



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2004130283/15, 07.03.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
07.03.2003(30) Конвенционный приоритет:  
08.03.2002 US 60/362,738

(43) Дата публикации заявки: 10.08.2005

(45) Опубликовано: 20.12.2008 Бюл. № 35

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: US 6,262,094 B1, 17.07.2001. RU  
99120378 A, 20.07.2001. RU 99114020 A,  
27.05.2001.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:  
08.10.2004(86) Заявка РСТ:  
EP 03/02364 (07.03.2003)(87) Публикация РСТ:  
WO 03/075899 (18.09.2003)

Адрес для переписки:  
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,  
кв.15, ЕВРОМАРКПАТ, пат.пов. И.А.Веселицкой,  
рег. № 11

(72) Автор(ы):

АНДЕРСОН Джудит Роуз (US),  
РОТЕРМЕЛ Джон Дэйвид (US),  
МАКШИХИ Пол М. ДЖ. (DE),  
БОДДИ Алан (GB)

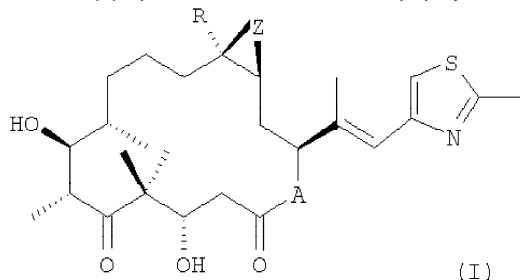
(73) Патентообладатель(и):

НОВАРТИС АГ (CH),  
ЮНИВЕРСИТИ ОФ НЬЮКАСТЛ ЭПОН ТАЙН  
(GB)

## (54) КОМБИНАЦИИ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ЭПОТИЛОНА И АЛКИЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической комбинации, которая включает (а) алкилирующий агент и (б) производное эпотилона формулы I



в которой А представляет собой О или NR<sub>N</sub>, где R<sub>N</sub> представляет собой водород или низший алкил, R представляет собой водород или низший алкил и Z представляет собой О или связь. Указанная комбинация может быть полезна для лечения пролиферативного заболевания, особенно опухолевого заболевания, и пролиферативное действие является большим по сравнению с максимальным действием, которое может быть достигнуто каждым из ингредиентов отдельно. 4 н. и 4 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

**A61K 31/425** (2006.01)**A61P 35/00** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2004130283/15, 07.03.2003**(24) Effective date for property rights: **07.03.2003**(30) Priority:  
**08.03.2002 US 60/362,738**(43) Application published: **10.08.2005**(45) Date of publication: **20.12.2008 Bull. 35**(85) Commencement of national phase: **08.10.2004**(86) PCT application:  
**EP 03/02364 (07.03.2003)**(87) PCT publication:  
**WO 03/075899 (18.09.2003)**Mail address:  
**101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10,  
kv.15, EVROMARKPAT, pat.pov. I.A.Veselitskoj,  
reg. № 11**

(72) Inventor(s):

**ANDERSON Dzhudit Rouz (US),  
ROTERMEL Dzhon Dejvid (US),  
MAKShIKhI Pol M. DZh. (DE),  
BODDI Alan (GB)**

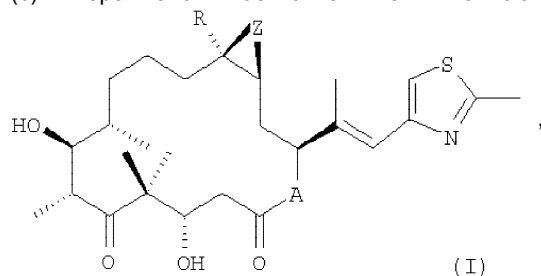
(73) Proprietor(s):

**NOVARTIS AG (CH),  
JuNIVERSITI OF N'JuKASTL EhPON TAJN (GB)**(54) **COMBINATIONS INCLUDING EPOTHILONE DERIVATIVES AND ALKYLATING AGENTS**

(57) Abstract:

FIELD: chemical-pharmaceutical industry.

SUBSTANCE: invention refers to pharmaceutical combination including (a) alkylating agent and (b) epothilone derivative of formula

where A represents O or NR<sub>N</sub>, where R<sub>N</sub> represents hydrogen or lower alkyl, R represents hydrogen or lower alkyl and Z represents O or bonding.

EFFECT: it can be useful for proliferative disease treatment, especially tumour disease, and proliferative action is greater in comparison with maximum action which can be reached with each component separately.

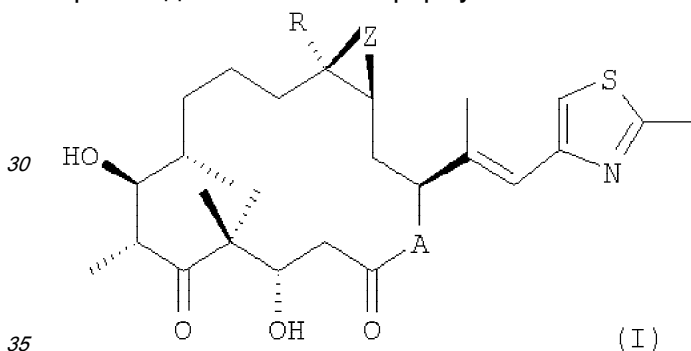
8 cl, 1 ex

Изобретение относится к фармацевтической комбинации, которая включает (а) алкилирующий агент и (б) производное эпотилона формулы I и, необязательно, по крайней мере один фармацевтически приемлемый носитель для одновременного, отдельного или последовательного применения, в частности для лечения пролиферативных заболеваний, особенно опухоли; фармацевтической композиции, включающей такую комбинацию; применению такой комбинации для получения лекарственного средства для лечения пролиферативного заболевания; промышленной упаковке или продукту, включающему такую комбинацию, как объединенный состав для одновременного, отдельного или последовательного применения, и к способу лечения теплокровного млекопитающего, особенно человека.

Микроканал - стабилизирующее действие эпотилонов было впервые описано Bollag и др., 1995 Cancer Research, 55, 2325-33. Подходящая схема лечения, включая дозировку эпотилона, различных видов опухолей, особенно опухолей, не восприимчивых к лечению другими химиотерапевтическими средствами, в частности не восприимчивых к лечению таксанами, такими как TAXOL™, описана в WO 99/43320, включенным в качестве ссылки. Эстрамустин, конъюгат эстрадиола с горчичным азотом, проявляет противоопухолевый эффект связывания с  $\beta$ -тубулином и белками, связанными с микроканалами (Scholz и др., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1998, 17, 342a).

Неожиданно было обнаружено, что антипролиферативное действие на опухоли комбинации, которая включает алкилирующий агент и эпотилон, является большей по сравнению с максимальным действием, которое может быть достигнуто каждым из ингредиентов отдельно.

Настоящее изобретение относится к комбинации, а также к объединенному составу или фармацевтической композиции, которая включает (а) алкилирующий агент и (б) производное эпотилона формулы I



где A представляет собой O или  $NR_N$ , где  $R_N$  представляет собой водород или низший алкил, R представляет собой водород или низший алкил и Z представляет собой O или связь, в которой активные ингредиенты (а) и (б) присутствуют в каждом случае в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли и, необязательно, по крайней мере один фармацевтически приемлемый носитель; для одновременного, отдельного или последовательного применения, в особенности для лечения пролиферативного заболевания, особенно твердой опухоли.

Если не определено иначе, в настоящем описании органические радикалы и соединения, обозначенные как "низший", содержат не более 7, предпочтительно не более 4 атомов углерода.

Используемый здесь термин "объединенный состав" обозначает особенно "набор частей" в том смысле, что ингредиенты комбинации (а) и (б), как определено выше, могут быть объединены в дозу независимо друг от друга или при помощи различных фиксированных комбинаций с различными количествами ингредиентов композиции (а) и (б), то есть одновременно или в различное время. Части набора могут, например, вводиться одновременно или в хронологическом промежутке, в различное время и с равными или различными интервалами времени для любой части набора. Особо предпочтительно, временные интервалы выбираются таким образом, что действие на

болезнь в комбинированном применении частей является большим, чем действие, которое было бы получено при помощи только одного из ингредиентов композиции (а) и (б).

Отношение общего количества ингредиента композиции (а) к ингредиенту композиции (б) для введения в объединенном составе может быть различным, например, чтобы

5 соотноситься с потребностями популяции пациента или потребностями конкретного пациента, различные потребности которых могут возникать из-за возраста, пола, веса тела и т.д. пациентов. Предпочтительно, присутствует по крайней мере одно преимущественное действие, например взаимное увеличение действия ингредиентов комбинации (а) и (б), в частности синергизм, например, больший чем совокупное  
10 действие, дополнительные преимущественные действия, меньшие побочные действия, объединенное терапевтическое действие в неэффективной дозировке одного или обоих ингредиентов композиции (а) и (б) и особо предпочтительно сильный синергизм ингредиентов композиции (а) и (б).

Термин "лечение" включает введение ингредиентов композиции теплкровному  
15 животному, нуждающемуся в таком лечении с целью задержать прогрессию заболевания.

Используемый здесь термин "задержка прогрессии" обозначает, что рост опухоли или, в общем смысле, прогрессия заболевания по крайней мере замедляется или затрудняется при лечении и пациенты показывают большую выживаемость по сравнению с пациентами, которых не лечили или лечили монотерапией.

20 Термин "пролиферативное заболевание" включает, но не ограничивается ими, опухоли и псориаз.

Термин "опухолевое заболевание" обозначает любое неопластическое пролиферативное нарушение, например твердые опухоли или жидкие опухоли.

Термин "твердая опухоль" обозначает особенно рак яичников, рак толстой кишки и  
25 вообще желудочно-кишечного тракта, рак шейки матки, рак легкого, например рак маленьких клеток легкого и рак немаленьких клеток легкого, рак головы и шеи, рак мочевого пузыря, рак простаты или саркома Капоши. Раскрытые здесь комбинации также полезны для лечения лейкемии.

Используемый здесь термин "алкилирующий агент" включает, но не ограничивается ими,  
30 алкилсульфонаты, азиридины, эпоксиды, этиленимины, метилмеламины, горчичный азот, нитрозомочевинны, имидазотетразиноны, дакарбазин, манномустин, митобронитол, митолактол, пипоброман, прокарбазин и темозоломид.

"Алкилсульфонаты" включают, но не ограничиваются ими, бусульфан, импросульфан и пипосульфан.

35 "Азиридины" включают, но не ограничиваются ими, бензодепу, карбохион, метуридепу и уредепу.

"Этиленимины и метилмеламины" включают, но не ограничиваются ими, альтретамин, триэтиленемеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентиофосфорамид и триметилполмеламин.

40 "Горчичный азот" включает, но не ограничивается ими, хлорамбуцил, хлорнафазин, циклофосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлоретамин, гидрохлорид оксида мехлоретамин, мелфалан, новембичин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид и горчичный урацил.

"Нитрозомочевинны" включают, но не ограничиваются ими, кармустин, хлорзотоцин,  
45 цимемустин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимустин.

"Имидазотетразиноны" включают, но не ограничиваются ими, темозоломид и митозоломид.

Структуру описанных активных агентов можно обнаружить в текущем издании стандартного каталога "Merck Index " или в базах данных, например, Международных  
50 Патентов (например, IMS World Publications). Соответствующее их содержание включено в качестве ссылки. Любой специалист, основываясь на этих ссылках, способен произвести и проверить фармацевтические показания и свойства в стандартных моделях испытаний, *in vitro* и *in vivo*.

Производные эпотилона формулы I, в которых A представляет собой O или  $NR_N$ , где  $R_N$  представляет собой водород или низший алкил, R представляет собой водород или низший алкил и Z представляет собой O или связь, и способы получения таких производных эпотилона находятся в конкретных общедоступных и описанных патентах и заявках на патент WO 93/10121, US 6194181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 и WO 00/31247 в каждом случае особенно в заявляемых соединениях и конечных продуктах примеров, объекты конечных продуктов, фармацевтические составы и формулы изобретений включены в настоящее описание относительно этих публикаций. Аналогично включены соответствующие стереоизомеры, а также соответствующие кристаллические модификации, например сольваты и полиморфы, которые там описаны. Производные эпотилона формулы I, особенно эпотилон B, могут вводиться как часть фармацевтических композиций, описанных в WO 99/39694.

Соединение формулы I, в котором A представляет собой O, R представляет собой водород и Z представляет собой O, известно как эпотилон A; соединение формулы I, в котором A представляет собой O, R представляет собой метил и Z представляет собой O, известно как эпотилон B; соединение формулы I, в котором A представляет собой O, R представляет собой водород и Z представляет собой связь, известно как эпотилон C; соединение формулы I, в котором A представляет собой O, R представляет собой метил и Z представляет собой связь, известно как эпотилон D.

Преобразование эпотилона B в соответствующий лактам раскрыто в Схеме 21 (страница 31, 32) и примере 3 из WO 99/02514 (страницы 48-50). Преобразование соединения формулы I, отличного от эпотилона B, в соответствующий лактам может производиться аналогично. Соответствующие производные эпотилона формулы I, в которых  $R_N$  представляет собой низший алкил, может быть получено способами, известными из уровня техники, такими как реакция восстановительного алкилирования исходя из производного эпотилона, в котором  $R_N$  представляет собой водород.

Термин "темозоломид" обозначает соединение, описанное в US 5260291. Синтез темозоломида известен, например, из Wang и др., J. Org. Chem. 1997, 62, 7288-7294. Темозоломид является коммерчески доступным, например, под торговой маркой TEMODAL™, TEMODAR™ или TEMOXOL™ и может вводиться, например, как описано в US 5942247 или согласно инструкции на упаковке.

Раскрытые здесь соединения, используемые как ингредиенты композиции (a) и (б), могут получаться и вводиться, как описано в цитируемых документах, соответственно.

Следует понимать, что ссылки на ингредиенты композиции (a) и (б) также включают фармацевтически приемлемые соли. Если эти ингредиенты композиции (a) и (б) имеют, например, по крайней мере один основной центр, они могут образовывать кислотные аддитивные соли, например сукцинаты. Соответствующие кислотные аддитивные соли могут также быть получены, если необходимо, на дополнительно присутствующем основном центре. Ингредиенты композиции (a) и (б), имеющие кислотную группу (например, COOH), могут также образовывать соли с основаниями. Ингредиент композиции (a) или (б) или его фармацевтически приемлемая соль может также использоваться в форме гидрата или включать другие растворители, используемые для кристаллизации.

Комбинация, которая включает (a) алкилирующий агент и (б) производное эпотилона формулы I, где в соединении A представляет собой O или  $NR_N$ , где  $R_N$  представляет собой водород или низший алкил, R представляет собой водород или низший алкил и Z представляет собой O или связь, в которой активные ингредиенты присутствуют в каждом случае в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли и, необязательно, по крайней мере один фармацевтически приемлемый носитель, будет упомянута далее как КОМБИНАЦИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ.

КОМБИНАЦИИ ИЗОБРЕТЕНИЯ ингибирует рост твердых опухолей, а также жидких опухолей. Кроме того, КОМБИНАЦИИ ИЗОБРЕТЕНИЯ показывают улучшенную активность при лечении заболеваний, связанных с нерегулируемым ангиогенезом. В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения пролиферативной болезнью,

которую нужно лечить КОМПОЗИЦИЕЙ ИЗОБРЕТЕНИЯ, является рак простаты, особенно аденокарцинома простаты, особенно у пациентов, которые подвергались неудачному предшествующему лечению двусторонней орхиэктомией или агонистом лютеинизирующего гормон-высвобождающего гормона.

5 Неожиданно было экспериментально обнаружено, что введение in vivo КОМБИНАЦИИ ИЗОБРЕТЕНИЯ по сравнению с монотерапией только одним из фармацевтически активных ингредиентов, используемых в КОМБИНАЦИИ ИЗОБРЕТЕНИЯ, приводит не только к более выгодному, в частности синергетическому, например антипролиферативному действию, например, в отношении задержки прогрессии пролиферативного заболевания или в  
10 отношении изменения объема опухоли, но также и к другим неожиданным благоприятным действиям, например уменьшению побочных действий и уменьшению летальных исходов и заболеваемости. Кроме того, в зависимости от типа опухоли и конкретной используемой комбинации может быть достигнуто уменьшение объема опухоли при применении КОМБИНАЦИИ ИЗОБРЕТЕНИЯ в случаях, когда при монотерапии не может быть  
15 достигнуто никакого уменьшения объема опухоли. КОМБИНАЦИИ ИЗОБРЕТЕНИЯ также подходят для предотвращения метастатического распространения опухолей и роста или развития микрометастаз.

Дальнейшее преимущество заключается в том, что могут использоваться более низкие дозы активных ингредиентов КОМБИНАЦИИ ИЗОБРЕТЕНИЯ, например необходимая  
20 дозировка не только часто уменьшается, но и также реже применяется или может использоваться для уменьшения побочных действий, таких как, например, диарея или тошнота, наблюдаемых для одного из ингредиентов комбинации. Это согласуется с желаниями и требованиями пациентов.

На испытательных моделях можно показать, что КОМБИНАЦИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ  
25 приводит к благоприятным действиям, описанным здесь ранее. Специалист в данной области может выбрать пригодную испытательную модель для подтверждения таких благоприятных действий. Фармакологическая активность КОМБИНАЦИИ ИЗОБРЕТЕНИЯ может, например, демонстрироваться в клиническом исследовании или в испытательном анализе, по существу описанном далее.

30 Подходящими клиническими исследованиями являются, в частности, случайные, с двойным слепым контролем, плацебо-контролируемые, параллельные исследования на раковых пациентах с последней стадией болезни. Такие исследования, в частности, подходят для сравнения действий монотерапии, используя активные ингредиенты, и терапии, используя КОМПОЗИЦИЮ ИЗОБРЕТЕНИЯ, и доказательства, в частности,  
35 синергизма активных ингредиентов КОМБИНАЦИЙ ИЗОБРЕТЕНИЯ. Главными целями в таких исследованиях может быть уменьшение боли, анальгетическое применение, статус выполнения, качество жизни или время прогрессии заболевания. Оценка опухолей спиральной компьютерной томографией (СТ) и изображением магнитного резонанса (MRI) с постоянными периодами времени, например, каждые 8 недель является подходящим  
40 подходом для определения действия КОМБИНАЦИИ ИЗОБРЕТЕНИЯ. В подходящем проекте изучения пациентам, например, прописывают четырехнедельный цикл лечения установленной дозировкой в пределах приблизительно от 10 до 16 мг/кг/день эстрамустина, давая 3 или 4 отдельные дозы в течение 3 дней в неделю в течение двух недель, затем две недели дополнительно 0,5, 1,0, 1,5, 2,0 или 2,5 мг/м<sup>2</sup> от поверхности  
45 тела соединения формулы I, например эпотилона B или соответствующего плацебо, где соединение формулы I вводят как 5-минутную болюсную инъекцию один раз в неделю в течение трех недель, затем с одной неделей отдыха. Альтернативно, соединение формулы I может вводиться один раз каждые три недели. Минимальная продолжительность такого исследования должна составлять приблизительно 8 недель.

50 Одной целью данного изобретения является получение фармацевтической композиции, включающей количество, которое обладает совместным терапевтическим действием против пролиферативного заболевания, включающей КОМПОЗИЦИЮ ИЗОБРЕТЕНИЯ. В этой композиции ингредиенты композиции (а) и (б) могут вводиться вместе, один за

другим или отдельно в одной объединенной форме дозированной единицы или в двух отдельных формах дозированных единиц. Формой дозированной единицы также может быть фиксированная комбинация.

5 Фармацевтические композиции согласно изобретению могут быть получены известным способом и подходят для энтерального, такого как оральное или ректальное, и парентеральное введение млекопитающим (теплокровные животные), включая человека, включая терапевтически эффективное количество по крайней мере одного фармакологически активного ингредиента комбинации отдельно или в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, особенно подходящими для 10 энтерального или парентерального применения. В одном варианте осуществления изобретения один или несколько активных ингредиентов вводятся внутривенно.

Новая фармацевтическая композиция содержит, например, приблизительно от 10 приблизительно до 100%, предпочтительно приблизительно от 20 приблизительно до 60% активных ингредиентов. Фармацевтическими составами для комбинированной терапии для 15 энтерального или парентерального введения являются, например, составы в формах дозированных единиц, такие как покрытые сахаром таблетки, таблетки, капсулы или свечи, а также ампулы. Если не обозначено иное, их получали известным способом, например посредством обычного смешивания, дробления, сахарного покрытия, растворения или лиофилизации. Ясно, что единичное содержание ингредиента комбинации 20 в индивидуальной дозе каждой формы дозировки не само по себе составляет эффективное количество, так как необходимое эффективное количество может быть достигнуто введением множества дозированных единиц.

В частности, терапевтически эффективное количество каждого из ингредиентов КОМБИНАЦИИ ИЗОБРЕТЕНИЯ может вводиться одновременно или последовательно и в 25 любом порядке, и ингредиенты могут вводиться отдельно или как фиксированная комбинация. Например, способ задержки прогрессии или лечения пролиферативных заболеваний согласно изобретению может включать (i) введение первого ингредиента комбинации в свободной форме или форме фармацевтически приемлемой соли и (ii) введение второго ингредиента комбинации в свободной форме или форме 30 фармацевтически приемлемой соли, одновременно или последовательно в любом порядке, в совместных терапевтически эффективных количествах, предпочтительно в синергитически эффективных количествах, например в ежедневных дозировках, соответствующих описанным здесь количествам. Индивидуальные ингредиенты КОМБИНАЦИИ ИЗОБРЕТЕНИЯ могут вводиться отдельно в разное время в процессе 35 лечения или одновременно в отдельных или единых формах комбинации. Кроме того, термин введение охватывает также применение пролекарственного ингредиента комбинации, который преобразуется *in vivo* в ингредиент комбинации. Поэтому следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все такие режимы одновременного или последовательного лечения, и термин "введение" должен интерпретироваться 40 соответственно.

Эффективная дозировка каждого из ингредиентов КОМБИНАЦИИ ИЗОБРЕТЕНИЯ может изменяться в зависимости от конкретного применяемого соединения или фармацевтической композиции, способа введения, излечиваемого состояния, серьезности излечиваемого состояния. Таким образом, режим дозировки КОМБИНАЦИИ 45 ИЗОБРЕТЕНИЯ выбирается в соответствии с различными факторами, включающими способ введения и функции почек и печени пациента. Врач, медик или ветеринар могут легко определить и выписать эффективное количество отдельных активных ингредиентов, требующихся для предотвращения, борьбы или остановки прогресса состояния. Оптимальная точность в достижении концентрации активных ингредиентов в пределах 50 диапазона, который дает эффективность без токсичности, требует режима, основанного на кинетике доступности активных ингредиентов для участков-мишеней. Он включает учет распределения, равновесия и расщепления активных ингредиентов.

Когда ингредиенты КОМБИНАЦИИ ИЗОБРЕТЕНИЯ применяются в форме выпускаемых

отдельных лекарственных средств, их дозировка и способ введения могут применяться в соответствии с информацией на рекламном листке упаковки соответствующего выпускаемого лекарственного средства для получения описанного здесь благоприятного действия, если здесь не упомянуто иначе.

5 В частности, если теплокровным млекопитающим является человек, соединение формулы I предпочтительно вводится одним 5-7 минутным вливанием, наиболее предпочтительно 5-минутным. Вливание может проводиться каждую неделю в течение 6 недель, затем 3 недели перерыв или каждую неделю в течение 3 недель, затем одну неделю в дозе от 0,3 до 2,5 мг/м<sup>2</sup>. Соединение формулы I может также вводится одним  
10 вливанием каждые 3 недели в дозе от 0,3 до 6,0 мг/м<sup>2</sup>. Наиболее предпочтительно, вливанием является болюсное вливание.

В соединении формулы I предпочтительно A представляет собой O. R представляет собой водород или, предпочтительно, низший алкил, например этил или, наиболее предпочтительно, метил. Z представляет собой предпочтительно O или связь, более  
15 предпочтительно O.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения алкилирующий агент выбран из группы, состоящей из алкилсульфонатов, азиридинов, эпоксидов, этилениминов, метилмеламинов, горчичного азота, нитрозомочевин, имидазотетразинонов, дакарбазина, манномустина, митобронитола, митолактола, пипобромана и прокарбазина,  
20 предпочтительно горчичного азота. Наиболее предпочтительно, алкилирующий агент представляет собой эстрамустин.

Эстрамустин является коммерчески доступным под торговой маркой Emcyt<sup>®</sup>. Дозировка эстрамустина может выбираться согласно стандартным инструкциям. В текущей терапии рекомендуемая доза составляет от 10 до 16 мг/кг веса тела, наиболее предпочтительно  
25 14 мг/кг веса тела, вводимая 3 или 4 отдельными дозами в день. В настоящем изобретении эстрамустин может вводиться, например, 3 раза в день в течение 3 дней в неделю, предпочтительно 3 дня подряд в неделю в течение 2 недель, затем 2 недели отдыха. Эстрамустин может вводиться в дозе 420 мг 3 раза в первый день, в утренней дозе 420 мг, затем дневной и вечерней дозе 280 мг на второй день и в дозе 280 мг 3  
30 раза в день на третий день приема. В предпочтительном варианте осуществления дозировка эстрамустина может быть уменьшена на 50%, эстрамустин вводится в дозе в пределах от 150 до 350 мг в день, предпочтительно от 200 до 300 мг в день. Альтернативно, эстрамустин может вводиться в максимальной дозе до 15 граммов в неделю, предпочтительно в максимальной дозе 3 грамма в течение 3 дней.

35 КОМБИНАЦИЕЙ ИЗОБРЕТЕНИЯ может быть объединенный состав или фармацевтическая композиция.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения теплокровных животных с пролиферативным заболеванием, включающему введение животному  
40 КОМБИНАЦИИ ИЗОБРЕТЕНИЯ в количестве, которое является совместно терапевтически эффективным против пролиферативного заболевания и в котором ингредиенты комбинации могут также присутствовать в форме их фармацевтически приемлемых солей. В одном варианте осуществления изобретения в таком способе КОМБИНАЦИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ вводится совместно с противорвотным средством. Кроме того, лечение может включать хирургию, радиотерапию, криотерапию и иммунотерапию.

45 Изобретение также относится к способу ингибирования образования метастаз у теплокровного животного с опухолевым заболеванием, который включает введение пациенту фармацевтически эффективного количества КОМБИНАЦИИ ИЗОБРЕТЕНИЯ в количестве, которое является совместно терапевтически эффективным против указанного опухолевого заболевания и в котором соединения могут также присутствовать в форме их  
50 фармацевтически приемлемых солей.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению КОМБИНАЦИИ ИЗОБРЕТЕНИЯ для лечения пролиферативного заболевания и для получения лекарственного средства для лечения пролиферативного заболевания.



Дополнительно, настоящее изобретение относится к применению алкилирующего агента в комбинации с производным эпотилона формулы I, в которой соединение A представляет собой O или NR<sub>N</sub>, где R<sub>N</sub> представляет собой водород или низший алкил, R представляет собой водород или низший алкил и Z представляет собой O или связь, для получения лекарственного средства для лечения пролиферативного заболевания.

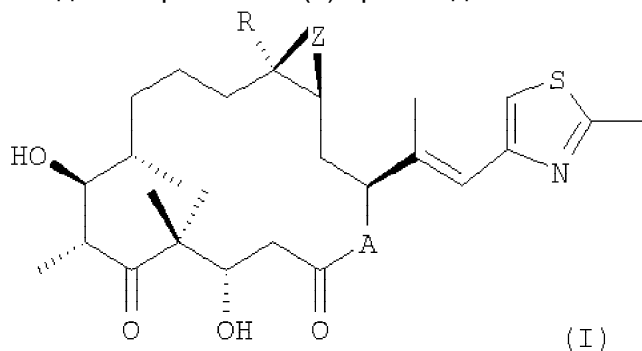
Кроме того, настоящее изобретение относится к промышленной упаковке, включающей в качестве активных ингредиентов КОМБИНАЦИЮ ИЗОБРЕТЕНИЯ, вместе с инструкциями для одновременного, отдельного или последовательного применения для лечения пролиферативного заболевания.

#### Пример 1

Пациентов с гистологически или цитологически подтвержденным обширным раком (стадия III или IV), то есть с размером опухоли по меньшей мере 2 см, регистрировали в исследовании в течение по крайней мере 9 месяцев. Для каждого 4-недельного цикла эстрамустина вводили орально в течение 3 дней подряд в неделю в течение 2 недель, затем две недели в фиксированной дозировке 420 мг 3 раза в день на День 1, утренней дозе Дня 2 - 420 мг, затем дневной и вечерней дозами 280 мг и на День 3 пациенты принимали 3 раза по 280 мг. Доза могла быть уменьшена на 30% при возникновении токсичности. Эстрамустин принимали за один час до или через 2 часа после приема пищи с водой, избегая продуктов, богатых кальцием. В течение каждого 4-недельного цикла соединение формулы I вводили одним болюсным вливанием в течение 5 минут каждую неделю в течение 3 недель, затем одну неделю перерыв. Тестировали пять уровней дозы соединения формулы I: 0,5, 1,0, 1,5, 2,0 или 2,5 мг/м<sup>2</sup>, соответствующих 5 группам пациентов. Регулирование дозы соединения формулы I делали для любого изменения веса тела более 10% от первоначального веса в процессе исследования. На неделях с введением эстрамустина соединение формулы I вводили, как описано выше, немедленно после утренней оральной дозы эстрамустина.

#### Формула изобретения

1. Комбинация для лечения опухолевого заболевания, которая включает (а) имидазотетразинон и (б) производное эпотилона формулы I



в которой A представляет собой O или NR<sub>n</sub>, где R<sub>n</sub> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>алкил, R представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>алкил и Z представляет собой O или связь, причем активные ингредиенты (а) и (б) присутствуют в каждом случае в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли и, необязательно, по крайней мере один фармацевтически приемлемый носитель; для одновременного, отдельного или последовательного применения.

2. Комбинация по п.1, в которой имидазотетразинон выбран из группы, состоящей из темозоломида и митозоломида.

3. Комбинация по п.1, включающая (б) производное эпотилона формулы I, в которой A представляет собой O, R представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>алкил или водород и Z представляет собой O или связь.

4. Комбинация по п.1, в которой (а) представляет собой темозоломид.

5. Комбинация по п.1, в которой соединение (б) представляет собой производное

эпотилона формулы I, в которой А представляет собой О, R представляет собой метил и Z представляет собой О.

6. Применение комбинации согласно любому из пп.1-5 при получения лекарственного средства для лечения опухолевого заболевания.

5 7. Фармацевтическая композиция для лечения опухолевого заболевания, включающая фармацевтическую комбинацию по любому из пп.1-5 в количестве, которое является совместно терапевтически эффективным против опухолевого заболевания, и по крайней мере один фармацевтически приемлемый носитель.

10 8. Промышленная упаковка, включающая комбинацию по любому из пп.1-5 вместе с инструкциями для одновременного, отдельного или последовательного ее применения для лечения опухолевого заболевания.

15

20

25

30

35

40

45

50