

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202490141** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.10.31

(22) Дата подачи заявки
2019.07.26

(51) Int. Cl. *A61K 31/137* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 38/13 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(54) **ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ РЕЦИДИВА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ
ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК**

(31) **2018-141411; 2019-036598**

(32) **2018.07.27; 2019.02.28**

(33) **JP**

(62) **202190132; 2019.07.26**

(71) Заявитель:
ПРАЙОТЕРА ЛИМИТЕД (IE)

(72) Изобретатель:

**Коррадо Клаудиа (FR), Бухер
Кристоф, Джоунс Жюли, Гергели
Петер (CH)**

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

(57) Фармацевтический препарат, который подавляет рецидив гематологических злокачественных опухолей и/или улучшает показатель выживаемости пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток для лечения гематологических злокачественных опухолей, содержащий 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этилпропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

A1

202490141

202490141

A1

**ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ РЕЦИДИВА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ
ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК
ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

[0001] Настоящее изобретение относится к фармацевтическому препарату для подавления рецидива гематологической злокачественной опухоли и улучшения показателя выживаемости у пациента, перенесшего трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток для лечения гематологической злокачественной опухоли.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток может выполняться пациентам, страдающим онкогематологическими заболеваниями, которые трудно вылечить с помощью обычных химиотерапевтических препаратов, для лечения гематологических злокачественных опухолей. Однако у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, может произойти рецидив гематологических злокачественных опухолей, и их показатель выживаемости может быть дополнительно улучшен.

[0003] 2-Амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол (международное непатентованное название: моклавимод) и его соли аналогичны агонисту сфингозин-1-фосфатных рецепторов, и известно, что они обладают иммуноподавляющим действием (Патентный документ 1). Сообщается, что упомянутые выше соединения использовались для лечения гепатита (Патентный документ 2), для лечения воспалительных заболеваний кишечника (Патентный документ 3) и для предотвращения реакций "трансплантат против хозяина" (РТПХ) после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (Патентный документ 4), для стимуляции выживания трансплантата после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (Патентный документ 5) и т.п.

[0004] Однако нет сообщений, в которых 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол и его соли применяют для подавления рецидивов гематологических злокачественных опухолей и улучшения показателей выживаемости пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток для лечения гематологических злокачественных опухолей. Кроме того, неизвестно, обладают ли агонисты рецептора S1P или другие иммунодепрессанты таким действием.

[Документы предшествующего уровня техники]

[Патентные документы]

[0005] [Патентный документ 1]

Международная публикация РСТ № WO 03/029205

[Патентный документ 2]

Международная публикация РСТ № WO 2007/043433

[Патентный документ 3]

Международная публикация РСТ № WO 2007/091501

[Патентный документ 4]

Международная публикация РСТ № WO 2014/128611

[Патентный документ 5]

Международная публикация РСТ № WO 2017/153889

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[Проблемы, решаемые изобретением]

[0006] Целью настоящего изобретения является предоставление фармацевтического препарата, который подавляет рецидив гематологических злокачественных опухолей, и/или фармацевтического препарата, который улучшает показатели выживаемости у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток для лечения гематологических злокачественных опухолей.

[Средства решения проблем]

Авторы настоящей заявки обнаружили, что фармацевтический препарат, содержащий 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль, может достичь цели, упомянутой выше. Таким образом, настоящее изобретение было выполнено. То есть настоящее изобретение включает следующие аспекты.

[1] Фармацевтический препарат, подавляющий рецидив гематологических злокачественных опухолей у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток для лечения гематологических злокачественных опухолей, который содержит 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

[2] Фармацевтический препарат, улучшающий показатели выживаемости у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток для лечения гематологических злокачественных опухолей, который содержит 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

[3] Фармацевтический препарат по пункту [1] или [2], который применяют вместе с одним или несколькими другими иммунодепрессантами.

[4] Фармацевтический препарат по любому из пунктов [1]-[3], в котором доза 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диола или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 1 до 3 мг/день в пересчете на 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол.

[5] Фармацевтический препарат по любому из пунктов [1]-[4], где гематологическая злокачественная опухоль представляет собой острый миелоидный лейкоз или острый лимфоцитарный лейкоз.

[6] Фармацевтический препарат по любому из пунктов [1]-[5], который применяют к пациенту в течение 80 дней или более.

[7] Фармацевтический препарат по любому из пунктов [1]-[6], в котором дозировка 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диола или его

фармацевтически приемлемой соли составляет 3 мг/день в пересчете на 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол, и который применяют вместе с метотрексатом и циклоспорином А.

[8] 2-Амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемая соль для применения в подавлении рецидива гематологических злокачественных опухолей у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток для лечения гематологических злокачественных опухолей.

[9] 2-Амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемая соль для применения в улучшении показателя выживаемости у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток для лечения гематологических злокачественных опухолей.

[10] Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту [8] или [9], которое применяют вместе с одним или несколькими иммунодепрессантами.

[11] Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пунктов [8]-[10], где дозировка 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диола или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 1 до 3 мг/день в пересчете на 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол.

[12] Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пунктов [8]-[11], где гематологическая злокачественная опухоль представляет собой острый миелоидный лейкоз или острый лимфоцитарный лейкоз.

[13] Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов [8]-[12], которое применяют к пациенту в течение 80 дней или более.

[14] Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пунктов [8]-[13], где дозировка 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диола или его фармацевтически приемлемой соли составляет 3 мг/день в пересчете на 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол, и которое применяют вместе с метотрексатом и циклоспорином А.

[15] Способ подавления рецидива гематологических злокачественных опухолей, включающий введение 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диола или его фармацевтически приемлемой соли пациентам, перенесшим трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток для лечения гематологических злокачественных опухолей.

[16] Способ улучшения показателей выживаемости у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток для лечения гематологических злокачественных опухолей, включающий введение 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диола или его фармацевтически приемлемой соли пациентам.

[17] Способ по пункту [15] или [16], в котором 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически

приемлемую соль вводят вместе с одним или несколькими другими иммунодепрессантами.

[18] Способ по любому из пунктов [15]-[17], в котором дозировка 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диола или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 1 до 3 мг/день в пересчете на 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол.

[19] Способ по любому из пунктов [15]-[18], где гематологическая злокачественная опухоль представляет собой острый миелоидный лейкоз или острый лимфоцитарный лейкоз.

[20] Способ по любому из пунктов [15]-[19], где способ осуществляют для пациента в течение 80 дней или более.

[21] Способ по любому из пунктов [15]-[20], в котором дозировка 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диола или его фармацевтически приемлемой соли составляет 3 мг/день в пересчете на 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол, и который применяют вместе с метотрексатом и циклоспорином А.

[Эффекты изобретения]

[0008] В соответствии с настоящим изобретением может быть предоставлен фармацевтический препарат для подавления рецидива гематологических злокачественных опухолей у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток для лечения гематологических злокачественных опухолей. Кроме того, может быть предоставлен фармацевтический препарат для улучшения показателей выживаемости у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток для лечения гематологических злокачественных опухолей.

[Варианты осуществления изобретения]

[0009] В настоящих вариантах осуществления "2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемая соль" могут быть получены способами, раскрытыми в например, WO 03/029184 и WO 2006/041019.

[0010] В настоящих вариантах осуществления в качестве примеров "его фармацевтически приемлемой соли" можно упомянуть, например, кислотно-аддитивные соли, такие как гидрохлорид, гидробромид, сульфат, фосфат, ацетат, трифторацетат, цитрат, тартрат, метансульфонат, п-толуолсульфонат и т.п. 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диола. Среди них особенно предпочтительным является гидрохлорид 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диола.

[0011] В настоящих вариантах осуществления суточная доза 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диола или его фармацевтически приемлемой соли может быть соответствующим образом выбрана в зависимости от массы, возраста, состояния здоровья пациента и тому подобного. Например, дозировка предпочтительно составляет от 0,1 до 30 мг/день, более предпочтительно от 0,5 до 30

мг/день, еще более предпочтительно от 1 до 3 мг/день и, в частности, составляет 3 мг/день в пересчете на 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол.

[0012] В настоящих вариантах осуществления фармацевтический препарат, содержащий 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль, может содержать фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент, связующее, разбавитель и тому подобное.

[0013] В настоящих вариантах осуществления фармацевтический препарат, содержащий 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль, может быть представлен в виде дозированных форм, таких как порошки, гранулы, таблетки, капсулы, растворы, суппозитории и инъекции, основываясь на обычных знаниях в области, к которой относится настоящее изобретение. Таблетки, капсулы и инъекции, в частности, являются предпочтительными.

[0014] В настоящих вариантах осуществления в качестве примеров "гематологических злокачественных опухолей" можно упомянуть, например, острый миелоидный лейкоз (AML), хронический миелоидный лейкоз (CML), острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), синдром миелодисплазии (MDS), множественную миелому (MM), В-клеточную лимфому (B-lym), миелофиброз (MF) и тому подобное. Фармацевтический препарат, содержащий 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль, в частности, демонстрирует замечательные эффекты улучшения показателя выживаемости у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток для лечения гематологических злокачественных опухолей, в случае острого миелоидного лейкоза или острого лимфоцитарного лейкоза.

[0015] В настоящих вариантах осуществления возраст пациента особо не ограничивается до тех пор, пока возраст является целевым возрастом для трансплантации нормальных гемопоэтических стволовых клеток. Возраст пациента предпочтительно составляет 18 или более лет, когда пациенту проводят трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

[0016] В настоящих вариантах осуществления "подавление рецидива гематологических злокачественных опухолей" означает, что частота рецидивов гематологических злокачественных опухолей снижается в группе пациентов, которым вводят фармацевтический препарат, содержащий 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его соль, по сравнению с частотой рецидивов гематологических злокачественных опухолей во всех группах пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток для лечения гематологических злокачественных опухолей, или по сравнению с частотой рецидивов гематологических злокачественных опухолей в группе пациентов, которым не вводят фармацевтический препарат, содержащий 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль, среди всех упомянутых выше групп пациентов. Частота рецидивов гематологических злокачественных опухолей может быть

рассчитана, например, из числа пациентов с рецидивом злокачественных опухолей относительно общего числа пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, на момент прохождения определенного количества дней после того, как пациента подвергли трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (например, полгода, один год, 1,5 года или два года). Кроме того, частота рецидивов также может быть рассчитана по методу Каплана-Мейера.

[0017] В настоящих вариантах осуществления "улучшение показателя выживаемости" означает, что показатель выживаемости увеличивается в группе пациентов, которым вводят фармацевтический препарат, содержащий 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его соль, по сравнению с показателем выживаемости во всех группах пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток для лечения гематологических злокачественных опухолей, или по сравнению с показателем выживаемости в группе пациентов, которым не вводят фармацевтический препарат, содержащий 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль, среди всех упомянутых выше групп пациентов. Показатель выживаемости может быть рассчитан, например, из числа выживших пациентов по отношению к общему количеству пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, на момент прохождения определенного количества дней после того, как пациента подвергли трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (например, полгода, один год, 1,5 года или два года). Кроме того, частота рецидивов также может быть рассчитана по методу Каплана-Мейера.

[0018] В вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтический препарат, содержащий 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль, можно вводить пациентам в комбинации с другими иммунодепрессантами, обычно используемыми при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В качестве примеров такого иммунодепрессанта можно упомянуть метотрексат (MTX), циклоспорин А (CyA), такролимус (Tas), микофенолат и тому подобное. Фармацевтические препараты, содержащие 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно используют вместе с метотрексатом и циклоспорином А или такролимусом. В частности, в случае использования его вместе с метотрексатом и циклоспорином А, эффект подавления рецидива гематологических злокачественных опухолей и эффект улучшения показателей выживаемости у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток для лечения гематологических злокачественных опухолей, являются замечательными. В частности, в случае, когда фармацевтические препараты, содержащие 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль, используют вместе с метотрексатом и циклоспорином А, а дозировка 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диола или его фармацевтически приемлемой соли составляет 3 мг/день в пересчете на 2-амино-2-

[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол, эффект подавления рецидива гематологических злокачественных опухолей и эффект улучшения показателей выживаемости у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток для лечения гематологических злокачественных опухолей, являются еще более замечательными. Суточная доза этих иммунодепрессантов может быть соответствующим образом выбрана в зависимости от массы тела, возраста, состояния здоровья пациента и тому подобного. Циклоспорин А можно вводить внутривенно или перорально в начальной дозе 2,5 мг/кг, например, в течение 2 часов каждые 12 часов. Метотрексат можно вводить, например, внутривенно или перорально в начальной дозе 10 мг/кг.

[0019] Введение фармацевтического препарата, содержащего 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль, начинают до трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, и проводят в течение определенного периода времени после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Например, введение начинают за 11 дней до трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и проводят до 100 дней после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В частности, в случае, когда период введения установлен на 80 дней или более, эффект подавления рецидива гематологических злокачественных опухолей и эффект улучшения показателей выживаемости у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток для лечения гематологических злокачественных опухолей, замечательно проявлены.

[0020] В случае, когда циклоспорин А применяют вместе с ним, например, на 8-й день (за 3 дня до трансплантации гемопоэтических стволовых клеток) от начала введения фармацевтического препарата, содержащего 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль, начинают введение циклоспорина А. Например, внутривенное введение циклоспорина А осуществляют в начальной дозе 2,5 мг/кг в течение 2 часов каждые 12 часов. Корректируют дозу в зависимости от токсичности или концентрации циклоспорина А относительно целевой остаточной концентрации (от 150 до 400 мг/л). Введение циклоспорина А можно заменить пероральным введением, если пациент переносит пероральное введение. Начальная доза для перорального введения может быть установлена равной текущей дозе для внутривенного введения. Дозировку циклоспорина А контролируют не реже одного раза в неделю и изменяют до клинически приемлемой.

[0021] В случае, когда такролимус применяют вместе с ним, например, на 8-й день (за 3 дня до трансплантации гемопоэтических стволовых клеток) от начала введения фармацевтического препарата, содержащего 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль, начинают введение такролимуса. Например, внутривенное введение такролимуса начинают с начальной дозировки 0,03 мг/кг. Последующие дозировки определяются больничными стандартами и основаны на мониторинге концентрации в крови. Дозировку корректируют для поддержания рекомендуемой концентрации от 5 до 15 нг/мл.

[0022] В случае, когда метотрексат применяют вместе с ним, режим дозирования и дозировка метотрексата будут адаптированы к больничным стандартам. Например, на 11-й день от начала приема фармацевтического препарата, содержащего 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль, вводят 10 мг/кг метотрексата, а на 13-й день и 16-й день после этого вводят 6 мг/кг метотрексата, соответственно.

[0023] В случае, когда микофенолят применяют вместе с ним, микофенолят вводят в соответствии с больничной практикой. Например, 2×100 мг микофенолата в день вводят после предварительного короткого лечения по Сизтлскому протоколу. Дозировку корректируют в зависимости от клинических побочных эффектов.

[0024] В общем, режим кондиционирования выполняют до трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Режим кондиционирования выполняют для подавления иммунных клеток пациента, уменьшения опухолевых клеток пациента и нарушения кроветворной функции пациента. Режимы кондиционирования подразделяют на миелоаблативное кондиционирование (MAC), кондиционирование с пониженной интенсивностью (RIC) и немиелоаблативное кондиционирование (NMA) в соответствии с семинаром по режиму кондиционирования пониженной интенсивности Центра международных исследований по пересадке крови и костного мозга (CIBMTR). Режим кондиционирования выбирают соответствующим образом с учетом типа гематологической злокачественной опухоли, общего состояния пациента, возраста пациента и тому подобного. Например, можно упомянуть следующие.

[0025] (1) Миелоаблативное кондиционирование

Проводится высокодозная химиотерапия, облучение всего тела в высоких дозах (TBI) или их комбинация. В качестве примеров химиотерапевтических агентов можно упомянуть циклофосфамид (CY), цитарабин (CA), этопозид (ETP), бусульфан (BU), флударабин (FLU), мелфалан (MEL), метотрексат (MTX), циклоспорин А (CyA) и тому подобное. Например, можно упомянуть лечение, состоящее из введения циклофосфамида с последующим облучением всего тела, лечение, состоящее из введения бусульфана и циклофосфамида, и тому подобное. В качестве примеров схем химиотерапии и общего облучения тела можно упомянуть, например:

- 1) Флударабин ($25 \text{ мг/м}^2/\text{сут} \times 3 \text{ дня}$)
- 2) Бусульфан ($0,8 \text{ мг/кг/6 часов} \times 2-4 \text{ дня}$)
- 3) Циклофосфамид ($60 \text{ мг/кг/день} \times 2 \text{ дня}$)
- 4) Облучение всего тела ($200 \text{ сГр} \times 2 \text{ раза/день} \times 3 \text{ дня}$)

[0026] (2) Кондиционирование с пониженной интенсивностью

Кондиционирование с пониженной интенсивностью выполняют с помощью химиотерапии с использованием комбинации флударабина и алкилирующего агента. Необязательно комбинируют облучение всего тела с низкой дозировкой. В качестве примеров алкилирующих агентов в сочетании с флударабином можно назвать бусульфан, мелфалан, циклофосфамид и тому подобное. Например, можно упомянуть лечение,

состоящее из введения флударабина и бусульфана и тому подобного.

[0027] (3) Немиелоаблативное кондиционирование

Немиелоаблативное кондиционирование осуществляется с помощью химиотерапии, облучения всего тела с низкой дозировкой или их комбинации. Например, можно упомянуть предварительное короткое лечение по Сизтлскому протоколу, состоящее из введения флударабина или другого химиотерапевтического агента ($30 \text{ мг/м}^2/\text{день} \times 3 \text{ дня}$) с последующим облучением всего тела ($1 \times 200 \text{ сГр/день} \times 1 \text{ день}$), и тому подобное.

[0028] В настоящих вариантах осуществления "трансплантация гемопоэтических стволовых клеток" может включать как аутологичную трансплантацию, так и аллогенную трансплантацию, но предпочтительно представляет собой трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

[0029] Настоящее изобретение описано с помощью примеров. Следует понимать, что объем настоящего изобретения не ограничивается примерами.

[Примеры]

[0030] Клинические испытания проводили, как описано ниже

[0031] 1. Иммунодепрессанты

В клинических испытаниях использовали следующие четыре типа иммунодепрессантов.

2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол гидрохлорид (приготовленный в виде капсул, содержащих 0,5, 1, 2, 3, 4 или 5 мг в пересчете на 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол))

Метотрексат

Циклоспорин А

Такролимус

[0032] 2. Пациенты

В клинических испытаниях приняли участие 23 пациента. Профили пациентов представлены в таблице 1.

[0033] [Таблица 1]

№ Пациента	Возраст	Пол	Гематологическая злокачественная опухоль
1	50	Мужской	Множественная миелома
2	39	Женский	Острый лимфоцитарный лейкоз
3	57	Женский	Острый лимфоцитарный лейкоз
4	60	Мужской	Синдром миелодисплазии
5	49	Женский	В-клеточная лимфома
6	26	Мужской	Острый миелоидный лейкоз
7	50	Женский	Острый лимфоцитарный лейкоз
8	55	Мужской	Синдром миелодисплазии

9	38	Женский	Острый миелоидный лейкоз
10	47	Мужской	Острый миелоидный лейкоз
11	62	Мужской	Хронический миелоидный лейкоз
12	57	Женский	Синдром миелодисплазии
13	35	Женский	Острый лимфоцитарный лейкоз
14	51	Мужской	Острый миелоидный лейкоз
15	23	Мужской	Хронический миелоидный лейкоз
16	63	Мужской	Острый миелоидный лейкоз
17	55	Женский	Острый миелоидный лейкоз
18	56	Женский	Миелофиброз
19	51	Мужской	Острый миелоидный лейкоз
20	55	Мужской	Хронический миелоидный лейкоз
21	60	Мужской	Неходжкинская лимфома/ болезнь Ходжкина
22	35	Мужской	Неходжкинская лимфома/ болезнь Ходжкина
23	50	Мужской	Хронический миелоидный лейкоз

[0034] 3. График

Клинические испытания проводили в соответствии со следующим графиком. Однако изменения соответствующим образом вносили в зависимости от состояния пациента и тому подобного.

A: Скрининг (с -50-го дня по -2-й день), исходный уровень (-1-й день)

B: Лечение с помощью 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диола гидрохлорида (с 1-го дня по 111-й день).

B': лечение другими иммунодепрессантами (в соответствии с больничными стандартами и тому подобным)

C: Режим кондиционирования (со 2-го дня по 10-й день)

D: Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (11-й день)

E: Наблюдение (с 12-го дня по 376-й день), дополнительное наблюдение (с 377-го дня)

[0035] 4. Лечение с помощью иммунодепрессанта

Пациентам один раз в день вводили заранее определенное количество 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диола гидрохлорида, а также другие иммунодепрессанты вводили пациентам по графику введения доз и в дозировке в соответствии с больничными стандартами и тому подобным. Суточная доза 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диола гидрохлорида, вводимая каждому пациенту (значение в пересчете на 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-

хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол, то же самое применяется к описаниям ниже), период времени введения и типы других иммунодепрессантов показаны в таблице 2 (KRP: 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол гидрохлорид, MTX: метотрексат, CyA: циклоспорин А и Tac: такролимус).

[0036] [Таблица 2]

№ Пациента	Иммунодепрессант	Период времени введения KRP
1	KRP 3 мг+MTX+CyA	34 дня
2	KRP 3 мг+MTX+CyA	108 дней
3	KRP 3 мг+MTX+CyA	107 дней
4	KRP 3 мг+MTX+CyA	35 дней
5	KRP 3 мг+MTX+CyA	111 дней
6	KRP 3 мг+MTX+CyA	107 дней
7	KRP 3 мг+MTX+CyA	98 дней
8	KRP 3 мг+MTX+CyA	111 дней
9	KRP 3 мг+MTX+CyA	86 дней
10	KRP 3 мг+MTX+CyA	111 дней
11	KRP 1 мг+MTX+CyA	111 дней
12	KRP 3 мг+MTX+Tac	79 дней
13	KRP 1 мг+MTX+CyA	43 дня
14	KRP 1 мг+MTX+CyA	111 дней
15	KRP 3 мг+MTX+Tac	111 дней
16	KRP 3 мг+MTX+Tac	117 дней
17	KRP 3 мг+MTX+Tac	111 дней
18	KRP 3 мг+MTX+Tac	111 дней
19	KRP 1 мг+MTX+CyA	24 дня
20	KRP 1 мг+MTX+CyA	111 дней
21	KRP 3 мг+MTX+Tac	62 дня
22	KRP 3 мг+MTX+Tac	107 дней
23	KRP 1 мг+MTX+CyA	111 дней

[0037] 5. Результаты

Состояние пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, подвергали наблюдению в течение определенного периода времени. Результаты представлены в таблице 3. В таблице период последующего наблюдения, количество дней рецидива гематологических злокачественных опухолей и количество дней смерти представляют количество дней, прошедших со дня, когда была проведена

трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Показатель выживаемости и частоту рецидивов рассчитывали по методу Каплана-Мейера.

[0038] [Таблица 3]

№ Пациента	Гематологическая злокачественная опухоль	Иммунодепрессант	Период введения KRP	Период последующего наблюдения	Рецидив гематологической злокачественной опухоли Да/Нет	Жив/ умер
1	Множественная миелома	KRP 3 мг+MTX+ СуА	34 дня	749 дней	Да (749-ый день)	Жив
2	Острый лимфоцитарный лейкоз	KRP 3 мг+MTX+ СуА	108 дней	731 день	Нет	Жив
3	Острый лимфоцитарный лейкоз	KRP 3 мг+MTX+ СуА	107 дней	734 дня	Нет	Жив
4	Синдром миелодисплазии	KRP 3 мг+MTX+ СуА	35 дней	532 дня	Да (287-ый день)	Умер (532-ый день)
5	В-клеточная лимфома	KRP 3 мг+MTX+ СуА	111 дней	819 дней	Нет	Жив
6	Острый миелоидный лейкоз	KRP 3 мг+MTX+ СуА	107 дней	347 дней	Нет	Жив
7	Острый лимфоцитарный лейкоз	KRP 3 мг+MTX+ СуА	98 дней	727 дней	Нет	Жив
8	Синдром миелодисплазии	KRP 3 мг+MTX+ СуА	111 дней	704 дня	Нет	Жив
9	Острый	KRP 3	86 дней	728 дней	Да	Жив

	миелоидный лейкоз	мг+MTX+ СуА			(102-ый день)	
10	Острый миелоидный лейкоз	KRP 3 мг+MTX+ СуА	111 дней	876 дней	Да (757-ый день)	Умер (876-ый день)
11	Хронический миелоидный лейкоз	KRP 1 мг+MTX+ СуА	111 дней	617 дней	Нет	Жив
12	Синдром миелодисплазии	KRP 3 мг+MTX+ Тас	79 дней	110 дней	Да (110-ый день)	Умер (110-ый день)
13	Острый лимфоцитарный лейкоз	KRP 1 мг+MTX+ СуА	43 дня	326 дней	Да (252-ый день)	Умер (326-ый день)
14	Острый миелоидный лейкоз	KRP 1 мг+MTX+ СуА	111 дней	669 дней	Нет	Жив
15	Хронический миелоидный лейкоз	KRP 3 мг+MTX+ Тас	111 дней	554 дня	Нет	Жив
16	Острый миелоидный лейкоз	KRP 3 мг+MTX+ Тас	117 дней	375 дней	Нет	Жив
17	Острый миелоидный лейкоз	KRP 3 мг+MTX+ Тас	111 дней	246 дней	Да (98-ый день)	Жив
18	Миелофиброз	KRP 3 мг+MTX+ Тас	111 дней	310 дней	Да (105-ый день)	Умер (310-ый день)
19	Острый	KRP 1	24 дня	99 дней	Да	Жив

	миелоидный лейкоз	мг+MTX+ СуА			(77-ый день)	
20	Хронический миелоидный лейкоз	KRP 1 мг+MTX+ СуА	111 дней	193 дня	Нет	Жив
21	Неходжкинская лимфома/болезнь Ходжкина	KRP 3 мг+MTX+ Тас	62 дня	79 дней	Да (49-ый день)	Умер (79-ый день)
22	Неходжкинская лимфома/болезнь Ходжкина	KRP 3 мг+MTX+ Тас	107 дней	264 дня	Да (121-ый день)	Умер (264-ый день)
23	Хронический миелоидный лейкоз	KRP 1 мг+MTX+ СуА	111 дней	264 дня	Нет	Жив

[0039] Согласно "Национальному отчету об исследовании трансплантации гемопоэтических клеток в Японии за 2017 отчетный год (Японский центр данных по трансплантации гемопоэтических клеток/Японское общество по трансплантации гемопоэтических клеток)" показатель выживаемости пациентов через год после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток составляет 70,7%. Кроме того, согласно данным "Результатов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в Японии за 2017 отчетный год (Японский центр данных по трансплантации гемопоэтических клеток)" показатель выживаемости пациентов через год после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток составляет 82,7%, а показатель выживаемости пациентов через год после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток составляет от 54,9 до 73,2%. С другой стороны, из таблицы 3 становится ясно, что в случае, когда вводят фармацевтический препарат, содержащий 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль, показатель выживаемости пациентов через год после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток составляет 75%, и по этой причине фармацевтический препарат, содержащий 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль, может улучшить показатель выживаемости пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

[0040] Сообщается, что частота рецидивов гематологических злокачественных опухолей после HLA-совместимой миелоаблативной трансплантации находится в диапазоне от примерно 25% до более чем 60% (Curr Hematol Malig Rep. 2013 June; 8(2): 132-140). С другой стороны, таблица 3 показывает, что в случае, когда вводят

фармацевтический препарат, содержащий 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль, частота рецидивов гематологических злокачественных опухолей через год после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток составила 40%.

[0041] Таблица 4 показывает частоту рецидивов гематологических злокачественных опухолей и показатель выживаемости пациентов через год после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток каждой из гематологических злокачественных опухолей.

[0042] [Таблица 4]

Гематологическая злокачественная опухоль	Количество пациентов	Частота рецидивов	Показатель выживаемости
Острый миелоидный лейкоз	7 пациентов	43%	100%
Острый лимфоцитарный лейкоз	4 пациента	25%	75%
Синдром миелодисплазии	3 пациента	67%	67%
Хронический миелоидный лейкоз	4 пациента	0%	100%
Множественная миелома	1 пациент	0%	100%
В-клеточная лимфома	1 пациент	0%	100%
Миелофиброз	1 пациент	100%	0%
Неходжкинская лимфома/болезнь Ходжкина	2 пациента	100%	0%

[0043] Согласно упомянутым выше "Результатам трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в Японии за 2017 отчетный год", выживаемость пациентов через год после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток составляет от 54,9 до 73,2%. С другой стороны, таблица 4 показывает, что в случае, когда фармацевтический препарат, содержащий 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль, вводят пациентам с острым миелоидным лейкозом и острым лимфоцитарным лейкозом, показатель выживаемости пациентов через год после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток составляет 100% и 75%, соответственно, и по этой причине становится ясно, что фармацевтические препараты, содержащие 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль, улучшают показатель выживаемости пациентов с острым миелоидным лейкозом и острым лимфоцитарным лейкозом.

[0044] Таблица 5 показывает частоту рецидивов гематологических злокачественных опухолей и показатель выживаемости пациентов через год после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток согласно каждому периоду введения фармацевтического препарата, содержащего 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль.

[0045] [Таблица 5]

Период введения	Количество пациентов	Частота рецидивов	Показатель выживаемости
100 дней или более	15 пациентов	20%	84%
80 дней или более	17 пациентов	24%	86%
60 дней или более	19 пациентов	32%	77%

[0046] Согласно упомянутым выше "Результатам трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в Японии за 2017 отчетный год" показатель выживаемости пациентов через год после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток составляет от 54,9 до 73,2%. С другой стороны, таблица 5 показывает, что в случае, когда фармацевтический препарат, содержащий 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в течение 100 дней или более, в течение 80 дней или более, или в течение 60 дней или более, показатель выживаемости пациентов через год после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток составляет 84%, 86% и 77%, соответственно, и по этой причине становится ясно, что фармацевтические препараты, содержащие 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль, улучшают показатель выживаемости пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

[0047] Кроме того, как описано выше, сообщается, что частота рецидивов гематологических злокачественных опухолей после HLA-совместимой миелоаблативной трансплантации составляет от примерно 25% до более чем 60%. С другой стороны, таблица 5 показывает, что в случае, когда фармацевтический препарат, содержащий 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в течение 100 дней или более, или в течение 80 дней или более, частота рецидивов гематологических злокачественных опухолей у пациентов через год после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток составляет 20% и 24%, соответственно, и по этой причине также становится ясно, что упомянутые выше фармацевтические препараты подавляют рецидив гематологических злокачественных опухолей у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

[0048] Таблица 6 показывает частоту рецидивов гематологических злокачественных опухолей и показатель выживаемости пациентов через год после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток каждым из иммунодепрессантов.

[0049] [Таблица 6]

Иммунодепрессант	Количество пациентов	Частота рецидивов	Показатель выживаемости
KRP 3 мг+MTX+CyA	10 пациентов	20%	100%
KRP 1 мг+MTX+CyA	6 пациентов	38%	67%

KRP 3 мг+MTX+Tас	7 пациентов	71%	36%
------------------	-------------	-----	-----

[0050] Согласно упомянутым выше "Результатам трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в Японии за 2017 отчетный год" показатель выживаемости пациентов через год после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток составляет от 54,9 до 73,2%. С другой стороны, таблица 6 показывает, что в случае, когда фармацевтический препарат, содержащий 3 мг 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диола или его фармацевтически приемлемой соли, метотрексат и циклоспорин А вводят в комбинации в качестве иммунодепрессантов, показатель выживаемости пациентов через год после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток составляет 100%, и по этой причине становится ясно, что иммунодепрессанты улучшают показатель выживаемости пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

[0051] Кроме того, как описано выше, сообщается, что частота рецидивов гематологических злокачественных опухолей после HLA-совместимой миелоаблативной трансплантации составляет от примерно 25% до более чем 60%. С другой стороны, таблица 6 показывает, что в случае, когда фармацевтический препарат, содержащий 3 мг 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диола или его фармацевтически приемлемой соли, метотрексат и циклоспорин А вводят в комбинации в качестве иммунодепрессантов, частота рецидивов гематологических злокачественных опухолей у пациентов через год после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток составляет 20%, и по этой причине также становится ясно, что упомянутые выше иммунодепрессанты подавляют рецидив гематологических злокачественных опухолей у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

[Промышленная применимость]

[0052] Согласно настоящему изобретению у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток для лечения гематологических злокачественных опухолей, является возможным подавить рецидив гематологических злокачественных опухолей, а также улучшить показатель выживаемости. По этой причине могут быть предоставлены новые возможности терапии для лечения гематологических злокачественных опухолей.

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтический препарат, подавляющий рецидив гематологических злокачественных опухолей у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток для лечения гематологических злокачественных опухолей, который содержит 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, где препарат представлен в виде формы, выбранной из порошков, гранул, таблеток, капсул, растворов, суппозиторий и инъекций.

2. Фармацевтический препарат, улучшающий показатель выживаемости пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток для лечения гематологических злокачественных опухолей, который содержит 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, где препарат представлен в виде формы, выбранной из порошков, гранул, таблеток, капсул, растворов, суппозиторий и инъекций.

3. Фармацевтический препарат по п.1 или 2, который применяют вместе с одним или несколькими другими иммунодепрессантами.

4. Фармацевтический препарат по любому из пп. 1-3, в котором доза 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диола или фармацевтически его приемлемой соли составляет от 1 до 3 мг/день в пересчете на 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол.

5. Фармацевтический препарат по любому из пп.1-4, где гематологическая злокачественная опухоль представляет собой острый миелоидный лейкоз или острый лимфоцитарный лейкоз.

6. Фармацевтический препарат по любому из пп.1-5, который применяют к пациенту в течение 80 дней или более.

7. Фармацевтический препарат по любому из пп. 1-6, в котором дозировка 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диола или его фармацевтически приемлемой соли составляет 3 мг/день в пересчете на 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол, и который применяют вместе с метотрексатом и циклоспорином А.

8. Применение 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диола или его фармацевтически приемлемой соли для подавления рецидива гематологических злокачественных опухолей у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток для лечения гематологических злокачественных опухолей, где 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемая соль представлены в виде формы, выбранной из порошков, гранул, таблеток, капсул, растворов, суппозиторий и инъекций.

9. Применение 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диола или его фармацевтически приемлемой соли для улучшения показателя

выживаемости пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток для лечения гематологических злокачественных опухолей, где 2-амино-2-[4-(3-бензилоксибензилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемая соль представлены в виде формы, выбранной из порошков, гранул, таблеток, капсул, растворов, суппозитория и инъекций.

10. Применение по п. 8 или 9, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль применяют вместе с одним или несколькими другими иммунодепрессантами.

11. Применение по любому из пп. 8-10, где дозировка 2-амино-2-[4-(3-бензилоксибензилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диола или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 1 до 3 мг/день в пересчете на 2-амино-2-[4-(3-бензилоксибензилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол.

12. Применение по любому из пп. 8-11, где гематологическая злокачественная опухоль представляет собой острый миелоидный лейкоз или острый лимфоцитарный лейкоз.

13. Применение по любому из пп. 8-12, где указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль применяют к пациенту в течение 80 дней или более.

14. Применение по любому из пп. 8-13, где дозировка 2-амино-2-[4-(3-бензилоксибензилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диола или его фармацевтически приемлемой соли составляет 3 мг/день в пересчете на 2-амино-2-[4-(3-бензилоксибензилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол, и которое применяют вместе с метотрексатом и циклоспорином А.

15. Способ подавления рецидива гематологических злокачественных опухолей, включающий введение 2-амино-2-[4-(3-бензилоксибензилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диола или его фармацевтически приемлемой соли пациентам, перенесшим трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток для лечения гематологических злокачественных опухолей, где 2-амино-2-[4-(3-бензилоксибензилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемая соль представлены в виде формы, выбранной из порошков, гранул, таблеток, капсул, растворов, суппозитория и инъекций.

16. Способ улучшения показателей выживаемости пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток для лечения гематологических злокачественных опухолей, включающий введение 2-амино-2-[4-(3-бензилоксибензилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диола или его фармацевтически приемлемой соли пациентам, где 2-амино-2-[4-(3-бензилоксибензилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемая соль представлены в виде формы, выбранной из порошков, гранул, таблеток, капсул, растворов, суппозитория и инъекций.

17. Способ по п. 15 или 16, в котором 2-амино-2-[4-(3-бензилоксибензилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол или его фармацевтически приемлемую соль вводят вместе с одним или несколькими другими иммунодепрессантами.

18. Способ по любому из пп. 15-17, в котором дозировка 2-амино-2-[4-(3-бензилоксибензилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диола или его фармацевтически

приемлемой соли составляет от 1 до 3 мг/день в пересчете на 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол.

19. Способ по любому из пп. 15-18, где гематологическая злокачественная опухоль представляет собой острый миелоидный лейкоз или острый лимфоцитарный лейкоз.

20. Способ по любому из пп. 15-19, где способ осуществляют для пациента в течение 80 дней или более.

21. Способ по любому из пп. 15-20, в котором дозировка 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диола или его фармацевтически приемлемой соли составляет 3 мг/день в пересчете на 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этил-пропан-1,3-диол, и который применяют вместе с метотрексатом и циклоспорином А.

По доверенности

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202490141А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:
См. дополнительный лист

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

A61K 31/137, A61K 31/519, A61K 38/13, A61K 9/00, A61P 35/02

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, используемые поисковые термины)
Espacenet, EAPATIS, Google, Reaxys

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
D, X	WO 2014128611 A1 (NOVARTIS AG) 2014-08-28 с. 10 строки 23-24, с. 12 строки 23-35, с. 13 строки 8-9, с. 15 строки 13-16; шп. 1-7 формулы изобретения	1-6, 9-13, 16-20
Y		1-21
Y	WO 2006072093 A3 (DOR BIOPHARMA, INC.) 2006-07-06 [0085]; шп. 1, 16, 20, 22, 35, 36, 47 формулы изобретения	1-21
D, A	WO 2017153889 A1 (NOVARTIS AG) 2017-09-14 шп. 1-10 формулы изобретения	1-21

 последующие документы указаны в продолжении графы

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

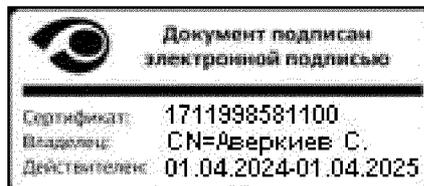
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 20 августа 2024 (20.08.2024)

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы

С.Е. Аверкиев

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:

202490141

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (продолжение графы А)

МПК:

A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 38/13 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

СПК:

A61K 31/137
A61K 31/519
A61K 38/13
A61K 9/00
A61P 35/02