

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392039 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.10.31

(22) Дата подачи заявки
2015.05.19

(51) Int. Cl. *A61K 38/05* (2006.01)
A61K 38/06 (2006.01)
A61K 38/07 (2006.01)
A61K 31/145 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) БОРСОДЕРЖАЩИЕ ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАСОМ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОЙ ПРОТИВОРАКОВОЙ ТЕРАПИИ

(31) 62/000,991; 62/019,600; 62/088,154

(32) 2014.05.20; 2014.07.01; 2014.12.05

(33) US

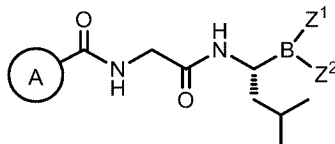
(62) 201692332; 2015.05.19

(71) Заявитель:
МИЛЛЕННИУМ
ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Хой Ай-Мин, Лаботка Ричард, Гупта
Неерай, Венкатакришнан Картхик,
Луи Гохой (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способам или схемам применения, включающим ингибитор протеасом формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль



для лечения рака или предупреждения рецидива или прогрессирования рака, где кольцо A, Z¹ и Z² являются такими, как описано в настоящем документе.

A1

202392039

202392039

A1

БОРСОДЕРЖАЩИЕ ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАСОМ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОЙ ПРОТИВОРАКОВОЙ ТЕРАПИИ

ЗАЯВЛЕНИЕ ПРИОРИТЕТА

[001] По настоящей заявке испрашивается приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 61/000991, поданной 20 мая 2014 года, и предварительной заявки на патент США № 61/019600, поданной 1 июля 2014 года, и предварительной заявки на патент США № 62/088154, поданной 5 декабря 2014 года. Полное содержание вышеуказанных заявок включено в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[002] Настоящее описание относится к способам или схемам применения, включающим ингибиторы протеасом формулы (I), для лечения рака или предупреждения рецидива или прогрессирования рака.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[003] Рак оказывает существенное влияние на общество в США и во всем мире. Рак является второй после заболеваний сердечно-сосудистой системы наиболее распространенной причиной смерти в США, составляя около 1 случая из каждых 4 смертей. По оценкам Национального Института Рака, в 2015 году в США будет диагностировано около 1658370 новых случаев рака, и 589430 людей погибнут от этого заболевания. Несмотря на то, что медицинские достижения увеличили процент выживаемости онкологических пациентов, существует постоянная потребность в новом и более эффективном лечении.

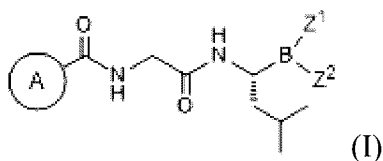
[004] Множественная миелома, В-клеточная опухоль злокачественных плазматических клеток в костном мозге, остается неизлечимой, несмотря на достижения в области новых средств лечения ингибиторами протеасом (PI), иммуномодулирующими лекарственными средствами (IMiD) и лечения трансплантацией стволовых клеток (SCT). Множественная миелома характеризуется накоплением плазматических клеток в костном мозге (и других органах) и может приводить к недостаточности костного мозга, разрушению кости, гиперкальциемии и почечной недостаточности. Она составляет около 1% всех описанных неоплазм и около 13% случаев гематологического рака во всем мире. В странах Америки, Канады и Западной Европы ежегодно диагностируют около пяти-семи новых случаев множественной миеломы на 100000 человек. Palumbo и Anderson, *N Engl J Med* 2011;364(11):1046-60; Landgren и Weiss, *Leukemia* 2009;23(10):1691-7; Harousseau, *et al.*, *Annals of Oncology* 2008;19 Suppl 2:ii55-7. Несмотря на меньшую распространенность в азиатских странах, заболеваемость множественной миеломой за последние 25 лет увеличилась почти в 4 раза и характеризуется более ранним возрастом возникновения, более инвазивным заболеванием и менее благоприятным прогнозом (Huang, *et al.*, *Cancer* 2007;110(4):896-905; Qiu, *et al.*, *Clinical Epidemiological Study on Multiple Myeloma in China (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008;112(11):abstr 2723).

[005] Множественная миелома восприимчива ко многим цитотоксическим лекарственным средствам, включая алкилирующие агенты, антрациклины и кортикостероиды как для начальной терапии так и для терапии рецидивирующего заболевания. За последнее десятилетие были сделаны существенные достижения в расширении вариантов лечения множественной миеломы новыми лекарственными препаратами, такими как талидомид, бортезомиб и леналидомид. Указанные схемы увеличивают выживаемость без прогрессирования (PFS) и/или время до прогрессирования (TTP) (Palumbo, et al., *Leukemia* 2008; 22(2):414-23; Mateos, et al., *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(13):2259-66; Gay, et al., *Haematologica* 2010; 94:0507; Richardson, et al., *Hematology* 2007:317-23; Dimopoulos, et al., *Leukemia* 2009; 23(11):2147-52). Введение новых терапевтических средств и расширение применения терапии высокой дозы (HDT) существенно улучшает общую выживаемость у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой (NDMM), подходящих для трансплантации аутологических стволовых клеток (ASCT) (Kumar, et al., *Blood* 2008; 111(5):2516-20; Brenner, et al., *Blood* 2008; 111(5):2521-6; Libby, et al., *Declining myeloma mortality rates in the United States following introduction of novel therapies* In: *International Myeloma Workshop Paris, France; 2011*).

[006] Несмотря на большее количество терапевтических опций, множественная миелома остается неизлечимой, и пациенты на ранней стадии рака сохраняют риск рецидива после начальной терапии. После рецидива у пациентов после начальной терапии наблюдают различные ответы на последующее лечение со снижением вероятности и продолжительности ответа (DOR). Пациенты становятся невосприимчивыми к одобренным способам лечения и в конечном итоге остаются без альтернативных вариантов лечения. Существует потребность в новых и более совершенных лекарственных средствах и схемах, которые улучшают показатели выживаемости пациентов и/или снижают рецидив рака после завершения первичного лечения. Способы согласно настоящему описанию обеспечивают онкологических пациентов новыми возможностями.

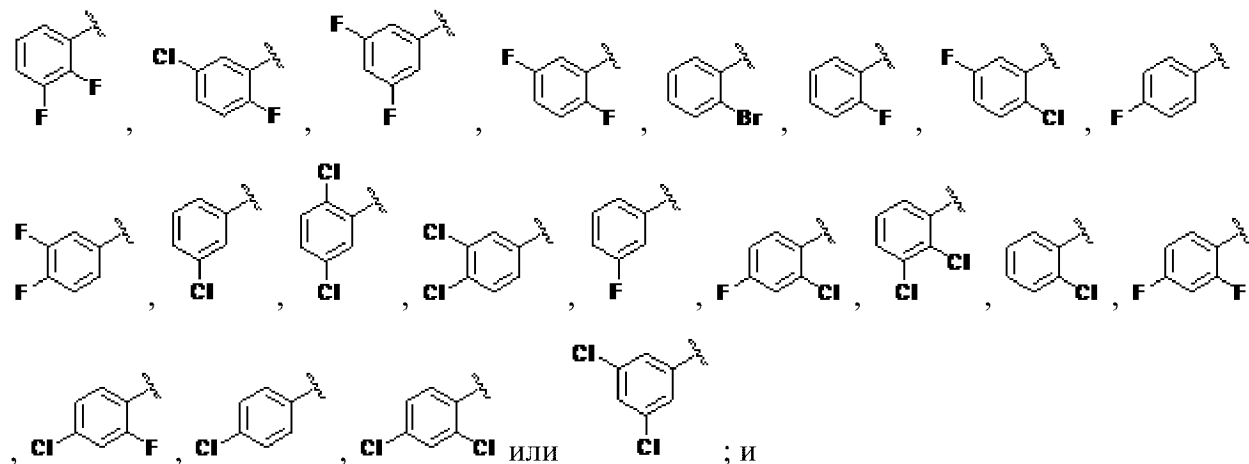
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[007] В настоящем описании представлены способы или схемы применения для лечения рака или предупреждения рецидива или прогрессирования рака. Указанные способы или схемы применения включают введение пациенту, прошедшему первичное противораковое лечение, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли,



по схеме введения препарата, включающей по меньшей мере четыре 28-дневных цикла лечения, где 28-дневный цикл лечения включает четыре последовательных недели,

в течение которых соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в неделю в течение первых трех недель цикла лечения, и соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль не вводят в течение четвертой недели, где кольцо А представляет собой



Z^1 и Z^2 , каждый независимо, представляют собой гидроксил; или Z^1 и Z^2 вместе образуют циклический бороновый эфир, имеющий 2-20 атомов углерода и необязательно один или более гетероатомов, выбранных из N, S или O.

[008] В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

[009] В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят на 1, 8 и 15 день каждого цикла лечения.

[0010] В некоторых аспектах схема применения препарата включает около двадцати шести циклов лечения.

[0011] В некоторых аспектах соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в первой дозе в течение по меньшей мере четырех циклов лечения, и во второй дозе в течение циклов лечения 5-26.

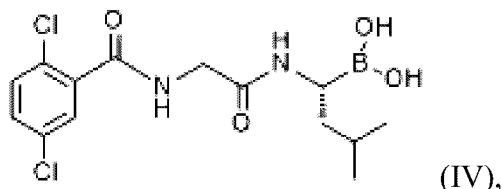
[0012] В некоторых аспектах первая доза составляет от около 1,5 мг/неделю до около 3,0 мг/неделю, а вторая доза составляет от около 2,3 мг/неделю до около 4,0 мг/неделю для каждой из 3 недель в 4-недельном цикле лечения.

[0013] В некоторых аспектах первая доза согласно настоящему описанию составляет около 3,0 мг/неделю, а вторая доза составляет около 4,0 мг/неделю, или первая доза составляет около 3,0 мг/неделю, а вторая доза составляет около 3,0 мг/неделю, или первая доза составляет около 2,3 мг/неделю, а вторая доза составляет около 3,0 мг/неделю, или первая доза составляет около 2,3 мг/неделю, и вторая доза составляет около 2,3 мг/неделю, или первая доза составляет около 1,5 мг/неделю, а вторая доза составляет около 2,3 мг/неделю, или первая доза составляет около 1,5 мг/неделю, и вторая доза составляет около 1,5 мг/неделю для каждой из 3 недель в 4-недельном цикле лечения. В некоторых аспектах первая доза составляет около 3,0 мг/неделю, а вторая доза составляет около 4,0 мг/неделю для каждой из 3 недель в 4-недельном цикле лечения.

[0014] В некоторых аспектах первая доза и вторая доза являются одинаковыми.

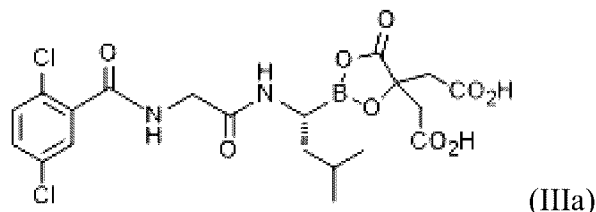
[0015] В некоторых аспектах схема применения препарата включает до около двадцати шести циклов лечения, и соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 3,0 мг/неделю с первого цикла лечения до двадцать шестого цикла лечения.

[0016] В некоторых аспектах соединение формулы (I) согласно настоящему описанию представляет собой соединение формулы (IV)



или его сложный эфир, или его фармацевтически приемлемую соль.

[0017] В некоторых аспектах соединение формулы (I) согласно настоящему описанию представляет собой соединение формулы (IIIa)



или его фармацевтически приемлемую соль.

[0018] В некоторых аспектах соединение формулы (IV) вводят в форме сложного эфира.

[0019] В некоторых аспектах соединение формулы (IV) вводят в форме соединения формулы (IIIa).

[0020] В некоторых аспектах настоящего описания представлена поддерживающая терапия, содержащая ингибитор протеасом формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения рака или предупреждения рецидива или прогрессирования рака, где рак представляет собой гематологическое злокачественное заболевание.

[0021] В некоторых аспектах настоящего описания представлена поддерживающая терапия, содержащая ингибитор протеасом формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемую соль, для предупреждения прогрессирования рака у онкологического пациента, прошедшего первичную противораковую терапию, где рак представляет собой гематологическое злокачественное заболевание.

[0022] В некоторых аспектах настоящего описания представлена поддерживающая терапия для предупреждения рецидива или повторного возникновения множественной миеломы у онкологического пациента, прошедшего первичную противораковую терапию.

[0023] В некоторых аспектах настоящего описания представлена поддерживающая терапия для онкологического пациента, у которого диагностирована множественная миелома или рефрактерная множественная миелома.

[0024] В некоторых аспектах настоящего описания представлена поддерживающая терапия для предупреждения прогрессирования множественной миеломы у онкологического пациента, прошедшего первичную противораковую терапию.

[0025] В некоторых аспектах настоящего описания представлена поддерживающая терапия для лечения пациента, страдающего от или имеющего риск развития или возникновения рецидива расстройства, опосредованного протеасомами.

[0026] В некоторых аспектах настоящего описания представлена поддерживающая терапия для лечения пациента, страдающего от или имеющего риск развития или возникновения рецидива рака, выбранного из множественной миеломы.

[0027] В некоторых аспектах настоящего описания представлены капсулы, содержащие соединение формулы (IIIa).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0028] На фиг. 1 представлены результаты анализов воздействия-ответа данных безопасности и эффективности, полученных у пациентов с рецидивирующей, рефрактерной множественной миеломой, принявших участие в исследовании 1 фазы.

[0029] На фиг. 2 представлен наилучший общий ответ у 21 пациента, которому вводили поддерживающую терапию с иксазомибом (n=21). Значения в столбцах относятся к проценту пациентов. Полный ответ (CR) или лучший результат достигнут у 52 процентов пациентов. Очень хороший частичный ответ (VGPR) или лучший результат достигнут у 71 процента пациентов. Сорок восемь процентов пациентов улучшили ответ во время поддерживающей терапии, включая два случая с показателем от VGPR до почти CR (nCR), пять от VGPR до CR, один от VGPR до строгого полного ответа (sCR) и два от CR до sCR.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0030] В настоящем описании представлены различные способы лечения рака или предупреждения рецидива или прогрессирования рака. В первом аспекте настоящего описания представлено введение онкологическому пациенту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом аспекте настоящего описания представлена схема введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в качестве поддерживающей терапии пациенту, прошедшему первичную противораковую терапию и ответившему на нее. В дополнительном аспекте настоящего описания представлена поддерживающая терапия, содержащая ингибитор протеасом формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемую соль, для улучшения и поддержания ответа у пациентов, прошедших первичную противораковую терапию.

[0031] В другом аспекте настоящего описания представлена поддерживающая терапия, содержащая ингибитор протеасом формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемую соль, для предупреждения рецидива или прогрессирования рака у пациентов.

[0032] В другом аспекте настоящего описания представлена поддерживающая терапия, содержащая ингибитор протеасом формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемую соль, для предупреждения рецидива или прогрессирования рака.

[0033] В другом аспекте настоящего описания представлена поддерживающая терапия, содержащая ингибитор протеасом формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения рака или предупреждения рецидива или прогрессирования рака, где рак представляет собой злокачественное заболевание.

[0034] В другом аспекте настоящего описания представлена поддерживающая терапия, содержащая ингибитор протеасом формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения или предупреждения рецидива или прогрессирования рецидивирующей множественной миеломы.

[0035] В другом аспекте настоящего описания представлена поддерживающая терапия, содержащая ингибитор протеасом формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения или предупреждения рецидива или прогрессирования рефрактерной множественной миеломы.

[0036] В другом аспекте настоящего описания представлена поддерживающая терапия, содержащая ингибитор протеасом формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения или предупреждения рецидива или прогрессирования впервые диагностированной множественной миеломы.

[0037] В другом аспекте настоящего описания представлена поддерживающая терапия, содержащая ингибитор протеасом формулы (IIIa), для предупреждения прогрессирования впервые диагностированной множественной миеломы.

[0038] В другом аспекте настоящего описания представлены фармацевтические композиции, содержащие ингибитор протеасом формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемую соль.

[0039] В некоторых вариантах реализации рак представляет собой гематологическое злокачественное заболевание.

[0040] В некоторых вариантах реализации гематологическое злокачественное заболевание представляет собой множественную миелому, лимфому мантийных клеток, лимфому фолликулярных клеток, Т-клеточную лимфому, периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL), диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL) или макроглобулинемию Вальденстрема.

[0041] В некоторых вариантах реализации гематологическое злокачественное заболевание представляет собой лимфому мантийных клеток, лимфому фолликулярных клеток, Т-клеточную лимфому, периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL), диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL) или макроглобулинемию Вальденстрема.

[0042] В некоторых вариантах реализации гематологическое злокачественное заболевание представляет собой амилоидоз. В некоторых вариантах реализации гематологическое злокачественное заболевание представляет собой системный амилоидоз легких цепей.

[0043] В некоторых вариантах реализации рак является впервые диагностированным.

[0044] В некоторых вариантах реализации рак является рецидивирующим.

[0045] В некоторых вариантах реализации рак является рефрактерным.

[0046] В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рецидивирующую или рефрактерную множественную миелому.

[0047] В некоторых вариантах реализации рак представляет собой впервые диагностированную множественную миелому.

[0048] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, что обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение. Соответственно, следующие термины имеют следующие значения:

[0049] Термин «поддерживающая терапия» относится к терапевтической схеме, которая предназначена для содействия успеху первичного лечения. Например, поддерживающая химиотерапия может быть введена человеку с ремиссией рака с целью предупреждения или отсрочки рецидива, для снижения вероятности рецидива или прогрессирования заболевания. Поддерживающая терапия может быть проведена в течение любой продолжительности времени, включая увеличенные периоды времени вплоть до продолжительности жизни субъекта. Поддерживающая терапия может быть проведена после первоначальной терапии или вместе с первоначальной или дополнительными терапиями. Дозы, используемые для поддерживающей терапии, могут варьироваться и могут включать дозы низкой интенсивности по сравнению с дозами, используемыми для других типов терапии, например, первичной терапии (т.е. терапии первой линии, индукционной терапии).

[0050] Термин «первичная терапия» относится к первоначальному лечению, вводимому пациенту на основании диагноза заболевания у пациента. Диагноз заболевания может быть первым случаем заболевания у пациента, т.е. впервые диагностированного пациента, или рецидивом заболевания у пациента, т.е. пациента с рецидивом. Зачастую она является частью стандартного набора лечения, необязательно, первичная терапия включает трансплантацию аутологических стволовых клеток. При использовании отдельно, первичная терапия представляет собой терапию, признанную наилучшим способом лечения. Если она не обеспечивает лечение заболевания или вызывает тяжелые побочные эффекты, могут быть добавлены другие способы лечения, или они могут быть использованы вместо нее. Указанный термин также известен специалистам в данной области техники как терапия первой линии в отношении первоначального лечения впервые диагностированного пациента или как индукционная терапия, первоначальная терапия или первичное лечение, каждый из указанных терминов может относиться к первоначальному лечению впервые диагностированного пациента или к первоначальному лечению рецидивирующего пациента.

[0051] Термин «индукционная терапия» относится к первой фазе лечения рака. Цель индукционной терапии множественной миеломы заключается в снижении количества плазматических клеток в костном мозге и белков, вырабатываемых

плазматическими клетками. Индукционная терапия может включать три-четыре недели в качестве одного цикла лечения.

[0052] Термин «трансплантат аутологических стволовых клеток» относится к стволовым клеткам, которые берут у индивидуума и вводят обратно тому же индивидууму. Трансплантация стволовых клеток представляет собой процедуру, которую используют в сочетании с химиотерапией высокой дозы, которая зачастую более эффективна, чем обычная химиотерапия для разрушения клеток миеломы. Поскольку химиотерапия высокой дозы разрушает также нормальные стволовые клетки, вырабатывающие кровь в костном мозге, указанные клетки должны быть заменены для восстановления выработки клеток крови.

[0053] Термин «доза низкой интенсивности» относится к схеме введения сниженной дозы по сравнению со схемой введения в первичной терапии. В некоторых вариантах реализации ингибитор протеасом формулы (I) сокращен до дозы, которая составляет менее 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% относительно схемы применения в первичной терапии, например, дозы 5,5 мг.

[0054] В некоторых вариантах реализации сниженная доза составляет от около 3,0 мг до около 1,5 мг.

[0055] В некоторых вариантах реализации сниженная доза составляет 3,0 мг, 2,3 мг или 1,5 мг.

[0056] Термин «выживаемость» относится к пациенту, оставшемуся в живых, и включает выживаемость без прогрессирования (PFS) и общую выживаемость (OS). Выживаемость можно оценить по методике Каплана-Мейера, различия в выживаемости вычисляют с помощью стратифицированного лог-рангового критерия.

[0057] Термин «выживаемость без прогрессирования (PFS)» относится ко времени от начала лечения (или рандомизации) до первого прогрессирования заболевания или смерти. Например, она представляет собой время, в течение которого пациент остается в живых без рецидива рака (например, в течение определенного периода времени, такого как около одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, трех с половиной месяцев, четырех месяцев, пяти месяцев, шести месяцев, семи месяцев, восьми месяцев, девяти месяцев, около одного года, около двух лет, около трех лет, около пяти лет, около 10 лет, около 15 лет, около 20 лет, около 25 лет и т.д.) от начала лечения или постановки первоначального диагноза. Выживаемость без прогрессирования может быть оценена с помощью критерия оценки ответа в солидных опухолях (RECIST).

[0058] Термин «общая выживаемость» относится к пациенту, остающемуся в живых в течение определенного времени (например, около одного года, около двух лет, около трех лет, около четырех лет, около пяти лет, около 10 лет, около 15 лет, около 20 лет, около 25 лет и т.д.) от начала лечения или постановки первоначального диагноза.

[0059] Термин «расстройство, опосредованное протеасомами» относится к любому расстройству, заболеванию или патологическому состоянию, которое обусловлено или характеризуется увеличением экспрессии или активности протеасом или которое требует

активности протеасом для поддержания состояния. Термин «расстройство, опосредованное протеасомами» включает также любое расстройство, заболевание или патологическое состояние, при котором ингибирование активности протеасом является эффективным.

[0060] Например, соединения и фармацевтические композиции согласно настоящему описанию подходят для лечения расстройств, опосредованных белками (например, NFκB, p27^{Kip}, p21^{WAF/CIP1}, p53), которые регулируются активностью протеасом, таких как рак. В данном контексте термин «рак» относится к клеточному расстройству, характеризующемуся неконтролируемой или разрегулированной клеточной пролиферацией, сниженной клеточной дифференцировкой, патологической способностью к инвазии в окружающую ткань и/или способностью к зарождению новообразований в эктопических областях. Термин «рак» включает, но не ограничивается ими, солидные опухоли и опухоли крови (гематологические злокачественные образования). Термин «рак» охватывает заболевания кожи, тканей, органов, костей, хрящей, крови и сосудов. Термин «рак» дополнительно охватывает первичный и метастатический рак.

[0061] Неограничивающие примеры гематологических злокачественных заболеваний включают амилоидоз, острый миелоидный лейкоз (AML); хронический миелогенный лейкоз (СМL), включая СМL в фазе акселерации и СМL в фазе бластного криза (СМL-ВР); острый лимфобластный лейкоз (ALL); хронический лимфоцитарный лейкоз (СLЛ); болезнь Ходжкина (НD); неходжкинскую лимфому (NHL), включая фолликулярную лимфому и лимфому мантийных клеток; В-клеточную лимфому; Т-клеточную лимфому; множественную миелому (ММ); макроглобулинемию Вальденстрема; миелодиспластические синдромы (MDS), включая рефрактерную анемию (RA), рефрактерную анемию с кольцевыми сидеробластами (RARS), (рефрактерная анемия с избытком бластов (RAEB) и RAEB на стадии трансформации (RAEB-T); а также миелопролиферативные синдромы.

[0062] Следующие пары выражений являются взаимозаменяемыми: соединение формулы (I) и ингибитор протеасом формулы (I), соединение формулы (IIIa) и ингибитор протеасом формулы (IIIa); и соединение формулы (IV) и ингибитор протеасом формулы (IV).

[0063] При лечении рака эффективность может быть измерена путем оценки продолжительности выживаемости, продолжительности выживаемости без прогрессирования (PFS), частоты положительного ответа (RR) на лечение, продолжительности ответа и/или качества жизни.

[0064] Примеры иммуномодулирующих лекарств (иммуномодулирующих препаратов) представляют собой аналоги талидомида. Примеры иммуномодулирующих лекарств включают леналидомид и помалидомид.

[0065] Ингибиторы протеасом представляют собой лекарственные средства, которые блокируют действие протеасом, клеточных комплексов, которые разрушают белки типа белка p53. Ингибиторы протеасом исследуют при лечении рака, особенно

множественной миеломы. Примеры ингибиторов протеасом представляют собой бортезомиб, карфилзомиб, дисульфирам, эпигаллокатехин-3-галлат, салиноспорамид А, ONX0912, CEP-18770 и эпоксомидин.

[0066] Дополнительные примеры ингибиторов протеасом представляют собой бортезомиб, иксазомиб, карфилзомиб, дисульфирам, эпигаллокатехин-3-галлат, салиноспорамид А, ONX0912, CEP-18770 и эпоксомидин.

[0067] В некоторых вариантах реализации ингибитор протеасом представляет собой бортезомиб.

[0068] В некоторых вариантах реализации ингибитор протеасом представляет собой иксазомиб или цитрат иксазомиба.

[0069] В некоторых вариантах реализации ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб.

[0070] Термин «около» в данном контексте означает приблизительно, примерно, грубо или ориентировочно. При использовании термина «около» в отношении числового диапазона, он модифицирует указанный диапазон, расширяя его границы выше и ниже указанных далее числовых значений. В целом, термин «около» использован в данном контексте для модификации числового значения выше и ниже указанного значения в пределах 10%.

[0071] Термин «включает» означает «включает, но не ограничивается».

[0072] Термин «фармацевтически приемлемый носитель» в контексте настоящего документа относится к материалу, который совместим с конкретным реципиентом, предпочтительно млекопитающим, более предпочтительно человеком, и подходит для доставки активного агента к целевому сайту без прекращения активности агента. Токсичность или неблагоприятные явления, при их наличии, связанные с носителем, предпочтительно соразмерны с приемлемым соотношением пользы/риска для предназначенного применения активного агента.

[0073] Фармацевтические композиции согласно настоящему описанию могут быть получены способами, общеизвестными в данной области техники, такими как обычные процессы гранулирования, смешивания, растворения, инкапсуляции, лиофилизации или эмульгирования, среди прочих. Композиции могут быть получены в различных формах, включая гранулы, осадки, дисперсные вещества или порошки.

[0074] Термин «перорально» относится к введению композиции, предназначенной для проглатывания. Примеры пероральных форм включают, но не ограничиваются ими, таблетки, пилюли, капсулы, порошки, гранулы, растворы или суспензии и капли. Такие формы могут быть употреблены проглатыванием целиком или могут быть в жевательной форме.

[0075] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активный ингредиент смешивают с по меньшей мере одним инертным, фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таки как цитрат натрия или

фосфат дикальция, и/или а) наполнителями или сухими разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота; б) связующими агентами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и гуммиарабик; с) увлажнителями, такими как глицерин; d) агентами для улучшения распадаемости таблеток, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; е) замедлителями растворения, такими как парафин; f) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные аммониевые соединения; g) увлажняющими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и глицерилмоностеарат; h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающими агентами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль, лекарственная форма также может содержать буферные агенты, такие как фосфаты или карбонаты.

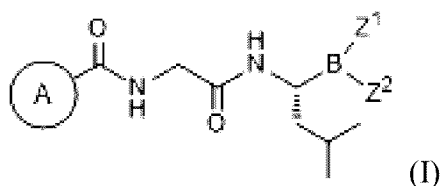
[0076] Твердые композиции могут быть использованы также в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, с применением таких вспомогательных веществ как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярных полиэтиленгликолей и т.п. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия или другие покрытия, общеизвестные в области составления фармацевтических препаратов. Они могут необязательно содержать замутнители, и также могут иметь такой состав, что они высвобождают активный ингредиент(-ы) только или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры инкапсулирующих композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски.

[0077] В твердых лекарственных формах активные ингредиенты могут быть смешаны с по меньшей мере одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы также могут содержать, как принято в обычной практике, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, таблетующие смазывающие вещества и другие таблетующие добавки, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы также могут содержать буферные агенты.

[0078] Активные агенты также могут быть представлены в микроинкапсулированной форме с одним или более вспомогательными веществами, указанными выше.

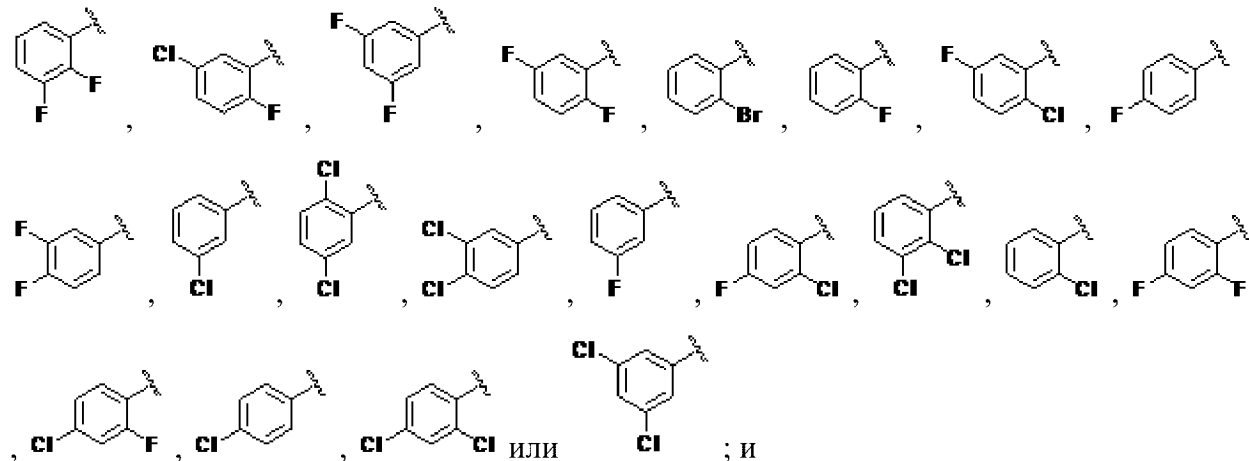
[0079] Термины «боронатный сложный эфир» и «бороновый сложный эфир» использованы взаимозаменяемо и относятся к химическому соединению, содержащему фрагмент $-B(Z^1)(Z^2)$, где Z^1 и Z^2 вместе образуют циклический бороновый эфир, имеющий 2-20 атомов углерода и необязательно один или более гетероатомов, выбранных из N, S или O.

[0080] В некоторых вариантах реализации ингибитор протеасом формулы (I) относится к следующей формуле:



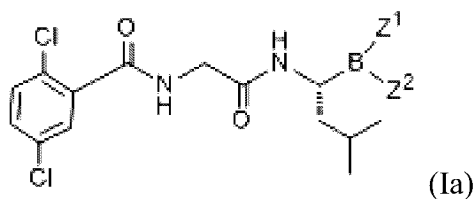
или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомерной или таутомерной форме, где

кольцо А представляет собой



Z^1 и Z^2 , каждый независимо, представляют собой гидроксил; или Z^1 и Z^2 вместе образуют циклический бороновый эфир, имеющий 2-20 атомов углерода и необязательно один или более гетероатомов, выбранных из N, S или O.

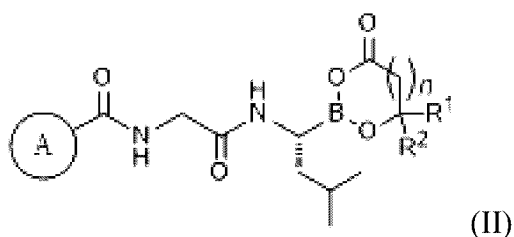
[0081] В некоторых вариантах реализации ингибитор протеасом формулы (I) характеризуется формулой (Ia):



или его фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером или таутомерной формой, где:

Z^1 и Z^2 , каждый независимо, представляют собой гидроксил; или Z^1 и Z^2 вместе образуют циклический бороновый эфир, имеющий 2-20 атомов углерода и необязательно один или более гетероатомов, выбранных из N, S или O.

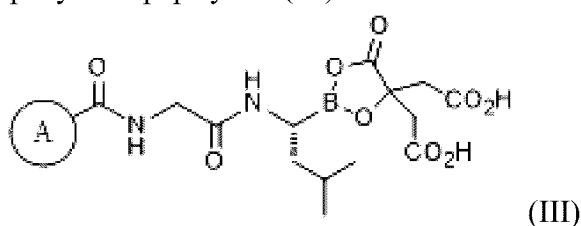
[0082] В некоторых вариантах реализации ингибитор протеасом формулы (I) характеризуется формулой (II):



или его фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером или таутомерной формой, где:

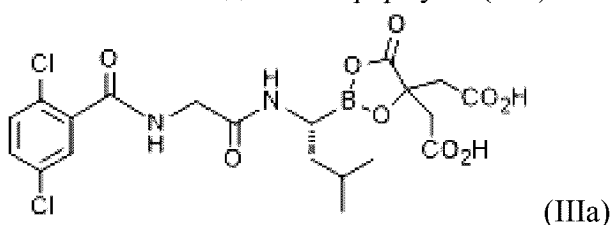
кольцо A описано выше; R^1 и R^2 независимо представляют собой $-(CH_2)_p-CO_2H$; где одна из карбоновых кислот необязательно образует дополнительную связь с атомом бора; n равен 0 или 1; и p равен 0 или 1.

[0083] В некоторых вариантах реализации ингибитор протеасом формулы (I) характеризуется формулой (III):



или его фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером или таутомерной формой, где кольцо A описано выше.

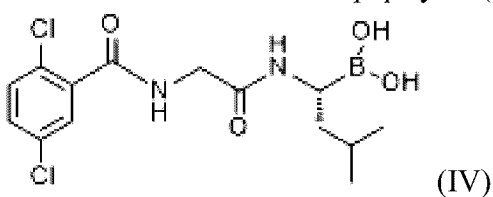
[0084] В одном из вариантов реализации ингибитор протеасом формулы (I) представляет собой соединение формулы (IIIa):



или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомерную или таутомерную форму.

[0085] В одном из вариантов реализации ингибитор протеасом формулы (IIIa) имеет по существу кристаллическую форму.

[0086] В одном из вариантов реализации ингибитор протеасом формулы (I) представляет собой соединение формулы (IV):



или его сложный эфир, или фармацевтически приемлемую соль.

[0087] Синтетические способы получения ингибитора протеасом формул (I), (II), (III), (IIIa) и (IV) общеизвестны в данной области техники, например, описаны в патенте

США 7442830, патенте США 7687662, патенте США 8003819, патенте США 8530694 и в публикации международного патента WO 2009/154737, полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

[0088] Соединение формулы (IV), также известное как иксазомиб, представляет собой пептидную бороновую кислоту, разработанную компанией Millennium Pharmaceuticals, Inc. Иксазомиб представляет собой биологически активную молекулу, которая эффективно, обратимо и селективно ингибирует протеасому. Соединение формулы (IIIa) представляет собой цитратный сложный эфир иксазомиба, упоминаемый в настоящем документе как цитрат иксазомиба. Цитрат иксазомиба быстро гидролизует до иксазомиба при приведении в контакт с плазмой или водными растворами. В отличие от первого в своей группе низкомолекулярного ингибитора протеасом бортезомиба (VELCADE®), иксазомиб демонстрирует более высокую скорость диссоциации от протеасом, возможно обеспечивая улучшенное проникновение в опухоль, демонстрирует противоопухолевую активность в более широком диапазоне ксенотрансплантатов опухолей и обладает более пролонгированным проникновением в ткань.

[0089] Иксазомиб предпочтительно связывается с $\beta 5$ сайтом протеасомы 20S при концентрации, обеспечивающей 50% ингибирование (IC_{50}), 3,4 нМ. В более высоких концентрациях он также ингибирует активность сайтов $\beta 1$ и $\beta 2$. Иксазомиб селективен в отношении протеасом при испытании в панели протеаз (значения IC_{50} от 20 до 100 мкМ), киназ (значения $IC_{50} > 10$ мкМ) и рецепторов (значения $IC_{50} > 10$ мкМ). Иксазомиб и бортезомиб имеют различные диссоциационные периоды полувыведения протеасом $\beta 5$ ($t_{1/2}$), отражая различия их кинетики включения-выключения связывания ($[t_{1/2}]$ диссоциации протеасом $\beta 5$ для цитрата иксазомиба и бортезомиба составляет 18 и 110 минут, соответственно). Kupperman E, et al. Cancer Res 2010;70:1970-1980.

[0090] Иксазомиб оценивали в клинических исследованиях, в которых участвовали пациенты с распространенными солидными опухолями, лимфомой, рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой (RRMM) и рецидивирующим или рефрактерным амилоидозом легких цепей (AL), и он демонстрировал ранние признаки активности. Данные позволяют предположить благоприятный профиль токсичности с низкой степенью периферической нейропатии (PN). Richardson PG, et al. Blood 2014; 124:1038-1046. Kumar SK, et al. Blood 2014; 124:1047-1055. Продолжаются исследования для изучения монотерапии иксазомибом и терапии иксазомибов в комбинации со стандартным лечением. Дополнительные клинические исследования проводят для оценки иксазомиба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (LenDex) по сравнению с плацебо/LeDex в дозе иксазомиба 4 мг в неделю. Намечающийся профиль безопасности указывает, что иксазомиб, в целом, хорошо переносится. Kumar S, et al. Blood 2012;119:4375-4382. Richardson PG, et al. Blood; 2010;116:679-686. Jakubowiak AJ, et al. Blood 2012; 120:1801-1809.

[0091] Для выбора подходящей дозы для исследования поддерживающей дозы иксазомиба, автор настоящей заявки проводил анализ воздействия-ответа данных

безопасности и эффективности, полученных у пациентов с рецидивирующей, рефрактерной множественной миеломой, принявших участие в исследовании 1 фазы еженедельного введения иксазомиба в качестве монотерапии. Анализы предназначены для получения первоначальных оценок диапазона биологически активного воздействия/дозы иксазомиба, имеющих отношение к контролю заболевания и приемлемой переносимости, для обеспечения надлежащей переносимости в течение длительного лечения при сохранении воздействия лекарственного средства в биологически активном диапазоне. Способы и результаты указанных анализов описаны ниже.

Анализ воздействия/эффективности

[0092] Использовали данные безопасности (S) и эффективности (E), полученные у пациентов, принявших участие в исследовании 1 фазы еженедельного введения иксазомиба в качестве монотерапии, с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой (N=44). Исследуемый диапазон доз иксазомиба составлял 1-8,9 мг. Мерой воздействия (E_x) была AUC в сутки (полученная по индивидуальным значениям клиренса с использованием популяционной фармакокинетики) для анализа логистической регрессии воздействия E_x/S и E_x/E . Анализ E_x/S проводили на семи неблагоприятных явлениях (AE): негематологические (не-Н) (слабость, сыпь, периферическая нейропатия, диарея) и гематологические (Н) (анемия, тромбоцитопения, нейтропения). Данные негематологических неблагоприятных явлений классифицировали на класс ≥ 2 против групп класса ≤ 1 , а данные гематологических неблагоприятных явлений классифицировали на класс ≥ 3 против класса ≤ 2 . Данные были классифицированы таким образом, поскольку поддерживающее лечение должно иметь переносимый профиль неблагоприятных явлений и способствовать приемлемому качеству жизни. Использовали различные точки отсечения для гематологических и негематологических неблагоприятных явлений, поскольку гематологические неблагоприятные явления 3 класса могут оказывать меньшее влияние на качество жизни и быть более поддающимися коррекции, чем негематологические неблагоприятные явления 2 класса, такие как диарея. Для оценки эффективности воздействия (E_x/E) данные классифицировали следующим образом: \geq стабильное заболевание (SD) против прогрессирующего заболевания (PD). Степень клинической пользы, включая SD, достигнутого у рецидивирующих или рефрактерных пациентов, может быть важным прогностическим фактором ожидаемого ответа в поддерживающих условиях. Анализ логистической регрессии проводили с применением программного обеспечения SPLUS версии 8.1.

[0093] Результаты анализа логистической регрессии указывают, что из 7 оцененных AE статистически значимую взаимосвязь с E_x ($p < 0,05$) наблюдали для 5 AE (слабость, сыпь, диарея, тромбоцитопения, нейтропения) и уровня клинической пользы ($\geq SD$). В начальной дозе 3,0 мг еженедельно (54% от MTD) указанная модель предсказывает $\sim 33\% \geq SD$, и встречаемость не-Н AE класса ≥ 2 (сыпь 16%, диарея 19% и слабость 19%) и Н AE класса ≥ 3 (нейтропения 10%, тромбоцитопения 22%). Кроме того, доза 3,0 мг входит в терапевтический диапазон и представляет собой один из уровней доз

ниже исходной дозы, использованной в продолжающихся испытаниях 3 фазы у рецидивирующих, рефрактерных и ранее не проходивших лечение пациентов с множественной миеломой.

[0094] На фиг. 1 представлена взаимосвязь воздействия и ответа у пациентов (клиническая польза и безопасность) после введения дозы иксазомиба. На фиг. 1 показано, что благоприятное соотношение пользы/риска может быть достигнуто при еженедельных дозах 3,0 мг и 4,0 мг, ниже максимально переносимой дозы (MTD). Следовательно, при поддерживающей терапии пациенты могут начинать прием иксазомиба с введением дозы 3,0 мг один раз в неделю, затем увеличивать дозу до 4,0 мг при определении допустимой переносимости через четыре цикла, для обеспечения максимальной клинической пользы.

[0095] Поддерживающая терапия

[0096] Поддерживающая терапия представляет собой долговременную терапию, предназначенную для увеличения продолжительности ответа пациента на первичное лечение. Долговременная поддерживающая терапия улучшает результат выживаемости, включая выживаемость без прогрессирования и иногда общую выживаемость в условиях с трансплантацией и без трансплантации. Однако агенты для непрерывной терапии должны быть подходящими и хорошо переносимыми. Баланс пользы/риска является первостепенным для поддерживающей терапии. Требования к успешной поддерживающей терапии включают хорошую долговременную переносимость и соблюдение предписанного режима терапии (низкий процент пациентов, прервавших терапию вследствие токсичности и соблюдения предписанного режима введения), демонстрацию клинической пользы либо в отношении увеличения продолжительности выживаемости, либо в отношении улучшения качества жизни без сокращения выживаемости, а также благоприятное соотношение пользы/риска. Несмотря на растущее количество данных о клинической пользе поддерживающей терапии после трансплантации/терапии стволовыми клетками, в современных терапиях все еще должен быть достигнут положительный баланс пользы и риска. В настоящее время не существует лекарств, одобренных для поддержания пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой и пациентов с рецидивирующей, рефрактерной множественной миеломой.

[0097] В одном из вариантов реализации поддерживающая терапия согласно настоящему описанию включает введение соединения формулы (IIIa) (цитрата иксазомиба) пациентам с впервые диагностированной множественной миеломой, где указанные пациенты уже прошли индукционную терапию и однократную трансплантацию аутологических стволовых клеток.

[0098] В одном из вариантов реализации поддерживающая терапия согласно настоящему описанию включает введение соединения формулы (IIIa) (цитрата иксазомиба) пациентам с впервые диагностированной множественной миеломой, где указанные пациенты уже прошли индукционную терапию и одну или более трансплантаций аутологических стволовых клеток.

[0099] В одном из вариантов реализации поддерживающая терапия согласно настоящему изобретению включает введение соединения формулы (IIIa) (цитрата иксазомиба) пациентам с впервые диагностированной множественной миеломой, где указанные пациенты уже прошли индукционную терапию в соответствии с региональным стандартом лечения с последующей кондиционирующей схемой, включающей терапию высокой дозы, например, мелфалана (200 мг/м^2), и однократной трансплантацией аутологических стволовых клеток. Индукционная терапия должна содержать ингибитор протеасом и/или схемы на основе иммуномодулирующих лекарств.

[00100] В некоторых вариантах реализации индукционная терапия включает ингибитор протеасом, где ингибитор протеасом представляет собой иксазомиб или цитрат иксазомиба.

[00101] В одном из вариантов реализации поддерживающая терапия согласно настоящему описанию включает введение соединения формулы (IIIa) (цитрата иксазомиба) пациентам с впервые диагностированной множественной миеломой, где указанные пациенты уже прошли индукционную терапию и не проходили трансплантацию аутологических стволовых клеток.

[00102] В некоторых вариантах реализации пациентов, достигших клинической и гематологической нормализации после индукционной терапии, терапии высокой дозы и трансплантации аутологическими стволовыми клетками, подвергают скринингу на возможность поддерживающей терапии не ранее чем через 75 дней после трансплантации, завершают скрининг в течение 15 дней и рандомизируют не позднее чем через 115 дней после трансплантации. Подходящие пациенты (которые имеют документально подтвержденный полный ответ, очень хороший частичный ответ или частичный ответ на индукционную терапию во время скрининга) могут быть подвергнуты лечению поддерживающей терапией с иксазомибом. Факторы стратификации, индукционная схема (ингибиторы протеасом без иммуномодулирующих лекарственных средств, иммуномодулирующие лекарственные средства без ингибиторов протеасом или ингибиторы протеасом и иммуномодулирующие лекарственные средства); Международная система стадирования (ISS) до индукции (стадия 1 против стадии 2 или 3); и ответ после трансплантации, определяемый как ответ после индукционной терапии, терапии высокой дозы и трансплантации аутологических стволовых клеток, измеряемый во время скрининга (полный ответ, очень хороший частичный ответ или частичный ответ).

[00103] В некоторых вариантах реализации пациенты с впервые диагностированной множественной миеломой, которые демонстрировали ответ (полный ответ, очень хороший частичный ответ или частичный ответ) на индукционную терапию с последующей терапией высокой дозы и трансплантацией аутологических стволовых клеток, могут быть подвергнуты поддерживающей терапии с иксазомибом.

[00104] В некоторых вариантах реализации пациенты с впервые диагностированной множественной миеломой, которые демонстрировали ответ (полный

ответ, очень хороший частичный ответ или частичный ответ) на индукционную терапию с последующей трансплантацией аутологических стволовых клеток, могут быть подвергнуты поддерживающей терапии с иксазомибом.

[00105] В некоторых вариантах реализации пациенты с впервые диагностированной множественной миеломой, которые демонстрировали ответ (полный ответ, очень хороший частичный ответ или частичный ответ) на индукционную терапию и которые не проходили трансплантацию аутологических стволовых клеток, могут быть подвергнуты поддерживающей терапии с иксазомибом.

[00106] В некоторых вариантах реализации поддерживающая терапия согласно настоящему описанию включает введение соединения формулы (IIIa) (цитрата иксазомиба) пациентам с гематологическим злокачественным заболеванием, где указанные пациенты уже проходили индукционную терапию.

[00107] В некоторых вариантах реализации поддерживающая терапия согласно настоящему описанию включает введение соединения формулы (IIIa) (цитрата иксазомиба) пациентам с гематологическим злокачественным заболеванием, где указанные пациенты уже проходили индукционную терапию и одну или более трансплантаций аутологических стволовых клеток.

[00108] В некоторых вариантах реализации поддерживающая терапия согласно настоящему описанию включает введение соединения формулы (IIIa) (цитрата иксазомиба) пациентам с гематологическим злокачественным заболеванием, где указанные пациенты уже проходили индукционную терапию и не проходили трансплантацию аутологических стволовых клеток.

[00109] В некоторых вариантах реализации индукционная терапия включает химиотерапевтическую схему. Примеры такой химиотерапевтической схемы включают, но не ограничиваются ими, СНОР (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон), R-СНОР (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон), R-ЕРОСН (этопозид, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон), НуретCVAD (циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, дексаметазон, чередующийся с метотрексатом и цитарабином) с ритуксимабом или без него, или VAD (винкристин, доксорубицин, дексаметазон).

[00110] В некоторых вариантах реализации индукционная терапия включает ингибитор протеасом и/или схемы на основе иммуномодулирующих лекарств.

[00111] В некоторых вариантах реализации пациентам один раз в неделю в течение трех последовательных недель перорально вводят капсулу цитрата иксазомиба с последующей одной неделей без введения капсулы. Указанная четырехнедельная (28-дневная) схема применения составляет один цикл лечения. В некоторых вариантах реализации пациентам вводят капсулы цитрата иксазомиба один раз на 1, 8 и 15 день 28-дневного цикла.

[00112] В некоторых вариантах реализации ингибитор протеасом формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в первой дозе в течение по меньшей мере четырех циклов лечения, и во второй дозе в течение циклов лечения 5-26.

[00113] В одном из вариантов реализации первую дозу 3,0 мг/неделю иксазомиба в форме капсулы цитрата иксазомиба используют для пациентов с первого цикла лечения по четвертый цикл лечения. После оценки токсичности по завершении четвертого цикла лечения пациентам вводят вторую дозу иксазомиба в повышенной дозе 4,0 мг/неделю, начиная с пятого цикла лечения по двадцать шестой цикл лечения, и вводят по той же схеме, как в циклах лечения 1-4, в течение всей поддерживающей терапии для обеспечения максимально возможной клинической пользы для пациентов, перенесших первые четыре цикла лечения.

[00114] В одном из вариантов реализации используют первую дозу иксазомиба в форме капсулы цитрата иксазомиба для пациентов, начиная с первого цикла лечения. Если пациент переносит первую дозу, то пациент может принимать вторую, повышенную дозу в любое время после оценки токсичности после введения первой дозы.

[00115] В одном из вариантов реализации первую дозу 3,0 мг/неделю иксазомиба в форме капсулы цитрата иксазомиба используют для пациентов, начиная с первого цикла лечения. Если пациент переносит дозу 3,0 мг/неделю, то пациент может принимать вторую, повышенную дозу 4,0 мг/неделю в любое время после оценки токсичности после введения первой дозы.

[00116] В одном из вариантов реализации используют первую иксазомиба 4,0 мг/неделю в форме капсулы цитрата иксазомиба для пациентов, начиная с первого цикла лечения. Если пациент переносит дозу 4,0 мг/неделю, то пациент может продолжать лечение с дозой 4,0 мг/неделю.

[00117] В одном из вариантов реализации первую дозу 3,0 мг иксазомиба в форме капсулы цитрата иксазомиба используют для пациентов с первого цикла лечения по четвертый цикл лечения. После оценки токсичности по завершении четвертого цикла лечения пациентам, которые не переносят повышенную дозу, продолжают вводить исходную дозу 3,0 мг/неделю с пятого цикла лечения по двадцать шестой цикл лечения, и вводят по той же схеме, как в циклах лечения 1-4, в течение всей поддерживающей терапии.

[00118] В некоторых вариантах реализации пациенты, испытывающие неблагоприятные явления в течение любого цикла лечения, могут продолжать поддерживающую терапию, но при сохранении или снижении доз иксазомиба по меньшей мере на 1 уровень дозу. В некоторых вариантах реализации сниженные дозы составляют от около 3,0 мг до около 1,5 мг. В некоторых вариантах реализации сниженные дозы составляют 3,0 мг, 2,3 мг и 2,5 мг.

[00119] Период лечения при поддерживающей терапии определяют как время, в течение которого пациент принимает ингибитор протеасом формулы (I) согласно настоящему описанию, которое включает 28-дневные циклы лечения. В некоторых

вариантах реализации у пациентов проводят оценку лечения с регулярными интервалами в цикле лечения в течение терапии: один раз в неделю (1, 8 и 15 дни) для первого цикла, два раза в течение второго цикла лечения (1 и 8 день), а затем один раз для остальных циклов лечения в течение всего периода лечения до прогрессирования заболевания или прекращения исследования по другим причинам.

[00120] В некоторых вариантах реализации пациентов оценивают по ответу и прогрессированию заболевания в соответствии с критерием Международной рабочей группы по изучению миеломы (International Myeloma Working Group), каждый цикл в течение периода лечения, а затем один раз в четыре недели в течение выживаемости без прогрессирования при поддерживающей терапии, или до следующей линии терапии при прекращении исследования до периода последующего наблюдения прогрессирования и до прогрессирования заболевания. После прогрессирования заболевания пациентов наблюдают в ходе последующего наблюдения общей выживаемости. Изначально пациентов наблюдают один раз в четыре недели до начала лечением врачом следующей линии терапии. Затем всех пациентов наблюдают один раз в 12 недель до смерти или прекращения лечения. Во время периода последующего наблюдения общей выживаемости, пациенты и их лечащий врач должны общаться на предмет оценки следующей линии терапии, связанного со здоровьем качества жизни (только до начала следующей линии терапии), состояния болезни и выживаемости. Связанное со здоровьем качество жизни (HRQL) оценивают с помощью инструментов самоотчета пациентов, от рандомизации до времени начала следующей линии терапии. После прогрессирования и инициации следующей линии терапии лечащий врач оценивает ответ и прогрессирование заболевания в соответствии с критерием Международной рабочей группы по изучению миеломы.

[00121] В некоторых вариантах реализации оценивают неблагоприятные явления и получают лабораторные значения, показатели жизненно важных функций и электрокардиограммы (ЭКГ) для оценки безопасности и переносимости иксазомиба. Токсичность оценивают в соответствии со стандартными терминологическими критериями нежелательных явлений Национального Института Рака (NCI CTCAE), версии 4.03, дата вступления в силу 14 июня 2010 года.

[00122] В некоторых вариантах реализации измеряют терапевтическую эффективность. Измеренное изменение у пациента между более ранней точкой времени и последующей точкой времени означает, что поддерживающая терапия является терапевтически эффективной.

[00123] В некоторых вариантах реализации первая точка может быть, например, до введения, после первого дня введения, после пятого дня введения, в начале цикла лечения, в конце цикла лечения и т.д. Независимо от первой точки времени вторая точка времени находится после первой точки времени.

[00124] В течение курса лечения данные пациента могут быть собраны и использованы для оценки эффективности лечения. Релевантные данные включают фармакокинетические данные.

[00125] В некоторых вариантах реализации пациенты принимают поддерживающую терапию в течение максимальной продолжительности около 24 месяцев (26 циклов до ближайшего полного цикла) или до документально подтвержденного прогрессирования заболевания (на основании критерия Международной рабочей группы по изучению миеломы), или непереносимой токсичности, в зависимости от того, что случится раньше.

[00126] В некоторых вариантах реализации пациентам вводят поддерживающую терапию в течение около 24 месяцев. В некоторых вариантах реализации пациентам вводят поддерживающую терапию до документально подтвержденного прогрессирования заболевания (на основании критерия Международной рабочей группы по изучению миеломы), или непереносимой токсичности. В некоторых вариантах реализации пациенты принимают поддерживающую терапию столько, сколько она является клинически показанной (более 26 циклов).

[00127] В некоторых вариантах реализации пациенты, завершившие 24 месяца циклов лечения, проходят клинические, лабораторные исследования, оценку ответа и связанного со здоровьем качества жизни с акцентом на переносимость и тяжесть симптомов, а также оценку минимального остаточного заболевания. После документально подтвержденного прогрессирования заболевания лечащий врач определяет следующую терапию.

[00128] В некоторых вариантах реализации взрослые пациенты в возрасте 18 или более лет с подтвержденным диагнозом множественной миеломы, которые демонстрировали ответ (полный ответ, очень хороший частичный ответ или частичный ответ) на первичную терапию множественной миеломы, включающую стандартное лечение индукционной терапией, кондиционирующую схему, включающую высокую дозу мелфалана (200 мг/м²), и однократную трансплантацию аутологических стволовых клеток, подходят для проведения поддерживающей терапии.

[00129] В некоторых вариантах реализации поддерживающую терапию могут принимать пациенты, удовлетворяющие следующим критериям:

а. Взрослые пациенты мужского или женского пола в возрасте 18 или более лет с подтвержденным диагнозом симптоматической множественной миеломы.

б. Документально подтвержденные результаты цитогенетики/флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH), полученные в любое время до трансплантации, и стадирование в соответствии с Международной системой стадирования на момент диагноза, при его наличии.

с. Лечение в прошлом стандартной индукционной терапией/первичной терапией (терапия должна включать ингибитор протеасом и/или схемы на основе иммуномодулирующих лекарств в качестве первичной терапии для множественной

миеломы) с последующей однократной трансплантацией аутологических стволовых клеток с кондиционирующей схемой с высокой дозой мелфалана (200 мг/м²) в пределах 12 месяцев после постановки диагноза.

d. Начало скрининга не ранее чем через 75 дней после трансплантации, завершение скрининга в пределах 15 дней и рандомизация не позднее чем через 115 дней после трансплантации.

e. Пациент может не принимать консолидирующую терапию после трансплантации аутологических стволовых клеток.

f. Ответ на трансплантацию аутологических стволовых клеток (частичный ответ, очень хороший частичный ответ, полный ответ/строгий полный ответ).

g. Общее состояние согласно Восточной объединенной онкологической группе (Eastern Cooperative Oncology Group) от 0 до 2.

[00130] В некоторых вариантах реализации поддерживающую терапию могут принимать пациенты, удовлетворяющие следующим критериям:

a. Взрослые пациенты мужского или женского пола в возрасте 18 или более лет с подтвержденным диагнозом симптоматической впервые диагностированной множественной миеломы в соответствии со стандартными критериями.

b. Завершенный период первоначальной терапии от шести до 12 месяцев (\pm две недели), в течение которых пациент был вылечен до наилучшего ответа, определенного как наилучший ответ, сохраняющийся в течение двух циклов после достижения максимального снижения М-белка.

c. Документально подтвержденный существенный ответ (частичный ответ, очень хороший частичный ответ, полный ответ в соответствии с едиными критериями ответов Международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG) версии 2011 после первоначальной терапии).

[00131] В некоторых вариантах реализации активный иксазомиб обеспечивают пациентам в дозе 4,0 мг, 3,0 мг, 2,3 мг и 1,5 мг.

[00132] В некоторых вариантах реализации иксазомиб вводят пациентам в виде цитрата иксазомиба в твердых капсулах.

[00133] В некоторых вариантах реализации капсулы цитрата иксазомиба для поддерживающей терапии содержат различные дозы, включая 0,5 мг, 2,3 мг, 3,0 мг или 4,0 мг иксазомиба. Фармацевтические композиции, содержащие цитрат иксазомиба и фармацевтически приемлемые носители согласно настоящему описанию, могут быть получены способами, общеизвестными в данной области техники, например, описанными в публикации международного патента WO 2009/154737, полное содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00134] В некоторых вариантах реализации капсулы цитрата иксазомиба содержат смесь цитрата иксазомиба, микрокристаллической целлюлозы, талька и стеарата магния.

[00135] В таблицах 1А, 1В, 1С и 2 представлены некоторые варианты реализации капсул цитрата иксазомиба.

[00136] Дозы на капсулы в верхней части таблиц относятся к эквиваленту иксазомиба при его гидролизе из цитрата иксазомиба при приведении в контакт с плазмой или водными растворами. Например, капсула 0,5 мг относится к капсуле, которая содержит эквивалент 0,5 мг иксазомиба на капсулу. Капсула 2,0 мг относится к капсуле, которая содержит эквивалент 2,0 мг иксазомиба на капсулу. Капсула 2,3 мг относится к капсуле, которая содержит эквивалент 2,3 мг иксазомиба на капсулу. Капсула 3,0 мг относится к капсуле, которая содержит эквивалент 3,0 мг иксазомиба на капсулу. Капсула 4,0 мг относится к капсуле, которая содержит эквивалент 4,0 мг иксазомиба на капсулу. Капсула 5,0 мг относится к капсуле, которая содержит эквивалент 5,0 мг иксазомиба на капсулу.

Таблица 1А

Состав 2,3 мг капсул цитрата иксазомиба

Компоненты	мг на капсулу	% в капсуле
Цитрат иксазомиба	3,29*	4,71
Микрокристаллическая целлюлоза	65,66	93,79
Тальк	0,70	1,00
Стеарат магния	0,35	0,50
Общая масса	70,00	100,00

* Количество цитрата иксазомиба эквивалентно 2,3 мг иксазомиба.

Таблица 1В

Состав 3,0 мг капсул цитрата иксазомиба

Компоненты	мг на капсулу	% в капсуле
Цитрат иксазомиба	4,30*	6,14
Микрокристаллическая целлюлоза	64,65	92,36
Тальк	0,70	1,00
Стеарат магния	0,35	0,50
Общая масса	70,00	100,00

* Количество цитрата иксазомиба эквивалентно 3,0 мг иксазомиба.

Таблица 1С

Состав 4,0 мг капсул цитрата иксазомиба

Компоненты	мг на капсулу	% в капсуле
Цитрат иксазомиба	5,73*	5,0
Микрокристаллическая целлюлоза	107,5	93,5
Тальк	1,15	1,00
Стеарат магния	0,58	0,50

Общая масса	115,00	100,00
-------------	--------	--------

* Количество цитрата иксазомиба эквивалентно 4,0 мг иксазомиба.

Таблица 2

Состав 0,5 мг капсул цитрата иксазомиба

Компоненты	мг на капсулу
Цитрат иксазомиба	0,72*
Микрокристаллическая целлюлоза	102,70
Тальк	1,05
Стеарат магния	0,53
Общая масса (мг)	105,00

* Количество цитрата иксазомиба эквивалентно 0,5 мг иксазомиба.

[00137] В некоторых вариантах реализации пациентам перорально вводят однократную первую дозу иксазомиба один раз в неделю на 1, 8 и 15 день в течение трех недель, затем одну неделю без иксазомиба в течение 28-дневного цикла. После первых четырех циклов 28-дневной циклической терапии пациентам вводят вторую дозу иксазомиба, один раз в неделю, на 1, 8 и 15 день с 5 цикла по 26 цикл.

[00138] В некоторых вариантах реализации первая доза иксазомиба составляет 3,0 мг; вторая доза иксазомиба составляет 4,0 мг.

[00139] В некоторых вариантах реализации первая доза иксазомиба составляет 3,0 мг; вторая доза иксазомиба составляет 3,0 мг.

[00140] В некоторых вариантах реализации первая доза иксазомиба составляет 2,3 мг; вторая доза иксазомиба составляет 3,0 мг.

[00141] В некоторых вариантах реализации первая доза иксазомиба составляет 2,3 мг; вторая доза иксазомиба составляет 2,3 мг.

[00142] В некоторых вариантах реализации первая доза иксазомиба составляет 1,5 мг; вторая доза иксазомиба составляет 2,3 мг.

[00143] В некоторых вариантах реализации первая доза иксазомиба составляет 1,5 мг; вторая доза иксазомиба составляет 1,5 мг.

[00144] В некоторых вариантах реализации поддерживающую терапию первоначально вводят в виде однократной пероральной дозы 3,0 мг один раз в неделю, на 1, 8 и 15 дни в течение трех недель, затем одну неделю без иксазомиба в течение 28-дневного цикла. После первых четырех циклов терапии дозу увеличивают до 4,0 мг с 5 цикла по 26 цикл для пациентов, переносящих лекарство.

[00145] В некоторых вариантах реализации пациентам перорально вводят однократную дозу 3,0 мг иксазомиба один раз в неделю на 1, 8 и 15 день в течение 3 недель, затем одну неделю без иксазомиба в течение 28-дневного цикла. После первых четырех циклов 28-дневной циклической терапии пациентам вводят вторую дозу 3,0 мг иксазомиба, один раз в неделю, на 1, 8 и 15 день с 5 цикла по 26 цикл.

[00146] В некоторых вариантах реализации пациентам перорально вводят однократную дозу 1,5 мг иксазомиба один раз в неделю на 1, 8 и 15 день в течение 3 недель, затем одну неделю без иксазомиба в течение 28-дневного цикла. После первых четырех циклов 28-дневной циклической терапии пациентам вводят вторую дозу 2,3 мг иксазомиба, один раз в неделю, на 1, 8 и 15 день с 5 цикла по 26 цикл.

[00147] Клиническое исследование поддерживающей монотерапии перорального введения иксазомиба

[00148] Поддерживающую терапию иксазомибом принимал двадцать один пациент, завершивший индукционную терапию. Во время индукционной терапии пациенты принимали 4,0 мг иксазомиба один раз в неделю, на 1, 8, 15 дни; 25,0 мг леналидомида на 1-21 день и 40 мг дексаметазона один раз в неделю, на 1, 8, 15 и 22 дни, циклами по 28 дней.

[00149] Указанные пациенты завершили индукционную терапию и перешли на поддерживающую фазу. Шестнадцать пациентов принимали 4,0 мг иксазомиба; четыре пациента принимали 3,0 мг иксазомиба; один пациент принимал 2,4 мг иксазомиба. Пациенты, принимавшие поддерживающую терапию, имели характеристики, представленные в таблице 3 и таблице 4.

Таблица 3

Характеристики пациента	Пациенты, принимавшие поддерживающую терапию, n=21
Средний возраст, лет (диапазон)	68 (34-77)
Возраст ≥ 65 лет, n (%)	12 (57)
Возраст ≥ 75 лет, n (%)	2 (10)
Мужчины, n (%)	13 (62)
Белые, n (%)	16 (76)
Стадия болезни по ISS на момент постановки диагноза, n, (%)	
I	14 (67)
II	7 (33)
III	0
Подтип MM, n (%)	
IgG	16 (76)
IgA	3 (14)
IgD	0
Легкой цепи	2 (10)
Средний клиренс креатинина, мл/мин.	83,5

Таблица 4

Цитогенетика	Пациенты, принимавшие поддерживающую терапию, n=21
Пациенты с цитогенетической оценкой, N*	19
Обычный/кариотип	3 (16)
Молекулярный/FISH	6 (32)
Оба	10 (53)
Неблагоприятная цитогенетика [†] , n (%)	3 (16)
Тип цитогенетической патологии, n (%)	
del 13 (по метафазной цитогенетике)	2 (11)
del 17	1 (5)
t(4;14)	0
t(14;16)	1 (5)
амплификация 1q	0

[00150] Образцы не были получены у трех пациентов. [†]Неблагоприятная цитогенетика включает патологии del 17, t(4;14), t(14;16) и амплификацию 1q, обнаруженные посредством FISH или метафазной цитогенетики, и del 13, обнаруженную посредством метафазной цитогенетики.

[00151] Во время фазы поддерживающей терапии пациенты принимали единственный агент иксазомиб в течение в среднем 19 циклов лечения (диапазон 3-23) со средней продолжительностью 29,0 месяцев (диапазон 14,3-33,3). В таблице 5 представлено описание лечения.

Таблица 5

Средние циклы приема иксазомиба, n (диапазон) на момент прекращения сбора данных	Пациенты, принимавшие поддерживающую терапию, n=21
Всего (включая индукционные и поддерживающие циклы)	31 (15-35)
Поддерживающие циклы	19 (3-23)
Средняя продолжительность лечения, месяцы (диапазон)	29,0 (14,3-33,3)
Продолжительность поддерживающего лечения, месяцы (диапазон)	19,8 (2,3-22,9)
Средняя относительная доза иксазомиба общая/во время индукции/во время поддержания, %	92/95/89,5
Пациенты, оставшиеся на поддерживающей терапии с иксазомибом, n (%)	11 (52%)

[00152] На фиг. 2 представлен наилучший общий ответ у 21 пациента, которому вводили поддерживающую терапию с иксазомибом (n=21).

[00153] В целом, наилучший ответ представляет собой: полный ответ (CR) или лучший результат достигнут у 52(%) процентов пациентов (11/21), а очень хороший частичный ответ (VGPR) или лучший результат достигнут у 71(%) процента пациентов (15/21).

[00154] Сорок восемь процентов пациентов (48%) улучшили ответ во время поддерживающей терапии (10/21), включая два случая с показателем от VGPR до почти CR (nCR) (2/10), пять от VGPR до CR (5/10), один от VGPR до строгого полного ответа (sCR) (1/10) и два от CR до sCR (2/10). Средняя продолжительность ответа составила 21,65 месяцев (диапазон 6,7-31,18).

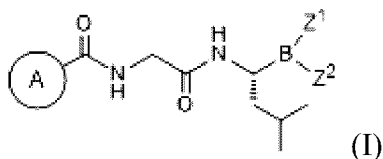
[00155] Пятьдесят два процента (52%) пациентов (11/21) остались на поддерживающей терапии с иксазомибом после прекращения сбора данных исследования.

[00156] Среднее время до первого ответа (\geq быстрый ответ «PR») составило 0,99 месяца (диапазон 0,92-5,78), а среднее время до наилучшего ответа составило 7,46 месяца (диапазон 1,02-24,74). Средняя относительная доза иксазомиба составила 95 процентов (95%) и 89,5 (89,5) процентов в индукционной и поддерживающей фазах, соответственно.

[00157] Все пациенты, принимавшие поддерживающую терапию с иксазомибом, остались в живых при последующем наблюдении в течение 25,1-33,9 месяцев.

Настоящая заявка охватывает следующие аспекты.

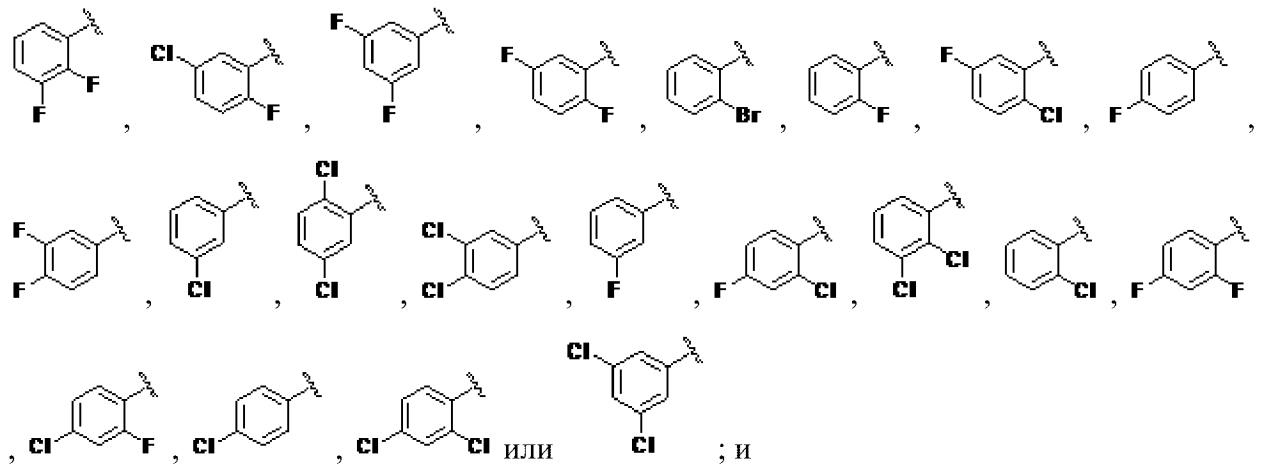
1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль,



для применения при лечении рака или для предупреждения рецидива или прогрессирования рака, где указанное применение включает введение пациенту, прошедшему первичную противораковую терапию, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по схеме введения препарата, включающей по меньшей мере четыре 28-дневных цикла лечения,

причем 28-дневный цикл лечения включает четыре последовательных недели, в течение которых соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в неделю в течение первых трех недель цикла лечения, и соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль не вводят в течение четвертой недели;

где кольцо A представляет собой



Z^1 и Z^2 каждый независимо представляют собой гидроксил; или Z^1 и Z^2 вместе образуют циклический бороновый эфир, имеющий 2-20 атомов углерода и необязательно один или более гетероатомов, выбранных из N, S или O.

2. Применение по п. 1, отличающееся тем, что соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

3. Применение по п. 1, отличающееся тем, что соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят на 1, 8 и 15 день каждого цикла лечения.

4. Применение по п. 1, отличающееся тем, что схема применения препарата включает около двадцати шести циклов лечения.

5. Применение по п. 4, отличающееся тем, что соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в первой дозе в течение по меньшей мере четырех циклов лечения, и во второй дозе в течение циклов лечения 5-26.

6. Применение по п. 5, отличающееся тем, что первая доза составляет около 3,0 мг, а вторая доза составляет около 4,0 мг.

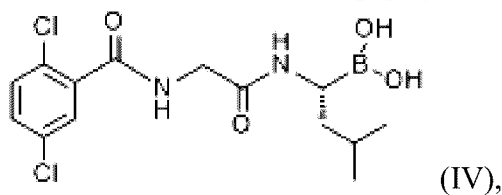
7. Применение по п. 5, отличающееся тем, что первая доза составляет около 3,0 мг, а вторая доза составляет около 3,0 мг.

8. Применение по п. 5, отличающееся тем, что первая доза составляет около 2,3 мг, а вторая доза составляет около 3,0 мг.

9. Применение по п. 5, отличающееся тем, что первая доза составляет около 2,3 мг, а вторая доза составляет около 2,3 мг.

10. Применение по п. 5, отличающееся тем, что первая доза и вторая доза являются одинаковыми.

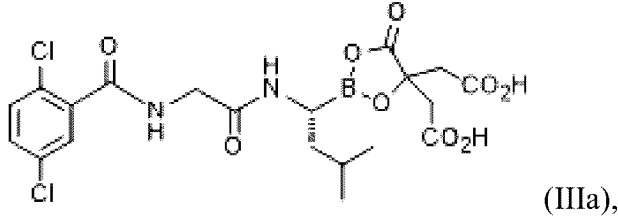
11. Применение по п. 1, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IV)



или его сложный эфир, или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Применение по п. 11, отличающееся тем, что указанное соединение формулы (IV) вводят пациенту в форме его сложного эфира или его фармацевтически приемлемой соли.

13. Применение по п. 12, отличающееся тем, что сложный эфир представляет собой соединение формулы (IIIa)



или его фармацевтически приемлемую соль.

14. Применение по п. 13, отличающееся тем, что соединение формулы (IIIa) представляет собой твердую лекарственную форму.

15. Применение по п. 14, отличающееся тем, что твердая лекарственная форма представляет собой капсулу.

16. Применение по п. 15, отличающееся тем, что капсула содержит смесь цитрата иксазомиба, микрокристаллической целлюлозы, талька и стеарата магния.

17. Применение по п. 1, отличающееся тем, что первичная противораковая терапия включает схему на основе ингибитора протеасом или схему на основе иммуномодулирующего лекарственного средства, или обе схемы.

18. Применение по п. 1, отличающееся тем, что первичная противораковая терапия включает трансплантацию аутологических стволовых клеток.

19. Применение по п. 1, отличающееся тем, что первичная противораковая терапия включает схему на основе ингибитора протеасом или схему на основе иммуномодулирующего лекарственного средства, или обе схемы с последующей трансплантацией аутологических стволовых клеток.

20. Применение по п. 1, отличающееся тем, что первичная противораковая терапия включает схему на основе ингибитора протеасом или схему на основе иммуномодулирующего лекарственного средства, или обе схемы, с последующей кондиционирующей схемой, включающей мелфалан и трансплантацию аутологических стволовых клеток.

21. Применение по пп. 17, 19 или 20, отличающееся тем, что схема на основе ингибитора протеасом включает бортезомиб, иксазомиб, карфилзомиб, дисульфирам, эпигаллокатехин-3-галлат, салиноспирамид А, ONX0912, CEP-18770 или эпоксимицин.

22. Применение по п. 21, отличающееся тем, что схема на основе ингибитора протеасом включает бортезомиб.

23. Применение по пп. 17, 19 или 20, отличающееся тем, что схема на основе иммуномодулирующего лекарственного средства включает леналидомид или помалидомид.

24. Применение по п. 23, отличающееся тем, что схема на основе иммуномодулирующего лекарственного средства включает леналидомид.

25. Применение по пп. 18, 19 или 20, отличающееся тем, что первый 28-дневный цикл лечения начинают по меньшей мере через 75 дней после трансплантации аутологических стволовых клеток.

26. Применение по пп. 18, 19 или 20, отличающееся тем, что первый 28-дневный цикл лечения начинают до истечения 115 дней после трансплантации аутологических стволовых клеток.

27. Применение по п. 1, отличающееся тем, что рак представляет собой множественную миелому, лимфому мантийных клеток, лимфому фолликулярных клеток, Т-клеточную лимфому, периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL), диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL) или макроглобулинемию Вальденстрема.

28. Применение по п. 1, отличающееся тем, что рак представляет собой множественную миелому или рефрактерную множественную миелому.

29. Применение по п. 1, отличающееся тем, что рак представляет собой амилоидоз.

30. Применение по п. 1, отличающееся тем, что пациент представляет собой индивидуума с диагнозом множественной миеломы или рефрактерной множественной миеломы.

31. Применение по п. 1, отличающееся тем, что применение представляет собой поддерживающую терапию для предупреждения рецидива или повторного возникновения множественной миеломы у пациента, прошедшего первичную противораковую терапию.

32. Применение по п. 1, отличающееся тем, что применение представляет собой поддерживающую терапию для предупреждения прогрессирования множественной миеломы у пациента, прошедшего первичную противораковую терапию.

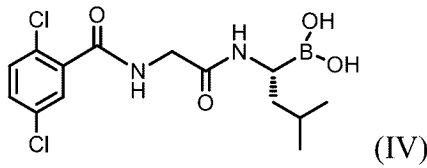
33. Применение по пп. 31 или 32, отличающееся тем, что пациент достиг полного или частичного клинического и гематологического выздоровления после первичной противораковой терапии.

34. Применение по п. 1, отличающееся тем, что применение представляет собой поддерживающую терапию для лечения пациента, имеющего риск развития или возникновения рецидива расстройства, опосредованного протеасомами.

35. Применение по п. 1, отличающееся тем, что применение представляет собой поддерживающую терапию для лечения пациента, имеющего риск развития или возникновения рецидива рака, выбранного из множественной миеломы.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ замедления рецидива или прогрессирования рака, включающий пероральное введение пациенту, прошедшему первичную противораковую терапию и находящемуся в состоянии ремиссии, соединения формулы (IV)



или его сложный эфир или его фармацевтически приемлемая соль, в качестве монотерапии поддерживающей терапии по схеме дозирования, включающей по меньшей мере девятнадцать 28-дневных (четыре недели) циклов лечения,

где соединение формулы (IV) или его сложный эфир или фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в неделю в течение первых трех недель цикла лечения,

где соединение формулы (IV) или его сложный эфир или фармацевтически приемлемую соль не вводят в течение четвертой недели,

при этом рак представляет собой множественную миелому или рефрактерную множественную миелому.

2. Способ по п.1, в котором схема дозирования включает двадцать шесть циклов лечения.

3. Способ по п. 1, в котором соединение формулы (IV) или его сложный эфир или его фармацевтически приемлемую соль вводят в первой дозе в течение по меньшей мере четырех циклов лечения и во второй дозе в циклах лечения с 5 по 26.

4. Способ по п.3, в котором

первая доза составляет 3,0 мг, а вторая доза составляет 4,0 мг, или

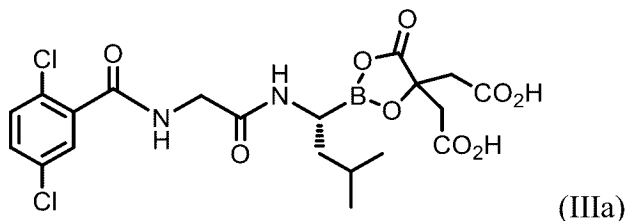
первая доза составляет 3,0 мг, а вторая доза составляет 3,0 мг, или

первая доза составляет 2,3 мг, а вторая доза составляет 3,0 мг, или

первая доза составляет 2,3 мг, а вторая доза составляет 2,3 мг, или

первая доза составляет 4,0 мг, а вторая доза составляет 4,0 мг.

5. Способ по любому из пп.1-4, в котором указанное соединение формулы (IV) вводят пациенту в форме сложного эфира, где сложный эфир представляет собой соединение формулы (IIIa)



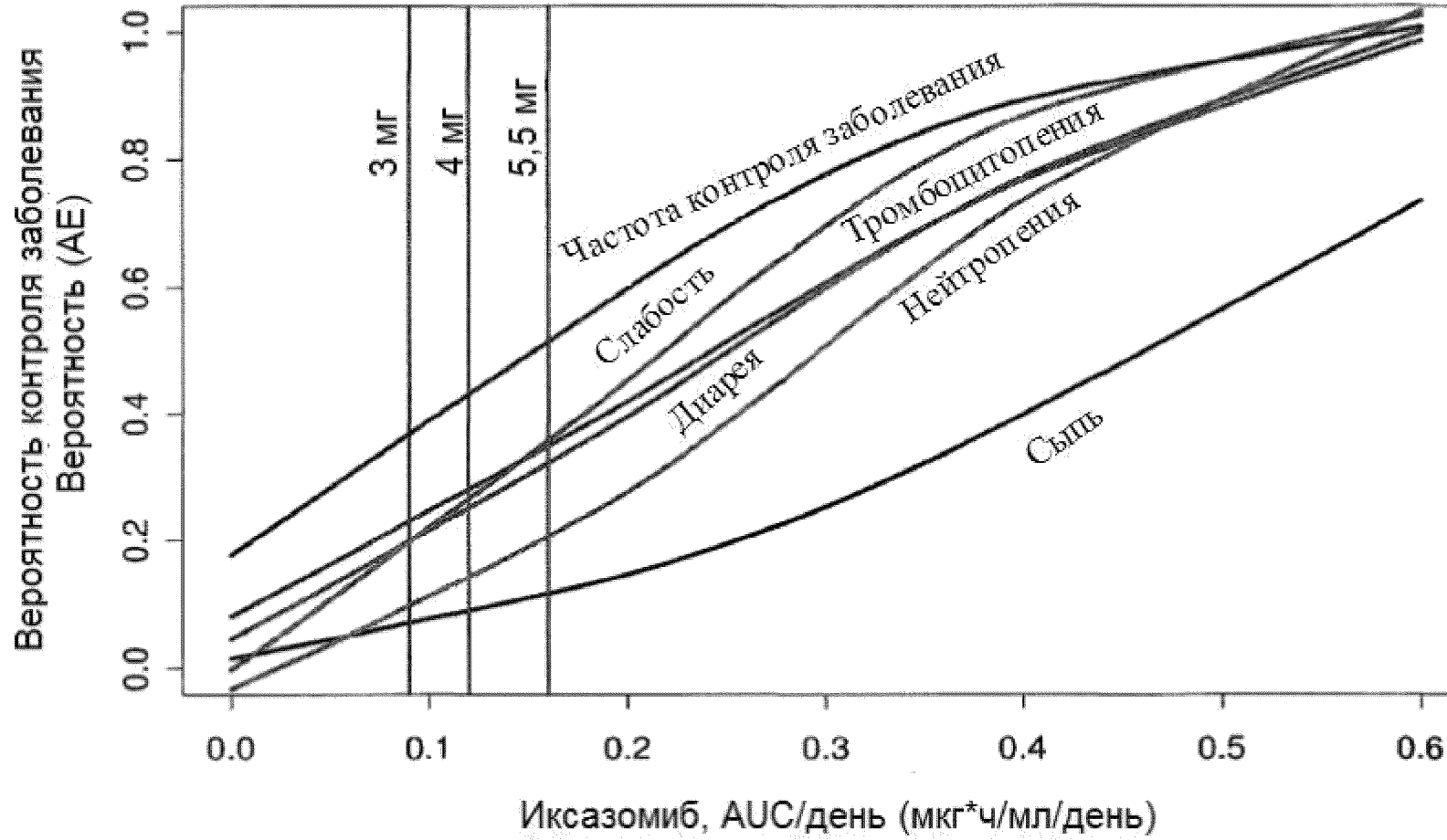
или его фармацевтически приемлемую соль.

6. Способ по п. 1, в котором первичная противораковая терапия включает схему на основе ингибитора протеасом или схему на основе иммуномодулирующего

лекарственного средства, или обе схемы с последующей трансплантацией аутологических стволовых клеток.

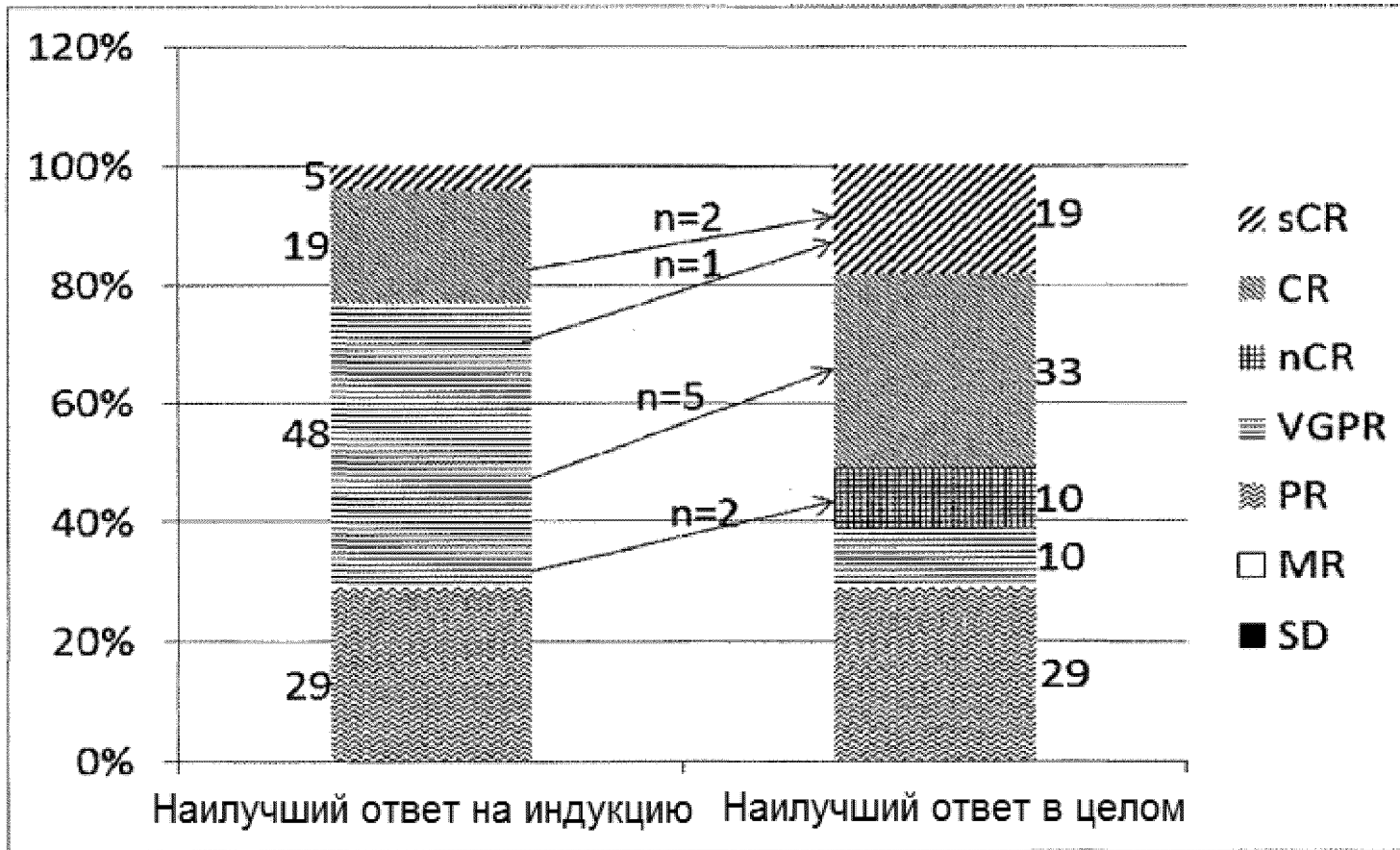
По доверенности

Результаты анализа воздействия-ответа
данных безопасности и эффективности



ФИГ. 1

Наилучший общий ответ у 21 пациента, принимавшего поддерживающую терапию с иксазомибом



ФИГ. 2

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 223266-372049	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2015/031633	International filing date (<i>day/month/year</i>) 19 May 2015 (19-05-2015)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 20 May 2014 (20-05-2014)
Applicant MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- the international application in the language in which it was filed
 a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- the text is approved as submitted by the applicant
 the text has been established by this Authority to read as follows:

BORON-CONTAINING PROTEASOME INHIBITORS FOR USE AFTER PRIMARY CANCER THERAPY

5. With regard to the **abstract**,

- the text is approved as submitted by the applicant
 the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
 as suggested by the applicant
 as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
 as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/031633

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A61K38/05 A61K38/06 A61K38/07 A61K31/145 A61K31/198
 A61K31/353 A61K31/407 A61K31/426 A61K31/69 A61P35/00
 ADD.
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 A61K
 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Shaji K Kumar ET AL: "Weekly MLN9708, an investigational oral proteasome inhibitor, in relapsed/refractory multiple myeloma: Results from a phase I study after full enrollment", ASCO Annual Meeting 2013, 1 June 2013 (2013-06-01), XP055204370, Retrieved from the Internet: URL:http://www.myelomabeacon.com/docs/asco2013/Kumar-MLN9708.pdf [retrieved on 2015-07-23] the whole document ----- -/--	1-24, 26-28, 30-35

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 24 July 2015	Date of mailing of the international search report 06/08/2015
--	---

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Langer, Oliver
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2015/031633

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>Giampaolo Merlini ET AL: "MLN9708, a novel, investigational oral proteasome inhibitor, in patients with relapsed or refractory light-chain amyloidosis: Results of a phase 1 study", 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH), 2012, 1 December 2012 (2012-12-01), XP055204440, Atlanta, GA, USA Retrieved from the Internet: URL:http://myeloma.org/pdfs/Merlini-731-3876.pdf [retrieved on 2015-07-23] the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-26,29, 33-35
X,P	<p>Giampaolo Merlini ET AL: "Long-Term Outcome of a Phase 1 Study of the Investigational Oral Proteasome Inhibitor Ixazomib at the Recommended Phase 3 Dose in Patients with Relapsed or Refractory Systemic Light-Chain (AL) Amyloidosis", 56th ASH Annual Meeting and Exposition, 7 December 2014 (2014-12-07), XP055204466, San Francisco, CA, USA Retrieved from the Internet: URL:http://myeloma.org/pdfs/Abstract%203450%20-%20Giampaolo%20Merlini.pdf [retrieved on 2015-07-24] the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-26,29, 33-35
X,P	<p>S. K. KUMAR ET AL: "Phase 1 study of weekly dosing with the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma", BLOOD, vol. 124, no. 7, 14 August 2014 (2014-08-14), pages 1047-1055, XP055204406, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2014-01-548941 the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-24, 26-28, 30-35