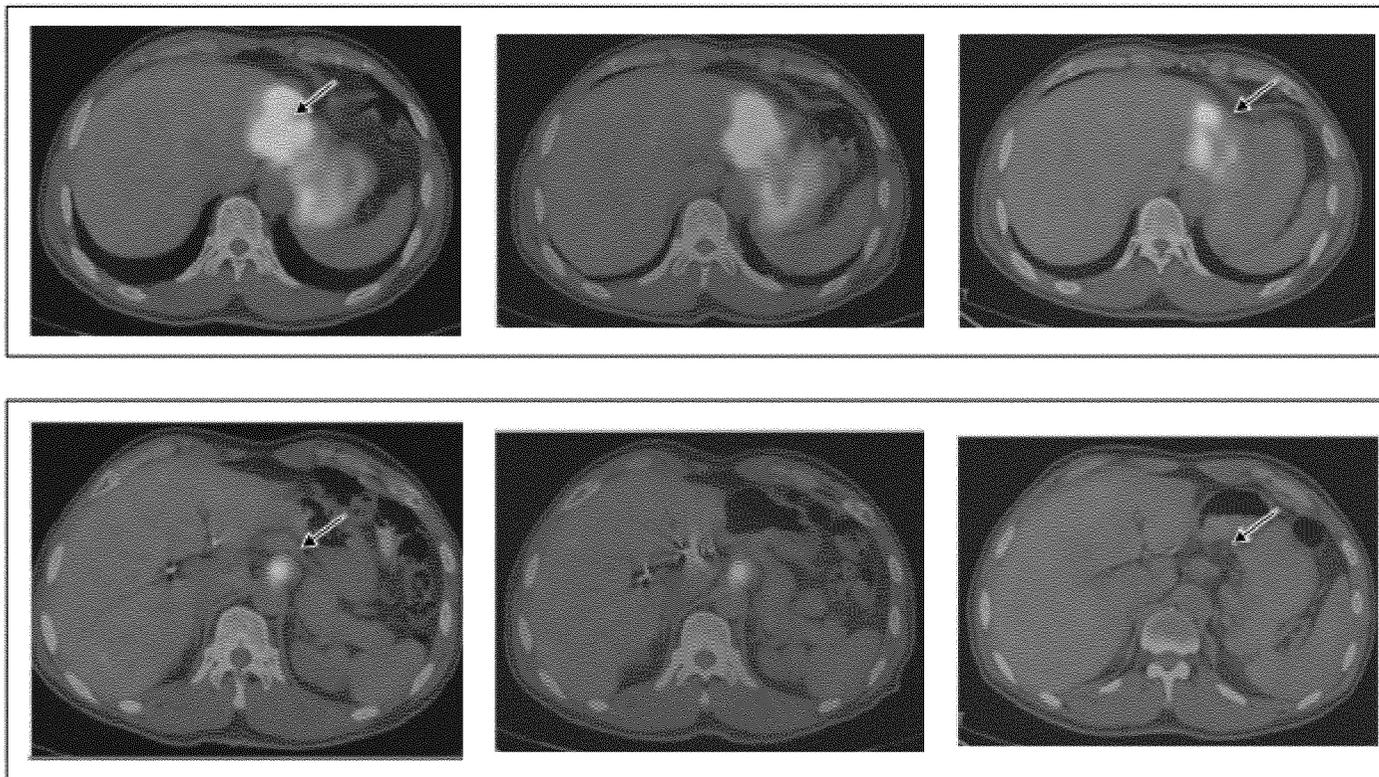


Фиг. 10

До CoQ10

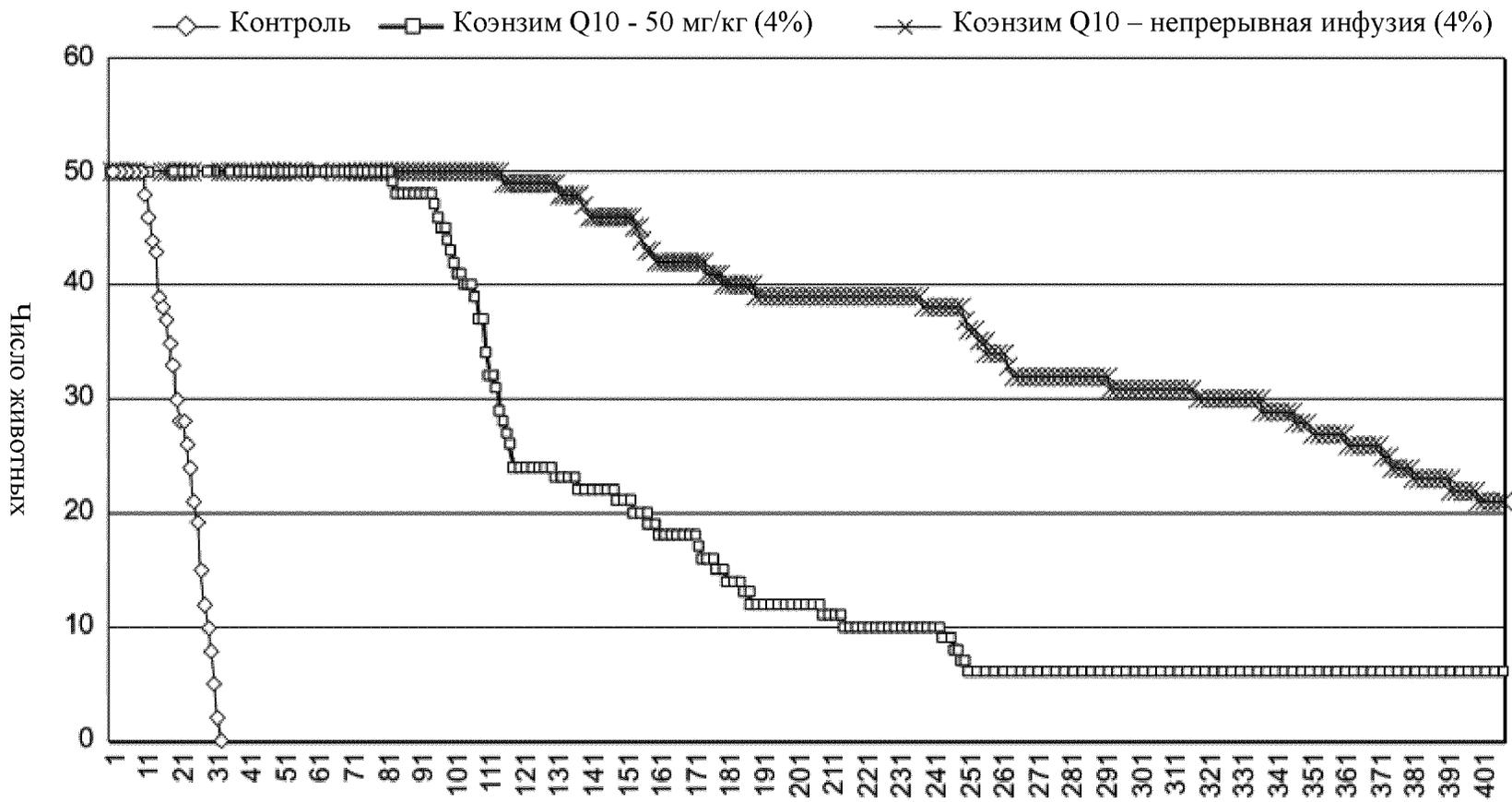
сканирование через 2 недели

сканирование через 6 недель



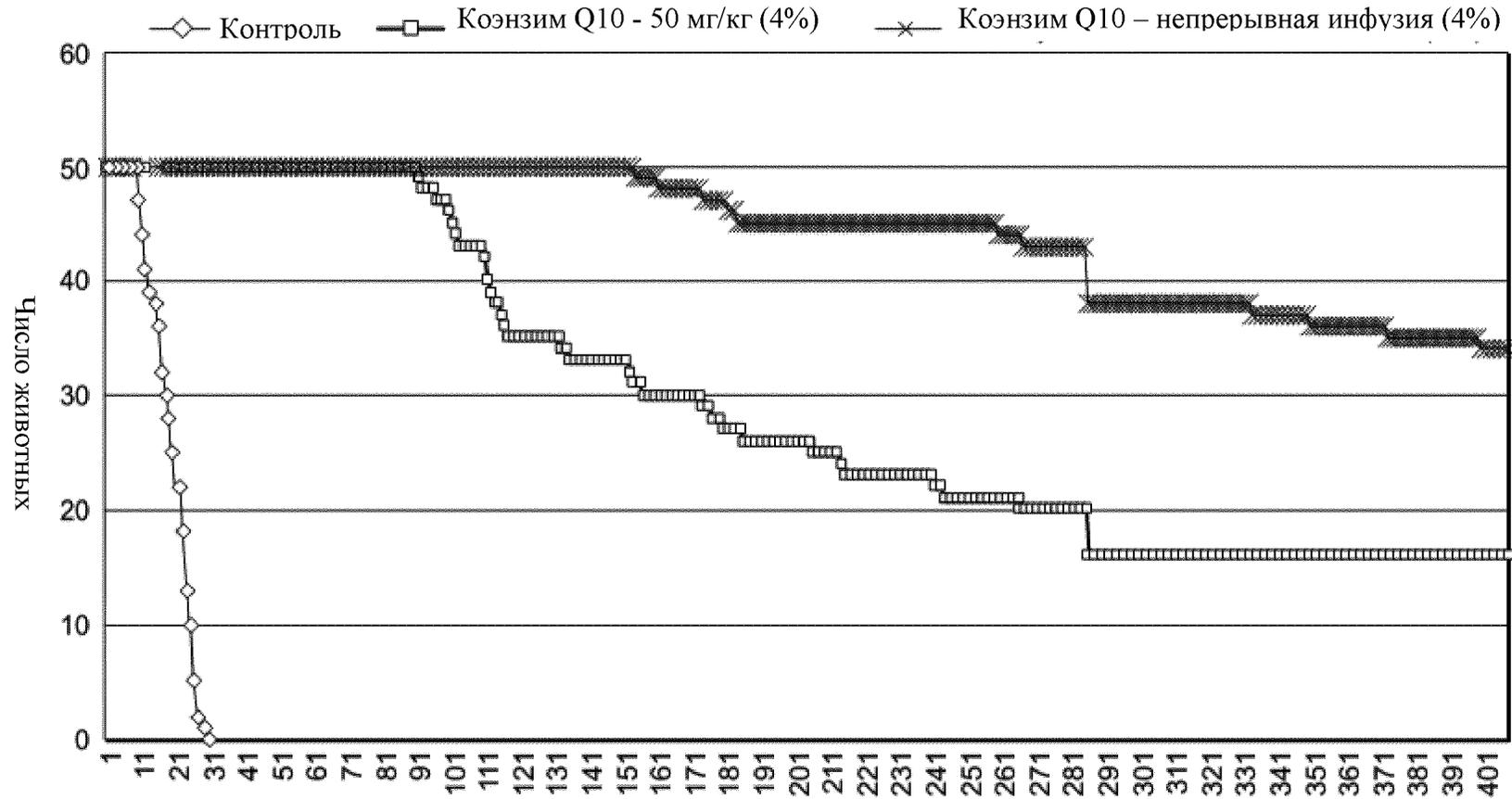
Фиг. 11

Обработка клона клеток злокачественной опухоли легкого коэнзимом Q10, вводимым три раза в сутки или непрерывной инфузией (насосом)



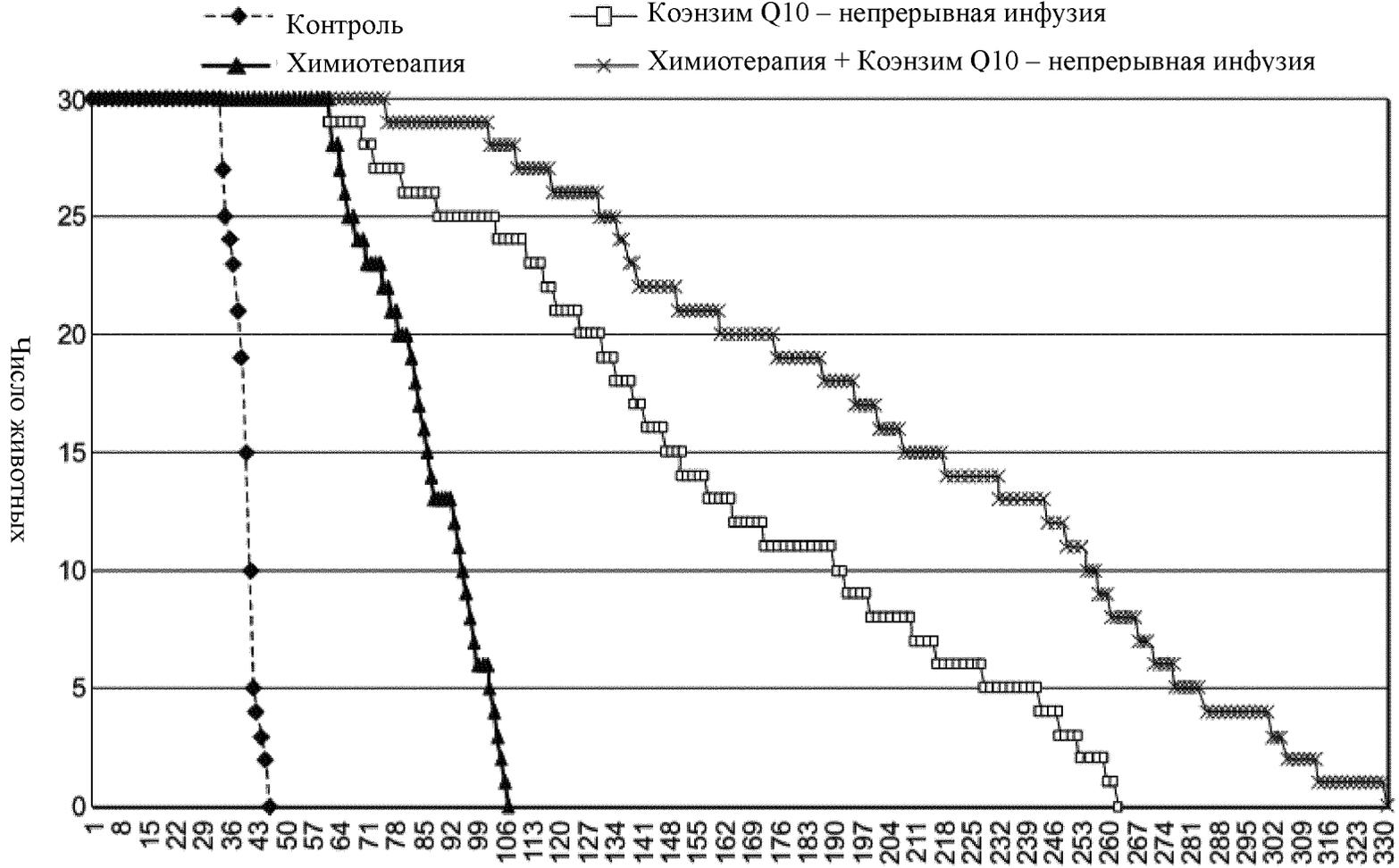
Фиг. 12

Обработка клона клеток злокачественной опухоли печени коэнзимом Q10, вводимым три раза в сутки или непрерывной инфузией (насосом)



Фиг. 13

**Лечение злокачественной опухоли легкого непрерывной инфузией
коэнзима Q10 с химиотерапией и без таковой**



Фиг. 14