



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2014141365, 15.03.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.03.2013Дата регистрации:
15.12.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
19.03.2012 US 61/612,429

(43) Дата публикации заявки: 10.05.2016 Бюл. № 13

(45) Опубликовано: 15.12.2017 Бюл. № 35

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 20.10.2014(86) Заявка РСТ:
EP 2013/055324 (15.03.2013)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2013/139687 (26.09.2013)Адрес для переписки:
197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АРС-
ПАТЕНТ", М.В. Хмара

(72) Автор(ы):

**ГЛЕНН Келли (US),
ХИГГИНС Брайан (US),
НИКОЛС Гвен (US),
ПЭКМЕН Кэтрин Е. (US)**

(73) Патентообладатель(и):

Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 2010152190 A1, 17.06.2010. WO
2008005268 A1, 31.08.2006. FREIREICH E. J.
et al. Quantitative comparison of toxicity of
anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog,
monkey and man // Cancer Chemother. Res.
1966. Vol. 50. N 4. P. 219-244.**(54) СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО АГЕНТА**

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и
предназначено для лечения рака. Используется
новый фармацевтический продукт, включающий
соединение А в дозе от 800 до 3000 мг в суткиежедневно в течение 5 дней в дни 1-5 цикла
лечения с последующим перерывом в течение 23
дней. Способ позволяет повысить эффективность
лечения. 8 з.п. ф-лы, 4 табл., 1 пр., 2 ил.C 2
2 6 3 8 7 9 5
R UR U
2 6 3 8 7 9 5
C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2014141365, 15.03.2013**

(24) Effective date for property rights:
15.03.2013

Registration date:
15.12.2017

Priority:

(30) Convention priority:
19.03.2012 US 61/612,429

(43) Application published: **10.05.2016** Bull. № 13

(45) Date of publication: **15.12.2017** Bull. № 35

(85) Commencement of national phase: **20.10.2014**

(86) PCT application:
EP 2013/055324 (15.03.2013)

(87) PCT publication:
WO 2013/139687 (26.09.2013)

Mail address:
**197101, Sankt-Peterburg, a/ya 128, "ARS-PATENT",
M.V. Khmara**

(72) Inventor(s):

**GLENN Kelli (US),
KHIGGINS Brajan (US),
NIKOLS Gven (US),
PEKMEN Ketrin E. (US)**

(73) Proprietor(s):

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

(54) **METHOD FOR ANTITUMOUR AGENT INTRODUCTION**

(57) Abstract:

FIELD: pharmacology.

SUBSTANCE: new pharmaceutical product is used that includes compound A at a dose of 800 to 3000 mg per day, daily for 5 days on days 1 to 5 of the treatment

cycle followed by a break of 23 days.

EFFECT: method allows to increase the effectiveness of treatment.

9 cl, 4 tbl, 1 ex, 2 dwg

C 2
2 6 3 8 7 9 5
R U

R U
2 6 3 8 7 9 5
C 2

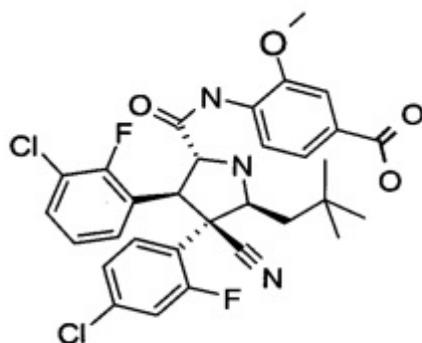
Область техники

Настоящее изобретение относится к усовершенствованным способам введения 4-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)-пирролидин-2-карбонил]-амино-3-метоксибензойной кислоты (обозначаемой здесь как Соединение А) при лечении рака. В частности, изобретение относится к усовершенствованным способам введения Соединения А, которые обеспечивают желаемый антинеопластический эффект при удовлетворительном уровне токсичности. Способы по изобретению отличаются менее частым введением доз, включающих относительно высокие концентрации Соединения А. Данный режим, как ожидается, более безопасен и по крайней мере так же эффективен (возможно, и более эффективен), как и введение более частых доз в меньших концентрациях или более высоких доз в промежуточные периоды.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическому продукту, включающему в качестве активного ингредиента Соединение А, отличающемуся тем, что указанное Соединение А вводят в соответствии с вышеупомянутым усовершенствованным протоколом.

Предшествующий уровень техники

Соединение А представляет собой перорально вводимый пирролидин, который ингибирует связывание MDM2 с p53 и, таким образом, применим в лечении рака. Он имеет следующую химическую структуру:



Molecular Weight =616.4973

Molecular Formula =C₃₁H₂₉Cl₂F₂N₃O₄

Молекулярная масса = 616,4973

Молекулярная формула (брутто-формула) = C₃₁H₂₉Cl₂F₂N₃O₄

Соединение А недавно поступило на I фазу клинических испытаний для лечения солидных опухолей. См. сайт ClinicalTrials.gov, идентификатор NCT01462175. Данное соединение раскрыто в публикации патентной заявки США №2010/0152190 A1. В той мере, в которой это необходимо, данная патентная публикация включена в настоящее описание посредством ссылки. Соединение А, также как и способы его изготовления, также раскрыто в WO 2011/098398.

Заявители обнаружили, что Соединение А в терапии рака особенно эффективно и наилучшим образом переносимо, если его вводят в специальных дозах и в соответствии со специальными протоколами, описанными здесь.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего раком, в частности раком толстого кишечника, раком молочной железы, раком предстательной железы, раком легкого или почки, или остеосаркомой, включающему введение пациенту Соединения А в количестве от примерно 800 до примерно 3000 мг/сутки, или от примерно

1000 до примерно 2500 мг/сутки, или от примерно 1250 до примерно 1800 мг/сутки, в течение периода применения до примерно 7 дней, предпочтительно, до примерно 5 дней, в дни 1-7, или, предпочтительно, в дни 1-5 28-дневного цикла лечения, с последующим перерывом от примерно 21 до примерно 23 дней, предпочтительно, до примерно 23 дней.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическому продукту, включающему Соединение А в качестве активного ингредиента, отличающемуся введением указанного Соединения А в вышеуказанных количествах и дозах.

Краткое описание Фигур

Фигура 1 иллюстрирует противоопухолевую активность, как она отражена через изменение среднего объема опухоли в динамике при монотерапии Соединением А для множества различных режимов дозирования, включая непрерывный 5-дневный режим дозирования.

Фигура 2 показывает увеличившуюся продолжительность жизни мышей, получавших лечение Соединением А в различных режимах дозирования, также отраженных на Фигуре 1.

Подробное описание изобретения

"Контроль над опухолью" означает, что перпендикулярные диаметры поражения, поддающегося измерению, не увеличились на 25% или больше по сравнению с последним измерением. См., например, Руководство Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по сообщению результатов лечения рака (Женева, 1979). Установление контроля над опухолью или ее уменьшения (также обозначаемого как "регресс") выполняется известными способами, например оценкой симптомов пациента, физическими методами исследования (объективное обследование), рентгеновским, магнитно-резонансно томографическим или компьютерно-аксиально томографическим сканированием или другими общепринятыми методами анализа.

В одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение относится к фармацевтическому продукту, включающему, в качестве активного ингредиента, Соединение А в количестве от примерно 800 до примерно 3000 мг/сутки, или от примерно 1000 до примерно 2500 мг/сутки, или от примерно 1250 до примерно 1800 мг/сутки, в течение периода применения до примерно 7 дней, предпочтительно, до примерно 5 дней, в дни 1-7, или, предпочтительно, в дни 1-5 28-дневного цикла лечения, с последующим перерывом от примерно 21 до примерно 23 дней, предпочтительно, до примерно 23 дней. Курс предпочтительного цикла составляет примерно 28 дней, хотя предполагаются циклы любой продолжительности от примерно 14 до примерно 28 дней. Этот цикл лечения повторяется так долго, как опухоль остается под контролем и режим хорошо клинически переносится. Цикл лечения может, например, повторяться до 12 раз.

В другом варианте осуществления изобретения настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего раком, в частности раком толстого кишечника, раком груди, раком предстательной железы или раком почки, также как и остеосаркомой или саркомой тканей, включающему введение пациенту Соединения А в количестве от примерно 800 до примерно 3000 мг/сутки, или от примерно 1000 до примерно 2500 мг/сутки, или от примерно 1250 до примерно 1800 мг/сутки, в течение периода введения до примерно 7 дней, предпочтительно, до примерно 5 дней, в дни 1-7, или, предпочтительно, в дни 1-5 28-дневного цикла лечения, с последующим периодом перерыва от примерно 21 до примерно 23 дней, предпочтительно, до примерно 23 дней. Курс предпочтительного цикла составляет примерно 28 дней, хотя предполагаются

циклы любой продолжительности от примерно 14 до примерно 28 дней. Этот цикл лечения повторяется так долго, как опухоль остается под контролем и режим хорошо переносится клинически.

Дозирование Соединения А может быть осуществлено как в виде дозы,

5 адаптированной к площади поверхности тела ("ППТ") ($\text{мг}/\text{м}^2/\text{сутки}$), так и в виде последующей постоянной дозы ($\text{мг}/\text{сутки}$). Соединение А может вводиться в виде одной дозы в сутки или может быть разделено на многократные дозы, вводимые в течение суток.

10 Измерение поверхности тела пациента в квадратных метрах (" м^2 ") в типичном случае варьирует от примерно $1,4 \text{ м}^2$ до примерно $2,2 \text{ м}^2$. Таким образом, общее количество Соединения А (в мг), которое должно быть доставлено в ходе цикла лечения, с использованием адаптированной дозы, учитывающей ППТ, может быть вычислено следующим образом:

15 $[\text{Интенсивность дозы (мг}/\text{м}^2/\text{неделю})] \times [\text{ППТ (м}^2)] \times [\text{количество недель цикла лечения}]$

В варианте осуществления изобретения настоящий продукт или способ отличается тем, что Соединение А вводят ежедневно в течение примерно 5 дней, в дни 1-5 цикла лечения, с последующим перерывом 23 дня ("5+/23-"). Схема лечения "5+/23-", как
20 ожидается, превосходит промежуточные схемы лечения или более продолжительные схемы лечения, т.к. продолжающиеся в настоящее время исследования Фазы I показывают, что в солидных опухолях максимальный апоптоз происходит только после примерно 48 часов непрерывного воздействия, и воздействие и более длительные режимы, по-видимому, приводят к возникновению отсроченной тромбоцитопении ("ТЦП"). Таким образом, 3-5-дневная схема лечения, как ожидается, обеспечивает
25 наилучшее отношение "риск : польза".

В определенных вариантах осуществления изобретения настоящий продукт или способ отличается тем, что Соединение А вводят ежедневно, либо один, либо два раза в сутки, предпочтительно, один раз в сутки. Соединение вводят пациенту в пероральной разовой дозированной форме, предпочтительно, в форме таблетки.

30 Предпочтительно, 5-дневная схема лечения повторяется каждые двадцать восемь дней, или как только восстановление после токсического действия делает возможным такое повторение, пока опухоль находится под контролем или регрессирует, а пациент хорошо переносит режим лечения. Предпочтительно, эти циклы лечения повторяются так, что их общее число составляет до 12 циклов.

35 В варианте осуществления изобретения настоящий продукт или способ отличается тем, что Соединение А вводят ежедневно в количестве от примерно 800 до примерно 3000 мг/сутки в течение периода до примерно 5 дней, в дни 1-5 28-дневного цикла.

В другом варианте осуществления изобретения настоящий продукт или способ отличается тем, что Соединение А вводят ежедневно в количестве от примерно 1000
40 до примерно 2500 мг/сутки в течение периода до примерно 5 дней, в дни 1-5 28-дневного цикла.

В другом варианте осуществления изобретения настоящий продукт или способ отличается тем, что Соединение А вводят ежедневно в количестве от примерно 1250
45 до примерно 1800 мг/сутки в течение периода до примерно 5 дней, в дни 1-5 28-дневного цикла.

В еще одном другом варианте осуществления изобретения настоящий продукт или способ отличается тем, что Соединение А вводят в соответствии с дозировками и режимами, раскрытыми в Таблице 1 Примера 1 ниже, каждый режим в которой

(например, №№2-13 в Таблице 1/Примере 1) образует отдельное воплощение в соответствии с настоящим изобретением.

В еще одном другом варианте осуществления изобретения предлагается фармацевтический продукт, как он определен выше, для лечения рака, конкретно для
5 лечения солидных опухолей, более конкретно, для лечения рака толстого кишечника, рака груди, рака предстательной железы или рака почки, так же как и для лечения остеосаркомы или саркомы тканей.

Настоящее изобретение может быть подтверждено примерами контролируемых доклинических испытаний на животных, как показано в Примерах ниже, которые
10 иллюстрируют изобретение без ограничений.

Примеры

Более высокая эффективность 5-дневного режима по настоящему изобретению в лечении солидных опухолей демонстрируется следующими экспериментами.

Сокращения, использованные здесь, представляют собой следующее:

15	x	время
	po	перорально
	bid	дважды в день
	wk	неделя
	qd	один раз в сутки
20	qdx5	один раз в сутки в течение пяти дней
	qweekly or 1x/wk	один раз в неделю
	BWL	потеря массы тела
	SD	стандартное отклонение

Токсичность

В нижеприведенных примерах потеря массы тела графически представлена как
25 процент изменения средней величины массы тела в группе, определяемый с использованием формулы: $((W-W_0)/W_0) \times 100$, где 'W' представляет собой среднюю массу тела в группе, подвергающейся лечению, в конкретный день, а 'W₀' представляет собой среднюю массу тела в той же самой группе, подвергающейся лечению, в начале лечения.
30 Максимальная потеря массы тела также была выражена с использованием вышеуказанной формулы и показывала максимальный процент потери массы тела, наблюдавшийся в какое-либо время в ходе всего эксперимента в конкретной группе. Токсичность определялась как процент мышей, равный или превышающий 20%, демонстрировавших потерю массы тела, равную или превышающую 20%, или смерть.

35 Ингибирование роста опухоли (ИРО) и анализ выживаемости/увеличения продолжительности жизни (УПЖ)

Данные об эффективности были графически представлены как средний объем опухоли ± стандартная ошибка среднего (SEM). В дополнение к этому объемы опухоли в группах, подвергавшихся лечению, были представлены в процентах от объема опухолей в
40 контрольных группах (% T/C), с использованием формулы: $100 \times ((T-T_0)/(C-C_0))$, где T представляет собой средний объем опухоли в группе, подвергавшейся лечению, в определенный день в ходе эксперимента, T₀ представляет собой средний объем опухоли в той же группе, подвергавшейся лечению, в первый день лечения; C представляет собой
45 средний объем опухоли в контрольной группе в определенный день в ходе эксперимента, и C₀ представляет собой средний объем опухоли в той же группе, подвергавшейся лечению, в первый день эксперимента.

Объем опухоли (в мм³) вычисляли с использованием формулы эллипсоида: $(D \times (d^2))$

/2, где "D" представляет собой больший диаметр опухоли, а "d" представляет собой меньший диаметр. В некоторых случаях регресс опухоли и/или процент изменения объема опухоли вычислялись с использованием формулы: $((T-T_0)/T_0) \times 100$, где "T" представляет собой средний объем опухоли в группе, подвергающейся лечению, в конкретный день, а "T₀" представляет собой средний объем опухоли в той же группе, подвергающейся лечению, в начале лечения.

Статистический анализ был определен с помощью рангового критерия, однофакторного дисперсионного анализа и апостериорного t-критерия Бонферрони (SigmaStat, версия 2.0, Jandel Scientific, Сан-Франциско, Канзас, США). Различия между группами признавались значимыми, если значение вероятности (p) не превышало 0,05.

Для анализа выживаемости вычисляли процент увеличившейся продолжительности жизни как $100 \times [(\text{средний день выживания в группе, подвергающейся лечению} - \text{средний день выживания в контрольной группе}) / \text{средний день выживания в контрольной группе}]$. Среднюю выживаемость определяли с использованием анализа выживаемости по Каплану-Мейеру. Выживаемость в группах, подвергавшихся лечению, статистически сравнивали с группой, получавшей носитель, а сравнения выживаемости между группами осуществляли с использованием логарифмического рангового критерия (Graph Pad Prism, Ла Йолла, Канзас, США). Различия между группами признавались значимыми, если значение вероятности (p) не превышало 0,05.

Пример 1

Оценивали противоопухолевую активность Соединения А на ксенотрансплантатной модели рака (остеосаркомы человека) SJASA1 у иммунокомпрометированных мышей, используя множество различных схем.

Исследуемое соединение А

Соединение А, изготовленное в виде состава порошка преципитата мелкозернистой аморфной твердой дисперсии, содержащего 30% лекарственного вещества и 70% полимера ГПМЦ-АС, ресуспендировали непосредственно перед введением в виде суспензии в смеси Klucel/Tween, и суспензию, остающуюся после введения дозы, выбрасывали. Все дозы охарактеризованы как действительные дозы Соединения А, а не как лекарственное вещество + полимер.

В: Исследования in vivo.

Животные:

Использовали самок бестимусных мышей Crl:NU-Foxn1nu (по 10 мышей в каждой группе), полученных от лабораторий Charles River Laboratories (Вилмингтон, Германия), в возрасте примерно 10-12 недель, весивших 23-25 г. Здоровье мышей исследовали ежедневно с помощью макроскопического наблюдения и анализа образцов крови, взятых у сигнальных животных, размещенных на общедоступных стеллажах. Всем животным позволяли акклиматизироваться и восстановиться после стресса, связанного с транспортировкой, в течение по меньшей мере 72 часов перед использованием в эксперименте. К автоклавированной воде и облученному корму (мышинный сухой корм 5058-ms Pico Lab, производство Пурина Миллс, Ричмонд, Индианаполис) предоставлялся свободный доступ, и животные содержались в 12-часовом цикле смены освещенности и затемнения. Клетки, подстилки и бутылки с водой автоклавировали перед использованием и еженедельно меняли. Все эксперименты на животных осуществляли в соответствии с Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных, локальными правилами и протоколами, одобренными Комитетом компании Roche по содержанию и использованию лабораторных животных, аккредитованным в Международной ассоциации по аттестации и аккредитации содержания лабораторных

животных.

Опухоли

Клетки SJSA (ATCC) культивировали в среде RPMI 1640 с добавлением 10 объем. % фетальной бычьей сыворотки, инактивированной нагреванием, и 1 объем. % L-глутамин (200 нмоль/л). Каждая мышь получала 5×10^6 клеток в смеси 1:1 забуференного фосфатным буфером физиологического раствора и Matrigel, общим объемом 0,2 мл. Клетки имплантировали подкожно в правый бок, используя 1 cc шприц и иглу 26 калибра.

Дизайн исследования:

Выборные для Соединения А дозы и используемые в настоящем исследовании режимы показаны в Таблице 1 ниже.

Таблица 1. Дизайн исследования

Модель опухоли	Группы лечения
SJSA	1. Носитель, 1 раз в сутки, перорально 2. Соединение А, 7,5 мг/кг, 1 раз в сутки перорально 3. Соединение А, 15 мг/кг, 1 раз в сутки перорально 4. Соединение А, 30 мг/кг, 1 раз в сутки перорально 5. Соединение А, 20 мг/кг, 1 раз в сутки перорально в течение 20 дней, 8 дней перерыв 6. Соединение А, 50 мг/кг, 1 раз в неделю перорально 7. Соединение А, 100 мг/кг, 1 раз в неделю перорально 8. Соединение А, 200 мг/кг (даваемое по отдельности в виде двух доз по 100 мг/кг с интервалом 8 часов (дважды в сутки)), 1 раз в неделю перорально 9. Соединение А, 50 мг/кг, 1 раз в сутки перорально в течение 4 дней, 10 дней перерыв x 2 цикла 10. Соединение А, 50 мг/кг, 1 раз в сутки перорально в течение 2 дней, 5 дней перерыв x 4 цикла 11. Соединение А, 100 мг/кг, 1 раз в сутки перорально в течение двух дней, 5 дней перерыв x 4 цикла 12. Соединение А, 80 мг/кг, 1 раз в сутки перорально в течение 5 дней, 23 дня перерыв 13. Соединение А, 100 мг/кг, 1 раз в сутки перорально в течение 2 дней, 12 дней перерыв x 2 цикла

Лечение

Соединение А вводили перорально (п/о), используя 1 см³ шприц и зонд для внутрижелудочного питания 18 калибра (0,2 мл/животное). Продолжительность лечения составляла 2-4 недели. Даты имплантации опухолей, начала лечения (дата начала исследования) и окончания лечения (дата окончания исследования) можно найти в Таблице 6 ниже. Исходный объем опухоли в этом исследовании составлял примерно

220 мм³. Объемы опухолей и массу тела животных измеряли три раза в неделю, а наличие клинических признаков у животных наблюдали ежедневно.

Результаты данного эксперимента суммированы в Таблицах 1-3 ниже и на Фигурах 1 и 2. Как можно видеть, 5-дневная схема лечения обеспечила наибольший процент увеличения продолжительности жизни (% УПЖ), а также высокий процент ингибирования опухолевого роста (% ИРО) при умеренной токсичности. Фигура 1 также показывает удовлетворительную ингибиторную активность при использовании схемы лечения, предполагающей прием препарата в течение 5 дней с последующим перерывом в течение 23 дней.

Таблица 2: Суммарные данные по токсичности

Группа	Частота	% Изменение массы тела в конце исследования (день 29)	Максимальный процент потери веса	Максимальный процент прироста веса	% животных с потерей в весе не менее 20%	Смертность
Носитель	1 раз в сутки	13,0	-1,2	13,0	0	0
Соединение А, 100 мг/кг	1 раз в неделю	9,1	4,2	9,1	0	0
Соединение А, 200 мг/кг (две дозы по 100 мг/кг, раздельное введение с интервалом 8 часов	1 раз в неделю	6,3	1,9	6,3	0	0
Соединение А, 50 мг/кг	2 дня прием / 5 дней перерыв, 4 цикла, 1 раз в сутки	7,1	-0,8	7,1	0	0

Т

Группа	Частота	% Изменение массы тела в конце исследования (день 29)	Максимальный процент потери веса	Максимальный процент прироста веса	% животных с потерей в весе не менее 20%	Смертность
Соединение А, 80 мг/кг	5 дня прием/ 23 дня перерыв, 1 раз в сутки	8,0	0,3	8,0	0	0
Соединение А, 20 мг/кг	20 дней прием/ 8 дней перерыв, 1 раз в сутки	1,2	-3,9	1,2	0	0
Соединение А, 100 мг/кг	2 дня прием/ 12 дней перерыв, 2 цикла, 1 раз в сутки	0,9	-0,6	1,8	0	0
Соединение А, 50 мг/кг	4 дня прием/ 10 дней перерыв 2 цикла, 1 раз в сутки	1,2	-1,1	1,2	0	0
Соединение А, 15 мг/кг	1 раз в сутки	5,9	-2,2	5,9	0	0
Соединение А, 100 мг/кг	2 дня прием/ 5 дней перерыв, 4 цикла, 1 раз в сутки	1,3	-2,8	1,3	0	0

Группа	Частота	% Изменение массы тела в конце исследования (день 29)	Максимальный процент потери веса	Максимальный процент прироста веса	% животных с потерей в весе не менее 20%	Смертность
Соединение А, 30 мг/кг	1 раз в сутки	1,3	-0,2	1,3	0	0
Соединение А, 50 мг/кг	1 раз в неделю	6,6	-0,3	6,6	0	0
Соединение А, 7.5 мг/кг	1 раз в сутки	9,0	-0,3	9,0	0	0

Таблица 3: Суммарные данные по эффективности (левая сторона)

Группа Носитель или Соединение А	Частота	Средний объем опухоли (мм ³) в начале исследования День: 11	Стандартная ошибка среднего	Стандартное отклонение	Средний объем опухоли (мм ³) в конце исследования День: 31	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего
Носитель	1 раз в сутки	215,03	±19,00	±60,08	4696,49	±785,28	±296,91
50 мг/кг	1 раз в неделю	275,41	±22,66	±71,65	22,66	±1103,00	±348,80
7,5 мг/кг	1 раз в сутки	240,88	±18,01	±56,95	18,01	±956,45	±302,46
100 мг/кг	1 раз в неделю	193,61	±9,67	±30,57	474,73	±273,78	±86,58
15 мг/кг	1 раз в сутки	232,37	±16,42	±51,93	16,42	±872,83	±276,01
50 мг/кг	2 дня прием/ 5 дней перерыв, 4 цикла, 1 раз в сутки	203,43	±18,78	±59,39	257,29	±102,12	±32,29
80 мг/кг	5 дней прием/ 23 дня перерыв, 1 раз в сутки	197,38	±12,80	±40,48	128,0	±84,89	±26,84

Группа Носитель или Соединение А	Частота	Средний объем опухоли (мм ³) в начале исследования День: 11	Стандартная ошибка среднего	Стандартное отклонение	Средний объем опухоли (мм ³) в конце исследования День: 31	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего
20 мг/кг	20 дней прием/ 8 дней перерыв, 1 раз в сутки	207,20	±16,97	±53,67	315,19	±277,51	±87,76
100 мг/кг	2 дня прием/ 12 дней перерыв, 2 цикла, 1 раз в сутки	201,40	±9,86	±31,18	179,88	±154,02	±48,71
50 мг/кг	4 дня прием/ 10 дней перерыв 2 цикла, 1 раз в сутки	213,61	±12,09	±38,23	244,70	±240,07	±75,92
100 мг/кг	2 дня прием/ 5 дней перерыв, 4 цикла, 1 раз в сутки	190,78	±25,68	±81,22	25,68	±15,82	±5,00
30 мг/кг	1 раз в сутки	250,86	±19,35	±61,19	19,35	±159,01	±50,28
100 мг/кг	200 мг/кг (две дозы по 100 мг/кг, вводи-мые раздельно, с интервалом 8 часов), 1 цикл	224,88	±12,02	±38,02	158,95	±68,86	±21,78

Таблица 3: Суммарные данные по эффективности, продолжение (правая сторона)

	% объема опухолей по отношению к контрольной группе в конце исследования	% ингибирования в конце исследования День: 32	Величина p в конце исследования День: 32	Средний % регресса в группе	Частичный регресс	Полный регресс	Число животных на группу	% Увеличения продолжительности жизни	Величина p (по сравнению с носителем)
5	-	-	-	-	0	0	7	-	-
10	43	57	<0,001	-	0	0	10	23	0,0036
15	34	66	<0,001	-	0	0	10	23	0,0012
20	6	94	<0,001	-	1	0	10	77	<0,0001
25	21	79	<0,001	-	0	0	10	62	<0,0001
30	1	99	<0,001	-	3	0	10	119	<0,0001
35	-2	регресс	<0,001	35	6	2	10	127	<0,0001
40	2	98	<0,001	-	5	0	10	77	<0,0001
45	0	регресс	<0,001	11	7	0	10	119	<0,0001
	1	99	<0,001	-	6	0	10	112	<0,0001
	-2	регресс	<0,001	47	9	0	10	188	<0,0001
	-1	регресс	<0,001	13	7	0	10	127	<0,0001
	-1	регресс	<0,001	29	7	0	10	162	<0,0001

Таблица 4: Суммарные данные по выживаемости

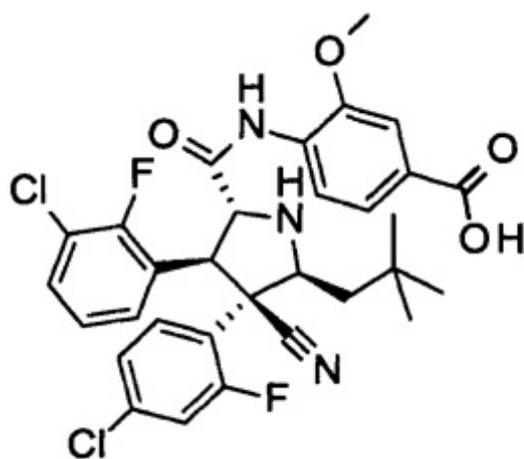
Группа		50% выживаемость в группе, получавшей лечение, дни	50% выживаемость в группе, получавшей носитель, дни	% увеличения продолжительности жизни	Значение p
Носитель	1 раз в сутки	-	-	-	-
Соединение А 100 мг/кг	1 раз в неделю	46	26	77	<0,0001
Соединение А 200 мг/кг	Две раздельные дозы по 100 мг/кг с интервалом 8 час., 1 раз в неделю	68	26	162	<0,0001
Соединение А 50 мг/кг	2 дня прием / 5 дней перерыв, 4 цикла, 1 раз в сутки	57	26	119	<0,0001
Соединение А 80 мг/кг	5 дней прием / 23 дня перерыв, 1 раз в сутки	59	26	127	<0,0001
Соединение А 20 мг/кг	20 дней прием / 8 дней перерыв, 1 раз в сутки	46	26	77	<0,0001
Соединение А 100 мг/кг	2 дня прием/ 12 дней перерыв, 2 цикла, 1 раз в сутки	57	26	119	<0,0001

Соединение А 50 мг/кг	4 дня прием / 10 дней перерыв, 2 цикла, 1 раз в сутки	55	26	112	<0,0001
Соединение А 15 мг/кг	1 раз в сутки	42	26	62	<0,0001
Соединение А 100 мг/кг	2 дня прием / 5 дней перерыв, 4 цикла, 1 раз в сутки	75	26	188	<0,0001
Соединение А 30 мг/кг	1 раз в сутки	59	26	127	<0,0001
Соединение А 50 мг/кг	1 раз в неделю	32	26	23	0,0036
Соединение А 7,5 мг/кг	1 раз в сутки	32	26	23	0,0012

В целом, режим, предусматривающий введение лекарства в течение 5 дней и перерыв в течение 23 дней (5+/23-), как предполагается, уменьшает тромбоцитопению, индуцированную ингибитором MDM2, у людей, переносящих лечение солидных опухолей, при сохранении прежней противоопухолевой эффективности, по сравнению с другими рассматриваемыми режимами.

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения рака, содержащий схему лечения, включающую введение соединения А



(A),

отличающийся тем, что указанное соединение А вводят ежедневно в течение 5 дней в дни 1-5 цикла лечения с последующим перерывом в течение 23 дней.

2. Способ по п. 1, отличающийся введением в количестве от 800 до 3000 мг/сутки

ежедневно в течение 5 дней с последующим перерывом в течение 23 дней, где указанное введение начинают в первый день 28-дневного цикла лечения.

3. Способ по п. 2, где соединение А вводят в количестве от 1000 до 2500 мг/сутки.

4. Способ по п. 3, где соединение А вводят в количестве от 1250 до 1800 мг/сутки.

5 5. Способ по п. 1, где цикл лечения повторяют каждые 28 дней до 12 циклов.

6. Способ по п. 1, где соединение А вводят дважды в сутки в равных дозах.

7. Способ по п. 1, где рак представляет собой солидную опухоль.

8. Способ по п. 1, где рак представляет собой колоректальный рак, рак предстательной железы, рак легких, рак почки или рак молочной железы.

10 9. Способ по п. 1, где рак представляет собой саркому.

15

20

25

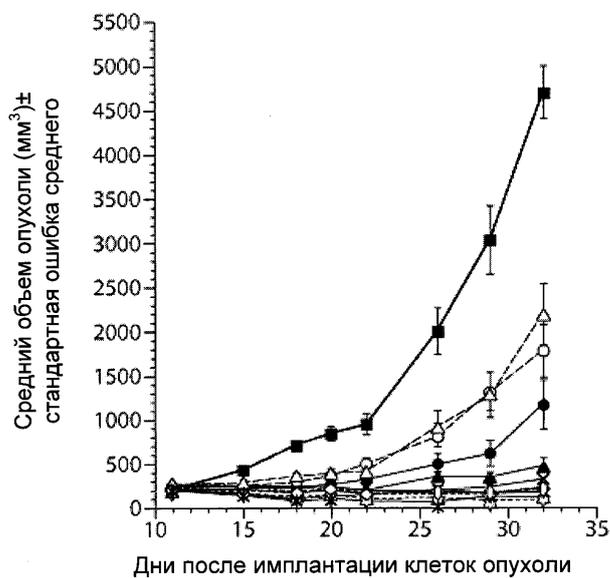
30

35

40

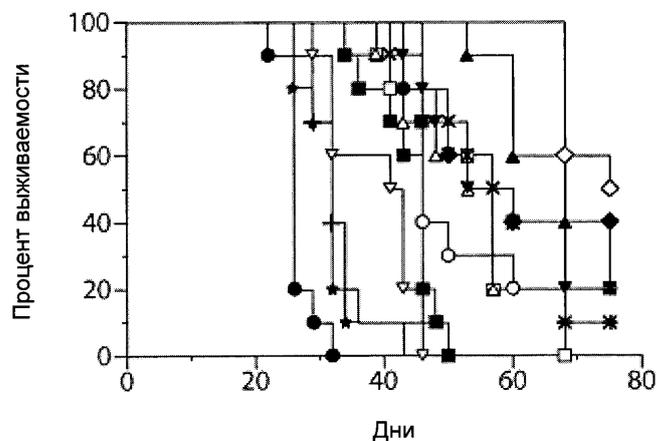
45

Фиг. 1



- Носитель, 1 прием в сутки
- △ Соединение А, 50 мг/кг, 1 прием в неделю
- Соединение А, 7,5 мг/кг, 1 прием в сутки
- ▲ Соединение А, 100 мг/кг, 1 прием в неделю
- Соединение А, 15 мг/кг, 1 прием в сутки
- Соединение А, 50 мг/кг, 2 дня приема и 5 дней перерыва, 4 цикла, 1 прием в сутки
- ◆ Соединение А, 80 мг/кг, 5 дней приема и 23 дня перерыва, 1 прием в сутки
- ✕ Соединение А, 20 мг/кг, 20 дней приема и 8 дней перерыва, 1 прием в сутки
- ✱ Соединение А, 100 мг/кг, 2 дня приема и 12 дней перерыва, 2 цикла, 1 прием в сутки
- Соединение А, 50 мг/кг, 4 дня приема и 10 дней перерыва, 2 цикла, 1 прием в сутки
- ☆ Соединение А, 100 мг/кг, 2 дня приема и 5 дней перерыва, 4 цикла, 1 прием в сутки
- Соединение А, 30 мг/кг, 1 прием в сутки
- ◇ Соединение А, 200 мг/кг (две дозы по 100 мг/кг, вводимые по отдельности с интервалом 8 часов), 1 прием в неделю.

Фиг. 2



- Носитель, 1 прием в сутки
- Соединение А, 50 мг/кг, 1 прием в неделю
- Соединение А, 7,5 мг/кг, 1 прием в сутки
- Соединение А, 100 мг/кг, 1 прием в неделю
- ▽ Соединение А, 15 мг/кг, 1 прием в сутки
- ▼ Соединение А, 50 мг/кг, 2 дня приема и 5 дней перерыва, 4 цикла, 1 прием в сутки
- ◆ Соединение А, 80 мг/кг, 5 дней приема и 23 дня перерыва, 1 прием в сутки
- Соединение А, 20 мг/кг, 20 дней приема и 8 дней перерыва, 1 прием в сутки
- Соединение А, 100 мг/кг, 2 дня приема и 12 дней перерыва, 2 цикла, 1 прием в сутки
- △ Соединение А, 50 мг/кг, 4 дня приема и 10 дней перерыва, 2 цикла, 1 прием в сутки
- ◇ Соединение А, 100 мг/кг, 2 дня приема и 5 дней перерыва, 4 цикла, 1 прием в сутки
- * Соединение А, 30 мг/кг, 1 прием в сутки
- ▲ Соединение А, 200 мг/кг (две дозы по 100 мг/кг, вводимые по отдельности с интервалом 8 часов), 1 прием в неделю