

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045103**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.10.30

(51) Int. Cl. *A61K 51/04* (2006.01)

(21) Номер заявки
202290940

(22) Дата подачи заявки
2020.10.09

**(54) ФРАКЦИОНИРОВАННОЕ ДОЗИРОВАНИЕ ЭФИРНОГО АНАЛОГА ФОСФОЛИПИДА
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА**

(31) 62/913,522

(56) US-A1-20070020178
US-A1-20150030538
US-A1-20180015154
US-A1-20100316567
US-A1-20090018357

(32) 2019.10.10

(33) US

(43) 2022.07.22

(86) PCT/US2020/055037

(87) WO 2021/072235 2021.04.15

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**СЕЛЛЕКТАР БАЙОСАЙЕНСИЗ,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
Лонгкор Джеррод (US)

(74) Представитель:
**Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Прищепный С.В.,
Джермакян Р.В., Христофоров А.А.,
Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю.
(RU)**

(57) В изобретении раскрыт режим фракционированного дозирования меченного ¹³¹I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолина для лечения рака. Режим дозирования может включать цикл однократного дозирования или цикл многократного дозирования. Лучевую терапию, как описано в изобретении, можно проводить в соответствии с первым циклом дозирования и вторым циклом дозирования с задержкой между двумя циклами, необходимой по медицинским показаниям субъекта.

B1

045103

045103

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

По этой заявке испрашивается преимущество и приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/913,522, поданной 10 октября 2019 г., содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

Область техники

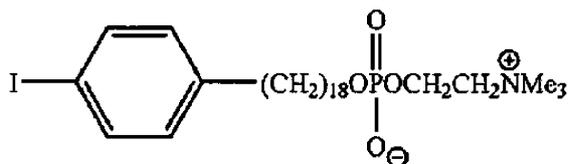
Настоящее изобретение направлено на применение меченных радиоактивным веществом аналогов фосфолипидов в конкретных циклах дозирования для лечения рака.

Уровень техники

Селективное удерживание меченных радиоактивным веществом аналогов простого эфира фосфолипидов в различных модельных системах было ограничено проблемами, связанными с относительно быстрым выведением радиофармацевтического соединения и/или накоплением соединения в тканях, не являющихся мишенями. Поглощение нецелевыми тканями может снизить эффективность радиофармацевтического лечения, например, вызывая чрезмерное воздействие вводимой радиоактивности на радиочувствительные ткани.

В данной области сохраняется значительная потребность в радиофармацевтических препаратах, которые демонстрируют быстрое выведение из тканей, не являющихся мишенями, а также длительный период полураспада в плазме, сохраняя при этом свою специфичность и авидность к опухолевой ткани. Такой агент должен служить носителем для цитотоксического агента для сайт-специфической эрадикации злокачественной опухолевой ткани.

В настоящее время существует несколько химических соединений, которые преимущественно нацеливаются на раковые клетки. Одним из таких соединений является CLR1404. В общем, CLR1404 представляет собой многообещающий новый селективный к опухолям диагностический визуализирующий агент, используемый для мониторинга ответа на лечение нескольких методов терапии опухолей. Радиоодированный CLR1404, аналог простого эфира фосфолипидов ("PLE") второго поколения со следующей структурой



продемонстрировал заметную селективность к опухолям в 55/60 ксенотрансплантате, ортотопическом и трансгенном раке, а также на животных моделях, полученных из раковых стволовых клеток, что делает основную молекулу идеальной платформой для средства доставки противоопухолевого лекарственного средства, см. патент США № 8535641; публикацию заявки на патент США № 2014/0030187 и Weichert, J.P., et al., Alkylphosphocholine analogs for broad-spectrum cancer imaging and therapy, *Sci Transl Med*, 2014, Jun 11, 6(240), 240га75; каждый из которых включен посредством ссылки в настоящий документ в полном объеме.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение направлено на способы лечения рака у субъекта. Способы могут включать введение эффективного количества меченного ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолина или его соли, при этом меченный ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолин или его соли можно вводить в виде фракционированной дозы. Меченный ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолин или его соль можно вводить в соответствии с одним циклом дозирования или несколькими циклами дозирования. В некоторых вариантах выполнения изобретения меченный ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолин или его соль можно вводить в соответствии с циклом однократного дозирования, при этом цикл однократного дозирования может включать или состоять из первой однократной дозы, вводимой в день 1; второй однократной дозы, вводимой в день 13, день 14, день 15, день 16, день 17 или день 18; третьей однократной дозы, вводимой в день 55, день 56, день 57, день 58, день 59, день 60, день 61, день 62, день 63, день 64 или день 65; и необязательной четвертой однократной дозы, вводимой после третьей однократной дозы. В некоторых вариантах выполнения изобретения цикл однократного дозирования может включать введение первой однократной дозы один раз в день 1 и введение второй однократной дозы один раз в день 15 (через 14 дней после дня 1) и введение третьей однократной дозы один раз в день 60 (через 59 дней после дня 1) и необязательно введение четвертой однократной дозы один раз в день 75 (через 74 дня после дня 1). В некоторых вариантах выполнения изобретения меченный ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолин или его соль можно вводить в соответствии с первым циклом дозирования, который включает или состоит из первой однократной дозы, вводимой в день 1, и второй однократной дозы, вводимой в день 13, день 14, день 15, день 16, день 17 или день 18; и вторым циклом дозирования, который включает или состоит из третьей однократной дозы, вводимой в любой из дней 55-190, и необязательной четвертой однократной дозы, вводимой после третьей однократной дозы. В некоторых вариантах выполнения изобретения вторую однократную дозу можно вводить в день 15 (через 14 дней после дня 1), третью однократную дозу вводить в любой из дней 57-180 (через 56-179 дней после дня 1). В некоторых вариантах выполнения

изобретения третью однократную дозу можно вводить в любой из дней 70-180. В некоторых вариантах выполнения изобретения четвертую однократную дозу вводят через 7-14 дней после третьей однократной дозы. В некоторых вариантах выполнения изобретения субъектом может быть человек. В некоторых вариантах выполнения изобретения меченный ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолин или его соль могут быть селективными в отношении раковых клеток у субъекта. В некоторых вариантах выполнения изобретения меченный ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолин или его соль можно вводить в диапазоне доз от 1 мКи до 100 мКи на метр² (м²). В некоторых вариантах выполнения изобретения доза может составлять от 1 мКи до 100 мКи на 1 кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах выполнения изобретения рак может быть множественной миеломой, лимфомой, нейробластомой, саркомой, лейкемией, метастатической опухолью, раком печени, раком легкого, раком головного мозга, раком поджелудочной железы, меланомой, аденокарциномой, DIPG, детской лимфомой или раком молочной железы. В некоторых вариантах выполнения изобретения рак может поддаваться фракционированной дозе облучения. В некоторых вариантах выполнения изобретения способ может дополнительно включать другую терапию рака, выбранную из группы, состоящей из химиотерапии, иммунотерапии, клеточной терапии, радиосенсибилизирующей терапии, радиозащитной терапии, внешнего лучевого облучения, резекции опухоли, абляционной терапии и локального физического лечения на основе холода (крио), тепла (термо), радиочастот и микроволн. В некоторых вариантах выполнения изобретения меченный ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолин или его соль можно вводить в диапазоне доз от 1 мКи до 100 мКи на метр² (м²) в день 1 в качестве первой однократной дозы и в день 15 в качестве второй однократной дозы (через 14 дней после дня 1) и в день 60 в качестве третьей однократной дозы (через 59 дней после дня 1) и необязательно в день 75 в качестве четвертой однократной дозы (через 74 дня после дня 1). В некоторых вариантах выполнения изобретения меченный ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолин или его соль можно вводить в диапазоне доз от 1 мКи до 100 мКи на метр² (м²) в день 1 в качестве первой однократной дозы и в день 15 в качестве второй однократной дозы (через 14 дней после дня 1) и любой из дней 57-180 в качестве третьей однократной дозы (через 56-179 дней после дня 1) и необязательно в качестве четвертой однократной дозы после третьей однократной дозы. В некоторых вариантах выполнения изобретения третья однократная доза может быть введена в любой из дней 70-180. В некоторых вариантах выполнения изобретения доза может составлять от 1 мКи до 100 мКи на 1 кг массы тела субъекта и вводиться в день 1 в качестве первой однократной дозы и в день 15 в качестве второй однократной дозы (через 14 дней после дня 1) и в день 60 в качестве третьей однократной дозы (через 59 дней после дня 1) и необязательно в день 75 в качестве четвертой однократной дозы (через 74 дня после дня 1). В некоторых вариантах выполнения изобретения доза может составлять от 1 мКи до 100 мКи на 1 кг массы тела субъекта и вводиться в день 1 в качестве первой однократной дозы и в день 15 в качестве второй однократной дозы (через 14 дней после дня 1) и в любой из дней 57-180 в качестве третьей однократной дозы (через 56-179 дней после дня 1) и необязательно в качестве четвертой однократной дозы после третьей однократной дозы. В некоторых вариантах выполнения изобретения третью однократную дозу можно вводить в любой из дней 70-180.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показан индивидуальный объем опухоли по группам по дозам. На фиг. 1А показан объем опухоли с течением времени после лечения только носителем (физиологическим раствором). На фиг. 1В показан объем опухоли с течением времени после лечения однократной дозой 50 мКи меченного ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолина. На фиг. 1С показан объем опухоли с течением времени после лечения многократной дозой (дни 1 и 8) 50 мКи меченного ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолина. На фиг. 1D показан объем опухоли с течением времени после лечения однократной дозой 100 мКи меченного ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолина. На фиг. 1Е показан объем опухоли с течением времени после лечения многократной дозой Бортезомиба (дни 1, 4, 8 и 11).

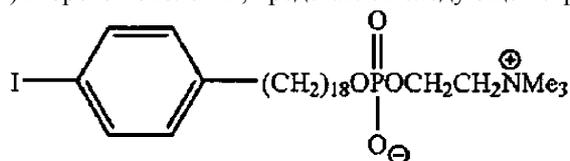
На фиг. 2 показан средний объем опухоли с течением времени после лечения только носителем, однократной дозой 50 мКи меченного ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолина, многократной дозой (дни 1 и 8) 50 мКи меченного ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолина, однократной дозой 100 мКи меченного ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолина и многократной дозой Бортезомиба (дни 1, 4, 8 и 11). На фиг. 3 показана выживаемость в мышинных моделях ОРМ-2 после лечения только носителем, однократной дозой 50 мКи меченного ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолина, многократной дозой (дни 1 и 8) 50 мКи меченого ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолина, однократной дозой 100 мКи меченного ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолина и многократной дозой Бортезомиба (дни 1, 4, 8 и 11). На фиг. 4 показано среднее изменение массы тела в мышинных моделях ОРМ-2 с фиг. 3 после лечения только носителем, однократной дозой 50 мКи меченного ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолина, многократной дозой (дни 1 и 8) 50 мКи меченого ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолина, однократной дозой 100 мКи меченого ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолина и многократной дозой Бортезомиба (дни 1, 4, 8 и 11). На фиг. 5 показано время удвоения опухоли после лечения только носителем, однократной дозой 50 мКи меченного ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолина, многократной дозой (дни 1 и 8) 50 мКи меченного ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолина, однократной ой 100 мКи меченного ^{131}I 18-(п-

йодфенил)октадецилфосфохолина и многократной дозой Бортезомиба (дни 1, 4, 8 и 11). На фиг. 6 показано фракционированное дозирование CLR 131 (меченного ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолина) в модельной системе ОРМ-2.

На фиг. 7 показан график фракционированного дозирования, в котором имеется два цикла дозирования. Доза 1 вводится в день 1, доза 2 вводится в день 15 (через 14 дней после дня 1), доза 3 (как начало второго цикла) может начинаться в любой день днем 57 и днем 180 (через 56 дней и 179 дней после дня 1, соответственно) и доза 4 является необязательной и может начинаться в любой день между днем 71 и днем 194 (через 70 дней и 193 дня после дня 1, соответственно), то есть через 14 дней после введения дозы 3.

Подробное описание

Настоящее изобретение относится к режиму дозирования для введения CLR1404 для лечения рака. Как описано в настоящем документе, фракционированная доза CLR1404 хорошо переносится и переносится лучше, чем однократная равная доза CLR1404. Радиойодированный CLR1404, аналог простого эфира фосфолипида ("PLE") второго поколения, представлен следующей структурой:



где I представляет собой радиоактивно меченую форму йода (напр., ^{122}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I и т.д.). Настоящее изобретение также относится к способам лечения рака с помощью режима фракционированного дозирования CLR1404. Как описано в настоящем документе, CLR1404 может являться CLR131, который представляет собой меченный ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолин.

1. Определения.

Термины "содержать(ит)", "включать(ет)", "имеющий", "имеет", "может", "содержать(ит)" и их варианты, используемые в настоящем документе, предназначены для использования в качестве открытых переходных фраз, терминов или слов, которые не исключают возможность дополнительных действий или структур. Формы единственного числа "a", "and" и "the" включают ссылки на множественное число, если контекст явно не диктует иное. В настоящем изобретении также предполагаются другие варианты выполнения, "включающие", "состоящие из" и "состоящие по существу из" представленных в настоящем документе вариантов выполнения изобретения или элементов, независимо от того, указаны они явным образом или нет.

Для приведения в настоящем документе числовых диапазонов явным образом включается каждое промежуточное число между ними с одинаковой степенью точности. Например, для диапазона 6-9 числа 7 и 8 предполагаются в дополнение к 6 и 9, а для диапазона 6,0-7,0 явным образом предполагается число 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9 и 7,0.

Используемый в настоящем документе термин "около" или "приблизительно" означает в пределах допустимого диапазона ошибок для конкретного значения, определенного обычным специалистом в данной области техники, который будет частично зависеть от того, как измеряется или определяется значение, т.е. от ограничений измерительной системы. Например, "около" может означать в пределах 3 или более 3 стандартных отклонений, в соответствии с практикой в данной области. Альтернативно, "около" может означать диапазон вплоть до 20%, предпочтительно вплоть до 10%, более предпочтительно вплоть до 5% и еще более предпочтительно вплоть до 1% от заданного значения. Альтернативно, особенно в отношении биологических систем или процессов, термин может означать в пределах порядка величины, предпочтительно в пределах 5-кратного и более предпочтительно в пределах 2-кратного значения.

Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, что и обычно понимаемое средним специалистом в данной области техники. В случае конфликта настоящий документ, включая определения, будет определяющим. Предпочтительные способы и материалы описаны ниже, хотя на практике или при тестировании настоящего раскрытия могут быть использованы способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, упомянутые в настоящем документе, включены посредством ссылки в полном объеме. Материалы, способы и примеры, описанные в настоящем документе, являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения.

Используемый в настоящем документе термин "лечение" включает превентивное, а также лечение, направленное на устранение расстройств, включая уменьшение, подавление и ингибирование прогрессирования или рецидива рака. Используемые в настоящем документе термины "уменьшение", "подавление" и "ингибирование" имеют их общепринятое значение ослабления или снижения. Используемый в настоящем документе термин "прогрессирование" означает увеличение объема или тяжести, прогрессирование, усиление или ухудшение. Используемые в настоящем документе термины "рецидив" и "рецидивирующий" относятся к возвращению заболевания после ремиссии. Используемый в настоящем доку-

менте термин "введение" относится к приведению пациента, ткани, органа или клеток в контакт с противораковым соединением по настоящему изобретению. Как используется в настоящем документе, введение может быть осуществлено *in vitro* (т.е. в пробирке) или *in vivo* (т.е. в клетках или тканях живых организмов, например, людей). В определенных вариантах выполнения настоящее изобретение охватывает введение соединений и/или композиций, описанных в настоящем документе, пациенту или субъекту. "Пациент" или "субъект", используемые в настоящем документе эквивалентно, относятся к млекопитающему, предпочтительно человеку, которое либо: (1) имеет расстройство, поддающееся лечению или лечению путем введения CLR1404 (напр., CLR131 (меченного ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолина (CLR131) или его соли)), или (2) подвержен расстройству, которое можно предотвратить путем введения CLR1404 (напр., CLR131 (меченного ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолина (CLR131) или его соли)).

Используемый в настоящем документе термин "эффективное количество" относится к количеству, достаточному для воздействия на желаемый биологический эффект, такой как положительный результат, включая, без ограничения, предотвращение, уменьшение, улучшение или устранение признаков или симптомов заболевания или расстройства. Таким образом, общее количество каждого активного компонента фармацевтической композиции или способа является достаточным, чтобы продемонстрировать значимую пользу субъекта. Таким образом, "эффективное количество" будет зависеть от контекста, при котором оно вводится. Эффективное количество может быть введено в одном или более профилактических или терапевтических введениях.

Используемый в настоящем документе термин "рак" относится к любому заболеванию, которое возникает в результате неконтролируемого деления клеток, способных к метастазированию.

Термины "злокачественная опухолевая клетка" и "раковая клетка" используются взаимозаменяемо во всем описании. Термины "стволовая клетка злокачественной опухоли" и "раковая стволовая клетка" используются взаимозаменяемо во всем описании. "Субъект" и "пациент", используемые в настоящем документе взаимозаменяемо, относятся к любому позвоночному, включая, но не ограничиваясь ими, млекопитающее (напр., корову, свинью, верблюда, ламу, лошадь, козу, кролика, овцу, хомяков, морскую свинку, кошку, собаку, крысу и мышь, не-человекообразного примата (например, обезьяну, такую как яванский макак или макак-резус, шимпанзе и т.д.) и человека). В некоторых вариантах выполнения изобретения субъект может быть человеком или не быть человеком. Субъект или пациент могут проходить другие формы лечения.

"Лечить", "излечивание" или "лечение" используются в настоящем документе взаимозаменяемо для описания устранения, облегчения или торможения прогрессирования заболевания или одного или более симптомов такого заболевания, к которым применяется такой термин. В зависимости от состояния субъекта, термин также относится к предотвращению заболевания и включает предотвращение начала заболевания или предотвращение симптомов, связанных с заболеванием. Лечение можно проводить как в остром, так и в хроническом пути. Термин также относится к уменьшению тяжести заболевания или симптомов, связанных с таким заболеванием, до возникновения заболевания. Такое предотвращение или уменьшение тяжести заболевания до возникновения заболевания относится к введению антитела или фармацевтической композиции по настоящему изобретению субъекту, который на момент введения не страдает заболеванием. "Предотвращение" также относится к предотвращению рецидива заболевания или одного или более симптомов, связанных с таким заболеванием. "Лечение" и "терапевтически" относятся к действию лечения, где "лечение" определено выше. Фраза "терапевтически эффективное количество" соединения по изобретению означает достаточное количество соединения для лечения расстройств при разумном соотношении польза/риск, применимо к любому медицинскому лечению. Следует понимать, однако, что общее ежедневное использование соединений и композиций по настоящему изобретению будет определяться лечащим врачом в рамках здравого медицинского суждения. Конкретный терапевтически эффективный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая расстройство, которое лечат, и тяжесть расстройства; активность конкретного используемого соединения; конкретную используемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету пациента; время лечения, путь введения, способ введения и скорость выведения конкретного используемого соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства, используемые в комбинации или совмещаемые с конкретным используемым соединением, например.

Изобретение включает использование фармацевтически приемлемых солей аминокислотных соединений с органическими и неорганическими кислотами, например, лимонной кислотой и соляной кислотой. Подходящие фармацевтически приемлемые соли включают, без ограничения, соли присоединения кислоты, которые могут, например, быть получены путем смешивания раствора аналога алкилфосфохолина с раствором фармацевтически приемлемой кислоты, такой как соляная кислота, серная кислота, метансульфоновая кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, уксусная кислота, бензойная кислота, щавелевая кислота, лимонная кислота, винная кислота, углекислота или фосфорная кислота. Изобретение также включает N-оксиды аминокислотных соединений, описанных в настоящем документе. Фармацевтически приемлемые соли также могут быть получены из фенольных соединений путем обработки неорганическими основаниями, например, гидроксидом натрия. Также

сложные эфиры фенольных соединений могут быть получены с алифатическими и ароматическими карбоновыми кислотами, например, сложные эфиры уксусной кислоты и бензойной кислоты. Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соединению, полученному из основного соединения, которое обеспечивает по существу тот же фармацевтический эффект, что и основное соединение. Это изобретение дополнительно включает производные противораковых соединений. Термин "производные" включает, но не ограничивается ими, простоэфирные производные, кислотные производные, амидные производные, сложноэфирные производные и тому подобное. Кроме того, это изобретение дополнительно включает способы, в которых используются гидраты противоопухолевых соединений. Термин "гидрат" включает, но не ограничивается ими, полугидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат и тому подобное.

Это изобретение дополнительно включает метаболиты противораковых соединений. Термин "метаболит" означает любое вещество, полученное из другого вещества путем метаболизма или метаболического процесса.

2. Соединения по изобретению.

Примером соединения по изобретению является CLR1404, который представляет собой аналог радиойодированного простого эфира фосфолипида. Аналогом радиойодированного эфира фосфолипида может быть меченный ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолин (CLR131) или его соль. Основой селективного нацеливания соединений по настоящему изобретению на опухоль являются различия между плазматическими мембранами раковых клеток по сравнению с мембранами большинства нормальных клеток. В частности, мембраны раковых клеток сильно обогащены "липидными рафтами". Раковые клетки имеют в пять-десять раз больше липидных рафтов, чем здоровые клетки. Липидные рафты представляют собой специализированные участки мембранного фосфолипидного бислоя, которые содержат высокие концентрации холестерина и сфинголипидов и служат для организации поверхностных и внутриклеточных сигнальных молекул (напр., рецепторов фактора роста и цитокина, пути выживания фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)/Akt). Данные свидетельствуют о том, что липидные рафты служат порталами входа для PLE. Заметная селективность этих соединений в отношении раковых клеток по сравнению с нераковыми клетками объясняется высоким сродством PLE к холестерину и обилием богатых холестерином липидных рафтов в раковых клетках. Ключевая роль, которую играют липидные рафты, подчеркивается тем фактом, что нарушение архитектуры липидных рафтов подавляет поглощение PLE раковыми клетками. Было показано, что поглощение PLE снижается на 60%, когда блокируется образование липидных рафтов. Результаты, полученные на более чем 55 моделях ксенотрансплантата и спонтанной опухоли, единообразно показали, что описанные в настоящем документе соединения подвергаются избирательному поглощению и длительному удержанию в опухолях. Поскольку соединение в некоторой степени метаболизируется в печени, авторы изобретения избежали более ранней оценки соединения на моделях опухолей печени из-за высоких уровней фоновой радиоактивности печени.

Результаты, полученные на различных моделях опухолей, указывают на то, что CLR1404, например, меченный ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолин, изолируется и избирательно удерживается раковыми клетками и раковыми стволовыми клетками. Было показано, что описанные в настоящем документе соединения остаются в раковых клетках до 20 дней. Соединения локализуются как в первичных, так и в метастатических поражениях, независимо от анатомического расположения, включая те, которые обнаруживаются в лимфатических узлах.

3. Композиции по изобретению.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению (напр., меченный ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолин) в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. В предпочтительном аспекте фармацевтическая композиция не содержит Kolliphor® EL (Kolliphor является зарегистрированным товарным знаком BASF SE). Kolliphor® EL ранее был известен как Cremophor® EL (Cremophor является зарегистрированным товарным знаком BASF SE).

Фактические уровни доз активных ингредиентов в терапевтических композициях по настоящему изобретению могут варьироваться таким образом, чтобы получить количество активного соединения(ий), которое является эффективным для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения. Выбранный уровень дозировки будет зависеть от активности конкретного соединения, пути введения, тяжести состояния, подлежащего лечению, а также состояния и предшествующей истории болезни пациента, которого лечат.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые включают соединения по настоящему изобретению, составленные вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. Фармацевтические композиции могут быть специально разработаны для перорального введения в твердой или жидкой форме, для парентерального введения или для ректального введения.

Любой способ введения может быть пригоден для введения субъекту описанных в настоящем документе композиций и соединений. Соединения и композиции могут вводиться субъекту посредством

внутривенной инъекции. Раскрытые соединения и композиции могут вводиться субъекту посредством любых других подходящих системных доставок, таких как пероральная, парентеральная, интраназальная, подъязычная, ректальная или трансдермальная. Соединения и композиции по настоящему изобретению могут вводиться субъектам, таким как люди и другие млекопитающие, перорально, ректально, парентерально, интрацестерально, интравагинально, трансдермально (напр., с использованием пластыря), трансмукозально, сублингвально, в легкие, внутрибрюшинно, местно (в виде порошков, мазей или капель), буккально или в виде перорального или назального спрея. Термины "парентеральный" или "парентерально", используемые в настоящем документе, относятся к способам введения, которые включают внутривенную, внутримышечную, внутрибрюшинную, внутригрудинную, подкожную и внутрисуставную инъекцию и инфузию.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей компонент по настоящему изобретению и физиологически переносимый разбавитель. Настоящее изобретение включает одно или более соединений, как описано выше, составленных в композиции вместе с одним или более физиологически переносимыми или приемлемыми разбавителями, носителями, адьювантами или транспортными средствами, которые в совокупности называются в настоящем документе разбавителями, для парентеральной инъекции, для интраназальной доставки, для перорального введения в твердой или жидкой форме, для ректального или местного введения среди прочего.

Композиции, подходящие для парентерального введения, могут включать физиологически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии и стерильные порошки для восстановления в стерильные растворы или дисперсии для инъекций. Примеры подходящих водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или носителей включают воду, этанол, полиолы (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин и тому подобное), растительные масла (такие как оливковое масло), инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат, и их подходящие смеси.

Эти композиции могут также содержать адьюванты, такие как консервирующие, увлажняющие, эмульгирующие и дозирующие агенты. Предотвращение воздействия микроорганизмов может быть обеспечено различными антибактериальными и противогрибковыми агентами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой и тому подобным. Также может быть желательно включать изотонические агенты, например, сахара, хлорид натрия и тому подобное. Пролонгированное всасывание инъекционной фармацевтической формы может быть обеспечено использованием агентов, замедляющих всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

Суспензии в дополнение к активным соединениям могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант или смеси этих веществ и тому подобное.

Инъекционные депо-формы изготавливаются путем формирования матриц микрокапсул соединения или композиции в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства и полимера и природы конкретного используемого полимера можно регулировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Депо-инъекционные препараты также получают путем захвата лекарственного средства в липосомах или микроэмульсиях, которые совместимы с тканями организма.

Инъекционные составы могут быть стерилизованы, например, путем фильтрации через фильтр, удерживающий бактерии, или путем введения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед использованием.

Твердые лекарственные формы для перорального применения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано с по меньшей мере одним инертным, фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или а) наполнителями или заполнителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота; б) связующими, такими как карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и камедь; в) увлажнителями, такими как глицерин; г) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, определенные силикаты и карбонат натрия; д) замедляющими растворение агентами, такими как парафин; е) ускорителями абсорбции, такими как соединения четвертичного аммония; ж) смачивающими агентами, такими как цетиловый спирт и моностеарат глицерина; з) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и и) лубрикантами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма может также содержать буферные агенты.

Твердые композиции подобного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с наполнением с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное.

Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтического производства. Они могут необязательно содержать затемняющие агенты и могут также иметь композицию, обеспечивающую высвобождение активного ингредиента(ов) только или предпочтительно в определенной части кишечного тракта необязательно замедленным образом. Примеры встраиваемых композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски.

Активные соединения также могут быть в микрокапсулированной форме, если это уместно, с одним или более из вышеупомянутых вспомогательных веществ. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот сорбитана и их смеси.

Помимо инертных разбавителей любые композиции для перорального применения могут также включать вспомогательные вещества, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки. Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые могут быть приготовлены путем смешивания соединений по этому изобретению с подходящими не раздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиторий, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и, следовательно, плавятся в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активное соединение.

Соединения по настоящему раскрытию также могут вводиться в форме липосом. Как известно в данной области техники, липосомы обычно получают из фосфолипидов или других липидных веществ. Липосомы образованы моно- или многослойными гидратированными жидкими кристаллами, которые диспергированы в водной среде. Может быть использован любой физиологически приемлемый и метаболизируемый липид, способный образовывать липосомы. Настоящие композиции в форме липосом могут содержать в дополнение к соединению по настоящему изобретению стабилизаторы, консерванты, вспомогательные вещества и тому подобное. Предпочтительными липидами являются природные и синтетические фосфолипиды и фосфатидилхолины (лецитины), используемые отдельно или вместе. Способы формирования липосом известны в данной области техники, см., например, Prescott, Ed.; *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 и след. Такие композиции будут влиять на физическое состояние, растворимость, стабильность, скорость высвобождения *in vivo* и скорость клиренса *in vivo*.

В одном способе по настоящему изобретению фармацевтическая композиция может быть доставлена в системе контролируемого высвобождения. Например, соединение или композицию можно вводить с использованием внутривенной инфузии, имплантируемого осмотического насоса, трансдермального пластыря, липосом или других способов введения. В одном варианте выполнения изобретения может использоваться насос (см. Langer, выше; Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald et al., *Surgery* 88:507 (1980); Saudek et al., *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989)). В другом варианте выполнения изобретения могут использоваться полимерные материалы. В еще одном варианте выполнения изобретения система контролируемого высвобождения может быть размещена вблизи терапевтической мишени, например, печени, таким образом, требуя лишь части системной дозы (см., Goodson, in *Medical Applications of Controlled Release*, supra, vol. 2, pp. 115-P8 (1984)). Другие системы контролируемого высвобождения обсуждаются в обзоре Langer (*Science* 249:1527-1533 (1990)).

В другом аспекте изобретение направлено на способ лечения заболевания или состояния у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

В целом, изобретение не ограничивается лечением какого-либо конкретного заболевания или состояния, но охватывает лечение любого заболевания или состояния, на механизм которого могут влиять соединения по настоящему изобретению.

4. Фракционированное дозирование.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к режиму дробного дозирования для применения CLR1404 в лечении рака. CLR1404 может быть меченым ¹³¹I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолином (CLR131). Используемый в настоящем документе термин "фракция" или "фракционирование" лучевой терапии представляет собой разделение общей дозы лучевой терапии на несколько меньших доз, вводимых в течение определенного периода времени. Общая доза может быть разделена, например, чтобы дать нормальным клеткам время для восстановления, чтобы позволить опухолевым клеткам, которые находились в относительно радиорезистентной фазе клеточного цикла во время одной обработки, перейти в чувствительную фазу цикла перед введением следующей фракции,

или чтобы позволить гипоксическим опухолевым клеткам реоксигенировать между фракциями, улучшая уничтожение опухолевых клеток. Суммарная величина индивидуальной фракционированной дозы может составлять вплоть до около общей дозы назначенной лучевой терапии.

Доза может вводиться из расчета на метр² (м²) или на вес (напр., кг). Меченный ¹³¹I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолин или его соль можно вводить в диапазоне доз, например, от 1 мКи до 100 мКи на метр² (м²); от 5 мКи до 90 мКи на метр² (м²); от 10 мКи до 80 мКи на метр² (м²); от 20 мКи до 70 мКи на метр² (м²); от 30 мКи до 60 мКи на метр² (м²); или от 40 мКи до 50 мКи на метр² (м²). Доза может составлять, например, 10 мКи на метр² (м²), 20 мКи на метр² (м²), 30 мКи на метр² (м²), 40 мКи на метр² (м²), 50 мКи на метр² (м²), 60 мКи на метр² (м²), 70 мКи на метр² (м²), 80 мКи на метр² (м²), 90 мКи на метр² (м²) или 100 мКи на метр² (м²).

Меченный ¹³¹I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолин или его соль можно вводить в диапазоне доз, например, от 1 мКи до 100 мКи на кг; от 5 мКи до 90 мКи на кг; от 10 мКи до 80 мКи на кг; от 20 мКи до 70 мКи на кг; от 30 мКи до 60 мКи на кг; или, например, от 40 мКи до 50 мКи на кг. Доза может составлять, например, 10 мКи на кг, 20 мКи на кг, 30 мКи на кг, 40 мКи на кг, 50 мКи на кг, 60 мКи на кг, 70 мКи на кг, 80 мКи на кг, 90 мКи на 1 кг или 100 мКи на 1 кг.

В одном аспекте соединения или композиции вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в виде фракционированных доз в двух или более частях. В другом варианте выполнения изобретения соединения или композиции вводят в виде фракционированных доз при гиперфракционирующей терапии. В другом аспекте соединения или композиции вводят в виде фракционированных доз в ускоренной фракционированной терапии. В определенных вариантах выполнения изобретения способы и композиции по настоящему изобретению полезны для лечения рака. Способ/режим доставки может включать, например, традиционную фракционирующую терапию, гиперфракционирование, гипофракционирование и ускоренное фракционирование. В одном варианте выполнения изобретения терапевтический режим представляет собой гиперфракционированную терапию. При гиперфракционировании вводятся более высокие дозы для опухоли при сохранении уровня долгосрочного повреждения тканей, который является клинически приемлемым. Суточная доза остается неизменной или слегка увеличивается, в то время как доза на фракцию уменьшается, а общее время лечения остается постоянным.

В одном варианте выполнения изобретения терапевтический режим представляет собой ускоренную фракционированную терапию. При ускоренной фракционированной терапии доза на фракцию остается неизменной, в то время как суточная доза увеличивается, а общее время лечения сокращается.

В одном варианте выполнения изобретения терапевтический режим представляет собой непрерывную гиперфракционированную ускоренную лучевую терапию (CHART). В терапии (CHART) интенсивный график лечения - при котором в течение сокращенного периода вводится несколько ежедневных фракций.

Фракционированные дозы лучевой терапии могут вводиться с интервалами. В некоторых вариантах выполнения изобретения фракционированные дозы лучевой терапии могут вводиться с интервалами в течение одного цикла. В определенных вариантах выполнения изобретения фракционированные дозы вводят в течение периода минут, часов или недель, такого как, от 1 до 26 недель, такого как от около 1 до 15 недель, такого как от 2 до 12 недель. В определенных вариантах выполнения изобретения фракционированные дозы вводят в течение периода менее чем около 15 недель, такого как менее чем около 14 недель, такого как менее чем около 13 недель, такого как менее чем около 12 недель, такого как менее чем около 11 недель, такого как менее чем около 10 недель, такого как менее чем около 9 недель, такого как менее чем около 8 недель, такого как менее чем около 7 недель, такого как менее чем около 6 недель, такого как менее чем около 5 недель, такого как менее чем около 4 недель. В определенных вариантах выполнения изобретения кумулятивное внешнее облучение представляет собой терапевтически эффективное количество излучения для уничтожения клеток.

Фракционированную дозу для CLR1404 (напр., CLR131, меченного ¹³¹I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолина) можно вводить в виде однократной дозы один раз в день 1, и снова в виде однократной дозы в день 15 (через 14 дней после дня 1), и снова в виде однократной дозы в день 60 (через 59 дней после дня 1), и необязательно снова в виде однократной дозы в день 75 (через 74 дня после дня 1). Фракционированная доза для CLR1404 (напр., CLR131, меченного ¹³¹I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолина), которую вводят в виде однократной дозы один раз в день 1, и снова в виде однократной дозы через 14 дней, и снова в виде однократной дозы через 59 дней после дня 1, и необязательно снова в виде однократной дозы через 74 дня после дня 1, может представлять собой один цикл дозирования. Цикл однократного дозирования может включать или состоять из первой однократной дозы, вводимой в день 1; второй однократной дозы, вводимой в день 13, день 14, день 15, день 16, день 17 или день 18; и третьей однократной дозы, вводимой в день 55, день 56, день 57, день 58, день 59, день 60, день 61, день 62, день 63, день 64 или день 65. Интервал после дня 1, в который может быть введена вторая однократная доза, может составлять 12, 13, 14, 15, 16 или 17 дней. В конкретных вариантах выполнения изобретения интервал может составлять 14 дней. Интервал после дня 1, в который может быть введена третья однократная доза, может составлять 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63 или 64 дня. В конкретных вариантах выполнения изобретения интервал может составлять 59 дней. В некоторых вариантах

выполнения изобретения цикл дозирования дополнительно включает четвертую однократную дозу, вводимую в день 70, день 71, день 72, день 73, день 74, день 75, день 76, день 77, день 78, день 79 или день 80. Интервал после дня 1, в который может быть введена четвертая однократная доза, может составлять 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78 или 79 дней. В конкретных вариантах выполнения изобретения интервал может составлять 74 дня. Цикл однократного дозирования может включать или состоять из трех однократных доз. Цикл однократного дозирования может включать или состоять из четырех однократных доз. Четвертая однократная доза может быть необязательной. Четвертая однократная доза может быть введена в зависимости от состояния пациента и/или реакции пациента на предыдущие дозы.

Фракционированные дозы лучевой терапии, как описано в настоящем документе, могут вводиться с интервалами в отдельных циклах дозирования. В некоторых вариантах выполнения изобретения фракционированные дозы лучевой терапии могут вводиться в двух или более циклах дозирования. Например, фракционированные дозы лучевой терапии, как описано в настоящем документе, могут вводиться в соответствии с первым циклом дозирования и вторым циклом дозирования. Режим дозирования, имеющий два цикла дозирования, может включать задержку между двумя циклами, необходимую по медицинским показаниям субъекта (напр., невозможность введения описанной терапии по состоянию здоровья или из-за безопасности). Например, третья доза в однократном цикле дозирования может быть отложена на около 10-120 дней и может вводиться после отсрочки для инициирования второго цикла дозирования.

Первый цикл дозирования может включать или состоять из первой однократной дозы, вводимой в день 1, и второй однократной дозы, вводимой в день 13, день 14, день 15, день 16, день 17 или день 18. Интервал после дня 1, в который может быть введена вторая однократная доза, может составлять 12, 13, 14, 15, 16 или 17 дней. В конкретных вариантах выполнения изобретения интервал может составлять 14 дней. Второй цикл дозирования может включать или состоять из третьей однократной дозы, вводимой в любой из дней 55-190. Интервал после дня 1, в который может быть введена третья однократная доза, может составлять 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188 или 189 дней. В конкретных вариантах выполнения изобретения интервал может составлять 56 дней. В некоторых вариантах выполнения изобретения второй цикл дозирования дополнительно включает четвертую однократную дозу. Четвертая доза является необязательной и может начинаться после введения третьей дозы. Четвертая доза может начинаться на день 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или 18 после введения третьей дозы. В некоторых вариантах выполнения изобретения четвертая однократная доза может быть введена в любой из дней 62-208, что составляет 7-18 дней после введения третьей дозы. В некоторых вариантах выполнения изобретения четвертая однократная доза может быть введена в любой из дней 70-208, что составляет 12-18 дней после введения третьей дозы. В некоторых вариантах выполнения изобретения четвертая однократная доза может быть введена в любой из дней 62-204, что составляет 7-14 дней после введения третьей дозы. Интервал после дня 1, в который может быть введена четвертая однократная доза, может составлять 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203 или 204 дня. В конкретных вариантах выполнения изобретения интервал может составлять 70 дней. Первый цикл дозирования может включать или состоять из двух однократных доз (первой и второй однократных доз). Второй цикл дозирования может включать или состоять из одной однократной дозы (третья однократная доза). Второй цикл дозирования может включать или состоять из двух однократных доз (третья и четвертая однократные дозы). Четвертая однократная доза может быть введена в зависимости от состояния пациента и/или реакции пациента на предыдущие дозы. Начало третьей однократной дозы или второго цикла дозирования может быть отложено по любой медицинской причине, такой как, но не ограничиваясь этим, лабораторные отклонения (напр., $WBC < 3000/\text{мкл}$; $ANC < 1500/\text{мкл}$; гемоглобин $< 8 \text{ г/дл}$; расчетная скорость клубочковой фильтрации $< 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$; $ALT > 3 \times \text{ULN}$; билирубин $> 1,5 \times \text{ULN}$), усталость, запор или кожные язвы.

В режиме дозирования, имеющем два цикла дозирования, например, фракционированную дозу для CLR1404 (напр., CLR131, ^{131}I -меченного 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолина) можно вводить в виде первой однократной дозы один раз в день 1, и снова в качестве второй однократной дозы в день 15 (через 14 дней после дня 1), и снова в качестве третьей однократной дозы в день 57, 70, 90, 120, 150, или 180 (через 56, 69, 89, 119, 149, или 179 дней после дня 1 соответственно), и необязательно снова в качестве четвертой однократной дозы в день 71, 84, 104, 134, 164 или 194 (через 70, 83, 103, 133, 163 или 193 дня после дня 1 соответственно), при этом четвертая однократная доза, если таковая имеется, вводится через

14 дней после введения третьей однократной дозы. Фракционированная доза для CLR1404 (напр., CLR131, меченного ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолина), которую вводят в виде однократной дозы один раз в день 1 и снова в виде однократной дозы 14 дней спустя, может быть первым циклом дозирования. Фракционированная доза для CLR1404 (напр., CLR131, меченного ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолина), который вводят в виде однократной дозы через 56, 69, 89, 119, 149 или 179 дней после дня 1 и необязательно снова в виде однократной дозы через 70, 83, 103, 133, 163 или 193 дня после дня 1 может быть вторым циклом дозирования.

а. Комбинированная терапия.

Ряд химиотерапевтических агентов может усиливать эффекты лучевой терапии на основе CLR1404, например, терапии на основе меченного ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолина, как описано в настоящем документе. В одном аспекте аспекты и варианты выполнения настоящего изобретения могут быть использованы в качестве комбинированной терапии с существующими химиотерапевтическими способами. Комбинированная (последовательная или одновременная) терапия может быть совместным введением или совместным составлением.

В тех вариантах выполнения изобретения, где пациент подвергается более чем одной форме лучевой терапии, например, в дополнение к терапии на основе CLR1404, пациент может быть подвергнут одной или более дополнительным формам лучевой терапии одновременно, последовательно, во фракционированных дозах в одно и то же время или во фракционированных дозах последовательно, в чередующихся фракционированных дозах и/или в любой их комбинации. В определенных вариантах выполнения изобретения интраоперационную лучевую терапию проводят до, во время и/или после хирургической процедуры, а вторую форму или лучевую терапию проводят в более позднее время, такое как часы после хирургической процедуры, и/или дни после хирургической процедуры, и/или недели после хирургической процедуры. Интраоперационное облучение и/или вторая форма облучения могут быть на основе CLR-1404 (напр., меченного ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолина или его соли). В определенных вариантах выполнения изобретения пациента лечат лучевой терапией, например, терапией на основе CLR-1404 (напр., меченного ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолина или его соли), что приводит к хирургической процедуре, например, за несколько часов до хирургической процедуры, за несколько дней до хирургической процедуры и/или за несколько недель до хирургической процедуры.

Лучевая терапия на основе CLR1404 (напр., CLR131, меченого ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолина) может быть объединена с одной или более другими терапиями, при этом уменьшение рака с помощью терапии CLR1404 происходит одновременно, в след за или перед другим лечением. Например, другим лечением может быть лучевая терапия, химиотерапия, резекция опухоли, абляционная терапия и/или местное физическое воздействие на основе холода (крио), тепла (термо), радиочастот и микроволн. Лучевая терапия на основе CLR1404 может использоваться в сочетании с гипертермией, т.е. с использованием тепла. В определенных вариантах выполнения изобретения комбинация тепла и облучения может увеличить скорость ответа некоторых опухолей.

В сочетании с лучевой терапией на основе CLR-1404 (напр. CLR131, меченного ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолина) радиосенсибилизатор может вводиться в сочетании с дополнительным агентом. Например, нитроимидазол может вводиться в сочетании с дополнительным агентом, таким как нацеливающий агент, химиотерапевтический агент или второй радиосенсибилизатор. Нацеливающие агенты включают любые подходящие агенты для нацеливания на раковые клетки, такие как антитела. Нитроимидазол может быть связан с целевым агентом посредством ковалентного или нековалентного присоединений. Например, нитроимидазолы, такие как 2-нитроимидазолы, могут быть связаны с целевым агентом через линкер, такой как биоразлагаемый линкер. Альтернативно, нитроимидазолы могут быть связаны с целевым агентом посредством ионных взаимодействий. В определенных вариантах выполнения изобретения радиосенсибилизатор по изобретению и дополнительный агент могут быть заключены в липосому. Эти химиотерапевтические агенты могут быть классифицированы по механизму их действия, например, на следующие группы: антиметаболиты/противораковые агенты, такие как аналоги пиримидина (5-фторурацил, флоксуридин, капецитабин, гемцитабин и цитарабин) и аналоги пурина, антагонисты фолиевой кислоты и родственные ингибиторы (меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин и 2-хлордеоксиаденозин (кладрибин)); антипролиферативные/антимитотические агенты, включая натуральные продукты, такие как алкалоиды барвинка (винбластин, винкристин и винорелбин), разрушители микротрубочек, такие как таксаны (паклитаксел, доцетаксел), винкристин, винбластин, нокодазол, эпитилоны и навелбин, эпидиподофиллотоксины (тенипозид), повреждающие ДНК агенты (актиномицин, амсакрин, антрациклины, блеомицин, бусульфан, камптотецин, карбоплатин, хлорамбуцил, цисплатин, циклофосфамид, цитоксан, дактиномицин, даунорубин, доцетаксел, доксорубин, эпирубин, гексаметилмеламин, оксалиплатин, ифосфамид, мелфалан, мехлорэтамин, митомицин, митоксантрон, нитрозомочевина, паклитаксел, пликамицин, прокарбазин, тенипозид, триэтилентрифосфорамида и этопозид (VP16)); антибиотики, такие как дактиномицин (актиномицин D), даунорубин, доксорубин (адриамицин), идарубин, антрациклины, митоксантрон, блеомицины, пликамицин (митрамицин) и митомицин; ферменты (L-аспарагиназа, которая системно метаболизирует L-аспарагин и лишает его клетки, которые не имеют возможности синтезировать собственный аспарагин); антитромбоцитарные агенты; ан-

типролиферативные/антимитотические алкилирующие агенты, такие как азотистый иприт (мехлорэтамин, циклофосфамид и аналоги, мелфалан, хлорамбуцил), этиленимины и метилмеламины (гексаметилмеламин и тиотепа), алкилсульфонаты (бусульфат), нитрозомочевины (кармустин (BCNU) и аналоги, стрептозоцин), триазены (напр., дакарбазин (DTIC)); антипролиферативные/антимитотические антиметаболиты, такие как аналоги фолиевой кислоты (метотрексат); координационные комплексы платины (цисплатин, карбоплатин), прокарбазин, гидроксимочевина, митотан, аминоклотеимид, гормоны, аналоги гормонов (эстроген, тамоксифен, гозерелин, бикалутамид, нилутамид) и ингибиторы ароматазы (летрозол, анастрозол); антикоагулянты (гепарин, синтетические соли гепарина и другие ингибиторы тромбина); фибринолитические агенты (такие как тканевый активатор плазминогена, стрептокиназа и урокиназа), аспирин, ингибиторы ЦОГ-2, дипиридамола, тиклопидина, клопидогрела, абциксимаба; антимигрирующие агенты; антисекреторные агенты (бревелдин); иммунодепрессивные средства (циклоспорин, такролимус (FK-506), сиролимус (рапамицин), азатиоприн, микофенолят мофетила); антиангиогенные вещества (TNP-470, генистеин) и ингибиторы фактора роста (ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), ингибиторы фактора роста фибробластов (FGF), ингибиторы эпидермального фактора роста (EGF)); блокатор рецепторов ангиогензина; доноры оксида азота; бессмысловые олигонуклеотиды; антитела (трастузумаб); ингибиторы клеточного цикла и индукторы дифференцировки (третиноин); ингибиторы mTOR, ингибиторы топоизомеразы (доксорубин (адриамицин), амсакрин, камптотетин, даунорубин, дактиномицин, энипозид, эпирубин, этопозид, идарубин, иринотекан (CPT-11) и митоксантрон, топотекан, иринотекан), кортикостероиды (кортизон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизон и преднизолон); ингибиторы сигнальной трансдукции фактора роста киназы; индукторы митохондриальной дисфункции и активаторы каспазы; разрушители хроматина.

Радиопротекторы могут вводиться пациенту в сочетании со способами, описанными в настоящем документе. Радиопротекторы, также называемые радиозащитными веществами, представляют собой лекарственные средства, которые защищают нормальные (нераковые) клетки от повреждений, вызванных лучевой терапией. Эти агенты способствуют восстановлению нормальных клеток, подвергшихся воздействию радиации. Типичные радиопротекторы включают Амифостин.

В определенных вариантах выполнения способы по изобретению дополнительно включают введение бактерии, такой как сальмонелла, или ее генетически модифицированных вариантов. Исследования показали, что комбинация лучевой терапии с сальмонеллой повышает эффективность подавления опухоли, особенно в присутствии воспалительных клеток, называемых нейтрофилами. Методы лечения, которые сочетают нитроимидазолы с бактерией, такой как сальмонелла, и лучевую терапию на основе CLR1404, могут усилить подавление опухоли.

Радиационные сенсibilизаторы по изобретению могут быть составлены обычным способом с использованием одного или более физиологически приемлемых носителей или вспомогательных веществ. Например, соединения по изобретению и их физиологически приемлемые соли и сольваты могут быть составлены для введения, например, путем инъекции (напр., подкожной, внутримышечной, интрапарентеральной), ингаляции, или инсуффляции (либо через рот, либо через нос), или пероральным, буккальным, подъязычным, трансдермальным, назальным, парентеральным, или ректальным введением. В одном варианте выполнения изобретения соединение по изобретению может вводиться локально в месте, где присутствуют опухолевые клетки, т.е. в конкретной ткани, органе или жидкости (напр., крови, спинномозговой жидкости и т.д.). Обычно, соединения и композиции по изобретению вводятся внутривенно.

b. Раковые заболевания.

Рак, который можно лечить соединениями и композициями по настоящему изобретению, может быть любым раком. Онкологические заболевания, которые можно лечить с помощью соединений и композиций, как описано в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими: множественную миелому, лимфому, метастатический рак, саркому, нейробластому, лейкоз, рак молочной железы, включая рак груди у мужчин; аденокарциному, диффузную глиому ствола головного мозга (DIPG), детскую лимфому, рак пищеварительной системы/желудочно-кишечного тракта, включая рак анального канала, рак червеобразного отростка, рак внепеченочных желчных протоков, желудочно-кишечную карциноидную опухоль, рак толстой кишки, рак пищевода, рак желчного пузыря, рак желудка, желудочно-кишечные стромальные опухоли ("ЖКСО"), опухоли островковых клеток, первичный рак печени у взрослых, рак печени у детей, рак поджелудочной железы, рак прямой кишки, рак тонкой кишки и желудка (желудочный); эндокринные и нейроэндокринные опухоли, включая аденокарциному поджелудочной железы, карциному коры надпочечников, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, карциному клеток Меркеля, немелкоклеточную нейроэндокринную опухоль легкого, мелкоклеточную нейроэндокринную опухоль легкого, рак паращитовидной железы, феохромоцитому, опухоль гипофиза и щитовидной железы; раковые заболевания глаза, включая внутриглазную меланому и ретинобластому; уrogenитальный рак, включая рак мочевого пузыря, рак почки (почечно-клеточный), рак полового члена, рак предстательной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточников, рак яичка, рак уретры и опухоль Вильмса; герминогенный рак, включая рак центральной нервной системы у детей, экстракраниальные герминогенные опухоли у детей, внегонадную герминогенную опухоль, эмбрионально-клеточную опухоль яичников и тестикулярный рак; гинекологические виды рака, включая рак шейки

матки, рак эндометрия, гестационную трофобластическую опухоль, эпителиальный рак яичников, эмбрионально-клеточную опухоль яичников, саркому матки, рак влагалища и рак вульвы; рак головы и шеи, включая гипофарингеальный рак, рак гортани, рак губ и ротовой полости, метастатический плоскоклеточный рак шеи с бессимптомным началом, рак рта, рак носоглотки, рак ротоглотки, рак околоносовых пазух и носовой полости, рак паращитовидной железы, рак глотки, рак слюнных желез и рак горла; лейкозы, включая острый лимфобластный лейкоз у взрослых, острый лимфобластный лейкоз у детей, острый миелоидный лейкоз у взрослых, острый миелоидный лейкоз у детей, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз и волосатоклеточный лейкоз; лимфомы, включая связанную со СПИДом лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина у взрослых, лимфому Ходжкина у детей, лимфому Ходжкина во время беременности, фунгоидный микоз, неходжкинскую лимфому у взрослых, неходжкинскую лимфому у детей, неходжкинскую лимфому во время беременности, первичную лимфому центральной нервной системы, синдром Сезари и макроглобулинемию Вальденстрема; рак опорно-двигательного аппарата, включая саркому Юинга, остеосаркому и злокачественную фиброзную гистiocитому кости, рабдомиосаркому и саркому мягких тканей у детей, неврологические виды рака, включая опухоль головного мозга у взрослого, опухоль головного мозга у детей, астроцитому, глиому ствола головного мозга, атипичную тератоидно-рабдоидную опухоль центральной нервной системы, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, краниофарингиому, эпендимому, нейробластому, первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС); раковые заболевания органов дыхания/грудные, включая немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, злокачественную мезотелиому, тимому и карциному тимуса; и рак кожи, включая саркому Капоши, меланому и плоскоклеточный рак. Множественная миелома (ММ) представляет собой тип рака, который возникает в циркулирующих клетках крови (т.е. В-клетках плазмы), а не в твердых тканях. Множественная миелома является повсеместно смертельным заболеванием, составляющим 15% от гематологических злокачественных новообразований и 1% от всех видов рака. Средняя выживаемость составляет 5-7 лет с момента постановки диагноза. В то время как новые препараты, такие как бортезомиб и леналидомид, показали повышенный ответ на терапию, пациенты неизбежно рецидивируют и становятся резистентными к терапии.

5. Примеры.

Вышеизложенное может быть лучше понято путем ссылки на следующие примеры, которые представлены в целях иллюстрации и не предназначены для ограничения объема раскрытия. Настоящее изобретение имеет множество аспектов, проиллюстрированных следующими неограничивающими примерами.

Пример 1.

Клеточная линия OPM-2 (множественная миелома человека) была приобретена в American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, MD) и поддерживалась в среде McCoy 5a с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки. Самкам мышей CB17 SCID в возрасте приблизительно 5-7 недель вводили подкожно 1×10^7 жизнеспособных клеток (в ~100 мкл Дульбекко) в правый бок. Исследование начинали, когда размер опухоли достиг заранее определенного размера (приблизительно 150-200 мм³). Мышам давали йодид калия в концентрации 0,1% в их питьевой воде, чтобы блокировать возможный свободный йодид в лекарственной форме за три дня до инъекции и продолжали в течение двух недель после инъекции. Мышей случайным образом распределяли по группам доз. Объем опухоли измеряли с помощью штангенциркуля в ходе исследования. Расчет времени удвоения опухоли $TDT = D \times \log(2) / \log(1+r/100)$, где D равно дням между измерениями, а r = скорость роста; $r/100 = (V_2 - V_1/V_1) \times 100\%$. Статистический анализ: однофакторный Anova, тест Даннетта.

Таблица 1

Режим Дозирования

	Доза	Объем Дозы (μL)	Дни Дозирования
Носитель (n=14)	0 мг/кг	100	1 и 8
CLR 131 (n=9)	50 мкКи	100	1
CLR 131 (n=9)	50 мкКи	100	1 и 8
CLR 131 (n=9)	100 мкКи	100	1
Бортезомиб (n=14)	0,6 мг/кг	100	1, 4, 8, 11

Пример 2.

Повторное/фракционированное дозирование CLR 131 хорошо переносилось и переносилось лучше,

чем однократная равная доза. Все дозы CLR 131 показали выраженную противоопухолевую активность в этой модели множественной миеломы. Однократные инфузии дозы приводят к аналогичному ингибированию ММ, аналогичному бортезомибу. Фракционированное дозирование приводит к статистически значимому уменьшению объема опухоли по сравнению с контролем после дня 26. Фракционированное дозирование приводит к статистически значимому уменьшению объема опухоли по сравнению со всеми другими способами лечения на день 52 ($p < 0,05$). Время удвоения опухоли было заметно увеличено при фракционированном дозировании по сравнению со всеми другими способами лечения. Фракционированное дозирование привело к статистически значимому улучшению выживаемости.

Пример 3.

Как показано в табл. 2, фракционированное дозирование (Когорта 5) обеспечивало на 18% больше лекарственного средства, измеряемого фактической дозой в милликури, доставленной пациенту, чем однократная болюсная доза (Когорта 4). Однако даже несмотря на то что пациенту было предоставлено больше лекарственного средства, средняя степень нежелательных явлений снизилась, а медианная степень осталась прежней. Кроме того, оценки эффективности также показали улучшение между однократной болюсной дозой и режимом фракционированного дозирования. Медиана общей выживаемости увеличилась с 6,5 месяцев (болюсная доза) до 7,4 месяцев (фракционированная доза), при этом оценка медианы общей выживаемости в группе с фракционированной дозой все еще продолжается. Средняя выживаемость без прогрессирования увеличилась с 2,8 до 2,9 месяцев соответственно, опять же при продолжающейся оценке в группе с фракционированной дозой. Среднее снижение суррогатных маркеров эффективности было выше между когортами, у пациентов, получавших однократную болюсную дозу, наблюдалось в среднем снижение суррогатных маркеров на 29% по сравнению со средним снижением на 40% для тех, кто получал фракционированную дозу.

Дозирование основано на площади поверхности тела или BSA в милликури/ метр в квадрате ($\text{мКи}/\text{м}^2$). Пациенты получали либо однократную 30-минутную инфузию $31,25 \text{ мКи}/\text{м}^2$ в день 1, либо 30-минутную фракционированную инфузионную дозу $15,625 \text{ мКи}/\text{м}^2$ в день 1, а затем повторную в день 8.

Таблица 2

Результаты фракционированных доз в клинических испытаниях

Неблагоприятные События	Общее Дозированное мКи	Средний Балл	Медианный Балл
Когорта 4 ($31,25 \text{ мКи}/\text{м}^2$)	55,29	$3,23 \pm 0,93$	3,0
CLR 131 (n=9)	65,15	$2,95 \pm 1,10$	3,0

Приведенное выше описание конкретных аспектов будет настолько полно раскрывать общую природу изобретения, что другие смогут, применяя знания в пределах области техники, легко модифицировать и/или адаптировать такие конкретные аспекты для различных применений без излишних экспериментов, не отступая от общей концепции настоящего раскрытия. Следовательно, предполагается, что такие адаптации и модификации соответствуют значению и диапазону эквивалентов для раскрытых аспектов, основанных на инструкциях и указаниях, представленных в настоящем документе. Следует понимать, что фразеология или терминология в настоящем документе предназначены для описания, а не для ограничения, так что терминология или фразеология настоящего описания должны интерпретироваться квалифицированным специалистом в свете инструкций и указаний.

Широта и объем настоящего изобретения не должны ограничиваться каким-либо из описанных выше типичных аспектов, но должны определяться только в соответствии со следующими пунктами формулы изобретения и их эквивалентами.

Все публикации, патенты, патентные заявки и/или другие документы, цитируемые в этой заявке, включены посредством ссылки во всей полноте для всех целей в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент, патентная заявка и /или другой документ были индивидуально указаны для включения посредством ссылки для всех целей.

По соображениям полноты различные аспекты раскрытия изложены в следующих пронумерованных пунктах.

П.1. Способ лечения рака у субъекта, включающий: а) введение эффективного количества меченного ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолина или его соли, при этом меченный ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолин или его соль вводят в виде фракционированной дозы.

П.2. Способ по п.1, в котором меченный ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолин или его соль вводят в соответствии с циклом однократного дозирования, при этом цикл однократного дозирования включает или состоит из: первой однократной дозы, вводимой в день 1; второй однократной дозы, вводимой в день 13, день 14, день 15, день 16, день 17 или день 18; третьей однократной дозы, вводимой в

день 55, день 56, день 57, день 58, день 59, день 60, день 61, день 62, день 63, день 64 или день 65; и не-обязательной четвертой однократной дозы, вводимой после третьей однократной дозы.

П.3. Способ по п.2, в котором цикл однократного дозирования заключается во введении первой однократной дозы один раз в день 1, и введении второй однократной дозы один раз в день 15 (через 14 дней после дня 1), и введении третьей однократной дозы один раз в день 60 (через 59 дней после дня 1), и не-обязательно введении четвертой однократной дозы один раз в день 75 (через 74 дня после дня 1).

П.4. Способ по п.1, в котором меченный ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолин или его соль вводят в соответствии с: первым циклом дозирования, который включает или состоит из первой однократной дозы, вводимой в день 1, и второй однократной дозы, вводимой в день 13, день 14, день 15, день 16, день 17 или день 18; и вторым циклом дозирования, который включает или состоит из третьей однократной дозы, вводимой в любой из дней 55-190, и необязательной четвертой однократной дозы, вводимой после третьей однократной дозы.

П.5. Способ по п.4, в котором вторую однократную дозу вводят в день 15 (через 14 дней после дня 1), третью однократную дозу вводят в любой из дней 57-180 (через 56-179 дней после дня 1).

П.6. Способ по п.5, в котором третью однократную дозу вводят в любой из дней 70-180.

П.7. Способ по любому одному из пп.4-6, в котором четвертую однократную дозу вводят через 7-14 дней после третьей однократной дозы.

П.8. Способ по любому из пп.1-7, в котором субъектом является человек.

П.9. Способ по любому одному из пп.1-8, в котором меченный ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолин или его соль селективны в отношении раковых клеток у субъекта.

П.10. Способ по любому одному из пп.1-9, в котором меченный ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолин или его соль вводят в диапазоне доз от 1 мКи до 100 мКи на метр² (м²).

П.11. Способ по любому одному из пп.1-9, в котором доза составляет от 1 мКи до 100 мКи на 1 кг массы тела субъекта.

П.12. Способ по любому одному из пп.1-11, в котором рак представляет собой множественную милому, лимфому, нейробластому, саркому, лейкемию, метастатическую опухоль, рак печени, рак легкого, рак головного мозга, рак поджелудочной железы, меланому, аденокарциному, DIPG, детскую лимфому или рак молочной железы.

П.13. Способ по любому одному из пп.1-12, в котором рак поддается фракционированной дозе облучения.

П.14. Способ по любому одному из пп.1-13, в котором способ дополнительно включает другую терапию рака, выбранную из группы, состоящей из химиотерапии, иммунотерапии, клеточной терапии, радиосенсибилизирующей терапии, радиозащитной терапии, внешнего лучевого облучения, резекции опухоли, абляционной терапии и местного физического лечения на основе холода (крио), тепла (термо), радиочастот и микроволн.

П.15. Способ по п.10, в котором меченный ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолин или его соль вводят в диапазоне доз от 1 мКи до 100 мКи на метр² (м²) в день 1 в качестве первой однократной дозы и в день 15 в качестве второй однократной дозы (через 14 дней после дня 1) в день 60 в качестве третьей однократной дозы (через 59 дней после дня 1) и необязательно в день 75 в качестве четвертой однократной дозы (через 74 дня после дня 1).

П.16. Способ по п.10, в котором меченный ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолин или его соль вводят в диапазоне доз от 1 мКи до 100 мКи на метр² (м²) в день 1 в качестве первой однократной дозы, и в день 15 в качестве второй однократной дозы (через 14 дней после дня 1), и в любой из дней 57-180 в качестве третьей однократной дозы (через 56-179 дней после дня 1), и необязательно в качестве четвертой однократной дозы после третьей однократной дозы.

П.17. Способ по п.16, в котором третью однократную дозу вводят в любой из дней 70-180.

П.18. Способ по п.11, в котором доза составляет от 1 мКи до 100 мКи на 1 кг массы тела субъекта и вводится в день 1 в качестве первой однократной дозы, и в день 15 в качестве второй однократной дозы (через 14 дней после дня 1), и в день 60 в качестве однократной дозы (через 59 дней после дня 1), и не-обязательно в день 75 в качестве четвертой однократной дозы (через 74 дня после дня 1).

П.19. Способ по п.11, в котором доза составляет от 1 мКи до 100 мКи на 1 кг массы тела субъекта и вводится в день 1 в качестве первой однократной дозы, и в день 15 в качестве второй однократной дозы (через 14 дней после дня 1), и в любой из дней 57-180 в качестве третьей однократной дозы (через 56-179 дней после дня 1), и необязательно в качестве четвертой однократной дозы после третьей однократной дозы.

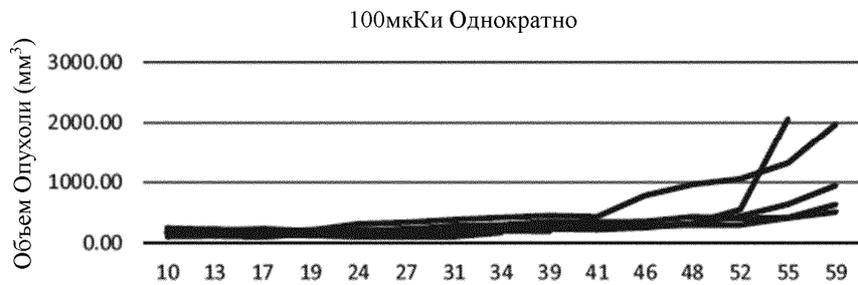
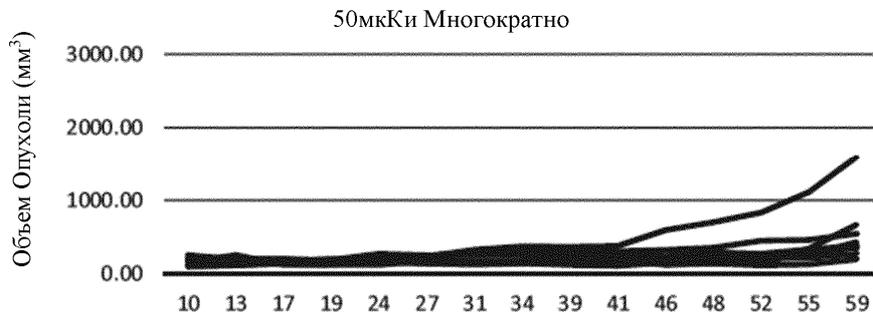
П.20. Способ по п.19, в котором третью однократную дозу вводят в любой из дней 70-180.

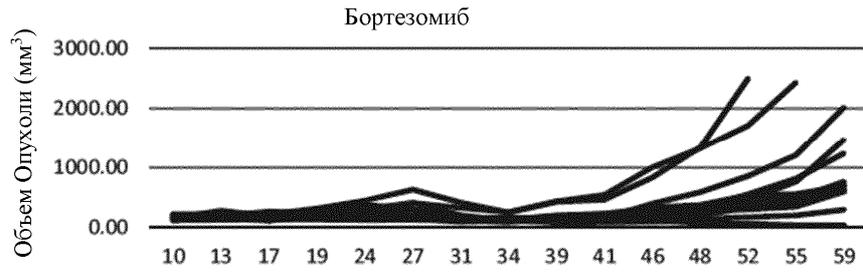
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение эффективного количества меченного ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолина или его соли в виде фракционированной дозы для лечения рака у субъекта, причем меченный ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолин или его соль вводят в соответствии с циклом однократного дозирования, включающим или состоящим из
 - первой однократной дозы, вводимой в день 1;
 - второй однократной дозы, вводимой в дни 13, 14, 15, 16, 17 или 18; и
 - третьей однократной дозы, вводимой в дни 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64 или 65.
2. Применение по п.1, дополнительно включающее четвертую однократную дозу, вводимую после третьей однократной дозы.
3. Применение по п.1, в котором цикл однократного дозирования заключается во введении первой однократной дозы один раз в день 1, и введении второй однократной дозы один раз в день 15 (через 14 дней после дня 1), и введении третьей однократной дозы один раз в день 60 (через 59 дней после дня 1), и необязательно дополнительно введении четвертой однократной дозы один раз в день 75 (через 74 дня после дня 1).
4. Применение по п.1, в котором меченный ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолин или его соль вводят в соответствии с
 - первым циклом дозирования, который включает или состоит из первой однократной дозы, вводимой в день 1, и второй однократной дозы, вводимой в дни 13, 14, 15, 16, 17 или 18; и
 - вторым циклом дозирования, который включает или состоит из третьей однократной дозы, вводимой в любой из дней 55-190, и необязательной четвертой однократной дозы, дополнительно вводимой после третьей однократной дозы.
5. Применение по п.4, в котором вторую однократную дозу вводят в день 15 (через 14 дней после дня 1), третью однократную дозу вводят в любой один из дней 57-180 (через 56-179 дней после дня 1).
6. Применение по п.5, в котором третью однократную дозу вводят в любой один из дней 70-180.
7. Применение по любому одному из пп.4-6, в котором четвертую однократную дозу вводят через 7-14 дней после третьей однократной дозы.
8. Применение по любому одному из пп.1-7, в котором субъектом является человек.
9. Применение по любому одному из пп.1-8, в котором меченный ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолин или его соль селективны в отношении раковых клеток у субъекта.
10. Применение по любому одному из пп.1-9, в котором меченный ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолин или его соль вводят в диапазоне доз от 1 до 100 мКи на 1 м^2 .
11. Применение по любому одному из пп.1-9, в котором доза составляет от 1 до 100 мКи на 1 кг массы тела субъекта.
12. Применение по любому одному из пп.1-11, в котором рак представляет собой множественную миелому, лимфому, нейробластому, саркому, лейкомию, метастатическую опухоль, рак печени, рак легкого, рак головного мозга, рак поджелудочной железы, рак меланомы, аденокарциному, DIPG, детскую лимфому или рак молочной железы.
13. Применение по любому одному из пп.1-12, в котором рак поддается фракционированной дозе облучения.
14. Применение по любому одному из пп.1-13, в котором применение дополнительно включает другую терапию рака, выбранную из группы, состоящей из химиотерапии, иммунотерапии, клеточной терапии, радиосенсибилизирующей терапии, радиозащитной терапии, внешнего лучевого облучения, резекции опухоли, абляционной терапии и локального физического лечения на основе холода (крио), тепла (термо), радиочастот и микроволн.
15. Применение по п.10, в котором меченный ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолин или его соль вводят в диапазоне доз от 1 до 100 мКи на 1 м^2 в день 1 в качестве первой однократной дозы, и в день 15 в качестве второй однократной дозы (через 14 дней после дня 1), и в день 60 в качестве третьей однократной дозы (через 59 дней после дня 1), и необязательно в день 75 в качестве четвертой однократной дозы (через 74 дня после дня 1).
16. Применение по п.10, в котором меченный ^{131}I 18-(п-йодфенил)октадецилфосфохолин или его соль вводят в диапазоне доз от 1 до 100 мКи на 1 м^2 в день 1 в качестве первой однократной дозы, и в день 15 в качестве второй однократной дозы (через 14 дней после дня 1), и любой из дней 57-180 в качестве третьей однократной дозы (через 56-179 дней после дня 1), и необязательно в качестве четвертой однократной дозы после третьей однократной дозы.
17. Применение по п.16, в котором третью однократную дозу вводят в любой один из дней 70-180.
18. Применение по п.11, в котором доза составляет от 1 до 100 мКи на 1 кг массы тела субъекта и вводится в день 1 в качестве первой однократной дозы, и в день 15 в качестве второй однократной дозы (через 14 дней после дня 1), и в день 60 в качестве однократной дозы (через 59 дней после дня 1), и необязательно в день 75 в качестве четвертой однократной дозы (через 74 дня после дня 1).
19. Применение по п.11, в котором доза составляет от 1 мКи до 100 мКи на 1 кг массы тела субъекта

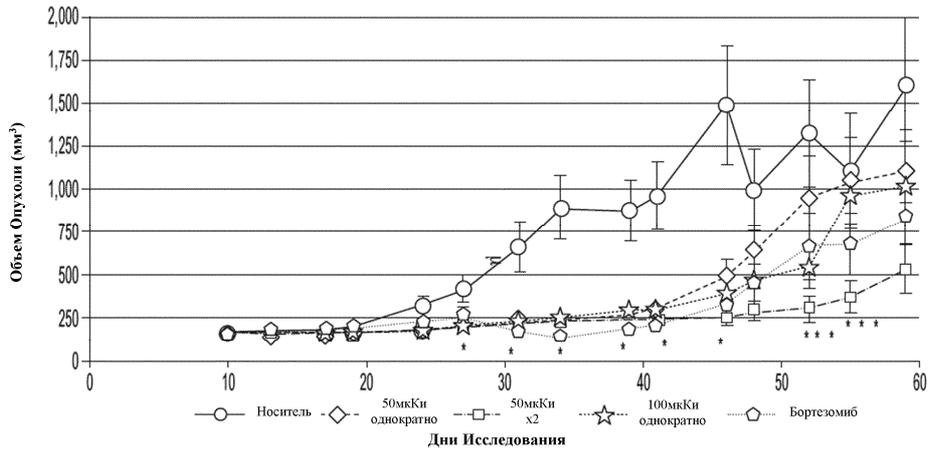
та и вводится в день 1 в качестве первой однократной дозы, и в день 15 в качестве второй однократной дозы (через 14 дней после дня 1), и в любой из дней 57-180 в качестве третьей однократной дозы (через 56-179 дней после дня 1), и необязательно в качестве четвертой однократной дозы после третьей однократной дозы.

20. Применение по п.19, в котором третью однократную дозу вводят в любой из дней 70-180.

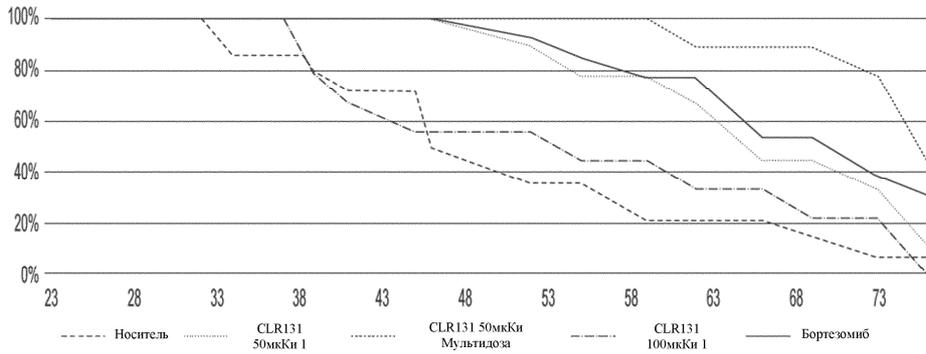




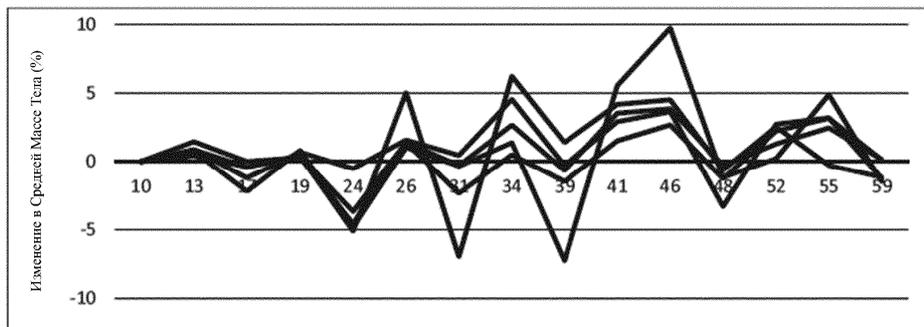
Фиг. 1Е



Фиг. 2



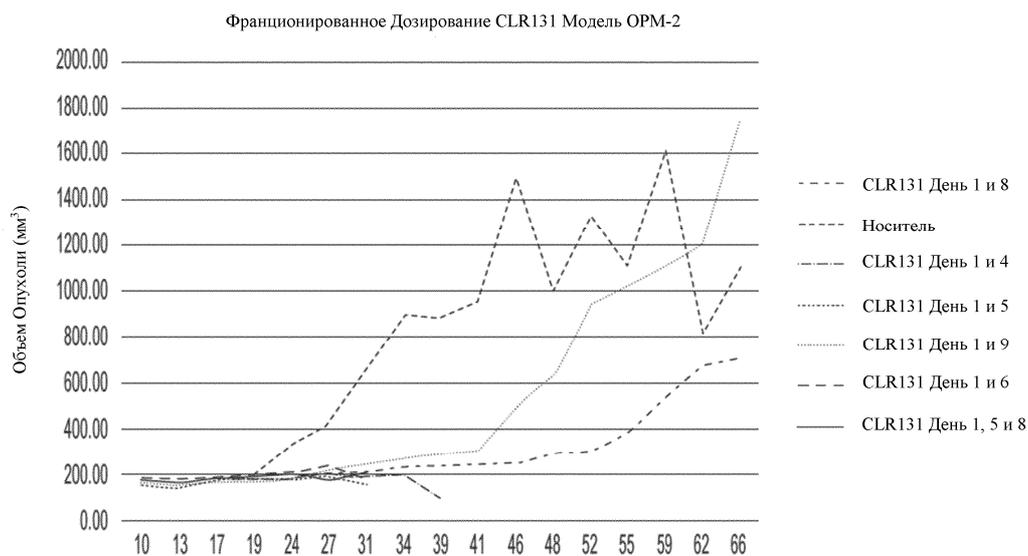
Фиг. 3



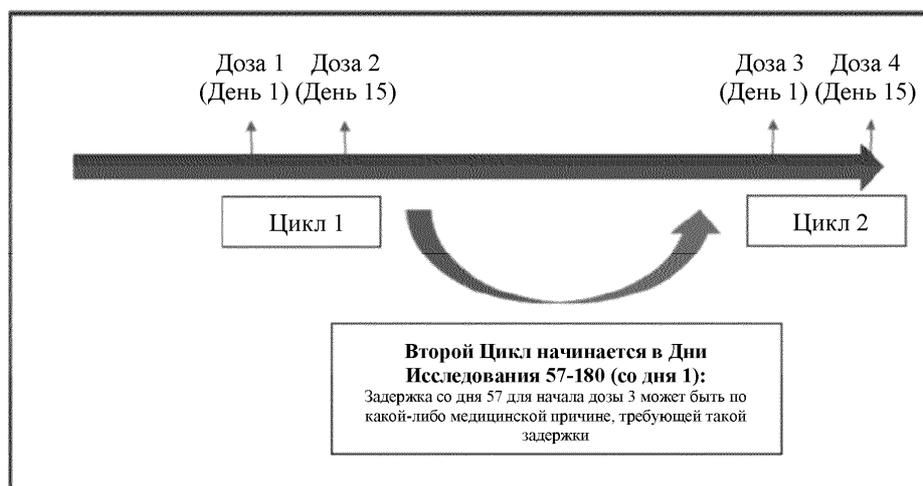
Фиг. 4

	Время Достижения 900 мм ³	Время Удвоения Объема Опухоли
Контроль	35	8.24
CLR 131 50x1	51	18.50
CLR 131 50x2	74	58.02
CLR 131 100x1	54	28.21
Бортезомиб	64	30.05

Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7

