

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 047729

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.08.30

(21) Номер заявки
202190865

(22) Дата подачи заявки
2019.09.30

(51) Int. Cl. A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 62/739,809; 62/773,980

(32) 2018.10.01; 2018.11.30

(33) US

(43) 2021.07.01

(86) PCT/US2019/053721

(87) WO 2020/072334 2020.04.09

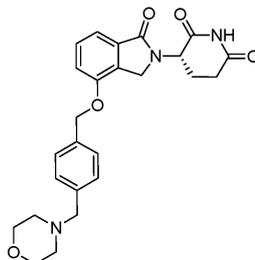
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Эметэнджело Майкл Д., Бьерклунд
Чэд, Тхакурта Анджан, Хун Сянькан,
Коута Мариана (US)

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

(56) US-A1-20160051530
US-A1-20140045843

(57) В изобретении предложены способы лечения рака, которые включают введение пациенту соединения A-S или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с даратумумабом. Кроме того, в изобретении предложены способы лечения рака, которые включают введение пациенту соединения A-S или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с даратумумабом и дексаметазоном. Изобретение предоставляет безопасные и эффективные способы лечения рака, особенно для видов рака, которые не поддаются стандартному лечению, к примеру хирургическому вмешательству, лучевой терапии, химиотерапии и гормональной терапии, при одновременном снижении или предотвращении токсичности и/или побочных эффектов.



Соединение A-S

B1

047729

047729

B1

В изобретении испрашивается приоритет предварительной заявки США с серийным номером 62/739809, поданной 1 октября 2018 г., и предварительной заявки США с серийным номером 62/773980, поданной 30 ноября 2018 г., все из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область

В данном документе предложены комбинированные способы лечения рака, которые включают введение пациенту (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона ("Соединение А-S") или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с даратумумабом. Также предусмотрены комбинированные способы лечения рака, которые включают введение пациенту (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона ("соединение А-S") или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с даратумумабом и дексаметазоном. Кроме того, в данном документе предложено применение (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион ("Соединение А-S"), или его фармацевтически приемлемой соли в указанных комбинированных терапиях.

Предпосылки

Патобиология рака.

Рак характеризуется, в первую очередь, увеличением количества аномальных клеток, происходящих из данной нормальной ткани, инвазией этих аномальных клеток в соседние ткани или распространением злокачественных клеток в региональные лимфатические узлы и удаленные участки через лимфатическую или кровеносную системы (метастазы). Клинические данные и молекулярно-биологические исследования показывают, что рак представляет собой многоэтапный процесс, который начинается с незначительных предопухолевых изменений, которые при определенных условиях могут прогрессировать до неоплазии. Неопластическое поражение может развиваться клонально и развить возрастающую способность к инвазии, росту, метастазированию и гетерогенности, особенно в условиях, когда неопластические клетки избегают иммунного надзора хозяина. Roitt, I, Brostoff, J and Kale, D., Immunology, 17.1-17.12 (3rd ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993).

Существует огромное множество видов рака, которые подробно описаны в медицинской литературе. Примеры включают рак легких, толстой кишки, прямой кишки, простаты, груди, мозга и кишечника. Заболеваемость раком продолжает расти по мере старения населения в целом, развития новых видов рака и роста восприимчивых групп населения (к примеру, людей, инфицированных СПИДом или чрезмерно подверженных воздействию солнечного света). Поэтому существует огромная потребность в новых способах и композициях, которые можно использовать для лечения больных раком.

Многие виды рака связаны с образованием новых кровеносных сосудов, процессом, известным как ангиогенез. Были выяснены некоторые механизмы, вовлеченные в индуцированный опухолью ангиогенез. Самым прямым из этих механизмов является секреция опухолевыми клетками цитокинов с ангиогенными свойствами. Примеры этих цитокинов включают кислотный и основной фактор роста фибробластов (a, b-FGF), ангиогенин, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и TNF- α . В качестве альтернативы опухолевые клетки могут высвобождать ангиогенные пептиды за счет продукции протеаз и последующего разрушения внеклеточного матрикса, в котором хранятся некоторые цитокины (к примеру, b-FGF). Ангиогенез также может быть индуцирован косвенно за счет привлечения воспалительных клеток (особенно макрофагов) и последующего высвобождения ими ангиогенных цитокинов (к примеру, TNF- α , b-FGF).

Гематологический рак начинается в кроветворной ткани, такой как костный мозг, или в клетках иммунной системы. Примерами гематологического рака являются лейкемия, лимфома и множественная миелома. Гематологический рак также называют раком крови.

Лимфома относится к раку, который возникает в лимфатической системе. Лимфома характеризуется злокачественными новообразованиями лимфоцитов - В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов (то есть В-клеток и Т-клеток). Лимфома обычно начинается в лимфатических узлах или скоплениях лимфатической ткани в органах, включая, помимо прочего, желудок или кишечник. В некоторых случаях лимфома может поражать костный мозг и кровь. Лимфома может распространяться с одного участка на другие части тела.

Лечение различных форм лимфом описано, к примеру, в патенте США № 7 468 363, который полностью включен в данный документ посредством ссылки. Такие лимфомы включают, но не ограничиваются ими, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, кожную В-клеточную лимфому, активированную В-клеточную лимфому, диффузную большую В-клеточную лимфому (DLBCL), лимфому из мантийных клеток (MCL), лимфому фолликулярного центра, трансформированную лимфому, лимфоцитарную лимфому промежуточной дифференцировки, промежуточную лимфоцитарную лимфому (ILL), диффузную низкодифференцированную лимфоцитарную лимфому (PDL), центроцитарную лимфому, диффузную мелкоклеточную лимфому (DSCCL), периферические Т-клеточные лимфомы (PTCL), кожные Т-клеточные лимфомы и лимфому мантийной зоны и фолликулярную лимфому низкой степени злокачественности.

Неходжкинская лимфома (NHL) является пятым по распространенности онкологическим заболеванием как у мужчин, так и у женщин в Соединенных Штатах, в 2007 году было зарегистрировано 63 190 новых случаев заболевания и 18 660 смертей. Jemal A, et al., *CA Cancer J Clin* 2007; 57(1):43-66. Вероятность развития NHL увеличивается с возрастом, а заболеваемость NHL у пожилых людей неуклонно растет в последнее десятилетие, вызывая озабоченность по поводу тенденции старения населения США. Id. Clarke C. A., et al., *Cancer* 2002; 94(7):2015-2023. NHL - это рак, поражающий лейкоциты.

Это не лимфома Ходжкина. NHL может быть В-клеточной, НК-клеточной или Т-клеточной лимфомой. Существует более 60 подтипов NHL, наиболее распространенными являются диффузная большая В-клеточная лимфома (DLBCL), фолликулярная лимфома (FL), мантийно-клеточная лимфома (MCL), малая лимфоцитарная лимфома, двухударная лимфома, первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, В-клеточная лимфома маргинальной зоны селезенки, экстранодальная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны (MALT), узловая В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны и лимфоплазмочитарная лимфома, первичная выпотная лимфома являются наиболее распространенными В-клеточными лимфомами.

Наиболее распространенные Т-клеточные лимфомы включают анапластическую крупноклеточную лимфому (системный и кожный тип), периферическую Т-клеточную лимфому, ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому/лейкемию у взрослых и экстранодальную НК/Т-клеточную лимфому.

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL) составляет примерно одну треть неходжкинских лимфом. В то время как некоторые пациенты с DLBCL излечиваются с помощью традиционной химиотерапии, остальные умирают от этой болезни. Противораковые препараты вызывают быстрое и стойкое истощение лимфоцитов, возможно, за счет прямой индукции апоптоза в зрелых Т- и В-клетках. См. K. Stahnke. et al., *Blood* 2001, 98:3066-3073. Было показано, что абсолютное количество лимфоцитов (ALC - англ.: Absolute lymphocyte count) является прогностическим фактором при фолликулярной неходжкинской лимфоме, а недавние результаты показали, что ALC при постановке диагноза является важным прогностическим фактором при диффузной большой В-клеточной лимфоме. См. D. Kim et al., *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 8082.

Лейкемия относится к злокачественным новообразованиям кроветворных тканей. Различные формы лейкоми описаны, к примеру, в патенте США № 7393862 и предварительной заявке на патент США № 60/380 842, поданной 17 мая 2002 г., которые полностью включены в данный документ посредством ссылки. Хотя, как сообщается, вирусы вызывают несколько форм лейкоми у животных, причины лейкоми у людей в значительной степени неизвестны. *The Merck Manual*, 944-952 (17th ed. 1999). Трансформация в злокачественную опухоль обычно происходит в отдельной клетке в два или более этапов с последующей пролиферацией и клональной экспансией. При некоторых лейкозах были идентифицированы специфические хромосомные транслокации с согласованной морфологией лейкозных клеток и особыми клиническими признаками (к примеру, транслокации 9 и 22 при хроническом миелоцитарном лейкозе и 15 и 17 при остром промиелоцитарном лейкозе). Острые лейкозы - это преимущественно недифференцированные клеточные популяции, а хронические лейкозы - более зрелые клеточные формы.

Острые лейкозы делятся на лимфобластные (ALL) и нелимфобластные (ANLL) типы. *The Merck Manual*, 946-949 (17th ed. 1999). Они могут быть далее подразделены по их морфологическому и цитохимическому внешнему виду согласно французско-американо-британской классификации (FAB) или согласно их типу и степени дифференциации. Использование специфических моноклональных антител к В- и Т-клеткам и миелоидным антигенам наиболее полезно для классификации. ALL является преимущественно детским заболеванием, что подтверждается лабораторными исследованиями и исследованием костного мозга. ANLL, также известный как острый миелогенный лейкоз или острая миелобластная лейкомия (AML), встречается в любом возрасте и является более распространенным острым лейкозом среди взрослых; это форма, обычно связанная с облучением в качестве причинного агента..

Хронические лейкозы описываются как лимфоцитарные (CLL) или миелоцитарные (CML). *The Merck Manual*, 949-952 (17th ed. 1999). CLL характеризуется появлением зрелых лимфоцитов в крови, костном мозге и лимфоидных органах. Отличительной чертой CLL является стойкий абсолютный лимфоцитоз (>5000/мкл) и увеличение количества лимфоцитов в костном мозге. У большинства пациентов с CLL также наблюдается клональная экспансия лимфоцитов с характеристиками В-клеток. CLL - болезнь среднего или пожилого возраста. Характерной особенностью CML является преобладание гранулоцитарных клеток всех стадий дифференцировки в крови, костном мозге, печени, селезенке и других органах. У пациента с симптомами при постановке диагноза общее количество лейкоцитов (WBC) обычно составляет около 200000/мкл, но может достигать 1000000/мкл. CML относительно легко диагностировать из-за наличия филадельфийской хромосомы.

Помимо классификации на острые и хронические, новообразования также классифицируются на основе клеток, вызывающих такое нарушение, на предшественники или периферические. См., к примеру, патентную публикацию США № 2008/0051379, раскрытие которой полностью включено в данный документ посредством ссылки. Предшественники новообразований включают ALL и лимфобластные лимфо-

мы и возникают в лимфоцитах до того, как они дифференцировались в Т- или В-клетки. Периферические новообразования - это новообразования, которые возникают в лимфоцитах, которые дифференцировались в Т- или В-клетки. Такие периферические новообразования включают, но не ограничиваются ими, В-клеточный CLL, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмочитарную лимфому, лимфому из клеток мантийной зоны, фолликулярную лимфому, экстранодальную В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны лимфоидной ткани слизистых оболочек, узловую лимфому маргинальной зоны, лимфому маргинальной зоны селезенки, волосатоклеточный лейкоз, плазмцитому, диффузная В-крупноклеточная лимфома и лимфома Беркитта. В более чем 95% случаев CLL клональная экспансия происходит от линии В-клеток. См. Cancer: Principles & Practice of Oncology (3rd Edition) (1989) (pp. 1843-1847). Менее чем в 5% случаев CLL опухолевые клетки имеют Т-клеточный фенотип. Однако, несмотря на эти классификации, патологическое нарушение нормального кроветворения является признаком всех лейкозов.

Множественная миелома (ММ) - это рак плазматических клеток костного мозга. Обычно плазматические клетки вырабатывают антитела и играют ключевую роль в иммунной функции. Однако неконтролируемый рост этих клеток приводит к боли в костях и переломам, анемии, инфекциям и другим осложнениям. Множественная миелома - вторая по частоте гематологическая злокачественная опухоль, хотя точные причины множественной миеломы остаются неизвестными. Множественная миелома вызывает высокий уровень белков в крови, моче и органах, включая, помимо прочего, М-белок и другие иммуноглобулины (антитела), альбумин и бета-2-микроглобулин. М-белок, сокращенно от моноклонального белка, также известного как парапротеин, представляет собой особенно аномальный белок, продуцируемый плазматическими клетками миеломы, и его можно обнаружить в крови или моче почти всех пациентов с множественной миеломой.

Скелетные симптомы, включая боль в костях, являются одними из наиболее клинически значимых симптомов множественной миеломы. Злокачественные плазматические клетки выделяют факторы, стимулирующие остеокласты (включая IL-1, IL-6 и TNF), которые вызывают вымывание кальция из костей, вызывая литические поражения; гиперкальциемия - еще один симптом. Факторы, стимулирующие остеокласты, также называемые цитокинами, могут предотвращать апоптоз или гибель миеломных клеток. У пятидесяти процентов пациентов на момент постановки диагноза обнаруживаются радиологически определяемые поражения скелета, связанные с миеломой. Другие общие клинические симптомы множественной миеломы включают полинейропатию, анемию, повышенную вязкость, инфекции и почечную недостаточность.

Заболееваемость раком продолжает расти по мере старения населения в целом, развития новых видов рака и роста восприимчивых групп населения (к примеру, людей, инфицированных СПИДом, пожилых людей или чрезмерно подверженных солнечному свету). Следовательно, существует огромная потребность в новых способах, лечении и композициях, которые можно использовать для лечения пациентов с раком, включая, но не ограничиваясь ими, пациентов с лимфомой, NHL, множественной миеломой, AML, лейкомиями и солидными опухолями.

Соответственно, соединения, которые могут контролировать и/или ингибировать нежелательный ангиогенез или ингибировать продукцию определенных цитокинов, включая TNF- α , могут быть полезны в комбинированной терапии для лечения и профилактики различных форм рака.

Методы лечения рака

Современная терапия рака может включать хирургическое вмешательство, химиотерапию, гормональную терапию и/или лучевую терапию для уничтожения неопластических клеток у пациента (см., к примеру, Stockdale, 1998, Medicine, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., Chapter 12, Section IV). В последнее время терапия рака может также включать биологическую терапию или иммунотерапию. Все эти подходы могут иметь серьезные недостатки для пациента. К примеру, операция может быть противопоказана из-за состояния здоровья пациента или может быть неприемлемой для пациента. Кроме того, операция может не полностью удалить опухолевую ткань. Лучевая терапия эффективна только тогда, когда неопластическая ткань проявляет более высокую чувствительность к радиации, чем нормальная ткань. Лучевая терапия также часто может вызывать серьезные побочные эффекты. Гормональная терапия редко проводится в виде единственного средства. Хотя гормональная терапия может быть эффективной, ее часто используют для предотвращения или отсрочки рецидива рака после того, как другие методы лечения удалили большую часть раковых клеток. Некоторые биологические и другие методы лечения ограничены по количеству и могут вызывать побочные эффекты, такие как сыпь или отек, симптомы гриппа, включая лихорадку, озноб и усталость, проблемы с пищеварительным трактом или аллергические реакции.

Что касается химиотерапии, существует множество химиотерапевтических агентов, доступных для лечения рака. Ряд химиотерапевтических средств против рака действуют путем ингибирования синтеза ДНК, прямо или косвенно, путем ингибирования биосинтеза предшественников дезоксирибонуклеотидтрифосфата, чтобы предотвратить репликацию ДНК и сопутствующее деление клеток. Gilman et al., Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Ed. (McGraw Hill, New York).

Несмотря на доступность множества химиотерапевтических средств, химиотерапия имеет множе-

ство недостатков. Stockdale, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., ch. 12, sect. 10, 1998. Почти все химиотерапевтические агенты токсичны, и химиотерапия вызывает серьезные и часто опасные побочные эффекты, включая сильную тошноту, угнетение костного мозга и иммуносупрессию. Кроме того, даже при введении комбинаций химиотерапевтических агентов многие опухолевые клетки становятся устойчивыми или развивают устойчивость к химиотерапевтическим агентам. Фактически, те клетки, которые устойчивы к конкретным химиотерапевтическим агентам, используемым в протоколе лечения, часто оказываются устойчивыми к другим лекарствам, даже если эти агенты действуют по механизму, отличному от механизмов, используемых в лекарствах, используемых в конкретном лечении. Это явление называется множественной лекарственной устойчивостью. Из-за лекарственной устойчивости многие виды рака оказываются невосприимчивыми к стандартным протоколам химиотерапевтического лечения.

Существует значительная потребность в безопасных и эффективных методах лечения, профилактики и ведения рака, особенно для видов рака, которые не поддаются стандартному лечению, к примеру хирургическому вмешательству, лучевой терапии, химиотерапии и гормональной терапии, при одновременном снижении или предотвращении токсичности и/или побочных эффектов, связанные с традиционными методами лечения.

Множественная миелома

Множественная миелома (ММ) остается неизлечимым неопластическим заболеванием, на которое приходится 12% всех гематологических злокачественных новообразований. По оценкам, в 2016 году во всем мире произошло 138509 новых случаев заболевания и 98437 случаев смерти от ММ. (Cowan et al., *JAMA Oncol* 2018, 4(9), 1221-1227).

Плазматические клетки человека (PC) и их предшественники играют важную роль в гуморальном иммунном ответе, но также вызывают различные злокачественные В-клеточные нарушения, включая множественную миелому. Дифференциация В-клеток в плазматические клетки, секретирующие антитела, является важным компонентом иммунного ответа. См. Jacob et al., *Autoimmunity* 2010, 43(1), 84-97. Было идентифицировано небольшое количество факторов транскрипции, которые направляют программу развития, ведущую к дифференцировке плазматических клеток. PAX5 и BCL6 экспрессируются в активированных В-клетках и действуют преимущественно путем репрессии дифференцировки. PAX5 репрессирует гены, связанные с рядом генов, включая PRDM1 (ген, кодирующий белок BLIMP-1), XBP1 и IgJ (J-цепь). BCL6 частично подавляет развитие плазматических клеток за счет репрессии PRDM1. См. Jourdan et al., *Blood* 2009, 114 (10), 5173-5181; Kallies et al., *Immunity* 2007, 26(5), 555-566; Lenz et al., *N. Engl. J. Med.* 2010, 362, 1417-1429. Для дифференцировки и высокой секреции иммуноглобулина (Ig) также требуются IRF-4, XBP-1 и BLIMP-1. Экспрессия IRF-4 заметно увеличивается при дифференцировке, что важно для образования плазматических клеток и секреции Ig. XBP-1 непосредственно контролирует аспекты секреторного пути и сильно индуцируется в плазматической клетке за счет комбинации потери репрессии гена, опосредованной PAX5, и посттранскрипционного контроля. BLIMP-1 экспрессируется в плазматических клетках, но отсутствует на более ранних стадиях онтогенеза В-клеток. См. Jourdan et al., *Blood* 2009, 114 (10), 5173-5181; Kallies et al., *Immunity* 2007, 26(5), 555-566; Lenz et al., *N. Engl. J. Med.* 2010, 362, 1417-1429. Леналидомид, иммуномодулирующее соединение, продемонстрировал свою эффективность при лечении множественной миеломы и лимфомы ABC. Потенциальная активность иммуномодулирующих соединений на нормальных В-клетках включает активацию или ингибирование наивных CD19⁺В-клеток (в зависимости от стимула). В опухолевых клетках В иммуномодулирующие соединения подавляют пролиферацию множественной миеломы и лимфомы, индукцию гена-супрессора опухоли (ингибиторы циклинзависимой киназы p21, p27 и т.д.), полимеризацию F-актина и кластеризацию CD20 в MCL и CLL, а также ингибируют C/EBP, IRF4, экспрессию BLIMP-1 и XBP-1 в ММ и ингибирование активации NF-κB в клетках лимфомы ABC.

Значительный прогресс был достигнут в лечении ММ с помощью различных комбинаций мелфалана, преднизона, дексаметазона (DEX), доксорубина, циклофосфида, этопозида, цисплатина, иммуномодулирующих агентов, моноклональных антител и ингибиторов протеасом или трансплантации аутологичных стволовых клеток после высокодозной химиотерапии (Руководство Национальной комплексной онкологической сети [NCCN], 2015 г., доступно на веб-сайте NCCN http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf. Доступно 29 Янв 2016).

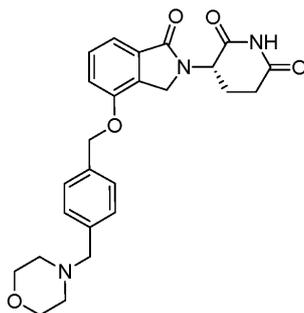
Основными соображениями при выборе подходящего лечения рецидивной и рефрактерной множественной миеломы (RRMM) являются уровень риска предшествующей терапии, продолжительность ответа на предыдущую терапию, остаточная токсичность, возраст, физическое состояние и то, является ли пациент кандидатом на трансплантацию стволовых клеток (NCCN Guidelines, 2015).

Несколько соединений были недавно одобрены для лечения RRMM, карфилзомиб, ингибитор протеасом, используемый с дексаметазоном или с леналидомидом плюс дексаметазон; панабинонат, ингибитор гистоновой деацетилазы, используемый в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном; даратумаб, человеческое CD38-направленное моноклональное антитело; элутузумаб, иммуностимулирующее против белка SLAMF7 антитело, используемое с леналидомидом и дексаметазоном, и; иксазомиб, ингибитор протеасом, используемый с леналидомидом и дексаметазоном.

Несмотря на прогресс в выборе вариантов лечения ММ, у большинства пациентов заболевание имеет рецидивирующее течение, независимо от схемы лечения или первоначального ответа на лечение. (Kumar et al., *Leukemia* 2012, 26(1), 149-57). Множественная миелома остается неизлечимой при использовании традиционных методов лечения, с общей 5-летней относительной выживаемостью 45%. (Howlader et al., доступно на веб-сайте SEER http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/, на основе данных, представленных в ноябре 2014 г., размещенных на веб-сайте SEER, апрель 2015 г.). Следовательно, несмотря на недавние одобрения новых методов лечения, для лечения пациентов с RRMM необходимы дополнительные методы лечения.

Сущность изобретения

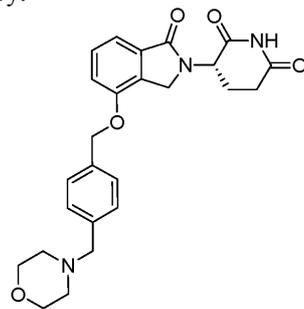
В данном документе представлены способы лечения рака, включая впервые диагностированный рак, а также рецидивирующий, рефрактерный или устойчивый к традиционной химиотерапии рак, которые включают введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении (i) терапевтически эффективного количества (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона, имеющего следующую структуру:



Соединение A-S

или его фармацевтически приемлемой соли и (ii) даратумумаба. В данном документе предложено применение (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона ("Соединение A-S") или его фармацевтически приемлемой соли в таких способах лечения рака, включая впервые диагностированный рак, а также рак, который является рецидивирующим, рефрактерным или устойчивым к традиционной химиотерапии.

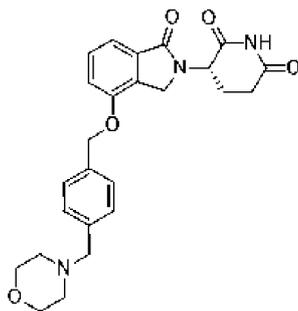
В одном варианте осуществления способ лечения рака, включая впервые диагностированный рак, а также рак, который является рецидивирующим, рефрактерным или резистентным к традиционной химиотерапии, включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении (i) терапевтически эффективного количества (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона, имеющего следующую структуру:



Соединение A-S

или его фармацевтически приемлемой соли; (ii) даратумумаба и (iii) дексаметазона, или его фармацевтически приемлемой соли. В данном документе предложено применение (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион ("Соединение A-S") или его фармацевтически приемлемой соли в таком способе лечения рака, включая впервые диагностированный рак, а также рак, который является рецидивирующим, рефрактерным или устойчивым к обычной химиотерапии.

В одном варианте осуществления изобретения соединение по изобретению представляет собой энантиомер (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона, имеющий структуру:



Соединение А-5

В данном документе также предложены способы лечения рака (к примеру, предотвращение его рецидива или увеличение времени ремиссии), которые включают введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества (i) (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли и (ii) даратумумаба. В данном документе предложено применение (i) (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона или их фармацевтически приемлемой соли в таких способах лечения рака (к примеру, предотвращение его рецидива или увеличение времени ремиссии).

Кроме того, в данном документе предложены способы лечения рака (к примеру, предотвращение его рецидива или увеличение времени ремиссии), которые включают введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества (i) (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли; (ii) даратумумаба и (iii) дексаметазона или его фармацевтически приемлемой соли. В данном документе предложено применение (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли в таких способах лечения рака (к примеру, предотвращение его рецидива или удлинение времени ремиссии).

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены способы лечения рака. В одном варианте осуществления изобретения рак представляет собой гематологический рак (к примеру, множественную миелому, лимфому или лейкоз).

В одном варианте осуществления изобретения в данном документе предложены способы лечения множественной миеломы. В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома представляет собой вялотекущую множественную миелому. В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома представляет собой активную множественную миелому. В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома представляет собой экстрамедуллярную плазмочитому. В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома представляет собой солитарную плазмочитому кости. В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома представляет собой миелому легких цепей. В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома представляет собой несекреторную миелому.

В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома является рецидивирующей и/или рефрактерной. В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома является рецидивирующей. В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома является рефрактерной. В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома является устойчивой к традиционной химиотерапии.

В одном варианте осуществления изобретения в данном документе предложен способ лечения множественной миеломы, включающий:

(i) выявление пациента с множественной миеломой, чувствительной к лечению (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дионом или его фармацевтически приемлемой солью, в комбинации с даратумумабом; и

(ii) введение пациенту терапевтически эффективного количества (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли, в сочетании с даратумумабом.

В данном документе предложено применение (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли в таком способе лечения множественной миеломы.

В одном варианте осуществления изобретения в данном документе предложен способ лечения множественной миеломы, включающий:

(i) выявление пациента с множественной миеломой, чувствительной к лечению (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дионом или его фармацевтически приемлемой солью, в комбинации с даратумумабом и дексаметазоном, или фармацевтически приемлемой солью; и

(ii) введение пациенту терапевтически эффективного количества (S)-3-(4-((4-

(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с даратумумабом и дексаметазоном или его фармацевтически приемлемой солью.

В данном документе предложено применение (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона или его фармацевтически приемлемой соли в таком способе лечения множественной миеломы.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1А показан эффект Соединения А-S, даратумумаба и сочетания Соединения А-S с даратумумабом на линию клеток ММ Н929.

На фиг. 1В показан эффект Соединения А-S, даратумумаба и сочетания Соединения А-S с даратумумабом на линию клеток ММ ММ1.S.

На фиг. 2 показан эффект сочетания Соединения А-S с даратумумабом в анализе комплемент-зависимой цитотоксичности (CDC) на линии клеток ММ Н929.

Детальное описание

Определения.

Используемый в данном документе термин "или" следует интерпретировать как включающее "или", означающее каждую или любую комбинацию. Следовательно, "А, В или С" означает любое из следующего: "А; В; С; А и В; А и С; В и С; А, В и С". Исключение из этого определения будет иметь место только тогда, когда комбинация элементов, функций, этапов или действий в некотором роде по своей сути исключают друг друга.

В данном контексте, если не указано иное, термин "субъект" или "пациент" относится к животному, включая, но не ограничиваясь, млекопитающее, включая приматов (к примеру, человека), корову, овцу, козу, лошадь, собаку, кошку, кролика, крысу или мышь. Термины "субъект" и "пациент" используются здесь взаимозаменяемо в отношении, к примеру, субъекта-млекопитающего, такого как субъект-человек.

В контексте данного описания, если не указано иное, термины "лечить", "лечение" и "терапия" относятся к искоренению или облегчению заболевания или нарушения, или одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием или нарушением. В некоторых вариантах осуществления изобретения термины относятся к минимизации распространения или обострения заболевания или нарушения, возникающего в результате введения одного или нескольких профилактических или терапевтических средств пациенту с таким заболеванием или нарушением. В некоторых вариантах осуществления изобретения термины относятся к введению соединений, предложенных в данном документе, с другим дополнительным активным агентом или без него после появления симптомов конкретного заболевания.

В контексте данного описания, если не указано иное, термины "предотвращать", "предотвращение" и "профилактика" относятся к предотвращению возникновения, рецидива или распространения заболевания или расстройства или одного или нескольких их симптомов. В некоторых вариантах осуществления изобретения термины относятся к лечению или введению соединений, предложенных в данном документе, с другим дополнительным активным соединением или без него до появления симптомов, особенно у пациентов с риском заболеваний или нарушений, предусмотренных в данном документе. Эти термины охватывают подавление или уменьшение симптома конкретного заболевания. В частности, в некоторых вариантах осуществления изобретения пациенты с семейным анамнезом заболевания являются кандидатами на профилактические схемы. Кроме того, пациенты, у которых в анамнезе есть повторяющиеся симптомы, также являются потенциальными кандидатами для профилактики. В этом отношении термин "профилактика" может использоваться как синоним термина "профилактическое лечение".

В контексте данного описания, если не указано иное, термины "ведение больного", "сдерживать развитие болезни" и "вести больного, принимая комплексные меры" относятся к предотвращению или замедлению прогрессирования, распространения или ухудшения заболевания или расстройства или одного или нескольких его симптомов. Часто положительные эффекты, которые получает пациент от профилактического и/или терапевтического средства, не приводят к излечению заболевания или нарушения. В этом отношении термин "сдерживать" охватывает лечение пациента, страдавшего конкретным заболеванием, в попытке предотвратить или минимизировать рецидив заболевания или продлить время, в течение которого заболевание остается в стадии ремиссии.

В данном контексте, если не указано иное, "терапевтически эффективное количество" соединения представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтического эффекта при лечении или ведении заболевания или расстройства, или для отсрочки или минимизации одного или нескольких симптомов, связанных с болезнью или расстройством. Терапевтически эффективное количество соединения означает количество терапевтического агента, отдельно или в сочетании с другими методами лечения, которое обеспечивает терапевтический эффект при лечении или ведении заболевания или нарушения. Термин "терапевтически эффективное количество" может охватывать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или устраняет симптомы или причины заболевания или нарушения или увеличивает терапевтическую эффективность другого терапевтического агента.

Комбинированная терапия или "в сочетании с" относится к применению более чем одного терапевтического агента для лечения конкретного расстройства или состояния. Под термином "в сочетании с" не

подразумевается, что терапевтические агенты должны вводиться одновременно и/или составляться для совместной доставки, хотя эти способы доставки входят в объем данного описания. Терапевтический агент можно вводить одновременно с, до (к примеру, за 5 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч, 96 ч, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель, 12 недель или 16 недель до) или после (к примеру, 5 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч, 96 ч, 1 недели, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель, 12 недель или 16 недель после) одного или нескольких других дополнительных агентов. Терапевтические агенты в комбинированной терапии также можно вводить по чередующемуся режиму дозирования, с периодом покоя или без него (к примеру, в определенные дни расписания терапевтический агент не вводится). Введение терапевтического агента "в сочетании с" другим терапевтическим агентом включает, но не ограничивается, последовательное введение и одновременное введение двух агентов. Обычно каждый терапевтический агент вводят в дозе и/или по расписанию, определенному для этого конкретного агента.

Используемые в данном документе термины "дополнительный активный агент", "активный агент" и "активный ингредиент" относятся к фармакологически активным соединениям, применимым при лечении конкретных типов рака, а также определенных заболеваний и состояний, связанных с нежелательным ангиогенезом или характеризующихся им. Активные агенты могут быть большими молекулами (к примеру, белками) или меньшими молекулами (к примеру, синтетическими неорганическими, металлоорганическими или органическими молекулами). Примеры крупных молекул активных агентов включают, но не ограничиваются ими, гематопэтические факторы роста, цитокины и моноклональные и поликлональные антитела. В некоторых вариантах осуществления изобретения активные агенты с крупными молекулами представляют собой биологические молекулы, такие как встречающиеся в природе или искусственно созданные белки. Белки, которые особенно полезны в этом описании, включают белки, которые стимулируют выживание и/или пролиферацию гемопоэтических клеток-предшественников и иммунологически активных поэтических клеток *in vitro* или *in vivo*. Другие стимулируют деление и дифференцировку коммитированных эритроидных предшественников в клетках *in vitro* или *in vivo*. Конкретные белки включают, но не ограничиваются ими: интерлейкины, такие как IL-2 (включая рекомбинантный IL-2 ("rIL2") и IL-2 канареек), IL-10, IL-12 и IL-18; интерфероны, такие как интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, интерферон альфа-n1, интерферон альфа-n3, интерферон бета-1а и интерферон гамма-1b; GM-CSF и GM-CSF; GC-CSF, BCG, раковые антитела и EPO. Активные агенты, которые представляют собой небольшие молекулы, также можно использовать для смягчения побочных эффектов, связанных с введением соединений, представленных в данном документе. Однако, как и некоторые большие молекулы, многие из них, как полагают, способны обеспечивать синергетический эффект при введении (к примеру, до, после или одновременно) с соединениями, представленными в данном документе. Примеры низкомолекулярных дополнительных активных агентов включают, но не ограничиваются ими, противораковые агенты, антибиотики, иммунодепрессанты и стероиды.

В некоторых вариантах осуществления изобретения активный агент представляет собой по меньшей мере один химиотерапевтический агент, по меньшей мере один противовоспалительный агент или по меньшей мере один иммунодепрессивный и/или иммуномодулирующий агент. В одном варианте осуществления изобретения такой химиотерапевтический агент может быть выбран из антиметаболита, такого как метотрексат, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, цитарабин, флударабин, 5-фторурацил, декарбазин, гидроксимочевина, аспарагиназа, гемцитабин, кладрибин и подобных агентов. В одном варианте осуществления изобретения такой химиотерапевтический агент может быть выбран из алкилирующего агента, такого как мехлорэтамин, тиоэпа, хлорамбуцил, мелфалан, кармустин (BSNU), ломустин (CCNU), циклофосфамид, бусульфан, диброманнитол, стрептозотоцин, дакарбазин (DTIC), прокарбазин, митомицин С, цисплатин и другие производные платины, такие как карбоплатин, и аналогичные агенты. В одном варианте осуществления изобретения такой химиотерапевтический агент может быть выбран из антибиотика, такого как дактиномицин (ранее актиномицин), блеомицин, даунорубин (ранее дауномицин), идарубин, митрамицин, митомицин, митоксантрон, пликамицин, антрамицин (АМС) и подобных агентов. В одном варианте осуществления изобретения такой химиотерапевтический агент может быть выбран из антимиотического агента, такого как таксаны, к примеру доцетаксел, и паклитаксел. В одном варианте осуществления изобретения такой химиотерапевтический агент может быть выбран из ингибитора топоизомеразы, такого как топотекан. В одном варианте осуществления изобретения такой химиотерапевтический агент может быть выбран из ингибитора фактора роста, такого как ингибитор ErbB1 (EGFR) (такой как гефитиниб (Iressa®), цетуксимаб (Erbix®), эрлотиниб (Tarceva®), 2F8 (описан в WO 2002/100348) и аналогичные агенты), ингибитора ErbB2 (Her2/neu) (такой как трастузумаб (Herceptin®) и подобные агенты) и подобных агентов. В одном варианте осуществления изобретения такой ингибитор фактора роста может быть ингибитором фарнезилтрансферазы, таким как SCH-66336 и R115777. В одном из вариантов осуществления изобретения такой ингибитор фактора роста может представлять собой ингибитор фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), такой как бевацизумаб (Avastin®). В одном варианте осуществления изобретения таким химиотерапевтическим агентом может быть ингибитор тирозинкиназы, такой как иматиниб (Gleevec, Gleevec STI571), лапатиниб, РТК787/ZK222584 и подобные агенты. В

одном варианте осуществления изобретения таким химиотерапевтическим средством может быть ингибитор гистондеацетилазы. Примеры таких ингибиторов гистондеацетилазы включают гибридные полярные соединения на основе гидроксамовой кислоты, такие как SAHA (субероиланилид гидроксамовая кислота). В одном варианте осуществления изобретения таким химиотерапевтическим агентом может быть ингибитор MAP-киназы P38a, такой как SCIO-469.

В другом варианте осуществления изобретения комбинированная терапия изобретения дополнительно включает введение по меньшей мере одного ингибитора ангиогенеза, неоваскуляризации и/или другой васкуляризации субъекту, нуждающемуся в этом. Примерами таких ингибиторов ангиогенеза являются ингибиторы урокиназы, ингибиторы матриксной металлопротеазы (такие как маримастат, неовастат, BAY 12-9566, AG 3340, BMS-275291 и аналогичные агенты), ингибиторы миграции и пролиферации эндотелиальных клеток (такие как TNP-470, скваламин, 2-метоксиэстрадиол, комбретастины, эндостатин, ангиостатин, пеницилламин, SCH66336 (Schering-Plough Corp, Madison, N.J.), R115777 (Janssen Pharmaceutica, Inc, Titusville, N.J.) и аналогичные агенты), антагонисты ангиогенных факторов роста (таких как ZD6474, SU6668, антитела против ангиогенных агентов и/или их рецепторов (таких как VEGF, bFGF и ангиопозтин-1), Sugen 5416, SU5402, антиангиогенный рибозим (такой как ангиозим), интерферон α (такой как интерферон $\alpha 2a$), сурамин и аналогичные агенты), ингибиторы киназы VEGF-R и другие антиангиогенные ингибиторы тирозинкиназы (такие как SU011248), ингибиторы эндотелиально-специфичного интегрин/передачи сигналов выживания (такие как витаксин и подобные агенты), антагонисты меди/хелаторы (такие как тетраиомилобдат, каптоприл и аналогичные агенты), карбоксиамидотриазол (CAI), ABT-627, CM101, interleukin-12 (IL-12), IM862, PNU145156E, а также молекулы нуклеотидов, ингибирующие ангиогенез (такие как антисмысловые -VEGF- κ ДНК, κ ДНК, кодирующая ангиостатин, κ ДНК, кодирующая p53, и κ ДНК, кодирующая дефицитный рецептор VEGF-2) и аналогичные агенты. Другими примерами таких ингибиторов ангиогенеза, неоваскуляризации и/или другой васкуляризации являются антиангиогенные производные гепарина и родственные молекулы (к примеру, гепериназа III), темозоломид, NK4, фактор ингибирования миграции макрофагов (MIF), ингибиторы циклооксигеназы-2, ингибиторы индуцируемого гипоксией фактора 1, антиангиогенные изофлавоны сои, олтипраз, фумагиллин и их аналоги, аналоги соматостатина, пентозаны полисульфат, текогалан натрия, далтепарин, тумстатин, тромбоспондин, NM-3, комбрестатин, канстатин, авастатин, антитела к другим соответствующим мишеням (такие как моноклональные антитела к интегрину альфа-v/бета-3 и киностатину) и аналогичные агенты.

В дополнительном варианте осуществления изобретения комбинированная терапия изобретения дополнительно включает введение противоракового иммуногена, такого как раковый антиген/антиген, связанный с опухолью (к примеру, молекула адгезии эпителиальных клеток (EPCAM/TACSTD1), муцин 1 (MUC1), карциноэмбриональный антиген (CEA), опухлеассоциированный гликопротеин 72 (TAG-72), gp100, Melan-A, MART-1, KDR, RCAS1, MDA7, вирусные вакцины, ассоциированные с раком (к примеру, вакцины от папилломавируса человека), белки теплового шока опухолевого происхождения, и аналогичные агенты. Ряд других подходящих раковых антигенов/ассоциированных с опухолью антигенов, описанных в другом месте в данном документе, и аналогичные молекулы, известные в данной области техники, также или альтернативно могут быть использованы в таком варианте осуществления изобретения. Противораковые иммуногенные пептиды также включают антиидиотипические "вакцины", такие как антиидиотипические антитела BEC2, Митумомаб, SeaVac и родственные антиидиотипические антитела, антиидиотипические антитела к антителу MG7 и другие противораковые антиидиотипические антитела (см. для примера Birebent et al., Vaccine. 21(15), 1601-12 (2003), Li et al., Chin Med J (Engl). 114(9), 962-6 (2001), Schmitt et al., Hybridoma. 13(5), 389-96 (1994), Maloney et al., Hybridoma. 4(3), 191-209 (1985), Raychardhuri et al., J Immunol. 137(5), 1743-9 (1986), Pohl et al., Int J Cancer. 50(6), 958-67 (1992), Bohlen et al., Cytokines Mol Ther. 2(4), 231-8 (1996) and Maruyama, J Immunol Methods. 264(1-2), 121-33 (2002)). Такие антиидиотипические Abs могут необязательно конъюгироваться с носителем, который может представлять собой синтетический (обычно инертный) носитель молекулы, белок (к примеру, гемоцианин моллюска улитки (KLH)) (см., к примеру, Ochi et al., Eur J Immunol. 17 (11), 1645-8 (1987)) или клетку (к примеру, эритроцит - см., к примеру, Wi et al., J Immunol Methods. 122 (2), 227-34 (1989)). В другом варианте осуществления изобретения комбинированная терапия изобретения дополнительно включает введение бисфосфоната. Примерами потенциально подходящих бифосфонатов являются памидронат (Aredia®), золедроновая кислота (Zometa®), клондронат (Bonafos®), рисендронат (Actonel®), ибандронат (Boniva®), этидронат (Didronel®), алендронат (Fosamax®), тилудронат (Skelid®), инкадронат (Yamanouchi Pharmaceutical) и минодронат (YM529, Yamanouchi). В другом варианте осуществления изобретения комбинированная терапия данного изобретения дополнительно включает введение фактора, стимулирующего колонии. Примерами подходящих колониестимулирующих факторов являются гранулоцитарно-колониестимулирующие факторы (G-CSF), такие как филграстим (Neupogen®) и пегфилграстим (Neulasta®), и гранулоцитарные макрофагально-колониестимулирующие факторы (GM-CSF), такие как сарграмостим (Leukine®). В другом варианте осуществления изобретения комбинированная терапия изобретения дополнительно включает введение эритропоэтического агента. Примерами подходящих

эритропоэтических агентов являются эритропоэтин (ЕРО), такой как эпоэтин альфа (к примеру, Procrit®, Erogen® и Eprex®) и эпоэтин бета (к примеру, NeoRecormon®) и белки, стимулирующие эритропоэз (к примеру, Agranesp®). В другом варианте осуществления изобретения комбинированная терапия изобретения дополнительно включает введение противоракового цитокина, хемокина или их сочетания. Примеры подходящих цитокинов и факторов роста включают $IFN\gamma$, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-18, IL-23, IL-24, IL-27, IL-28a, IL-28b, IL-29, KGF, $IFN\alpha$ (к примеру, $IFN\alpha 2b$), $IFN\beta$, GM-CSF, CD40L, лиганд Flt3, фактор стволовых клеток, анцестим и $TNF\alpha$. Подходящие хемокины могут включать Glu-Leu-Arg (ELR)-отрицательные хемокины, такие как IP-10, MCP-3, MIG и $SDF-1\alpha$ из семейств хемокинов человеческого CXС и С-С. Подходящие цитокины включают производные цитокинов, варианты цитокинов, фрагменты цитокинов и слитые белки цитокинов. В другом варианте осуществления изобретения комбинированная терапия изобретения дополнительно включает введение агента, который модулирует, к примеру, усиливает или ингибирует экспрессию или активность рецепторов $Fc\alpha$ или $Fc\gamma$. Примеры агентов, подходящих для этого использования, включают интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-2 (IL-2), интерлейкин-6 (IL-6), фактор, стимулирующий колонию гранулоцитов (G-CSF), такой как филграстим (Neupogen®) и пегфилграстим (Neulasta®), а также факторы, стимулирующие колонии макрофагов гранулоцитов (GM-CSF), такие как сарграмостим (Leukine®), интерферон- γ ($IFN-\gamma$) и фактор некроза опухоли (TNF). В следующем варианте осуществления изобретения комбинированная терапия изобретения дополнительно включает введение регулятора контроля клеточного цикла/апоптоза (или "регулирующего агента"). Регулятор контроля клеточного цикла/апоптоза может включать в себя молекулы (i), которые нацелены и модулируют регуляторы контроля клеточного цикла/апоптоза, такие как cdc-25 (такие как NSC 663284), (ii) циклин-зависимые киназы, которые чрезмерно стимулируют клеточный цикл (такие как флавопиридол (L868275, HMR1275), 7-гидроксистауроспорин (UCN-01, KW-2401) и росковитин (R-росковитин, CYC202)) и (iii) модуляторы теломеразы (такие как BIBR1532, SOT-095, GRN163 и композиции, описанные, к примеру, в патенте США № 6440735 и патенте США № 6713055). Неограничивающие примеры молекул, которые препятствуют апоптотическим путям, включают связанный с TNF лиганд, индуцирующий апоптоз (TRAIL)/лиганд апоптоза-2 (Apo-2L), средства, индуцирующие блокаду $NF-\kappa B$, ведущую к ингибированию продукции IL-6, антитела, активируют рецепторы TRAIL, IFN , антисмысловые Bcl-2 и As2O3 (триоксид мышьяка, Trisenox®). В другом варианте осуществления изобретения комбинированная терапия изобретения дополнительно включает введение гормонального регулирующего агента, такого как агенты, полезные для антиандрогенной и антиэстрогенной терапии. Примерами таких гормональных регулирующих агентов являются тамоксифен, идоксифен, фулвестрант, дролоксифен, торемифен, ралоксифен, диэтилстильбестрол, этинилэстрадиол/эстинил, антиандроген (такой как флутамид/эулексин), прогестин (такой как гидроксипрогестерона капроат, медроксипрогестерон/провера, мегестролацетат/мегац), аденокортикостероид (такой как гидрокортизон, преднизон), гормон высвобождения лютеинизирующего гормона (и его аналоги, а также другие агонисты LHRH, такие как бусерелин и гозерелин), ингибитор ароматазы (такой как анастразол/аримидекс, аминоглутетимид/цитадрен, экземестан), ингибитор гормонов (такой как октреотид/сандостатин) и аналогичные агенты. В другом варианте осуществления изобретения комбинированная терапия изобретения дополнительно включает введение антианергического агента (к примеру, низкомолекулярных соединений, белков, гликопротеинов или антител, которые нарушают толерантность к опухолевым и раковым антигенам). Примерами таких соединений являются молекулы, которые блокируют активность CTLA-4, такие как MDX-010 (Phan et al., PNAS USA 100, 8372 (2003)). В другом варианте осуществления изобретения комбинированная терапия изобретения дополнительно включает введение нуклеиновой кислоты или вектора, содержащего ген-супрессор опухоли, такого как аденовирус с дефицитом репликации, кодирующий человеческий рекомбинантный p53/SCH58500 дикого типа и т.д.; антисмысловые нуклеиновые кислоты, нацеленные на онкогены, мутированные или дерегулированные гены; или siRNA, нацеленная на мутировавшие или нерегулируемые гены. Примеры мишеней-супрессоров опухолей включают, к примеру, BRCA1, RB1, BRCA2, DPC4 (Smad4), MSH2, MLH1 и DCC.

В дополнительном варианте осуществления изобретения комбинированная терапия изобретения дополнительно включает введение противораковой нуклеиновой кислоты, такой как генасенс (аугмерозен/G3139), LY900003 (ISIS 3521), ISIS 2503, OGX-011 (ISIS 112989), LE-AON/LEraf-AON (инкапсулированный в липосомы антисмысловой олигонуклеотид c-raf/ISIS-5132), MG98 и другие антисмысловые нуклеиновые кислоты, нацеленные на PKC α , кластерин, IGFBP, протеинкиназу A, циклин D1 или Bcl-2h. В дополнительном варианте осуществления изобретения комбинированная терапия изобретения дополнительно включает введение противораковой молекулы ингибиторной RNA (см. к примеру Lin et al., Curr Cancer Drug Targets. 1(3), 241-7 (2001), Erratum in: Curr Cancer Drug Targets. 3(3), 237 (2003), Lima et al., Cancer Gene Ther. 11(5), 309-16 (2004), Grzmil et al., Int J Oncol. 4(1), 97-105 (2004), Collis et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys. 57(2 Suppl), S144 (2003), Yang et al., Oncogene. 22(36), 5694-701 (2003) and Zhang et al., Biochem Biophys Res Commun. 303(4), 1169-78 (2003)). В другом варианте осуществления изобретения комбинированная терапия изобретения дополнительно включает введение вируса, вирусных белков и т.п. Вирусы с дефицитом репликации, которые обычно способны к одному или только нескольким

циклом репликации *in vivo* и которые нацелены на опухолевые клетки, могут, к примеру, быть полезными компонентами таких композиций и способов. Такие вирусные агенты могут содержать нуклеиновые кислоты, кодирующие иммуностимуляторы, такие как GM-CSF и/или IL-2, или быть ассоциированы с ними. И природные онколитические и такие рекомбинантные онколитические вирусы (к примеру, вирусы HSV-1, реовирусы, аденовирус с дефицитом репликации и чувствительный к репликации и т. д.) могут быть полезными компонентами таких способов и композиций (см., к примеру, Shah et al., *J Neurooncol.* 65(3), 203-26 (2003), Stiles et al., *Surgery.* 134(2), 357-64 (2003), Sunarmura et al., *Pancreas.* 28(3), 326-9 (2004), Teshigahara et al., *J Surg Oncol.* 85(1), 42-7 (2004), Varghese et al., *Cancer Gene Ther.* 9(12), 967-78 (2002), Wildner et al., *Cancer Res.* 59(2), 410-3 (1999), Yamanaka, *Int J Oncol.* 24(4), 919-23 (2004) and Zwiebel et al., *Semin Oncol.* 28(4), 336-43 (2001). В дополнительном варианте осуществления изобретения комбинированная терапия изобретения может дополнительно включать методы "цельноклеточной" и "адоптивной" иммунотерапии. К примеру, такие способы могут включать вливание или повторное вливание клеток иммунной системы (к примеру, инфильтрирующей опухоль лимфоцитов (TIL), таких как CD4+и/или CD8+Т-клетки (к примеру, Т-клетки, размноженные опухолеспецифическими антигенами и/или генетическими улучшениями), В-клетки, экспрессирующие антитела, или другие клетки, продуцирующие/представляющие антитела, дендритные клетки (к примеру, рекомбинантные дендритные клетки, экспрессирующие антицитокины, дендритные клетки, культивируемые с агентом, увеличивающим DC, таким как GM-CSF и/или Flt3-L и/или ассоциированные с опухолью антиген-нагруженные дендритные клетки), противоопухолевые NK-клетки, так называемые гибридные клетки или их комбинации. В таких способах и композициях также могут быть использованы клеточные лизаты. Клеточные "вакцины" в клинических испытаниях, которые могут быть полезны в таких аспектах, включают Canvaxin™, APC-8015 (Dendreon), HSPPC-96 (Antigenics) и клеточные лизаты Melacine®. Антигены, выделяемые из раковых клеток, и их смеси (см., к примеру, Bystryn et al., *Clinical Cancer Research* Vol. 7, 1882-1887, July 2001), необязательно смешанные с адъювантами, такими как квасцы, также могут быть компонентами таких способов и композиций. В другом варианте осуществления изобретения комбинированная терапия изобретения дополнительно включает применение метода внутренней вакцинации. Внутренняя вакцинация относится к индуцированной гибели опухолевых или раковых клеток, такой как индуцированная лекарствами или радиационно-индуцированная гибель опухолевых клеток у пациента, которая обычно приводит к возникновению иммунного ответа, направленного на (i) опухолевые клетки в целом, или (ii) части опухолевых клеток, включая (a) секретлируемые белки, гликопротеины или другие продукты, (b) ассоциированные с мембраной белки или гликопротеины, или другие компоненты, связанные или вставленные в мембраны, и/или (c) внутриклеточные белки или другие внутриклеточные компоненты. Индуцированный внутренней вакцинацией иммунный ответ может быть гуморальным (т.е. опосредованным антителами) или опосредованным клетками (к примеру, развитием и/или увеличением эндогенных цитотоксических Т-лимфоцитов, которые распознают убитые внутри опухолевые клетки или их части). В другом варианте осуществления изобретения комбинированная терапия изобретения дополнительно включает введение комплемента. Соответственно, использование композиций, содержащих анти-CD38-антитела с сывороткой или комплементом, также входит в объем данного изобретения. В этих композициях комплемент находится в непосредственной близости от антитела к CD38, к примеру, путем конъюгации или может подходить для одновременного введения. Альтернативно, антитела против CD38 и комплемент или сыворотка можно вводить отдельно. В другом варианте осуществления изобретения комбинированная терапия изобретения дополнительно включает введение агентов, индуцирующих дифференцировку, ретиноевой кислоты и аналогов ретиноевой кислоты (таких как все транс-ретиноевая кислота, 13-цис-ретиноевая кислота и подобные агенты), аналогов витамина D (такого как сеокальцитол и аналогичные агенты), ингибиторов ErbB3, ErbB4, IGF-IR, рецептора инсулина, PDGFR α , PDGFR β , Flk2, Flt4, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, TRKA, TRKC, c-met, Ron, Sea, Tie, Tie2, Eph, Ret, Ros, Alk, LTK, PTK7 и подобные агенты. В другом варианте осуществления изобретения комбинированная терапия изобретения дополнительно включает введение катепсина В, модуляторов активности дегидрогеназы катепсина D, глутатион-S-трансферазы (такой как глутацилцистеинсинтетаза и лактатдегидрогеназа) или подобных агентов. В другом варианте осуществления изобретения комбинированная терапия изобретения дополнительно включает введение эстрамустина или эпирубина. В дополнительном варианте осуществления изобретения комбинированная терапия изобретения дополнительно включает введение ингибитора HSP90, такого как 17-аллиламино-гельд-анамицин, антител, направленных против опухолевого антигена, таких как PSA, CA125, KSA и т.д., интегринов, таких как интегрин β 1, ингибиторов VCAM или аналогичных агентов.

В дополнительном варианте осуществления изобретения комбинированная терапия изобретения дополнительно включает введение ингибиторов кальциневрина (таких как валсподар, PSC 833 и другие ингибиторы MDR-1 или р-гликопротеина), ингибиторов TOR (таких как сиролimus, эверолимус и рапамицин) и ингибиторов механизмов "самонаведения лимфоцитов" (такие как FTY720) и агенты, влияющие на передачу сигналов в клетке, такие как ингибиторы молекул адгезии (к примеру, анти-LFA и т.д.). В дополнительном варианте осуществления изобретения комбинированная терапия изобретения допол-

нительно включает лучевую терапию. Лучевая терапия может включать облучение или сопутствующее введение пациенту радиофармпрепаратов. Источник излучения может быть внешним или внутренним по отношению к пациенту, которого лечат (лучевая терапия может, к примеру, быть в форме лучевой терапии внешним пучком (EBRT), брахитерапии (BT) или направленной лучевой терапии скелета). Радиоактивные элементы, которые можно использовать в таких методах, включают, к примеру, радий, цезий-137, иридий-192, америций-241, золото-198, кобальт-57, медь-67, технеций-99, йодид-123, йодид-131 и индий-111. В дополнительном варианте осуществления изобретения комбинированная терапия данного изобретения дополнительно включает трансплантацию аутологичных периферических стволовых клеток или костного мозга. В дополнительном варианте осуществления изобретения комбинированная терапия изобретения дополнительно включает ортопедическое вмешательство. Ортопедические вмешательства могут использоваться при лечении расстройства с участием клеток, экспрессирующих CD38, такого как множественная миелома, чтобы помочь контролировать боль или сохранить функцию или подвижность. Такие вмешательства могут включать физиотерапию, шинирование костей для предотвращения или лечения переломов или хирургические процедуры (незначительные или большие) для восстановления переломов. В дополнительном варианте осуществления изобретения комбинированная терапия изобретения дополнительно включает доставку одного или нескольких агентов, которые способствуют доступу антитела к CD38 или комбинированной композиции внутрь опухоли. Такие способы могут, к примеру, выполняться в сочетании с доставкой релаксина, который способен расслаблять опухоль (см., к примеру, патент США № 6719977). В одном варианте осуществления изобретения антитело к CD38, используемое в данном изобретении, может быть связано с пептидом, проникающим в клетки (CPP). Проникающие в клетки пептиды и родственные пептиды (такие как сконструированные антитела, проникающие в клетки) описаны, к примеру, в Zhao et al., *J. Immunol Methods*. 254 (1-2), 137-45 (2001), Hong et al., *Cancer Res*. 60 (23), 6551-6 (2000). Lindgren et al., *Biochem J*. 377(Pt 1), 69-76 (2004), Buerger et al., *J Cancer Res Clin Oncol*. 129(12), 669-75 (2003), Pooga et al., *FASEB J*. 12(1), 67-77 (1998) и Tseng et al., *Mol Pharmacol*. 62(4), 864-72 (2002).

В дополнительном варианте осуществления изобретения комбинированная терапия изобретения дополнительно включает введение по меньшей мере одного противовоспалительного агента. В одном варианте осуществления изобретения такой противовоспалительный агент может быть выбран из стероидного лекарственного средства и NSAID (нестероидное противовоспалительное лекарственное средство). В одном из вариантов осуществления изобретения такой противовоспалительный агент может быть выбран из аспирина и других салицилатов, ингибиторов Cox-2 (таких как рофекоксиб и целекоксиб), NSAID (таких как ибупрофен, фенпрофен, напроксен, сулиндак, диклофенак, пироксикам, кетопрофен, дифторпрофен, набуметон, этодолак, оксапрозин и индометацин), антитела против IL6R, антитела против IL8 (к примеру, 10F8, описанные в WO2004/058797), антитела против IL15, антитела против IL15R, антитела против CD4, антитела против CD11a (к примеру, эфализумаб), антитела к интегрину альфа-4/бета-1 (VLA4) (к примеру, натализумаб), CTLA4-Ig для лечения воспалительных заболеваний, преднизолона, преднизона, противоревматических препаратов, модифицирующих заболевание (DMARD), таких как метотрексат, гидроксихлорохин, сульфасалазин, ингибиторов синтеза пиримидина (таких как лефлуноמיד), агентов, блокирующих рецепторы IL-1 (таких как анакинра), агентов, блокирующих TNF- α (таких как этанерцепт, инфликсимаб и адалимумаб), и аналогичных агентов.

В одном варианте осуществления изобретения такой иммунодепрессивный и/или иммуномодулирующий агент может быть выбран из циклоспорина, азатиоприна, микофеноловой кислоты, микофенолятофетила, кортикостероидов, таких как преднизон, метотрексат, соли золота, сульфасалазин, антималярийные препараты, бреквоминэперион, лефлуноמיד, мизорибин, 15-деоксиспергуалин, б-меркаптопурин, циклофосфамид, рапамицин, такролимус (FK-506), OKT3, антитимоцитарный глобулин, тимопентин, тимозин-а и подобные агенты. В одном варианте осуществления изобретения такой иммунодепрессивный и/или иммуномодулирующий агент может быть выбран из иммунодепрессивных антител, таких как антитела, связывающиеся с p75 рецептора IL-2, или антитела, связывающиеся, к примеру, с MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD28, B7, CD40, CD45, IFN γ , TNF- α , IL-4, IL-5, IL-6R, IL-6; IGF, IGFR1, IL-7, IL-8, IL-10, CD11a или CD58 или антитела, связывающиеся со своими лигандами. В одном варианте осуществления изобретения такой иммунодепрессивный и/или иммуномодулирующий агент может быть выбран из растворимых молекул IL-15R, IL-10, B7 (B7-1, B7-2, их варианты и их фрагменты), ICOS и OX40, и ингибитора отрицательного регулятора T-клеток (к примеру, антитело против CTLA4) и аналогичных агентов. В дополнительном варианте осуществления изобретения комбинированная терапия изобретения дополнительно включает введение антитела против C3b (i).

В дополнительном варианте осуществления изобретения комбинированная терапия изобретения дополнительно включает введение ингибиторов гистондеацетилазы (к примеру, фенилбутирата) и/или агентов репарации DNA (к примеру, ферментов репарации DNA и родственных композиций, таких как димерин). В дополнительном варианте осуществления изобретения комбинированная терапия изобретения дополнительно включает направленную противораковую фотодинамическую терапию (к примеру, противораковую лазерную терапию, которая необязательно может осуществляться с использованием

фотосенсибилизирующего агента, см., к примеру, Zhang et al., *J Control Release*. 93 (2), 141-50 (2003)), противораковой звуковой и ударно-волновой терапии (см., к примеру, Kambe et al., *Hum Cell*. 10 (1), 87-94 (1997)) и/или противораковойнутрицевической терапии (см., к примеру, Roudebush et al., *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 34 (1), 249-69, viii (2004) и Rafi, *Nutrition*. 20 (1), 78-82 (2004).

В контексте данного описания, если не указано иное, "профилактически эффективное количество" соединения представляет собой количество, достаточное для предотвращения заболевания или расстройства или предотвращения его рецидива. Профилактически эффективное количество соединения означает количество терапевтического агента, отдельно или в комбинации с другими агентами, которое обеспечивает профилактический эффект при предотвращении заболевания. Термин "профилактически эффективное количество" может включать количество, которое улучшает общую профилактику или усиливает профилактическую эффективность другого профилактического средства.

Используемый здесь термин "фармацевтически приемлемый носитель", "фармацевтически приемлемый наполнитель", "физиологически приемлемый носитель" или "физиологически приемлемый наполнитель", если не указано иное, относится к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или несущей среде, такому как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, растворитель или инкапсулирующий материал. В одном варианте каждый компонент является "фармацевтически приемлемым" в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами фармацевтического состава и подходит для использования в контакте с тканью или органом человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск. Смотри, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th Edition; Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; and *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd Edition; Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004).

В данном контексте, если не указано иное, термин "опухоль" относится ко всем неопластическим клеткам роста и пролиферации, злокачественным или доброкачественным, и ко всем предраковым и злокачественным клеткам и тканям. "Неопластический" в контексте данного описания относится к любой форме дисрегулируемого или нерегулируемого роста клеток, злокачественного или доброкачественного характера, приводящей к аномальному росту ткани. Таким образом, "неопластические клетки" включают злокачественные и доброкачественные клетки с дисрегулируемым или нерегулируемым клеточным ростом.

В контексте данного описания, если не указано иное, термин "рецидив" относится к ситуации, когда у субъекта или млекопитающего, у которого была ремиссия рака после терапии, наблюдается возврат раковых клеток.

В контексте данного описания, если не указано иное, "эффективный опухолевый ответ пациента" относится к любому увеличению терапевтического эффекта для пациента. "Эффективный ответ опухоли пациента" может представлять собой, к примеру, 5, 10, 25, 50 или 100% снижение скорости развития опухоли. "Эффективный ответ опухоли пациента" может представлять собой, к примеру, 5, 10, 25, 50 или 100% уменьшение физических симптомов рака. "Эффективный ответ опухоли пациента" также может быть, к примеру, 5, 10, 25, 50, 100, 200% или более увеличением ответа пациента, как измерено любыми подходящими средствами, такими как экспрессия генов, количество клеток, результаты анализов и т.д.

В контексте данного описания, если не указано иное, термин "вероятность" обычно относится к увеличению вероятности события. Термин "вероятность", когда он используется в отношении эффективности ответа опухоли пациента, обычно подразумевает повышенную вероятность того, что скорость прогрессирования опухоли или роста опухолевых клеток уменьшится. Термин "вероятность", когда он используется в отношении эффективности ответа опухоли пациента, также обычно может означать увеличение показателей, таких как экспрессия мРНК или белка, которые могут свидетельствовать об увеличении прогресса в лечении опухоли.

В контексте данного описания, если не указано иное, термин "прогнозировать" обычно означает заранее определить или сообщить. Когда используется, к примеру, для "прогнозирования" эффективности лечения рака, термин "прогнозировать" может означать, что вероятность результата лечения рака может быть определена в самом начале, до начала лечения или до того, как период лечения существенно продлится.

Используемый в данном документе термин "мониторинг", если не указано иное, обычно относится к надзору, присмотру, регулированию, наблюдению, отслеживанию или наблюдению за деятельностью. К примеру, термин "мониторинг эффективности соединения" относится к отслеживанию эффективности лечения рака у пациента или в культуре опухолевых клеток. Аналогичным образом, "мониторинг", когда он используется в связи с наблюдением пациентом режима лечения, индивидуально или в клинических испытаниях, относится к отслеживанию или подтверждению того, что пациент действительно принимает иммуномодулирующее соединение, тестируемое в соответствии с предписаниями. Мониторинг можно проводить, к примеру, путем отслеживания экспрессии мРНК или белковых биомаркеров.

Улучшение в раковом или связанном с раком заболевании можно охарактеризовать как полный или частичный ответ. "Полный ответ" относится к отсутствию клинически детектируемого заболевания с нормализацией любых ранее ненормальных рентгенографических исследований, костного мозга и спинномозговой жидкости (CSF) или аномальных измерений моноклонального белка. "Частичный ответ" относится, по меньшей мере, к около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90% снижению всей измеряемой опухолевой нагрузки (т.е. количества злокачественных опухолей клетки, присутствующих в субъекте, или измеренного объема опухолевых масс или количества аномального моноклонального белка) в отсутствие новых поражений. Термин "лечение" подразумевает как полный, так и частичный ответ.

В контексте данного описания, если не указано иное, термин "рефрактерный или устойчивый" относится к обстоятельствам, когда субъект или млекопитающее даже после интенсивного лечения имеют остаточные раковые клетки в его теле.

В контексте данного описания, если не указано иное, термин "лекарственная устойчивость" относится к состоянию, когда заболевание не реагирует на лечение лекарственным средством или лекарственными средствами. Устойчивость к лекарствам может быть либо врожденной, что означает, что болезнь никогда не реагировала на лекарство или лекарства, либо она может быть приобретенной, что означает, что болезнь перестает реагировать на лекарство или лекарства, на которые болезнь ранее отвечала. В некоторых вариантах осуществления изобретения лекарственная устойчивость является врожденной. В некоторых вариантах осуществления изобретения лекарственная устойчивость является приобретенной.

В контексте данного описания, если не указано иное, термины "чувствительность" и "чувствительный" применительно к лечению соединением являются относительными терминами, которые относятся к степени эффективности соединения в уменьшении или замедлении развития опухоли или заболевания, которое лечат. К примеру, термин "повышенная чувствительность", когда он используется в отношении лечения клетки или опухоли в рамках соединения, относится к увеличению, по меньшей мере, на 5% или более эффективности лечения опухоли.

Если не указано иное, термины "определение", "измерение", "исследование", "оценка" и "анализ", используемые в данном документе, обычно относятся к любой форме измерения и включают определение наличия элемента или нет. Эти термины включают как количественные, так и/или качественные определения. Оценка может быть относительной или абсолютной. "Оценка наличия" может включать определение количества чего-то присутствующего, а также определение того, присутствует это или отсутствует.

Если не указано иное, используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемая соль" включает нетоксичные соли присоединения кислоты и основания соединения, к которому относится этот термин. Приемлемые нетоксичные соли присоединения кислоты включают соли, полученные из органических и неорганических кислот или оснований, известных в данной области техники, которые включают, к примеру, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, фосфорную кислоту, серную кислоту, метансульфоновую кислоту, уксусную кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, янтарную кислоту, лимонную кислоту, яблочную кислоту, малеиновую кислоту, сорбиновую кислоту, аконитовую кислоту, салициловую кислоту, фталевую кислоту, эмболовую кислоту, энантовую кислоту и т.п.

Соединения, которые имеют кислую природу, способны образовывать соли с различными фармацевтически приемлемыми основаниями. Основания, которые можно использовать для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения основания таких кислотных соединений, представляют собой такие, которые образуют нетоксичные соли присоединения основания, т.е. соли, содержащие фармакологически приемлемые катионы, такие как, но не ограничиваясь, соли щелочных или щелочноземельных металлов, и, в частности, соли кальция, магния, натрия или калия. Подходящие органические основания включают, но не ограничиваются, N, N дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтанолламин, этилендиамин, меглумин (N-метилглюкамин), лизин и прокаин.

Если не указано иное, используемый в данном документе термин "сольват" означает соединение, представленное в данном документе, или его соль, которые дополнительно включают стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного нековалентными межмолекулярными силами. Если растворителем является вода, сольват представляет собой гидрат.

Если не указано иное, используемый в данном документе термин "стереомерно чистый" означает композицию, которая содержит один стереоизомер соединения и существенным образом не содержит других стереоизомеров этого соединения. К примеру, стереомерно чистая композиция соединения, имеющего один хиральный центр, будет существенным образом свободна от противоположного энантиомера соединения. Стереомерно чистая композиция соединения, имеющего два хиральных центра, будет существенным образом свободна от других диастереомеров соединения. В некоторых вариантах осуществления изобретения стереомерно чистое соединение содержит более чем около 80 мас.% одного стереоизомера соединения и менее чем около 20 мас.% других стереоизомеров соединения, более чем около 90 мас.% одного стереоизомера соединения, и менее чем около 10 мас.% других стереоизомеров соединения, более чем около 95 мас.% одного стереоизомера соединения и менее чем около 5 мас.% других стереоизомеров соединения или более чем около 97 мас.% одного стереоизомера соединения и менее чем

около 3 мас.% других стереоизомеров соединения.

Если не указано иное, используемый здесь термин "стереомерно обогащенный" означает композицию, которая содержит более чем около 60 мас.% одного стереоизомера соединения, более чем около 70 мас.% или более чем около 80 мас.% одного стереоизомера соединения. Если не указано иное, используемый в данном документе термин "энантиомерно чистый" означает стереомерно чистую композицию соединения, имеющего один хиральный центр. Аналогично, термин "стереомерно обогащенный" означает стереомерно обогащенный состав соединения, имеющего один хиральный центр.

В контексте данного описания, если не указано иное, термин "около" или "приблизительно" означает допустимую ошибку для конкретного значения, определяемую квалифицированным специалистом в данной области техники, которая частично зависит от того, как значение измеряется или определяется. В некоторых вариантах осуществления термин "около" или "приблизительно" означает в пределах 1, 2, 3 или 4 стандартных отклонений. В некоторых вариантах осуществления изобретения термин "около" или "приблизительно" означает в пределах 50, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,5 или 0,05% от заданного значения или диапазона.

Конечные результаты клинических исследований для подтверждения рака.

"Общая выживаемость" (OS) определяется как время от первой дозы до смерти по любой причине и измеряется в популяции, планирующей лечение. Общую выживаемость следует оценивать в рандомизированных контролируемых исследованиях. Демонстрация статистически значимого улучшения общей выживаемости может считаться клинически значимой, если профиль токсичности является приемлемым и часто поддерживает одобрение новых лекарств.

Некоторые конечные результаты основаны на оценке рака. Эти конечные результаты включают выживаемость без рецидивов (DFS), частоту объективных ответов (ORR), время до прогрессирования (TTP), выживаемость без прогрессирования (PFS), выживаемость без событий (EFS), продолжительность ответа (DOR) и время до терапевтической неудачи (TTF). Сбор и анализ данных об этих зависящих от времени конечных результатах основаны на косвенных оценках, расчетах и оценках.

Обычно "выживаемость без рецидивов" (DFS) определяется как время от рандомизации до рецидива рака или смерти от любой причины. Хотя общая выживаемость является стандартным конечным результатом для большинства адьювантных условий, DFS может быть важным конечным результатом в ситуациях, когда выживаемость может быть продлена, что делает конечную точку выживаемости непрактичной. DFS может быть суррогатом клинической пользы или может предоставить прямое доказательство клинической пользы. Это определение основывается на величине эффекта, его соотношении риска и пользы и условиях болезни. Определение DFS может быть сложным, особенно если смерти зарегистрированы без предварительной документации о прогрессировании рака. Эти события могут быть оценены как рецидивы болезни или как цензурированные события. Хотя все методы статистического анализа смертей имеют некоторые ограничения, рассмотрение всех смертей (смертей от всех причин) как рецидивов может минимизировать систематическую ошибку. DFS можно переоценить, используя это определение, особенно у пациентов, которые умирают после длительного периода без наблюдения. Может возникнуть предвзятость, если частота долгосрочных контрольных визитов различается между исследуемыми группами или если выбывание не является случайным из-за токсичности.

"Частота объективного ответа" (ORR) определяется как суммарное значение процента пациентов, у которых достигается полный и частичный ответ. Продолжительность ответа обычно измеряется с момента первоначального ответа до документально подтвержденного прогрессирования рака. Обычно FDA определяет ORR как сумму частичных ответов плюс полных ответов. При таком определении ORR является прямой мерой противоопухолевой активности лекарственного средства, которую можно оценить в исследовании с одной группой. Если возможно, для определения ответа следует использовать стандартизированные критерии. Подходящими считаются различные критерии ответа (к примеру, критерии RECIST) (Therasse et al., (2000) J. Natl. Cancer Inst, 92: 205-16). Значимость ORR оценивается по ее величине и продолжительности, а также по проценту полных ответов (отсутствие обнаруживаемых признаков рака).

"Продолжительность ответа" (DOR) - это время от достижения ответа до рецидива или прогрессирования заболевания.

"Время до прогрессирования" (TTP) и "выживаемость без прогрессирования" (PFS) служили основными конечными результатами для утверждения препарата. TTP определяется как время от рандомизации до объективного прогрессирования рака; TTP не включает смертельные случаи. PFS определяется как время от рандомизации до объективного прогрессирования рака или смерти. По сравнению с TTP, PFS является предпочтительным конечным результатом регулирования. PFS включает случаи смерти и, таким образом, может лучше коррелировать с общей выживаемостью. PFS предполагает, что смерть пациентов случайным образом связана с прогрессированием рака. Однако в ситуациях, когда большинство смертей не связано с раком, TTP может быть приемлемым конечным результатом.

В качестве конечного результата для поддержки одобрения лекарств PFS может отражать рост рака и оцениваться до определения преимуществ для выживаемости. Его определение не противоречит последующей терапии. Для данного размера выборки величина воздействия на PFS может быть больше,

чем влияние на общую выживаемость. Однако формальная валидация PFS как суррогатного маркера выживаемости при множестве существующих злокачественных новообразований может быть затруднена. Иногда данных недостаточно для надежной оценки корреляции между влиянием на выживаемость и PFS. Онкологические испытания часто бывают небольшими, а доказанная польза существующих лекарств для выживаемости, как правило, невелика. Роль PFS как конечного результата для поддержки утверждения лицензирования варьируется в зависимости от рака. Представляет ли улучшение PFS прямую клиническую пользу или суррогатный маркер клинической пользы, зависит от величины эффекта и соотношения риск-польза от нового лечения по сравнению с доступными методами лечения.

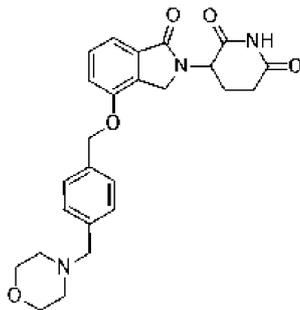
"Выживаемость без событий" (EFS) - это время от включения в исследование до любой неудачи лечения, включая прогрессирование заболевания, прекращение лечения по любой причине или смерть.

"Время до отказа от лечения" (TTF) определяется как совокупный конечный результат, измеряющий время от рандомизации до прекращения лечения по любой причине, включая прогрессирование заболевания, токсичность лечения и смерть. TTF не рекомендуется в качестве конечного результата для одобрения лекарств. TTF не позволяет адекватно отличить эффективность от этих дополнительных перемешанных. Регулирующий конечный результат должен четко различать эффективность лекарственного средства от токсичности, отмены пациентом или врачом или непереносимости пациента.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способы, представленные в данном документе, полезны для достижения одного или нескольких из этих конечных результатов клинических испытаний у пациента. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы, представленные в данном документе, полезны для улучшения одного или нескольких из этих конечных результатов клинических испытаний у пациента.

Соединения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение для использования в композициях и способах, представленных в данном документе, представляет собой 3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А), имеющий следующую структуру:

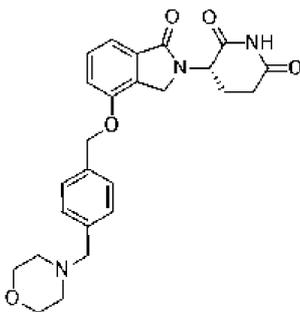


Соединение А

или его энантиомер, или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полимер.

В одном из вариантов осуществления изобретения соединение представляет собой 3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион. В одном варианте осуществления изобретения соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль Соединения А. В одном варианте осуществления изобретения соединение представляет собой гидрохлорид 3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона.

В одном варианте осуществления изобретения соединение представляет собой (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А-S), имеющий следующую структуру:

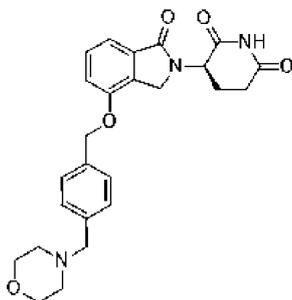


Соединение А-S

В одном из вариантов осуществления изобретения соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль Соединения А-S. В одном из вариантов осуществления изобретения соединение

представляет собой гидрохлорид (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона.

В одном из вариантов осуществления изобретения соединение представляет собой (R)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А-Р), имеющий следующую структуру:



Соединение А-Р

В одном из вариантов осуществления изобретения соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения А-Р. В одном из вариантов осуществления изобретения соединение представляет собой гидрохлорид (R)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона.

Соединение А можно получить в соответствии со способами, описанными в публикациях заявок США №№ US 2011-0196150 и US 2014-0045843, каждая из которых полностью включена в данный документ посредством ссылки. Соединение также может быть синтезировано другими методами, очевидными для квалифицированных специалистов в данной области техники, на основании содержания этих публикаций.

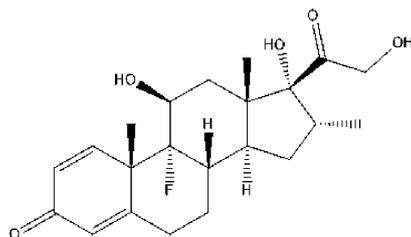
Представленные в данном документе соединения заметно ингибируют TNF- α , IL-1 β и другие воспалительные цитокины в LPS-стимулированном hPBMC и цельной крови человека. TNF- α представляет собой воспалительный цитокин, продуцируемый макрофагами и моноцитами во время острого воспаления. TNF- α отвечает за широкий спектр сигнальных событий в клетках. TNF- α может играть патологическую роль в развитии рака. Не ограничиваясь теорией, одним из биологических эффектов, оказываемых иммуномодулирующими соединениями, представленными в данном документе, является снижение синтеза TNF- α . Иммуномодулирующие соединения, представленные в данном документе, усиливают деградацию TNF- α мРНК. Предлагаемые в данном документе соединения также сильно ингибируют IL-1 β и стимулируют IL-10 в этих условиях.

Кроме того, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, предлагаемые в данном документе соединения являются мощными костимуляторами Т-клеток и увеличивают пролиферацию клеток дозозависимым образом при соответствующих условиях.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, не ограничиваясь теорией, биологические эффекты, оказываемые иммуномодулирующими соединениями, представленными в данном документе, включают, но не ограничиваются ими, антиангиогенные и иммуномодулирующие эффекты.

Соединение А, представленное в данном документе, содержит один хиральный центр и может существовать в виде смеси энантиомеров, к примеру, рацемической смеси. Это описание охватывает использование стереомерно чистых форм такого соединения, а также использование смесей этих форм. К примеру, смеси, содержащие равные или неравные количества энантиомеров Соединения А, представленных в данном документе, могут использоваться в способах и композициях, раскрытых в данном документе. Эти изомеры могут быть синтезированы методом асимметричного синтеза или разделены с использованием стандартных методик, таких как хиральные колонки или хиральные разделяющие агенты. См., к примеру, Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); and Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение для использования в композициях и способах, представленных в данном документе, представляет собой (11b, 16a)-9-фтор-11,17,21-тригидрокси-16-метилпрегна-1,4-диен-3,20-дион, имеющий следующую структуру:



Дексаметазон

или его энантиомер, или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморф.

В одном из вариантов осуществления изобретения соединение представляет собой (11b, 16a)-9-фтор-11,17,21-тригидрокси-16-метилпрегна-1,4-диен-3,20-дион. В одном из вариантов осуществления изобретения соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль дексаметазона. В одном из вариантов осуществления изобретения соединение представляет собой дексаметазон натрий фосфат.

Дексаметазон может быть получен в соответствии со способами, описанными в патентах США №№ 2990401 и 3035050, каждый из которых полностью включен в данное описание в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение для использования в композициях и способах, представленных в данном документе, представляет собой моноклональное антитело, которое связывается с CD38. В частности, антитело к CD38 представляет собой даратумумаб. Даратумумаб одобрен для лечения множественной миеломы.

Следует отметить, что если есть несоответствие между изображенной структурой и названием, данным этой структуре, изображенной структуре следует придать большее предпочтение. Кроме того, если стереохимия структуры или части структуры не обозначена, к примеру, жирными или пунктирными линиями, структура или часть структуры должна интерпретироваться как охватывающая все стереоизомеры структуры.

Способы лечения и соединения для использования в таких способах.

В данном документе предложены способы лечения и/или ведения рака, которые включают введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или ведении, терапевтически или профилактически эффективного количества 3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (Соединение А), или его энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или его полиморфа, в составе комбинированной терапии. В данном документе предложен 3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А), или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморф для использования в таких способах лечения и/или ведения рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А-S). В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой (R)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А-R).

В данном документе предложены способы лечения и/или ведения рака, которые включают введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или ведении, терапевтически или профилактически эффективного количества 3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (Соединение А), или его энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или его полиморфа и даратумумаба. В данном документе предложен 3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А), или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморф для использования в таких способах. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А-S). В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой (R)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А-R).

В данном документе предложены способы лечения и/или ведения рака, которые включают введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или ведении, терапевтически или профилактически эффективного количества 3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (Соединение А), или его энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или его полиморфа, даратумумаба и дексаметазона, или его энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или его полиморфа. В данном документе предложен -(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А), или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат,

сокристалл, клатрат или полиморф для использования в таких способах лечения и/или ведения рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А-S). В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой (R)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Соединение А-R).

Используемый в данном документе термин "рак" включает, но не ограничивается ими, гемоконтактные опухоли. В некоторых вариантах осуществления изобретения термин "рак" включает острый миелобластный лейкоз каротипа, множественную миелому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, кожную В-клеточную лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому и фолликулярную лимфому низкой степени злокачественности.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой гематологическую опухоль. В некоторых вариантах осуществления изобретения гематологическая опухоль является метастатической. В некоторых вариантах осуществления изобретения гематологическая опухоль устойчива к лекарствам. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой миелому или лимфому. В некоторых вариантах осуществления изобретения миелома представляет собой множественную миелому.

В некоторых вариантах осуществления изобретения множественная миелома представляет собой вялотекущую миелому, невыраженную миелому, активную множественную миелому, экстрамедуллярную плазмоцитому, солитарную плазмоцитому кости, миелому легкой цепи или несекреторную миелому. В некоторых вариантах осуществления изобретения множественная миелома представляет собой рецидивирующую, рефрактерную или резистентную множественную миелому. В некоторых вариантах осуществления изобретения множественная миелома представляет собой рецидивирующую и рефрактерную множественную миелому.

В данном документе предложены способы лечения или ведения миеломы, в частности множественной миеломы. В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены способы лечения или ведения вялотекущей миеломы, невыраженной миеломы, активной множественной миеломы, экстрамедуллярной плазмоцитомы, солитарной плазмоцитомы кости, миеломы легкой цепи или несекреторной миеломы. В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены способы лечения или ведения рецидивирующей, рефрактерной или резистентной множественной миеломы. В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены способы лечения или ведения рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы.

В одном варианте осуществления изобретения в данном документе предложены способы лечения или ведения лимфомы. В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены способы лечения или ведения лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, кожной В-клеточной лимфомы, активированной В-клеточной лимфомы, диффузной большой В-клеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы из мантийных клеток (MCL), лимфомы фолликулярного центра, трансформированной лимфомы, лимфоцитарной лимфомы промежуточной дифференцировки, промежуточной лимфоцитарной лимфомы (ILL), диффузной низкодифференцированной лимфоцитарной лимфомы (PDL), центроцитарной лимфомы, диффузной мелкоклеточной лимфомы с расщепленными ядрами (DSCCL), периферических Т-клеточных лимфом (PTCL), кожной Т-клеточной лимфомы и лимфомы мантийной зоны и фолликулярной лимфомы низкой степени злокачественности.

Способы, представленные в данном документе, охватывают способы скрининга или идентификации больных раком, к примеру, пациентов с множественной миеломой, для лечения Соединением А, или его энантиомером, или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом, или его полиморфом в комбинации с даратумумабом. В частности, в данном документе предложены способы отбора пациентов, имеющих или которые, вероятно, будут иметь более высокий ответ на терапию Соединением А, или его энантиомером, или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, их сокристаллом, клатратом или его полиморфом в комбинации с даратумумабом.

Некоторые способы, представленные в данном документе, охватывают способы скрининга или идентификации больных раком, к примеру, пациентов с множественной миеломой, для лечения Соединением А, или его энантиомером, или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом или его полиморфом в комбинации с даратумумабом и дексаметазоном, или его энантиомером или смесью энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом или его полиморфом. В частности, в данном документе предложены способы отбора пациентов, имеющих или которые, вероятно, будут иметь более высокий ответ на терапию Соединением А, или его энантиомером, или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, его сокристаллом, клатратом или полиморфом в комбинации с даратумумабом и дексаметазоном, или его энантиомером, или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом или его полиморфом.

В данном документе также предложен способ лечения или ведения множественной миеломы,

пуляция пациентов, чувствительная к лечению (i) Соединением А, или его энантиомером, или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом или его полиморфом, (ii) даратумумабом и (iii) дексаметазоном, или его энантиомером, или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом или их полиморфом.

В некоторых вариантах осуществления изобретения Соединение А, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф и даратумумаб вводят в сочетании с терапией, обычно применяемой для лечения или ведения рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения Соединение А, или его энантиомер, или смесь энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф, даратумумаб и дексаметазон, или его энантиомер или смесь его энантиомеров или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморф вводят в сочетании с терапией, обычно применяемой для лечения или ведения рака. Примеры таких традиционных методов лечения включают, но не ограничиваются ими, хирургию, химиотерапию, лучевую терапию, гормональную терапию, биологическую терапию и иммунотерапию.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способы лечения и/или ведения множественной миеломы, представленные в данном документе, можно использовать у пациентов, у которых не было ответа на стандартное лечение. В одном варианте осуществления изобретения множественная миелома является рецидивирующей, рефрактерной или устойчивой к традиционной терапии.

В других вариантах осуществления изобретения способы лечения и/или ведения множественной миеломы, представленные в данном документе, можно использовать у ранее нелеченных пациентов, то есть пациентов, которые еще не получали лечение.

В некоторых вариантах осуществления изобретения Соединение А, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф и даратумумаб вводят в комбинации или чередовании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных активных агентов. В некоторых вариантах осуществления изобретения Соединение А, или его энантиомер, или смесь энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморф, даратумумаб и дексаметазон, или его энантиомер или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморф вводят в сочетании или чередовании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных активных агентов.

Дополнительные активные агенты включают небольшие молекулы и большие молекулы (к примеру, белки и антитела), примеры которых представлены в данном документе, а также стволовые клетки. Способы или терапии, которые можно использовать в сочетании с введением соединений, представленных в данном документе, включают, но не ограничиваются ими, хирургическое вмешательство, переливание крови, иммунотерапию, биологическую терапию, лучевую терапию и другие виды терапии, не основанные на лекарствах, которые в настоящее время используются для лечения и/или ведения заболевания и состояния, связанного с нежелательным ангиогенезом или характеризующихся им.

В одном варианте осуществления изобретения дополнительный активный агент выбран из группы, состоящей из алкилирующего агента, аналога аденозина, глюкокортикоида, ингибитора киназы, ингибитора SYK, ингибитора PDE3, ингибитора PDE7, доксорубицина, хлорамбуцила, винкристина, бендамустина, форсколина, ритуксимаба или их комбинации.

В одном из вариантов осуществления изобретения дополнительным активным агентом является ритуксимаб. В другом варианте осуществления изобретения дополнительным активным агентом является преднизон.

В данном документе предложены способы лечения пациентов, которые ранее лечились от рака, но не реагируют на стандартные методы лечения, а также пациентов, которые ранее не лечились. В данном документе предложены способы лечения пациентов, которые ранее лечились от множественной миеломы, но не поддаются лечению стандартными методами лечения, а также пациентов, которые ранее не лечились. Изобретение также включает способы лечения пациентов независимо от возраста пациента, хотя некоторые заболевания или расстройства более распространены в определенных возрастных группах. Изобретение, кроме того, включает способы лечения пациентов, перенесших хирургическое вмешательство в попытке вылечить рассматриваемое заболевание или состояние, а также тех, кто этого не сделал. Поскольку пациенты с раком имеют неоднородные клинические проявления и разные клинические исходы, лечение, проводимое пациенту, может варьироваться в зависимости от его/ее прогноза. Квалифицированный клиницист сможет легко определить без излишних экспериментов конкретные вторичные агенты, типы хирургических вмешательств и типы стандартной немедикаментозной терапии, которые могут быть эффективно использованы для лечения отдельного пациента с раком.

В данном документе предложены способы лечения пациентов, которые ранее лечились от рака с использованием по меньшей мере двух предшествующих линий терапии. В данном документе также предложены способы лечения пациентов, которые ранее лечились от множественной миеломы с использованием по меньшей мере двух предшествующих линий терапии.

В некоторых вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество даратумумаба составляет от около 0,1 до около 100 мг/кг в сутки, от около 0,1 до около 50 мг/кг в сутки, от около 0,1 до около 20 мг/кг в сутки, от около 0,1 до около 10 мг/кг в сутки. Конкретные суточные дозы включают около 0,5, 0,3, 1 или около 3 мг/кг в сутки. В другом варианте осуществления, даратумумаб вводят в дозе 1 мг/кг или более, например, в дозе от 1 до 20 мг/кг, например, в дозе от 5 до 20 мг/кг, например, в дозе 8 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество даратумумаба составляет от около 0,1 до около 100 мг/кг в сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество даратумумаба составляет от около 0,1 до около 50 мг/кг в сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество даратумумаба составляет от около 0,1 до около 20 мг/кг в сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество даратумумаба составляет от около 0,1 до около 10 мг/кг в сутки. Конкретные суточные дозы включают около 0,5 мг/кг в сутки. В некоторых вариантах осуществления конкретные суточные дозы включают около 0,3 мг/кг в сутки. В некоторых вариантах осуществления конкретные суточные дозы включают около 1 мг/кг в сутки. В некоторых вариантах осуществления конкретные суточные дозы включают около 3 мг/кг в сутки.

В одном варианте осуществления даратумумаб вводят инфузией с недельной дозировкой от 10 до 500 мг/м², например, от 200 до 400 мг/м². Такое введение можно повторять, например, от 1 до 8 раз, например, от 3 до 5 раз. Введение может осуществляться путем непрерывной инфузии в течение периода от 2 до 24 ч, например, от 2 до 12 ч. В одном варианте осуществления даратумумаб вводят путем медленной непрерывной инфузии в течение длительного периода, например, более 24 ч, для уменьшения побочных токсических эффектов.

В одном варианте осуществления даратумумаб вводят в еженедельной дозировке от 250 мг до 2000 мг, такой как, например, 300, 500, 700, 1000, 1500 или 2000 мг, до 8 раз, например от 4 до 6 раз. Введение может осуществляться путем непрерывной инфузии в течение периода от 2 до 24 ч, например, от 2 до 12 ч. Такой режим можно повторять один или несколько раз по мере необходимости, например, через 6 или 12 месяцев.

В другом варианте осуществления даратумумаб вводят один раз в неделю в течение от 2 до 12 недель, например, от 3 до 10 недель, например, от 4 до 8 недель. В одном варианте осуществления даратумумаб вводят с помощью поддерживающей терапии, такой как, например, один раз в неделю в течение 6 месяцев или более. В одном варианте осуществления даратумумаб вводят по схеме, включающей одну инфузию даратумумаба с последующей инфузией даратумумаба, конъюгированного с радиоизотопом. Схема может быть повторена, например, через 7-9 дней.

В качестве неограничивающих примеров, лечение согласно данному изобретению может быть обеспечено в виде суточной дозировки даратумумаба в количестве около 0,1-100 мг/кг, например 0,5, 0,9, 1,0, 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 мг/кг, в сутки, по крайней мере, в один из дней 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40, или, альтернативно, по крайней мере одну неделю 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 после начала лечения или любой их комбинации, используя однократную или разделенную дозу каждые 24, 12, 8, 6, 4 или 2 ч, или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество дексаметазона составляет от около 0,5 до около 2000 мг в сутки, от около 1 до около 1000 мг в сутки, от около 1 до около 500 мг в сутки, от около 1 до около 250 мг в сутки, от около 5 до около 250 мг в сутки, от около 7,5 до около 250 мг в сутки, от около 10 до около 250 мг в сутки, от около 20 до около 250 мг в сутки, от около 20 до около 200 мг в сутки, от около 1 до около 100 мг в сутки, от около 1 до около 50 мг в сутки, от около 0,5 до около 25 мг в сутки или от около 0,5 до около 10 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество дексаметазона составляет от около 0,5 до около 2000 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество дексаметазона составляет от около 1 до около 1000 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество дексаметазона составляет от около 1 до около 500 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество дексаметазона составляет от около 1 до около 250 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество дексаметазона составляет от около 5 до около 250 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество дексаметазона составляет от около 7,5 до около 250 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество дексаметазона составляет от около 10 до около 250 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество дексаметазона составляет от около 20 до около 250 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически или профилактически эффективное количество дексаметазона составляет от около 20 до около 200 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления терапевтически или

лечат одним из способов, представленных в данном документе, получал противоопухолевую терапию перед введением Соединения А, или его энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа, даратумумаба и дексаметазона, или его энантиомеров, или смеси энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа. В определенных вариантах осуществления у пациента, которого лечат одним из способов, представленных в данном документе, развилась лекарственная устойчивость к противоопухолевой терапии.

Способы, предложенные в данном документе, охватывают лечение пациента независимо от возраста пациента, хотя некоторые заболевания или расстройства более распространены в определенных возрастных группах. Кроме того, в данном документе предлагается способ лечения пациента, перенесшего операцию в попытке вылечить рассматриваемое заболевание или состояние, а также пациента, который этого не сделал. Поскольку субъекты с раком имеют неоднородные клинические проявления и разные клинические исходы, лечение, назначенное конкретному субъекту, может варьироваться в зависимости от его/ее прогноза. Квалифицированный клиницист сможет легко определить без излишнего экспериментирования конкретные вторичные агенты, типы хирургических вмешательств и типы стандартной немедикаментозной терапии, которые могут быть эффективно использованы для лечения индивидуального пациента с раком.

Соединение А, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф можно вводить пероральными, парентеральными (например, внутримышечно, внутривенно, внутривенно, CIV, внутрикостная инъекция или инфузия, подкожная инъекция или имплант), ингаляционными, назальными, вагинальными, ректальными, сублингвальными или местными (например, трансдермальный или локальный) путями введения. Соединение А, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф могут быть составлены отдельно или вместе в подходящей дозированной единице с фармацевтически приемлемыми наполнителями, носителями, адъювантами и несущими средами, подходящими для каждого пути введения.

В одном варианте осуществления Соединение А, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф вводят перорально. В другом варианте осуществления Соединение А или его энантиомер или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморф вводят парентерально. В еще одном варианте осуществления Соединение А, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф вводят внутривенно.

Соединение А, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф, могут быть доставлены в виде однократной дозы, такой как, например, однократная болюсная инъекция или пероральные таблетки или пилюли; или с течением времени, например, непрерывная инфузия с течением времени или разделенные болюсные дозы с течением времени. Соединение А, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф, и даратумумаб можно вводить повторно, если необходимо, например, до тех пор, пока заболевание у пациента не станет стабильным или регрессивным, или пока у пациента не начнется прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность. Например, стабильное заболевание для солидных опухолей обычно означает, что перпендикулярный диаметр измеримых очагов не увеличился на 25% или более с момента последнего измерения. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, Journal of the National Cancer Institute 92(3): 205-216 (2000). Стабильное заболевание или его отсутствие определяют способами, известными в данной области техники, такими как оценка симптомов пациента, медицинский осмотр, визуализация опухоли, снимок которой получен с помощью рентгеновского излучения, КТ, ПЭТ или МРТ, а также с помощью других общепринятых способов оценки.

Соединение А, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф, могут быть доставлены в виде однократной дозы, такой как, например, однократная болюсная инъекция или пероральные таблетки или пилюли; или с течением времени, например, непрерывная инфузия с течением времени или разделенные болюсные дозы с течением времени. Соединение А, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф, даратумумаб и дексаметазон, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф можно вводить повторно, если необходимо, например, до тех пор, пока заболевание у пациента не станет стабильным или регрессивным, или пока у пациента не начнется прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность. Например, стабильное заболевание для солидных опухолей обычно означает, что перпендикулярный диаметр измеримых очагов не увеличился на 25% или более с момента последнего измерения. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, Journal of the National Cancer Institute 92(3): 205-216 (2000). Стабильное заболевание или его отсутствие определяют способами, известными в данной области техники,

такими как оценка симптомов пациента, медицинский осмотр, визуализация опухоли, снимок которой получен с помощью рентгеновского излучения, КТ, ПЭТ или МРТ, а также с помощью других общепринятых способов оценки.

Соединение А, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф, даратумумаб или дексаметазон, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф можно вводить один раз в сутки (QD) или разделить на несколько суточных доз, таких как два раза в сутки (BID), три раза в сутки (TID) и четыре раза в сутки ежедневно (QID). Кроме того, введение может быть непрерывным (т.е. ежедневно в течение нескольких дней или каждый день), периодическим, например, в циклах (т.е. в том числе дни, недели или месяцы отдыха без лекарственного средства).

Используемый в данном документе термин "ежедневно" предназначен для обозначения того, что терапевтическое соединение, такое как Соединение А, вводится один или более одного раза каждый день, например, в течение определенного периода времени. Термин "непрерывный" предназначен для обозначения того, что терапевтическое соединение, такое как Соединение А, вводится ежедневно в течение непрерывного периода от, по меньшей мере, 10 дней до 52 недель. Термин "прерывистый" или "с периодичностью", используемый в данном документе, предназначен для обозначения остановки и запуска либо с регулярными, либо с нерегулярными интервалами. Например, прерывистое введение Соединения А представляет собой введение от одного до шести дней в неделю, введение циклами (например, ежедневное введение в течение двух-восьми последовательных недель, затем период отдыха без введения до одной недели) или введение через день. Термин "цикличность", используемый в данном документе, предназначен для обозначения того, что терапевтическое соединение, такое как Соединение А, вводится ежедневно или непрерывно, но с периодом отдыха.

В некоторых вариантах осуществления частота введения находится в диапазоне от около суточной дозы до около ежемесячной дозы. В определенных вариантах осуществления введение осуществляется один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки, четыре раза в день, один раз через день, два раза в неделю, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в четыре недели.

В одном варианте осуществления соединение А, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморф вводят один раз в сутки. В другом варианте осуществления Соединение А или его энантиомер или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморф вводят два раза в сутки. В еще одном варианте осуществления Соединение А или его энантиомер или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморф вводят три раза в сутки. В еще одном варианте осуществления Соединение А или его энантиомер или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморф вводят четыре раза в сутки.

В одном варианте осуществления даратумумаб вводят один раз в сутки. В другом варианте осуществления даратумумаб вводят два раза в сутки. В еще одном варианте осуществления даратумумаб вводят три раза в сутки. В еще другом варианте осуществления даратумумаб вводят четыре раза в сутки.

В одном варианте осуществления дексаметазон, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф вводят один раз в сутки. В другом варианте осуществления дексаметазон или его энантиомер, или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф вводят два раза в сутки. В еще одном варианте осуществления дексаметазон, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморф вводят три раза в сутки. В еще одном варианте осуществления дексаметазон, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморф вводят четыре раза в сутки.

В некоторых вариантах осуществления Соединение А или его энантиомер, или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф вводят один раз в сутки от одного дня до шести месяцев, от одной недели до трех месяцев, от одной недели до четырех недель, от одной недели до трех недель или от одной недели до двух недель. В определенных вариантах осуществления Соединение А или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вводят один раз в сутки в течение одной недели, двух недель, трех недель или четырех недель. В одном варианте осуществления Соединение А или его энантиомер, или смесь энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф вводят один раз в сутки в течение одной недели. В другом варианте осуществления Соединение А или его энантиомер или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф вводят один раз в сутки в течение двух недель. В еще одном варианте осуществления Соединение А или его энантиомер или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморф вводят один раз в сутки в течение трех недель. В еще одном варианте осуществления Соединение А или его энантиомер или смесь его энантиомеров; или

его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморф вводят один раз в сутки в течение четырех недель.

В определенных вариантах осуществления Соединение А или его энантиомер, или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморф вводят один раз в сутки в течение 21 дня в каждом 28-дневном цикле. В определенных вариантах осуществления Соединение А или его энантиомер, или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморф вводят в течение одного цикла. В определенных вариантах осуществления Соединение А или его энантиомер, или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморф вводят в течение двух циклов. В определенных вариантах осуществления Соединение А или его энантиомер, или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморф вводят в течение трех циклов. В определенных вариантах осуществления Соединение А или его энантиомер, или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморф вводят в течение четырех циклов. В определенных вариантах осуществления Соединение А или его энантиомер, или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморф вводят в течение семи или более циклов.

В определенных вариантах осуществления даратумумаб вводят один раз в сутки в дни 1, 8, 15 и 22 в каждом 28-дневном цикле. В определенных вариантах осуществления даратумумаб вводят в течение одного цикла. В определенных вариантах осуществления даратумумаб вводят в течение двух циклов. В определенных вариантах осуществления даратумумаб вводят один раз в сутки в дни 1 и 15 каждого 28-дневного цикла. В определенных вариантах осуществления даратумумаб вводят в течение одного цикла. В определенных вариантах осуществления даратумумаб вводят в течение двух циклов. В определенных вариантах осуществления даратумумаб вводят в течение трех циклов. В определенных вариантах осуществления даратумумаб вводят в течение четырех циклов. В определенных вариантах осуществления даратумумаб вводят один раз в сутки в день 1 каждого 28-дневного цикла. В определенных вариантах осуществления даратумумаб вводят в течение семи или более циклов.

В определенных вариантах осуществления дексаметазон или его энантиомер, или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморф вводят один раз в сутки в дни 1, 8, 15 и 22 в каждом 28-дневном цикле. В определенных вариантах осуществления дексаметазон или его энантиомер, или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморф вводят в течение одного цикла. В определенных вариантах осуществления дексаметазон или его энантиомер, или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморф вводят в течение двух циклов. В определенных вариантах осуществления дексаметазон или его энантиомер, или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморф вводят в течение трех циклов. В определенных вариантах осуществления дексаметазон или его энантиомер, или смесь его энантиомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморф вводят в течение четырех или более циклов.

Фармацевтические составы и лекарственные формы.

В одном варианте осуществления в данном документе предложены фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые содержат (i) Соединение А, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморф и (ii) даратумумаб. В другом варианте фармацевтические композиции и лекарственные формы дополнительно содержат один или несколько наполнителей.

В одном варианте осуществления в данном документе предложены фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые содержат (i) Соединение А, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморф, (ii) даратумумаб и (iii) дексаметазон. В другом варианте фармацевтические композиции и лекарственные формы дополнительно содержат один или несколько наполнителей.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции и лекарственные формы, предложенные в данном документе, также содержат один или несколько дополнительных активных агентов в количествах, эффективных для достижения модуляции заболевания или симптомов заболевания, включая описанные в данном документе. Примеры необязательных дополнительных активных агентов раскрыты в данном документе (см., например, раздел определений).

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, предложенные в данном документе, можно вводить перорально, парентерально, с помощью ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или через имплантированный резервуар, предпочтительно путем перорального введения или введения путем инъекции. Форматы пероральной доставки включают, но не ограничиваются ими, таблетки, капсулы, капли, растворы, суспензии и сиропы, а также могут включать множество гранул, шариков, порошков или пеллет, которые могут или не могут быть инкапсу-

лированы. В одном варианте фармацевтические композиции могут содержать любые обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адьюванты или несущие среды. В некоторых случаях pH композиции можно регулировать с помощью фармацевтически приемлемых кислот, оснований или буферов для повышения стабильности соединения или формы его доставки. Используемый в данном документе термин "парентеральный" включает подкожные, внутрикожные, внутривенные, внутримышечные, внутрисуставные, внутриартериальные, интрасиновиальные, внутригрудинные, интратекальные, внутриочаговые и внутричерепные инъекции или методы инфузии.

В определенных вариантах осуществления лекарственные формы, предложенные в данном документе для Соединения А, или его энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфа, подходят для перорального, через слизистые оболочки (например, назальное, сублингвальное, вагинальное, буккальное или ректальное), парентерального (например, подкожное, внутривенное, болюсное введение, внутримышечное или внутриартериальное), местного (например, глазные капли или другие офтальмологические препараты), трансдермального или чрескожного введения пациенту. Примеры лекарственных форм включают, но не ограничиваются ими: таблетки; капли; капсулы, такие как мягкие эластичные желатиновые капсулы; крахмальные капсулы; трюхи; таблетки для рассасывания; дисперсии; суппозитории; порошки; аэрозоли (например, назальные спреи или ингаляторы); гели; жидкие лекарственные формы, подходящие для перорального или на слизистую оболочку введения пациенту, включая суспензии (например, водные или неводные жидкие суспензии, эмульсии масло в воде или жидкие эмульсии вода в масле), растворы и эликсиры; жидкие лекарственные формы, подходящие для парентерального введения пациенту; глазные капли или другие офтальмологические препараты, подходящие для местного применения; и стерильные твердые вещества (например, кристаллические или аморфные твердые вещества), которые могут быть восстановлены для получения жидких лекарственных форм, подходящих для парентерального введения пациенту.

В одном варианте осуществления даратумумаб составлен, как описано во вкладыше к упаковке для DARZALEX®. Как описано в нем, DARZALEX® вводится внутривенно. DARZALEX® выпускается в виде раствора в дозировке 100 мг/5 мл или 400 мг/20 мл во флаконе для однократной дозы. Каждый флакон с однократной дозой DARZALEX® содержит ледяную уксусную кислоту, маннит, полисорбат, тригидрат ацетата натрия, хлорид натрия и воду, в дополнение к даратумумабу. Флакон для однократной дозы разбавляют и раствор DARZALEX® вводят в виде внутривенной инфузии. Для первой инфузии DARZALEX® разбавляют 1000 мл 0,9% хлорида натрия. Для второй и последующих инфузий DARZALEX® разбавляют 500 мл 0,9% хлорида натрия, если во время первой инфузии не было реакции на инфузию 1 степени (легкая) или выше, в этом случае DARZALEX® разбавляют 1000 мл 0,9% хлоридом натрия.

В одном варианте осуществления, предложенном в данном документе, дексаметазон вводят перорально или парентерально. В одном варианте осуществления дексаметазон предложен в данном документе в виде таблетки. В одном варианте осуществления таблетка дексаметазона содержит фосфат кальция, лактозу, стеарат магния и крахмал. В одном варианте осуществления таблетка дексаметазона имеет действенность 0,5 мг. В одном варианте осуществления таблетка дексаметазона имеет действенность 0,75 мг.

В другом варианте осуществления дексаметазон натрия фосфат готовят, как описано во вкладыше к упаковке для HEXADROL® фосфата. Как описано в нем, HEXADROL® фосфат готовят для инъекций (внутривенных или внутримышечных) в виде раствора с концентрацией 4 мг/мл. Раствор содержит сульфит натрия и бензиловый спирт и изготовлен изотоничным к цитрату натрия. pH доводят лимонной кислотой или гидроксидом натрия до 7,0-8,5.

Подходит ли конкретный наполнитель для включения в фармацевтическую композицию или лекарственную форму, предложенную в данном документе, зависит от множества факторов, включая, но не ограничиваясь, путем введения. Например, пероральные лекарственные формы, такие как таблетки, могут содержать вспомогательные вещества, не подходящие для использования в парентеральных лекарственных формах. Пригодность конкретного вспомогательного вещества также может зависеть от конкретных активных ингредиентов в лекарственной форме. Например, разложение некоторых активных ингредиентов может ускоряться некоторыми вспомогательными веществами, такими как лактоза, или при воздействии воды. Активные ингредиенты, которые содержат первичные или вторичные амины, особенно подвержены такому ускоренному разложению. Следовательно, сюда входят фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые содержат мало лактозы, если вообще содержат. Используемый в данном документе термин "без лактозы" означает, что количество присутствующей лактозы, если таковая имеется, недостаточно для существенного увеличения скорости разложения активного ингредиента.

Предлагаемые в данном документе безлактозные композиции могут содержать вспомогательные вещества, которые перечислены, например, в U.S. Pharmacopeia (USP) 25-NF20 (2002). В определенных вариантах осуществления безлактозные композиции содержат активные ингредиенты, связую-

щее/наполнитель и смазывающее вещество в фармацевтически совместимых и фармацевтически приемлемых количествах. В определенных вариантах осуществления безлактозные лекарственные формы содержат активные ингредиенты, микрокристаллическую целлюлозу, предварительно желатинизированный крахмал и стеарат магния.

Кроме того, сюда входят безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие активные ингредиенты, поскольку вода может способствовать разложению некоторых соединений. Например, добавление воды (например, 5%) широко применяется в фармацевтике как средство моделирования длительного хранения с целью определения таких характеристик, как срок годности или стабильность составов во времени. См., например, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. Фактически, вода и тепло ускоряют разложение некоторых соединений. Таким образом, влияние воды на состав может иметь большое значение, поскольку влага и/или влажность обычно встречаются во время производства, эксплуатации, упаковки, хранения, транспортировки и использования составов.

Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, предложенные в данном документе, могут быть приготовлены с использованием безводных ингредиентов или ингредиентов с низким содержанием влаги и низкой влажности или условий низкой влажности. Фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые содержат лактозу и по меньшей мере один активный ингредиент, который включает первичный или вторичный амин, предпочтительно являются безводными, если ожидается существенный контакт с влагой и/или влажностью во время производства, упаковки и/или хранения.

Безводную фармацевтическую композицию следует готовить и хранить так, чтобы сохранялась ее безводная природа. Соответственно, в определенных вариантах осуществления в данном документе предложены безводные композиции, упакованные с использованием материалов для предотвращения воздействия воды, так что они могут быть включены в подходящие формулярные наборы. Примеры подходящей упаковки включают, но не ограничиваются ими, герметично запечатанную фольгу, пластмассы, контейнеры для стандартных доз (например, флаконы), блистерные упаковки и полоски.

В данный документ включены фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые содержат одно или несколько соединений, которые снижают скорость разложения активного ингредиента. Такие соединения, которые упоминаются в данном документе как "стабилизаторы", включают, но не ограничиваются ими, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, буферы pH или солевые буферы.

Пероральные лекарственные формы.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, предложенные в данном документе, которые подходят для перорального введения, составлены в виде дискретных дозированных форм, примеры которых включают, но не ограничиваются ими, таблетки (например, жевательные таблетки), капли, капсулы и жидкости (например, ароматизированные сиропы). Такие лекарственные формы содержат заранее определенные количества активных ингредиентов и могут быть приготовлены некоторыми известными фармацевтическими методами. См. в целом, Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

В определенных вариантах осуществления пероральные лекарственные формы, предложенные в данном документе, получают путем объединения активных ингредиентов в однородной смеси по меньшей мере с одним эксципиентом в соответствии с общепринятыми методами фармацевтического компандирования. Эксципиенты могут принимать самые разные формы в зависимости от формы препарата, желаемой для введения. Например, эксципиенты, подходящие для использования в пероральных жидких или аэрозольных лекарственных формах, включают, но не ограничиваются ими, воду, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты и красители. Примеры эксципиентов, подходящих для использования в твердых пероральных лекарственных формах (например, порошках, таблетках, капсулах и каплях), включают, но не ограничиваются ими, крахмалы, сахара, микрокристаллическую целлюлозу, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие и разрыхлители.

Из-за простоты введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее предпочтительные пероральные стандартные лекарственные формы, в которых используются твердые эксципиенты. При желании на таблетки можно наносить покрытие стандартными водными или неводными методами. Такие лекарственные формы могут быть приготовлены некоторыми известными фармацевтическими методами. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции и лекарственные формы получают путем равномерного и тщательного смешивания активных ингредиентов с жидкими носителями, тонко измельченными твердыми носителями или с обоими, а затем при необходимости придания продукту формы желаемого вида.

В определенных вариантах осуществления таблетку получают прессованием или формованием. В определенных вариантах осуществления прессованные таблетки получают прессованием в подходящем устройстве активных ингредиентов в сыпучей форме, например, порошка или гранул, необязательно смешанных с эксципиентом. В определенных вариантах осуществления формованные таблетки получают путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем.

Примеры наполнителей, которые можно использовать в пероральных лекарственных формах, пред-

ложенных в данном документе, включают, но не ограничиваются ими, связующие, наполнители, разрыхлители и лубриканты. Связующие вещества, подходящие для использования в фармацевтических композициях и лекарственных формах, предложенных в данном документе, включают, но не ограничиваются ими, кукурузный крахмал, картофельный крахмал или другие крахмалы, желатин, натуральные и синтетические камеди, такие как гуммиарабик, альгинат натрия, альгиновая кислота, другие альгинаты, порошокобразный трагакант, гуаровая камедь, целлюлоза и ее производные (например, этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, карбоксиметилцеллюлоза кальция, карбоксиметилцеллюлоза натрия), поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, предварительно клейстеризованный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлоза (например, №№ 2208, 2906, 2910), микрокристаллическая целлюлоза и их смеси.

Подходящие формы микрокристаллической целлюлозы включают, но не ограничиваются ими, AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corporation, Американское подразделение вискозы, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), и их смеси. Специальное связующее представляет собой смесь микрокристаллической целлюлозы и карбоксиметилцеллюлозы натрия (например, AVICEL RC-581). Подходящие безводные или эксципиенты с низким содержанием влаги или добавки включают AVICEL-PH-103™ и Starch 1500 LM.

Примеры наполнителей, подходящих для использования в фармацевтических композициях и лекарственных формах, предложенных в данном документе, включают, но не ограничиваются ими, тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок), микрокристаллическую целлюлозу, порошокобразную целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и их смеси. В определенных вариантах осуществления изобретения, связующее или наполнитель в фармацевтических композициях, предложенных в данном документе, присутствует в количестве от около 50 до около 99 массовых процентов фармацевтической композиции или лекарственной формы.

Разрыхлители используются в композициях, предложенных в данном документе, для обеспечения способности таблеток распадаться при воздействии водной среды. Таблетки, содержащие слишком много разрыхлителя, могут распадаться при хранении, в то время как таблетки, содержащие слишком мало, могут не распадаться с желаемой скоростью или в желаемых условиях. Таким образом, достаточное количество разрыхлителя, которое не является ни слишком большим, ни слишком маленьким, чтобы пагубно изменить высвобождение активных ингредиентов, следует использовать для образования твердых пероральных лекарственных форм, предложенных в данном документе. Количество используемого разрыхлителя варьируется в зависимости от типа препарата. В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтические композиции, предложенные в данном документе, содержат от около 0,5 до около 15 мас.% или от около 1 до около 5 мас.% разрыхлителя.

Разрыхлители, которые подходят для использования в фармацевтических композициях и лекарственных формах, предложенных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, агар-агар, альгиновую кислоту, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, кросповидон, полакрилин калий, натрийгликолят крахмала, картофельный или маниоковый крахмал, другие крахмалы, предварительно желатинизированный крахмал, другие крахмалы, глины, другие альгинаты, прочие целлюлозы, камеди и их смеси.

Смазочные материалы, которые подходят для использования в фармацевтических композициях и лекарственных формах, предложенных в данном документе, включают, но не ограничиваются ими, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, тальк, гидрогенизированное растительное масло (к примеру, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этиллаурат, агар и их смеси. Дополнительные смазочные материалы включают, помимо прочего, силиконовый силикагель (AEROSIL200, W.R. Grace Co., Baltimore, MD), коагулированный аэрозоль синтетического кремнезема (Degussa Co. of Plano, TX), CAB-O-SIL (пирогенный диоксид кремния, Cabot Co. Boston, MA) и их смеси. В определенных вариантах осуществления изобретения, если они вообще используются, смазочные материалы используются в количестве менее около 1 мас.% фармацевтических композиций или лекарственных форм, в которые они включены.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложена твердая пероральная лекарственная форма, содержащая Соединение А, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморф; и один или несколько эксципиентов, выбранных из безводной лактозы, микрокристаллической целлюлозы, поливинилпирролидона, стеариновой кислоты, коллоидного безводного диоксида кремния и желатина.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложена твердая пероральная лекарственная форма, содержащая Соединение А, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморф; и безводную лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, стеариновую кислоту, коллоидный безводный диоксид кремния и желатин.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложена твердая пероральная лекарственная форма, содержащая гидрохлоридную соль Соединения А, или его энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтического сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или его полиморфа; и один или несколько эксципиентов, выбранных из безводной лактозы, микрокристаллической целлюлозы, поливинилпирролидона, стеариновой кислоты, коллоидного безводного диоксида кремния и желатина.

В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложена твердая пероральная лекарственная форма, содержащая гидрохлоридную соль соединения А, или его энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтического сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или его полиморфа; и безводную лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, стеариновую кислоту, коллоидный безводный диоксид кремния и желатин.

Лекарственные формы с отсроченным высвобождением.

В определенных вариантах осуществления изобретения активные ингредиенты, предложенные в данном документе, вводят с помощью средств контролируемого высвобождения или устройств доставки. Примеры включают, но не ограничиваются, те, которые описаны в патентах США №: 3845770; 3916899; 3536809; 3598123; 4008719, 5674533, 5059595, 5591767, 5120548, 5073543, 5639476, 5354556, и 5733566, каждый из которых полностью включен в данный документ посредством ссылки. В определенных вариантах осуществления изобретения такие лекарственные формы используются для обеспечения медленно или контролируемого высвобождения одного или нескольких активных ингредиентов с использованием, к примеру, гидропропилметилцеллюлозы, других полимерных матриц, гелей, проницаемых оболочек, осмотических систем, многослойных покрытий, микрочастиц, липосом, микросфер или их комбинаций для обеспечения желаемого профиля высвобождения в различных пропорциях. В данном документе охватываются единичные дозированные лекарственные формы, подходящие для перорального введения, включая, но не ограничиваясь, таблетки, капсулы, гелевые капсулы и каплеты, которые адаптированы для контролируемого высвобождения.

Все фармацевтические продукты с контролируемым высвобождением имеют общую цель - улучшение лекарственной терапии по сравнению с теми, которые достигаются их неконтролируемыми аналогами. В идеале, использование оптимально разработанного препарата с контролируемым высвобождением в медицинском лечении характеризуется использованием минимального количества лекарственного вещества для лечения или контроля состояния за минимальное время. Преимущества составов с контролируемым высвобождением включают увеличенную активность лекарственного средства, уменьшенную частоту дозирования и повышенное соблюдение пациентом режима лечения. Кроме того, препараты с контролируемым высвобождением могут использоваться для воздействия на время начала действия или другие характеристики, такие как уровни лекарственного средства в крови, и, таким образом, могут влиять на возникновение побочных (к примеру, неблагоприятных) эффектов.

Большинство составов с контролируемым высвобождением предназначены для первоначального высвобождения количества лекарственного средства (активного ингредиента), которое быстро дает желаемый терапевтический эффект, и постепенного и непрерывного высвобождения других количеств лекарственного средства для поддержания этого уровня терапевтического или профилактического эффекта в течение длительного периода времени. Чтобы поддерживать этот постоянный уровень лекарственного средства в организме, лекарственное средство должно высвобождаться из лекарственной формы со скоростью, которая заменит количество лекарственного средства, которое метаболизируется и выводится из организма. Контролируемое высвобождение активного ингредиента можно стимулировать различными условиями, включая, но не ограничиваясь, рН, температуру, ферменты, воду или другие физиологические условия или соединения.

Лекарственные формы для парентерального введения.

Парентеральные лекарственные формы можно вводить пациентам различными путями, включая, помимо прочего, подкожно, внутривенно (включая болюсную инъекцию), внутримышечно и внутриартериально. Поскольку их введение обычно обходит естественную защиту пациентов от загрязняющих веществ, парентеральные лекарственные формы предпочтительно являются стерильными или их можно стерилизовать перед введением пациенту. Примеры парентеральных лекарственных форм включают, но не ограничиваются, растворы, готовые для инъекции, сухие продукты, готовые к растворению или суспендированию в фармацевтически приемлемом носителе для инъекций, суспензии, готовые для инъекции, и эмульсии.

Некоторые подходящие носители, которые можно использовать для получения парентеральных лекарственных форм, предложенных в данном документе, включают, но не ограничиваются: воду для инъекций USP; водные носители, такие как, но не ограничиваясь ими, инъекция хлорида натрия, инъекция Рингера, инъекция декстрозы, инъекция декстрозы и хлорида натрия и инъекция лактата Рингера; смешивающиеся с водой носители, такие как, помимо прочего, этиловый спирт, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль; и неводные носители, такие как, но не ограничиваясь ими, кукурузное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, кунжутное масло, этилолеат, изопропилмирикат и бензилбензоат.

Соединения, которые увеличивают растворимость одного или нескольких активных ингредиентов,

предложенных в данном документе, также могут быть включены в парентеральные лекарственные формы, предложенные в данном документе. К примеру, циклодекстрин и его производные можно использовать для увеличения растворимости Соединения А, или его энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или его полиморфа. См., например, патент США No. 5134127, описание которого полностью включено в данный документ посредством ссылки.

Лекарственные формы для местного применения и для слизистых оболочек.

Дозированные формы для местного применения и для слизистых оболочек, предложенные в данном документе, включают, но не ограничиваются, спреи, аэрозоли, растворы, эмульсии, суспензии, глазные капли или другие офтальмологические препараты или другие формы, известные квалифицированному специалисту в данной области. См., к примеру, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Лекарственные формы, подходящие для обработки тканей слизистой оболочки полости рта, могут быть приготовлены в виде жидкостей для полоскания рта или гелей для полости рта.

Подходящие эксципиенты (к примеру, носители и разбавители) и другие материалы, которые можно использовать для получения предложенных в данном документе лекарственных форм для местного применения и слизистых оболочек, зависят от конкретной ткани, на которую будет наноситься данная фармацевтическая композиция или лекарственная форма. С учетом этого факта, в определенных вариантах осуществления изобретения вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются, воду, ацетон, этанол, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, изопропилмирикат, изопропилпальмитат, минеральное масло и их смеси с образованием растворов, эмульсий или гелей, которые являются нетоксичными и фармацевтически приемлемыми. При желании в фармацевтические композиции и лекарственные формы также могут быть добавлены увлажняющие или смачивающие компоненты. Дополнительные примеры таких ингредиентов можно найти, к примеру, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990).

pH фармацевтической композиции или лекарственной формы также можно регулировать для улучшения доставки одного или нескольких активных ингредиентов. Точно так же полярность растворителя-носителя, его ионная сила или тоничность можно регулировать для улучшения доставки. Соединения, такие как стеараты, также могут быть добавлены к фармацевтическим композициям или лекарственным формам для преимущественного изменения гидрофильности или липофильности одного или нескольких активных ингредиентов с целью улучшения доставки. В этом отношении стеараты могут служить липидным носителем для композиции, эмульгирующим агентом или поверхностно-активным веществом, а также агентом, улучшающим доставку или улучшающим проникновение. Различные соли, гидраты или сольваты активных ингредиентов можно использовать для дополнительного регулирования свойств полученной композиции.

Наборы.

В определенных вариантах осуществления изобретения активные ингредиенты, предложенные в данном документе, не вводятся пациенту одновременно или одним и тем же путем введения. Следовательно, в данном документе включены наборы, которые при использовании практикующим врачом могут упростить введение пациенту соответствующих количеств активных ингредиентов.

В определенных вариантах осуществления изобретения набор, предложенный в данном документе, включает лекарственную форму Соединения А, или его энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или его полиморфа. В определенных вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе наборы дополнительно содержат дексаметазон и/или даратумумаб. В некоторых вариантах осуществления изобретения набор, предложенный в данном документе, дополнительно включает дополнительный активный ингредиент (ингредиенты), включая, но не ограничиваясь, раскрытые в данном документе.

В определенных вариантах осуществления изобретения предложенный в данном документе набор дополнительно включает устройство, которое используется для введения активных ингредиентов. Примеры таких устройств включают, но не ограничиваются, шприцы, капельницы, пластыри и ингаляторы.

В определенных вариантах осуществления изобретения набор, предложенный в данном документе, дополнительно включает клетки или кровь для трансплантации, а также фармацевтически приемлемые несущие среды, которые можно использовать для введения одного или нескольких активных ингредиентов. К примеру, если активный ингредиент предложен в твердой форме, которая должна быть восстановлена для парентерального введения, набор может включать герметичный контейнер подходящей несущей среды, в которой активный ингредиент может быть растворен с образованием стерильного раствора без частиц, который подходящий для парентерального введения. Примеры фармацевтически приемлемых несущих сред включают, но не ограничиваются: воду для инъекций USP; водные несущие среды, такие как, но не ограничиваясь ими, инъекция хлорида натрия, инъекция Рингера, инъекция декстрозы, инъекция декстрозы и хлорида натрия и инъекция лактата Рингера; смешивающиеся с водой несущие среды, такие как, но не ограничиваясь ими, этиловый спирт, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль;

и неводные несущие среды, такие как, но не ограничиваясь ими, кукурузное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, кунжутное масло, этилолеат, изопропилмириститат и бензилбензоат.

Примеры

Определенные варианты осуществления изобретения проиллюстрированы следующими неограничивающими примерами.

Пример 1. Мультицентр фазы 1в/2а, открытая метка, исследование эскалации дозы для определения максимальной допустимой дозы, оценки безопасности и переносимости, фармакокинетика и предварительная эффективность монотерапии компонентом а-с, в комбинации с дексаметазоном и в комбинации с дексаметазоном и даратумумабом у субъектов с рецидивирующей и рефракторной множественной миеломой.

В этом исследовании будет рассмотрено определение MTD/РР2D, безопасность и предварительная эффективность, измеряемая по общей частоте ответа (ORR), выживаемости без прогрессирования (PFS) и общей выживаемости (OS) у субъектов с рецидивирующей и рефракторной множественной миеломой после не менее двух предшествующих линий терапии, которые принимают (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион ("Соединение А-S") в сочетании с даратумумабом и дексаметазоном. Исследование будет включать этап повышения дозы (часть 1).

Это многоцентровое немаскированное исследование фазы 1в/2а с повышением дозы комбинации Соединения А-S, даратумумаба и дексаметазона у субъектов с рецидивирующей и рефракторной множественной миеломой после по меньшей мере двух предшествующих линий терапии. Основная цель исследования - определить максимально переносимую дозу (MTD) и/или рекомендуемую дозу фазы 2 (РР2D) Соединения А-S при введении с даратумумабом и дексаметазоном. Исследование будет включать фазу повышения дозы.

Уровень(и) дозы.

Во время увеличения дозы субъектам будут вводить соединение а-с перорально один раз в день (QD) в течение 21 дня в сочетании с даратумумабом внутривенно (IV) в дни 1, 8, 15 и 22 в течение каждого 28-дневного цикла лечения для циклов 1-2; в дни 1 и 15 для циклов 3-6; и в день 1 для 7 или более циклов, и с дексаметазоном перорально в дни 1, 8, 15 и 22 каждого цикла, повышение дозы будет проводиться по стандартной схеме повышения дозы 3+3.

Доза даратумумаба (16 мг/кг), используемая в этом исследовании, была основана на текущей этикетке даратумумаба (Darzalex SmPC, 2017; вкладыш в упаковке Darzalex®, 2017). Доза дексаметазона, используемая в этом исследовании, составляет 20 мг для субъектов > 75 лет и 40 мг для субъектов ≤75 лет.

В части 1 Соединение А-S будет начинаться с дозы 0,9 мг 1 раз в сутки (QD) в комбинации с даратумумабом/дексаметазоном и увеличиваться с шагом 0,1 мг до достижения MTD/РР2D или до максимума 1,1 мг 1 раз в сутки в соответствии со стандартной схемой повышения 3+3 (деэскалационная доза до 0,75 мг может возникнуть при необходимости). Уровни доз выше 1,1 мг могут быть проверены в зависимости от определенного РР2D.

Повышение до следующего более высокого уровня дозы будет определено Комитетом по увеличению дозы (DEC), в который входит независимый эксперт по оценке.

Первичные цели.

Определить максимально переносимую дозу (MTD) и/или рекомендованную дозу фазы 2 (РР2D) Соединения А-S при введении в комбинации с даратумумабом и дексаметазоном субъектам с RRMM.

Вторичные цели.

(1) Оценить безопасность и переносимость Соединения А-S при введении в комбинации с даратумумабом и дексаметазоном у субъектов с RRMM. (2) Оценить предварительную эффективность Соединения А-S при введении в комбинации с даратумумабом и дексаметазоном у субъектов с RRMM. (3) Оценить фармакокинетику (PK) Соединения А-S при введении в комбинации с даратумумабом и дексаметазоном у субъектов с RRMM.

Лечение исследуемым продуктом будет продолжаться до прогрессирования заболевания (PD), неприемлемой токсичности или отзыва субъектом информированного согласия.

MTD может быть РР2D. РР2D также может быть определен с помощью данных PK и биомаркеров, а также данных о безопасности и предварительных данных об эффективности из части 1, если применимо. Решение об определении РР2D принимается после консультации с DEC.

Во время фазы увеличения дозы решение об оценке последующих уровней доз будет рассмотрено и задокументировано DEC на основе проведенного ими обзора клинических и лабораторных данных по безопасности для всех субъектов. Дополнительные уровни доз могут быть изучены на основании оценки и рекомендаций DEC.

Все субъекты с минимальным ответом (MR) или лучше, которые прекращают прием исследуемого препарата в части 1 исследования по причинам, отличным от PD или отзыва согласия на участие в исследовании, будут отслеживаться для оценки ответа каждые 28 дней до PD или до тех пор, пока не будет начата следующая схема лечения миеломы.

Количество субъектов.

В процессе части 1 повышение дозы будет проводиться в соответствии со стандартной схемой увеличения дозы 3+3, всего будет примерно 36 субъектов. Общее количество субъектов зависит от количества уровней доз, необходимых для установления MTD и/или RP2D, и может превышать это приближение.

Исследуемая категория пациентов.

Подходящие субъекты должны иметь задокументированный диагноз RRMM. Все субъекты должны были получить по крайней мере две предыдущие схемы лечения миеломы, включая леналидомид или помалидомид и ингибитор протеасомы, и должны были быть невосприимчивыми к последней схеме лечения миеломы.

Продолжительность клинического исследования.

Исследование будет состоять из этапов скрининга и лечения. Фаза скрининга этого исследования не может превышать 28 дней до начала приема исследуемого продукта (цикл 1, день 1). Затем следует фаза лечения, состоящая из 28-дневных циклов. Лечение на каждом уровне дозы и в каждой части исследования будет продолжаться до PD, неприемлемой токсичности или отзыва субъектом согласия. Будет организовано посещение по окончании лечения (ЕОТ) для сбора оценок безопасности и эффективности. После лечения будет проведен 28-дневный визит для оценки безопасности.

Все субъекты с ответом MR (минимальный ответ) или выше, которые прекращают исследуемое лечение в части 1 исследования по причине, отличной от PD, войдут в фазу последующего наблюдения после лечения и будут отслеживаться для оценки ответа каждые 28 дней до PD или был начат последующий режим лечения миеломы.

Конец исследования определяется либо как дата последнего сбора данных долгосрочного наблюдения, либо как дата получения последней точки данных от последнего субъекта, которая требуется для первичного или вторичного анализа, в зависимости от того, что является более поздней датой.

Критерии включения.

(1) Субъект должен быть старше 18 лет на момент подписания формы информированного согласия (ICF).

(2) Субъект должен понимать и добровольно подписывать ICF до проведения любых связанных с исследованием оценок/манипуляций.

(3) Субъект должен быть готов и способен соблюдать график исследовательского визита и другие требования протокола.

(4) Субъекты должны иметь документально подтвержденный диагноз ММ и измеримое заболевание, определяемое как: (а) М-белок (электрофорез белков сыворотки и/или мочи (sPEP или uPEP)): sPEP \geq 0,5 г/дл или uPEP \geq 200 мг/24 ч и/или (б) ММ легкой цепи без поддающегося измерению заболевания в сыворотке или моче: свободная легкая цепь иммуноглобулина сыворотки \geq 10 мг/дл (100 мг/л) и аномальное соотношение свободных легких цепей каппа лямбда в сыворотке иммуноглобулина.

(5) Субъекты должны были получить как минимум 2 предшествующих схемы лечения миеломы (примечание: индукция с трансплантацией костного мозга или без нее, а также с поддерживающей терапией или без нее считается одной схемой).

(6) Все субъекты должны предварительно пройти курс лечения минимум 2 последовательными циклами леналидомиды или режима, содержащего помалидомид.

(7) Все субъекты должны предварительно пройти курс лечения минимум 2 последовательными циклами ингибитора протеасом или режима, содержащего ингибитор протеасом.

(8) Все субъекты должны иметь документально подтвержденное прогрессирование заболевания в течение 60 дней после приема последней дозы их последней терапии миеломы.

(9) Все субъекты должны иметь оценку статуса работы Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) 0, 1 или 2.

(10) Женщина с детородным потенциалом (ФСВР) - это женщина, которая: 1) в какой-то момент достигла менархе, 2) не подвергалась гистерэктомии или двусторонней овариэктомии, или 3) не имела естественной постменопаузы (аменорея после лечения рака не исключает возможность деторождения) не менее 24 месяцев подряд (т.е. имела менструацию в любое время в течение предшествующих 24 месяцев подряд) и должна:

Получить два отрицательных теста на беременность, подтвержденные исследователем, до начала исследуемого лечения. Она должна дать согласие на постоянное тестирование на беременность в ходе исследования и после окончания исследуемого лечения. Это применимо, даже если субъект полностью воздерживается от гетеросексуальных контактов.

Либо воздержаться от гетеросексуальных контактов (что необходимо проверять ежемесячно, а источник документировать), либо согласится использовать и быть в состоянии соблюдать две формы контрацепции: одну высокоэффективную и одну дополнительную эффективную (барьерную) меру контрацепции без перерыва за 28 дней до начала исследуемого продукта, во время исследуемого лечения (включая перерывы в приеме доз) и в течение как минимум 28 дней после последней дозы Соединения

A-S или 90 дней после последней дозы даратумумаба, в зависимости от того, что дольше.

(11) Субъекты мужчины должны.

а. Практиковать полное воздержание (которое необходимо проверять ежемесячно, а источник документировать) или согласиться использовать презерватив во время полового контакта с беременной женщиной или женщиной, способной к деторождению, во время участия в исследовании, во время перерывов в приеме доз и в течение не менее 90 дней после введения последней дозы исследуемого препарата, даже если он успешно перенес вазэктомию.

Мужчины должны дать согласие на воздержание от донорства спермы во время лечения исследуемым препаратом, во время перерывов в приеме дозы и в течение как минимум 90 дней после последней дозы исследуемого препарата.

Все субъекты должны согласиться воздерживаться от сдачи крови во время приема исследуемого препарата, во время перерывов в приеме дозы и в течение как минимум 28 дней после приема последней дозы исследуемого препарата.

Все субъекты мужского и женского пола должны соблюдать все требования, определенные в Программе предотвращения беременности.

Критерий исключения.

Наличие любого из следующих условий исключает субъекта из зачисления.

(1) Субъект имеет какое-либо серьезное заболевание, лабораторные отклонения или психическое заболевание, которые не позволяют ему участвовать в исследовании.

(2) Субъект имеет какое-либо состояние, включая наличие лабораторных отклонений, которое подвергает субъект неприемлемому риску, если он/она будет участвовать в исследовании.

(3) У субъекта есть какое-либо состояние, затрудняющее интерпретацию данных исследования.

(4) У субъекта несекреторная или олигосекреторная множественная миелома.

(5) Субъекты с лейкоемией плазматических клеток или амилоидозом.

(6) Любые из следующих лабораторных отклонений:

абсолютное количество нейтрофилов (АНН) <1000/мкл,

количество тромбоцитов <75000/мкл,

скорректированный сывороточный кальций > 13,5 мг/дл (> 3,4 ммоль/л),

сывороточная глутаминовая щавелевоуксусная трансаминаза (SGOT)/аспартатаминотрансфераза (AST) или сывороточная глутаминовая пировиноградная трансаминаза (SGPT)/аланинаминотрансфераза (ALT),

≥ 2,0X верхний предел нормы (ULN),

общий билирубин и щелочная фосфатаза в сыворотке >1,5X ULN.

Исключаются пациенты с серьезным нарушением функции почек ([CrCl] <50 мл/мин) или нуждающиеся в диализе.

(7) Субъекты с периферической невропатией ≥ 2 степени.

(8) Субъекты с желудочно-кишечным заболеванием, которое может значительно изменить абсорбцию Соединения А-S.

(9) Субъекты с предшествующей историей злокачественных новообразований, кроме ММ, за исключением случаев, когда субъект не болел в течение ≥ 5 лет, за исключением следующих неинвазивных злокачественных новообразований:

базальноклеточный рак кожи,

плоскоклеточный рак кожи,

карцинома in situ шейки матки,

карцинома in situ груди.

Случайные гистологические находки рака простаты, такого как T1a или T1b, с использованием классификации злокачественных опухолей опухоль/узел/метастаза (TNM) или рака простаты, который является излечимым.

(10) У субъекта анафилаксия или гиперчувствительность к талидомиду, леналидомиду, помалидомиду, дексаметазону или даратумумабу.

(11) У субъекта имеется известная или подозреваемая гиперчувствительность к вспомогательным веществам, содержащимся в составе Соединения А-S, дексаметазона или даратумумаба.

(12) Субъект получил что-либо из следующего в течение последних 14 дней после начала исследования продукта.

Плазмаферез.

Серьезное хирургическое вмешательство (как определено исследователем).

Лучевая терапия, отличная от местной терапии поражений костей, связанных с ММ.

Использование любой лекарственной терапии системной миеломы.

(13) Субъекта лечили исследуемым агентом (т.е. агентом, не имеющимся в продаже) в течение 28 дней или 5 периодов полураспада (в зависимости от того, что больше) после начала действия исследуемого продукта.

- (14) Субъект имеет что-либо из следующего:
 клинически значимые аномалии электрокардиограммы (ЭКГ), обнаруженные при скрининге,
 застойная сердечная недостаточность (Класс III или IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации),
 инфаркт миокарда в течение 12 месяцев до начала исследуемого продукта,
 нестабильная или плохо контролируемая стенокардия, включая вариант стенокардии Принцметала.
- (15) Субъект в данное время или ранее принимал иммунодепрессанты в течение 14 дней до первой дозы IP. Исключениями из этого критерия являются следующие:
 интраназальные, ингаляционные, наружные или местные инъекции стероидов (к примеру, внутрисуставные инъекции),
 системные кортикостероиды в физиологических дозах, не превышающих 10 мг/день преднизона или его эквивалента.
 Стероиды в качестве премедикации при реакциях гиперчувствительности (к примеру, премедикация компьютерной томографии [КТ]).
- (16) Субъект принимал сильный ингибитор или индуктор CYP3A4/5, включая грейпфрут, зверобой или родственные продукты, в течение двух недель до приема дозы и в ходе исследования.
- (17) Субъект, у которого заведомо положительный результат теста на вирус иммунодефицита человека (HIV), хронический или активный гепатит В или активный гепатит А или С.
- (18) Субъект не может или не хочет проходить требуемую протоколом профилактику тромбоэмболии.
- (19) Субъект - женщина, которая беременна, кормящая или кормит грудью, или намеревается забеременеть во время участия в исследовании.
- (20) Субъект страдает хронической обструктивной болезнью легких (COPD) с объемом форсированного выдоха за 1 с (FEV1), составляющим 50% от прогнозируемой нормы. Обратите внимание, что тест на форсированный выдох (FEV1) требуется для субъектов с подозрением на COPD, и субъекты должны быть исключены, если FEV1 <50% от прогнозируемой нормы.
- (21) Субъект ранее перенес аллогенную трансплантацию стволовых клеток; или получил трансплантацию аутологичных стволовых клеток в течение 12 недель до включения в исследование.
- (22) Субъект страдает хронической астмой средней или тяжелой степени или в данное время страдает неконтролируемой астмой любой классификации.
- Обзор основных оценок эффективности.
 Миеломный парапротеин.
 Сывороточные иммуноглобулины.
 Легкие цепи без сыворотки.
 Иммунофиксация.
 Скорректированный сывороточный кальций.
 Аспират костного мозга (ВМА)/биопсия костного мозга (ВМВ).
 Рентгенологические исследования литических поражений костей.
 Оценка экстрамедуллярной плазмоцитомы (ЕМРs).
 Восточная объединенная онкологическая группа. Общее состояние онкологического больного по шкале ECOG.
 Обзор ключевых оценок безопасности.
 Обзор ключевых оценок безопасности.
 Нежелательные явления (АЕs), включая АЕs, представляющие особый интерес (АЕSIs), которые могут включать вторичные первичные злокачественные новообразования.
 Полный медицинский осмотр, включая мониторинг жизненно важных функций и венозной тромбоэмболии (VTE).
 Клинические лабораторные исследования (гематология, химический анализ сыворотки, анализ мочи).
 Оценка функции почек.
 Оценка функции поджелудочной железы (часть панели химии).
 Офтальмологическая оценка при наличии клинических показаний.
 Электрокардиограммы в 12 отведениях.
 Тестирование на беременность/консультирование.
 Сопутствующие лекарства и процедуры.
 Обзор фармакокинетических оценок.
 Субъекты должны будут участвовать в отборе разреженных РК в качестве участников основного исследования. Дополнительная подгруппа субъектов будет назначена для участия в интенсивном сборе образцов РК. Для оценки Соединения А-S и, при необходимости, его R-энантиомерного Соединения А-R в плазме будут собираться как интенсивно, так и выборочно отобранные образцы РК.
 Выборочный отбор образцов РК: фармакокинетические образцы крови будут собираться у субъектов в следующие моменты времени:

циклы 1-4, дни 8, 15: одна проба перед дозой за посещение.

Интенсивный отбор образцов РК: в дополнение к выборочному отбору образцов РК, интенсивный отбор образцов крови РК будет выполняться примерно у 1 субъекта на каждый уровень дозы. Образцы будут собираться в следующие моменты времени:

цикл 1, день 8: 2, между 4-8 и 24 ч (± 5 ч) после введения Соединения А-S.

В каждый момент времени будет собираться около 3 мл крови.

Статистические методы.

Основная цель части 1 исследования - определить MTD/RP2D Соединения А в сочетании с дексаметазоном и даратумумабом у субъектов с RRMM. Конечные точки безопасности, такие как ограничивающая дозу токсичность (DLT), побочные эффекты, возникающие при лечении (АЕ), серьезные АЕ (SAE) и АЕs, представляющие особый интерес (AESI), будут суммированы по уровням дозы.

Пример 2. Влияние соединения а-s, даратумумаба и сочетания соединения а-s и даратумумаба на линию мм-клеток h929.

Жизнеспособные мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) от здоровых доноров получали из лейкоцитной пленки (лейкоцитов), полученных из NY Blood Center. Вкратце, образцы здоровых доноров разбавляли 1:1 1X PBS+2% FBS, наслаивали на 15 мл Ficoll в конической пробирке на 50 мл и центрифугировали при 450 g при комнатной температуре в течение 35 мин. Обогащенный клеточный слой декантировали, промывали PBS и инкубировали с буфером для лизиса RBC в течение 5 мин. Затем образцы PBMC центрифугировали при 1200 об/мин в течение 5 мин и ресуспендировали при 30×10^6 клеток/мл в RPMI с 10% FBS. Планшеты для тканевых культур, покрытые ОКТ-3, получали добавлением 20 мл/планшет 1xPBS в 3 μ г/мл ОКТ-3 в планшеты для тканевых культур, инкубировали при 37°C в течение 4 часов и дважды промывали 1xPBS.

Клетки множественной миеломы H929 получали высевом из расчета 5×10^5 клеток/мл в 6-луночный планшет и обрабатывали либо ДМСО, 0,1 мкг/мл даратумумаба, 0,008 мкМ Соединения А-S, либо сочетанием 0,1 мкг/мл даратумумаба и 0,008 мкМ Соединения А-S в течение 72 ч. Подготовленные ранее жизнеспособные PBMCs высевали при концентрации 2×10^6 клеток/мл в планшеты, покрытые ОКТ-3, и обрабатывали либо ДМСО, 0,1 мкг/мл даратумумаба, 0,008 мкМ Соединения А-S, либо сочетанием 0,1 мкг/мл даратумумаба и 0,008 мкМ Соединения А-S в течение 72 ч. Через 72 ч клетки H929 окрашивали CFSE (200 нМ) при 37°C в течение 3 мин и ресуспендировали при концентрации 1×10^6 клеток/мл в среде RPMI с 10% FBS. Жизнеспособные PBMC промывали 1 раз в RPMI для удаления лекарственного средства перед совместным культивированием и ресуспендировали при 4×10^6 клеток/мл в RPMI с 10% FBS. Затем клеточные культуры объединяли при соотношении PBMC к H929 4:1 в течение 4 ч. Затем клетки центрифугировали, промывали 1xPBS и окрашивали AnnexinV и To-Pro3 при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем апоптоз анализировали с помощью проточной цитометрии, контролируемой на CFSE-положительных клетках. На фиг. 1А показано влияние ДМСО, 0,1 мкг/мл даратумумаба, 0,008 мкМ Соединения А-S или сочетания 0,1 мкг/мл даратумумаба и 0,008 мкМ Соединения А-S на жизнеспособность клеток.

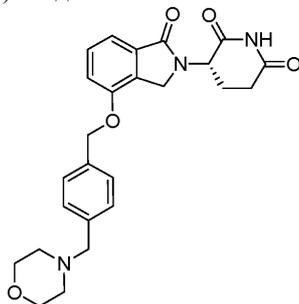
Клетки MM1.S культивировали в стандартных условиях (Bjorklund C., et al., Blood Cancer J. 2015; 5:e354) и обрабатывали либо ДМСО, 0,1 мкг/мл даратумумаба, 0,008 мкМ Соединения А-S или сочетания 0,1 мкг/мл даратумумаба и 0,008 мкМ Соединения А-S в течение 72 ч. Затем апоптоз анализировали с помощью проточной цитометрии, контролируемой на CFSE-положительных клетках. На фиг. 1В показано влияние ДМСО, 0,1 мкг/мл даратумумаба, 0,008 мкМ Соединения А-S или сочетания 0,1 мкг/мл даратумумаба и 0,008 мкМ Соединения А-S на жизнеспособность клеток.

Синергическая антимиеломная клеточная активность наблюдалась в анализах комплемент-зависимой цитотоксичности (CDC) после обработки клеток множественной миеломы H929 и U266 сочетанием Соединения А-S и даратумумаба. На фиг. 2 показаны результаты анализа CDC, показывающие синергическую антипролиферативную активность Соединения А-S с даратумумабом в клетках H929 по методу Chou-Talalay, в котором показатель аддитивности (CI) менее 1 указывает на синергию.

Приведенные выше примеры предоставлены для того, чтобы дать обычным специалистам в данной области техники полное раскрытие и описание того, как создавать и использовать заявленные варианты осуществления изобретения, и не предназначены для ограничения объема того, что раскрыто в данном документе. Подразумевается, что модификации, очевидные для квалифицированных специалистов в данной области техники, входят в объем следующей формулы изобретения. Все публикации, патенты и заявки на патенты, процитированные в этом описании, включены в данный документ в качестве ссылки, как если бы каждая такая публикация, патент или заявка на патент были специально и индивидуально указаны для включения в данный документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

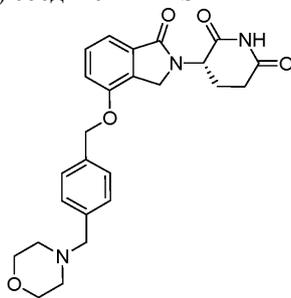
1. Способ лечения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества (i) соединения A-S



Соединение A-S

или его фармацевтически приемлемой соли, и (ii) даратумумаба.

2. Способ лечения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества (i) соединения A-S



Соединение A-S

или его фармацевтически приемлемой соли, (ii) даратумумаба и (iii) дексаметазона или его фармацевтически приемлемой соли.

3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что рак представляет собой множественную миелому.

4. Способ по п.3, отличающийся тем, что множественная миелома представляет собой вялотекущую миелому, невыраженную миелому, активную множественную миелому, экстрамедуллярную плазмцитому, солитарную плазмцитому кости, миелому легкой цепи или несекреторную миелому.

5. Способ по п.3, отличающийся тем, что множественная миелома является рецидивирующей или рефрактерной.

6. Способ по п.3, отличающийся тем, что множественная миелома является резистентной к лекарственным средствам.

7. Способ по п.3, отличающийся тем, что множественная миелома представляет собой впервые диагностируемую.

8. Способ лечения множественной миеломы, включающий:

(i) идентификацию пациента с множественной миеломой, чувствительной к лечению с помощью (a) соединения A-S или его фармацевтически приемлемой соли, и (b) даратумумаба; и

(ii) введение пациенту терапевтически эффективного количества (a) соединения A-S, или его фармацевтически приемлемой соли, и (b) даратумумаба.

9. Способ лечения множественной миеломы, включающий:

(i) выявление пациента, страдающего множественной миеломой, чувствительной к лечению с помощью (a) соединения A-S или его фармацевтически приемлемой соли, (b) даратумумаба и (c) дексаметазона, или его фармацевтически приемлемой соли; и

(ii) введение пациенту терапевтически эффективного количества (a) соединения A-S или его фармацевтически приемлемой соли, (b) даратумумаба и (c) дексаметазона, или его фармацевтически приемлемой соли.

10. Способ по п.8 или 9, отличающийся тем, что множественная миелома является рецидивирующей или рефрактерной.

11. Способ по п.8 или 9, отличающийся тем, что множественная миелома является резистентной к лекарственным средствам.

12. Способ по п.8 или 9, отличающийся тем, что множественная миелома представляет собой впервые диагностируемую.

13. Способ по любому из пп.1-12, отличающийся тем, что (i) соединение A-S или его фармацевти-

чески приемлемую соль вводят в количестве от около 0,5 до около 100 мг в сутки, и (ii) даратумумаб вводят в количестве от около 16 до около 200 мг/кг в сутки.

14. Способ по любому из пп.1-12, отличающийся тем, что (i) соединение A-S или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от около 0,5 до около 100 мг в сутки, (ii) даратумумаб вводят в количестве от около 16 до около 200 мг/кг в сутки, и (iii) дексаметазон или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от около 20 до около 200 мг.

15. Способ по п.13, отличающийся тем, что (i) соединение A-S или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от около 0,5 до около 5 мг в сутки, и (ii) даратумумаб вводят в количестве от около 16 до около 25 мг/кг в сутки.

16. Способ по п.13, отличающийся тем, что (i) соединение A-S или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве около 0,5, 1, 2, 2,5, 3, 4, 5, 7,5, 10, 15, 20, 25, 50 или 100 мг в сутки, и (ii) даратумумаб вводят в количестве около 16, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100, 150 или 200 мг/кг в сутки.

17. Способ по п.13, отличающийся тем, что (i) соединение A-S или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально, и (ii) даратумумаб вводят внутривенно.

18. Способ по п.13, отличающийся тем, что (i) соединение A-S или его фармацевтически приемлемую соль вводят в капсуле или таблетке, и (ii) даратумумаб вводят путем инъекции или инфузии.

19. Способ по п.18, отличающийся тем, что (i) соединение A-S или его фармацевтически приемлемую соль вводят в 10 мг или 25 мг капсуле, и (ii) даратумумаб вводят в виде внутривенной инфузии флакона с разбавленной разовой дозой 20 мг/мл.

20. Способ по п.14, отличающийся тем, что (i) соединение A-S или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от около 0,5 до около 5 мг в сутки, (ii) даратумумаб вводят в количестве от около 16 до около 25 мг/кг в сутки и (iii) дексаметазон вводят в количестве от около 20 до около 50 мг в сутки.

21. Способ по п.14, отличающийся тем, что (i) соединение A-S или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве около 0,5, 1, 2, 2,5, 3, 4, 5, 7,5, 10, 15, 20, 25, 50 или 100 мг в сутки, (ii) даратумумаб вводят в количестве около 16, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100, 150 или 200 мг/кг в сутки и (iii) дексаметазон или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве около 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100, 150 или 200 мг в сутки.

22. Способ по п.14, отличающийся тем, что (i) соединение A-S или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально, (ii) даратумумаб вводят внутривенно и (iii) дексаметазон вводят перорально или путем инъекции.

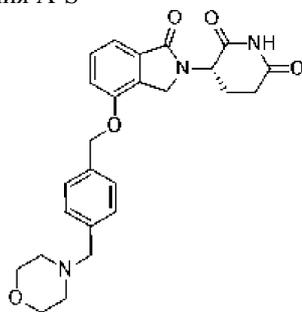
23. Способ по п.14, отличающийся тем, что (i) соединение A-S или его фармацевтически приемлемую соль вводят в капсуле или таблетке, (ii) даратумумаб вводят путем инъекции или инфузии и (iii) дексаметазон вводят в таблетке.

24. Способ по п.23, отличающийся тем, что (i) соединение A-S или его фармацевтически приемлемую соль вводят в 10 мг или 25 мг капсуле, (ii) даратумумаб вводят в виде внутривенной инфузии флакона с разовой разбавленной дозой 20 мг/мл и (iii) дексаметазон вводят в виде таблетки 0,5 или 0,75 мг.

25. Способ по любому из пп.1-24, отличающийся тем, что множественная миелома является рецидивирующей, рефрактерной или устойчивой к традиционной терапии.

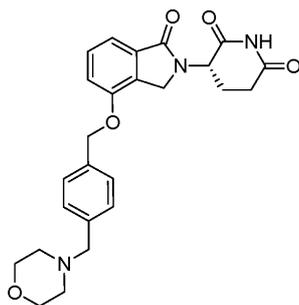
26. Способ по любому из пп.1-25, отличающийся тем, что соединения вводят в 28-дневном цикле.

27. Способ по любому из пп.1-26, отличающийся тем, что соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения A-S



Соединение A-S.

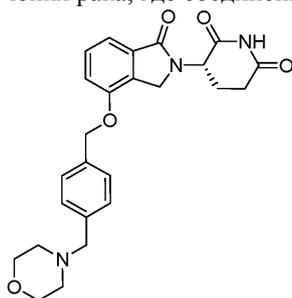
28. Применение соединения в комбинации с даратумумабом для лечения рака, где соединение представляет собой соединение A-S



Соединение A-S

или его фармацевтически приемлемую соль.

29. Применение соединения в комбинации с (i) даратумумабом и (ii) дексаметазоном или его фармацевтически приемлемой солью для лечения рака, где соединение представляет собой соединение A-S



Соединение A-S

или его фармацевтически приемлемую соль.

30. Применение по п.28 или 29, отличающееся тем, что рак представляет собой множественную миелому.

31. Применение по п.30, отличающееся тем, что множественная миелома представляет собой вялотекущую миелому, невыраженную миелому, активную множественную миелому, экстрамедуллярную плазмцитому, солитарную плазмцитому кости, миелому легкой цепи или несекреторную миелому.

32. Применение по п.30, отличающееся тем, что множественная миелома является рецидивирующей или рефрактерной.

33. Применение по п.30, отличающееся тем, что множественная миелома является резистентной к лекарственным средствам.

34. Применение по п.30, отличающееся тем, что множественная миелома представляет собой впервые диагностируемую.

35. Применение соединения в комбинации с даратумумабом для лечения множественной миеломы, где соединение представляет собой соединение A-S или его фармацевтически приемлемую соль, при этом применение включает:

(i) идентификацию пациента с множественной миеломой, чувствительной к лечению с помощью (a) соединения A-S, или его фармацевтически приемлемой соли, и (b) даратумумаба; и

(ii) введение пациенту терапевтически эффективного количества (a) соединения A-S или его фармацевтически приемлемой соли, и (b) даратумумаба.

36. Применение соединения в комбинации с даратумумабом и дексаметазоном или его фармацевтически приемлемой солью для лечения множественной миеломы, где соединение представляет собой соединение A-S или его фармацевтически приемлемую соль, при этом применение включает:

(i) идентификацию пациента, страдающего множественной миеломой, чувствительной к лечению (a) соединением A-S или его фармацевтически приемлемой солью, (b) даратумумабом и (c) дексаметазоном или его фармацевтически приемлемой солью; и

(ii) введение пациенту терапевтически эффективного количества (a) соединения A-S или его фармацевтически приемлемой соли, (b) даратумумаба и (c) дексаметазона или его фармацевтически приемлемой соли.

37. Применение по п.35 или 36, отличающееся тем, что множественная миелома является рецидивирующей или рефрактерной.

38. Применение по п.35 или 36, отличающееся тем, что множественная миелома является резистентной к лекарственным средствам.

39. Применение по п.35 или 36, отличающееся тем, что множественная миелома представляет собой впервые диагностируемую.

40. Применение по любому из пп.28-39, отличающееся тем, что (i) соединение A-S или его фармацевтически приемлемую соль применяют в количестве от около 0,5 до около 100 мг в сутки, и (ii) дара-

тумумаб применяют в количестве от около 16 до около 200 мг/кг в сутки.

41. Применение по любому из пп.28-39, отличающееся тем, что (i) соединение A-S или его фармацевтически приемлемую соль применяют в количестве от около 0,5 до около 100 мг в сутки, (ii) даратумумаб применяют в количестве от около 16 до около 200 мг/кг в сутки и (iii) дексаметазон или его фармацевтически приемлемую соль применяют в количестве от около 20 до около 200 мг.

42. Применение по п.40, отличающееся тем, что (i) соединение A-S или его фармацевтически приемлемую соль применяют в количестве от около 0,5 до около 5 мг в сутки, и (ii) даратумумаб применяют в количестве от около 16 до около 25 мг/кг в сутки.

43. Применение по п.40, отличающееся тем, что (i) соединение A-S или его фармацевтически приемлемую соль применяют в количестве около 0,5, 1, 2, 2,5, 3, 4, 5, 7,5, 10, 15, 20, 25, 50 или 100 мг в сутки, и (ii) даратумумаб применяют в количестве около 16, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100, 150 или 200 мг/кг в сутки.

44. Применение по п.40, отличающееся тем, что (i) соединение A-S или его фармацевтически приемлемую соль применяют перорально, и (ii) даратумумаб применяют внутривенно.

45. Применение по п.40, отличающееся тем, что (i) соединение A-S или его фармацевтически приемлемую соль применяют в капсуле или таблетке, и (ii) даратумумаб применяют путем инъекции или инфузии.

46. Применение по п.45, отличающееся тем, что (i) соединение A или его фармацевтически приемлемую соль применяют в виде 10 мг или 25 мг капсулы, и (ii) даратумумаб применяют в виде внутривенной инфузии флакона с разбавленной разовой дозой 20 мг/мл.

47. Применение по п.41, отличающееся тем, что (i) соединение A-S или его фармацевтически приемлемую соль применяют в количестве от около 0,5 до около 5 мг в сутки, (ii) даратумумаб применяют в количестве от около 16 до около 25 мг/кг в сутки и (iii) дексаметазон применяют в количестве от около 20 до около 50 мг в сутки.

48. Применение по п.41, отличающееся тем, что (i) соединение A-S или его фармацевтически приемлемую соль применяют в количестве около 0,5, 1, 2, 2,5, 3, 4, 5, 7,5, 10, 15, 20, 25, 50 или 100 мг в сутки, (ii) даратумумаб применяют в количестве около 16, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100, 150 или 200 мг/кг в сутки и (iii) дексаметазон или его фармацевтически приемлемую соль применяют в количестве около 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100, 150 или 200 мг в сутки.

49. Применение по п.41, отличающееся тем, что (i) соединение A-S или его фармацевтически приемлемую соль применяют перорально, (ii) даратумумаб применяют внутривенно и (iii) дексаметазон применяют перорально или путем инъекции.

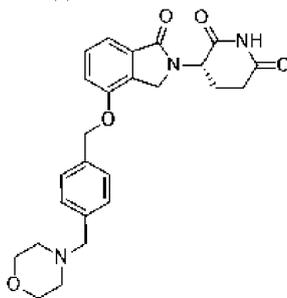
50. Применение по п.41, отличающееся тем, что (i) соединение A-S или его фармацевтически приемлемую соль применяют в капсуле или таблетке, (ii) даратумумаб применяют путем инъекции или инфузии, и (iii) дексаметазон применяют в таблетке.

51. Применение по п.50, отличающееся тем, что (i) соединение A-S или его фармацевтически приемлемую соль применяют в виде 10 мг или 25 мг капсулы, (ii) даратумумаб применяют в виде внутривенной инфузии флакона с разбавленной разовой дозой 20 мг/мл и (iii) дексаметазон применяют в виде 0,5 или 0,75 мг таблетки.

52. Применение по любому из пп.28-51, отличающееся тем, что множественная миелома является рецидивирующей, рефрактерной или резистентной к традиционной терапии.

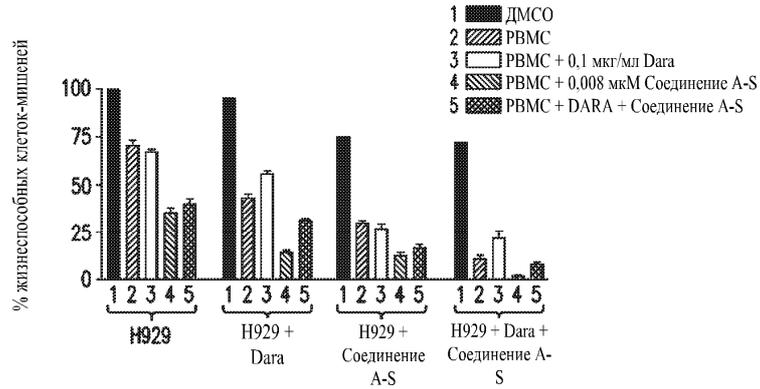
53. Применение по любому из пп.28-52, отличающееся тем, что соединение применяют в 28-дневном цикле.

54. Применение по любому из пп.28-53, отличающееся тем, что соединение или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение A-S



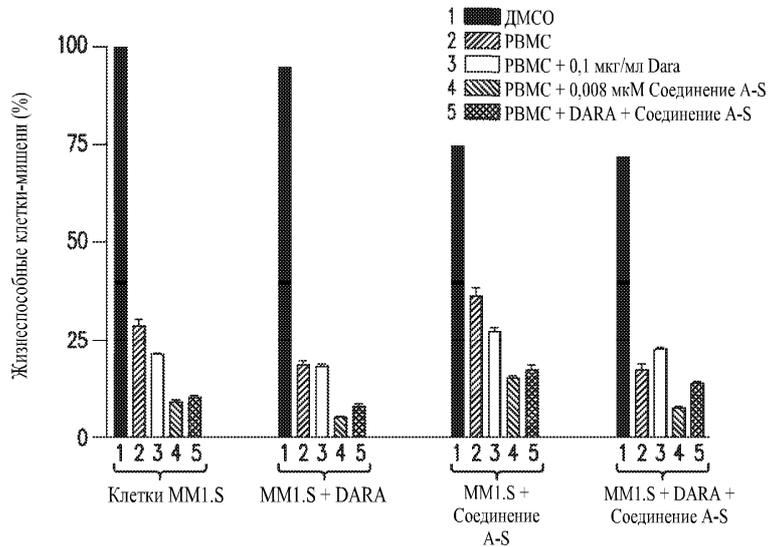
Соединение A-S.

Влияние соединения A-S и Dара на гибель клеток H929 в совместной культуре РВМС-H929 (донор1)



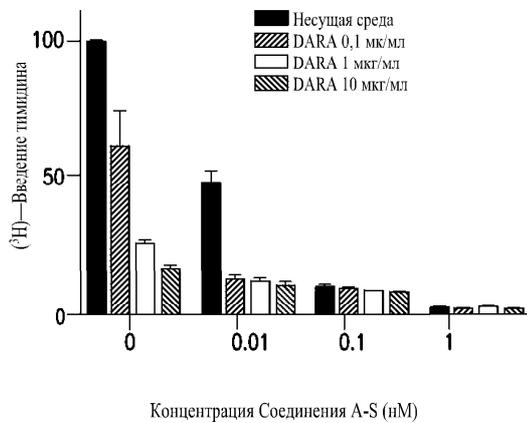
Фиг. 1А

Влияние Соединения A-S и Dара на гибель клеток MM1.S в совместной культуре РВМС-MM1.S

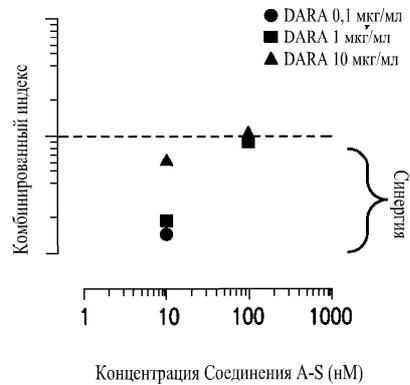


Фиг. 1В

Влияние Соединения A-S и DARA на CDC клеток H929



Синергия Соединения A-S и DARA в CDC клеток H929



Фиг. 2

