

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034143**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.01.09

(21) Номер заявки
201690528

(22) Дата подачи заявки
2014.09.04

(51) Int. Cl. **A61K 38/43** (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА НЕПРЕРЫВНОЙ ИНФУЗИЕЙ КОФЕРМЕНТА Q10

(31) 61/873,510; 61/901,351; 61/912,770

(32) 2013.09.04; 2013.11.07; 2013.12.06

(33) US

(43) 2016.08.31

(86) PCT/US2014/054155

(87) WO 2015/035094 2015.03.12

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БЕРГ ЛЛК (US)

(72) Изобретатель:
**Нараин Нивен Раджин,
Сарангараджан Рангапрасад, Грей
Томас Митчелл, Маккук Джон
Патрик, Джименез Джоакин Дж. (US)**

(74) Представитель:
**Лыу Т.Н., Угрюмов В.М., Дементьев
В.Н., Глухарёва А.О., Карпенко
О.Ю., Клюкин В.А., Строкова О.В.,
Христофоров А.А. (RU)**

(56) US-A1-20110229554

US-A1-20130203853

Vermeer "Vitamin K: the effect on health beyond coagulation - an overview", Food & Nutrition Research [online], 2012 [retrieved on 2014-11-11], Retrieved from the Internet: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3321262/>>, Vol. 56, pp. 1-6, pg. 1, col. 1, para 1

US-A1-20110129503

Mazoff "Bleeding Disorders & Hepatitis C", HCSP FACT SHEET [online], 2012 [retrieved on 2014-11-11], Retrieved from the Internet: <http://hcvadvocate.org/hepatitis/factsheets_pdf/Bleeding_Disorders.pdf>, pp. 1-4, page 1, para 1

(57) Изобретение относится к режимам и способам лечения рака, включающим непрерывную инфузию кофермента Q10. Кофермент Q10 можно вводить в виде монотерапии или в комбинации с дополнительным средством, таким как противораковое средство, химиотерапевтическое средство или противоангиогенное средство. Кофермент Q10 можно вводить при двух или более различных скоростях.

B1

034143

034143 B1

Ссылка на родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 61/873510, поданной 4 сентября 2013 г., предварительной заявкой на выдачу патента США № 61/901351, поданной 7 ноября 2013 г., а также предварительной заявкой на выдачу патента США № 61/912770, поданной 6 декабря 2013 г., при этом содержание каждой из этих заявок включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники

Настоящее изобретение в целом относится к способам лечения онкологических нарушений, включающим введение кофермента Q10 непрерывной инфузией.

Уровень техники

Рак в настоящее время является одной из ведущих причин смертности в развитых странах. Диагноз рака традиционно включает в себя серьезные осложнения здоровья. Рак может вызывать физический недостаток, хроническую или острую боль, поражения, недостаточность органов или даже смерть. Обычно диагностируемые раки включают в себя рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак легкого, меланому, лимфому, карциному, саркому, неходжкинскую лимфому, лейкемию, рак эндометрия, рак толстой и прямой кишки, рак предстательной железы и рак мочевого пузыря. Традиционно многие раки (например, рак молочной железы, лейкемию, рак легкого или подобные) лечат хирургическим путем, химиотерапией, облучением или их комбинациями. Химиотерапевтические средства, используемые в лечении рака, как известно, вызывают некоторые серьезные и неприятные побочные эффекты у больных. Например, некоторые химиотерапевтические средства вызывают нейропатию, нефротоксичность (например, гиперлипидемию, протеинурию, гипопроteinемию, их комбинации или подобное), стоматит, воспаление слизистой оболочки, тошноту, алопецию, анорексию, эзофагит, аменорею, сниженный иммунитет, анемию, потерю слышимости высоких тонов, кардиотоксичность, утомляемость, нейропатию, миелосупрессию или их комбинации. Зачастую, химиотерапия не является эффективной или теряет эффективность после периода эффективности, либо в ходе лечения, либо через короткое время после завершения режима лечения (т.е. режим лечения не приводит к излечению). Сохраняется потребность в улучшенных способах лечения онкологических заболеваний, в том числе рака, а также в композициях, способных доставлять биоактивные средства с целью лечения заболеваний и других состояний.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к способам лечения рака, например солидной опухоли или несолидной опухоли (например, лейкемии), путем непрерывного внутривенного введения кофермента Q10.

Настоящее изобретение относится к способам лечения рака у субъекта, включающим введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 ч.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения рака у субъекта, включающим введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии, при этом кофермент Q10 вводят при двух или более различных скоростях.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят последовательно при первой скорости и при второй скорости, при этом первая скорость выше второй скорости.

Согласно некоторым вариантам осуществления способы, кроме того, включают введение кофермента Q10 при третьей скорости после второй скорости.

Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость меньше первой скорости и выше второй скорости.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят при первой скорости в течение от около 0,5 до около 3 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят при первой скорости в течение от около 0,5 до около 2 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят при первой скорости в течение около 1 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления общее время инфузии при первой скорости плюс время инфузии при второй скорости составляет около 24 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления общее время инфузии при первой скорости плюс время инфузии при второй скорости составляет около 48 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 72 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 96 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии на протяжении не более 120 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления непрерывную внутривенную инфузию вводят один раз в неделю.

Согласно некоторым вариантам осуществления вводят одну или несколько доз непрерывной внутривенной инфузии.

Согласно некоторым вариантам осуществления непрерывную внутривенную инфузию вводят в течение двух или более последовательных недель, в течение трех или более последовательных недель, в течение четырех или более последовательных недель, в течение пяти или более последовательных недель, в течение шести или более последовательных недель, в течение семи или более последовательных недель или в течение восьми или более последовательных недель.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 120 ч, по меньшей мере на протяжении 144 ч, по меньшей мере на протяжении 168 ч, по меньшей мере на протяжении 192 ч, по меньшей мере на протяжении 216 ч, по меньшей мере на протяжении 240 ч, по меньшей мере на протяжении 288 ч, по меньшей мере на протяжении 312 ч, по меньшей мере на протяжении 336 ч, по меньшей мере на протяжении 360 ч, по меньшей мере на протяжении 384 ч, по меньшей мере на протяжении 408 ч, по меньшей мере на протяжении 432 ч, по меньшей мере на протяжении 456 ч или по меньшей мере на протяжении 480 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии на протяжении не более 480 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии на протяжении не более 456 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления внутривенную инфузию вводят каждые две недели, каждые три недели или каждые четыре недели.

Согласно некоторым вариантам осуществления непрерывную внутривенную инфузию вводят один или несколько раз, два или более раз или три или более раз.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят с дополнительным средством.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение дополнительного средства начинают в тот же день, в который начинают введение кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение дополнительного средства начинают через одну или несколько недель после начала введения кофермента Q10, две или более недель после начала введения кофермента Q10, три или более недель после начала введения кофермента Q10, четыре или более недель после начала введения кофермента Q10, пять или более недель после начала введения кофермента Q10, шесть или более недель после начала введения кофермента Q10, семь или более недель после начала введения кофермента Q10 или восемь или более недель после начала введения кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным средством является противораковое средство.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным средством является химиотерапевтическое средство.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное средство выбрано из группы, состоящей из гемцитабина, 5-флуороурацила, лейковорина и доцетаксела. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное средство выбрано из группы, состоящей из флударабина и цитарабина. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное средство выбрано из группы, состоящей из циклофосфида, паклитаксела, доцетаксела, бусульфана, метотрексата, даунорубина, доксорубина, мелфалана, кладрибина, винкристина, винбластина, хлорамбуцила, тамоксифена, таксола, камптотецина, актиномицина-D, митомицина C, комбретастатина, цисплатина, этопозида, верапамила, подофиллотоксина и 5-флуороурацила.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным средством является противоангиогенное средство.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное средство вводят при прогрессировании рака в ходе лечения коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное средство вводят при стабильном заболевании или при регрессии рака в ходе лечения коферментом Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления побочные эффекты дополнительного средства ограничиваются или снижаются у субъектов при введении кофермента Q10 непрерывной инфузией с дополнительным средством по сравнению с субъектами, которым не вводят кофермент Q10 непрерывной инфузией с дополнительным средством.

Согласно некоторым вариантам осуществления побочным явлением является миелосупрессия. Согласно некоторым вариантам осуществления побочным явлением является кардиотоксичность.

Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость составляет не более 4,2 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость составляет не более 5,5 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость составляет не более 7,4 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость составляет не более 8,3 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость составляет не более 9,2 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам

осуществления первая скорость составляет не более 11 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость составляет не более 14,5 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость составляет не более 18,4 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость составляет не более 19,6 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость составляет не более 22,9 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость составляет не более 26,0 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость составляет не более 28,7 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость составляет не более 35,8 мг/кг/ч.

Настоящее изобретение относится к способам лечения рака у субъекта, включающим:

- (a) введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии, при этом кофермент Q10 вводят при двух или более различных скоростях;
- (b) мониторинг субъекта на предмет пониженной коагуляции и
- (c) прекращение лечения коферментом Q10 у субъекта с идентифицированной пониженной коагуляцией.

Настоящее изобретение относится к способам лечения рака у субъекта, включающим:

- (a) введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии, при этом кофермент Q10 вводят при двух или более различных скоростях;
- (b) мониторинг субъекта на предмет пониженной коагуляции;
- (c) введение средства для усиления коагуляции у субъекта с идентифицированной пониженной коагуляцией;
- (d) подтверждение у субъекта нормальной коагуляции и
- (e) продолжение лечения коферментом Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления средство для усиления коагуляции содержит витамин К.

Настоящее изобретение относится к способам лечения рака у субъекта, включающим:

- (a) введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии, при этом кофермент Q10 вводят при двух или более различных скоростях;
- (b) мониторинг субъекта на предмет пониженной коагуляции и
- (c) продолжение лечения коферментом Q10 у субъекта с идентифицированной нормальной коагуляцией.

Настоящее изобретение относится к способам лечения рака у субъекта, включающим:

- (a) введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 ч;
- (b) мониторинг субъекта на предмет пониженной коагуляции и
- (c) прекращение лечения коферментом Q10 у субъекта с идентифицированной пониженной коагуляцией.

Настоящее изобретение относится к способам лечения рака у субъекта, включающим:

- (a) введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 ч;
- (b) мониторинг субъекта на предмет пониженной коагуляции;
- (c) введение средства для усиления коагуляции у субъекта с идентифицированной пониженной коагуляцией;
- (d) подтверждение у субъекта нормальной коагуляции и
- (e) продолжение лечения коферментом Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления средство для усиления коагуляции содержит витамин К.

Настоящее изобретение относится к способам лечения рака у субъекта, включающим:

- (a) введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 ч;
- (b) мониторинг субъекта на предмет пониженной коагуляции и
- (c) продолжение лечения коферментом Q10 у субъекта с идентифицированной нормальной коагуляцией.

Согласно некоторым вариантам осуществления пониженная коагуляция характеризуется INR более 2, а нормальная коагуляция характеризуется INR 2 или меньше.

Согласно некоторым вариантам осуществления пониженная коагуляция характеризуется INR более 3, а нормальная коагуляция характеризуется INR 3 или меньше.

Согласно некоторым вариантам осуществления пониженная коагуляция характеризуется порогом тромбоцитов менее 50000/мкл.

Согласно некоторым вариантам осуществления нормальная коагуляция характеризуется порогом тромбоцитов по меньшей мере 50000/мкл.

Настоящее изобретение относится к способам профилактики или ограничения тяжести побочного явления, ассоциированного с лечением рака внутривенно вводимым коферментом Q10, включающим

введение субъекту, страдающему раком, композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 ч, при этом тяжесть побочных явлений у субъекта снижается по сравнению с внутривенным введением той же дозы кофермента Q10 за период 6 ч или меньше.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 72 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 96 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят непрерывной инфузией на протяжении не более 120 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления дозу непрерывной внутривенной инфузии вводят дважды в неделю.

Согласно некоторым вариантам осуществления дозу непрерывной внутривенной инфузии вводят один раз в неделю.

Согласно некоторым вариантам осуществления дозу непрерывной внутривенной инфузии вводят один или несколько раз.

Согласно некоторым вариантам осуществления дозу непрерывной внутривенной инфузии вводят в течение двух или более последовательных недель, трех или более последовательных недель, четырех или более последовательных недель, пяти или более последовательных недель, шести или более последовательных недель, семи или более последовательных недель или восьми или более последовательных недель.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 120 ч, по меньшей мере 144 ч, по меньшей мере 168 ч, по меньшей мере 192 ч, по меньшей мере 216 ч, по меньшей мере 240 ч, по меньшей мере 264 ч, по меньшей мере 288 ч, по меньшей мере 312 ч, по меньшей мере 336 ч, по меньшей мере 360 ч, по меньшей мере 384 ч, по меньшей мере 408 ч, по меньшей мере 432 ч, по меньшей мере 456 ч или по меньшей мере 480 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят непрерывной инфузией на протяжении не более 456 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят непрерывной инфузией на протяжении не более 480 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления непрерывную внутривенную инфузию вводят один раз каждые две недели, один раз каждые три недели или один раз каждые четыре недели.

Согласно некоторым вариантам осуществления непрерывную внутривенную инфузию вводят один или несколько раз, два или более раз или три или более раз.

Согласно некоторым вариантам осуществления побочное явление включает коагулопатию.

Согласно некоторым вариантам осуществления коагулопатией является коагулопатия 1 степени.

Согласно некоторым вариантам осуществления коагулопатией является коагулопатия 2 степени.

Согласно некоторым вариантам осуществления коагулопатией является коагулопатия 3 степени.

Согласно некоторым вариантам осуществления коагулопатией является коагулопатия 4 степени.

Согласно некоторым вариантам осуществления побочным явлением является тяжелое побочное явление.

Согласно некоторым вариантам осуществления побочным явлением является эпизод кровотечения.

Согласно некоторым вариантам осуществления побочным явлением является INR по меньшей мере 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления побочным явлением является INR по меньшей мере 3.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, включающему введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии на протяжении около 96 ч, при этом композицию вводят последовательно при первой скорости, второй скорости и третьей скорости, при этом

(a) первая скорость является самой высокой скоростью введения на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии;

(b) вторая скорость является самой низкой скоростью введения на протяжении часов 2-48 непрерывной внутривенной инфузии; и

(c) третья скорость является промежуточной скоростью между первой скоростью и второй скоростью и используется при введении на протяжении часов 49-96 непрерывной внутривенной инфузии.

Согласно предпочтительным вариантам осуществления количество кофермента Q10, вводимого на протяжении часов 1-48 непрерывной внутривенной инфузии, эквивалентно количеству кофермента Q10, вводимого на протяжении часов 49-96 непрерывной внутривенной инфузии.

Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость выбрана из группы, состоящей из не более 4,2 мг/кг/ч, не более 5,5 мг/кг/ч, не более 7,4 мг/кг/ч, не более 8,3 мг/кг/ч, не более 9,2 мг/кг/ч, не более 11,0 мг/кг/ч, не более 14,5 мг/кг/ч, не более 18,4 мг/кг/ч, не более 19,6 мг/кг/ч, не более 22,9 мг/кг/ч, не более 26,0 мг/кг/ч, не более 28,7 мг/кг/ч и не более 35,8 мг/кг/ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 50 мг/кг/96-

часовая инфузия, и первая скорость составляет около 4,2 мг/кг/ч, вторая скорость составляет около 0,98 мг/кг/ч, и третья скорость составляет около 1,05 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 66 мг/кг/96-часовая инфузия, и первая скорость составляет около 5,5 мг/кг/ч, вторая скорость составляет около 1,29 мг/кг/ч, и третья скорость составляет около 1,38 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 88 мг/кг/96-часовая инфузия, и первая скорость составляет около 7,4 мг/кг/ч, вторая скорость составляет около 1,71 мг/кг/ч, и третья скорость составляет около 1,83 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 110 мг/кг/96-часовая инфузия, и первая скорость составляет около 9,2 мг/кг/ч, вторая скорость составляет около 2,14 мг/кг/ч, и третья скорость составляет около 2,29 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 137 мг/кг/96-часовая инфузия, и первая скорость составляет около 11 мг/кг/ч, вторая скорость составляет около 2,68 мг/кг/ч, и третья скорость составляет около 2,85 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 171 мг/кг/96-часовая инфузия, и первая скорость составляет около 14 мг/кг/ч, вторая скорость составляет около 3,34 мг/кг/ч, и третья скорость составляет около 3,56 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 215 мг/кг/96-часовая инфузия, и первая скорость составляет около 18 мг/кг/ч, вторая скорость составляет около 4,19 мг/кг/ч, и третья скорость составляет около 4,48 мг/кг/ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой от около 40 мг/кг/96-часовая инфузия до около 250 мг/кг/96-часовая инфузия, и первая скорость составляет от около 3,4 до около 21 мг/кг/ч, вторая скорость составляет от около 0,8 до около 4,8 мг/кг/ч, и третья скорость составляет от около 0,84 до около 5,25 мг/кг/ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления около 3-5% всего кофермента Q10, вводимого за 96 ч непрерывной внутривенной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, включающему введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии на протяжении около 18 дней, при этом композицию вводят последовательно при первой скорости, второй скорости и третьей скорости, при этом

(а) первая скорость является самой высокой скоростью введения на протяжении часа 1 дня 1 непрерывной инфузии;

(b) вторая скорость является самой низкой скоростью введения на протяжении часов 2-24 дня 1 непрерывной инфузии; и

(с) третья скорость является промежуточной скоростью введения между первой скоростью и второй скоростью введения на протяжении дней 2-17 непрерывной инфузии.

Согласно предпочтительным вариантам осуществления количество кофермента Q10, вводимого на протяжении каждого 24-часового периода непрерывной внутривенной инфузии, одинаково.

Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость является скоростью, выбранной из группы, состоящей из не более 4,2 мг/кг/ч, не более 5,5 мг/кг/ч, не более 7,4 мг/кг/ч, не более 8,3 мг/кг/ч, не более 9,2 мг/кг/ч, не более 11,0 мг/кг/ч, не более 14,5 мг/кг/ч, не более 18,4 мг/кг/ч, не более 19,6 мг/кг/ч, не более 22,9 мг/кг/ч, не более 26,0 мг/кг/ч, не более 28,7 мг/кг/ч и не более 35,8 мг/кг/ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 33 мг/кг/24 инфузии, и первая скорость составляет около 8,3 мг/кг/ч, вторая скорость составляет около 1,07 мг/кг/ч, и третья скорость составляет около 1,38 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 44 мг/кг/24 ч инфузии, и первая скорость составляет около 11 мг/кг/ч, вторая скорость составляет около 1,43 мг/кг/ч, и третья скорость составляет около 1,83 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 58,7 мг/кг/24 ч инфузии, и первая скорость составляет около 14,7 мг/кг/ч, вторая скорость составляет около 1,91 мг/кг/ч, и третья скорость составляет около 2,44 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 73,4 мг/кг/24 ч инфузии, и первая скорость составляет около 18,4 мг/кг/ч, вторая скорость составляет около 2,39 мг/кг/ч, и третья скорость составляет около 3,06 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 91,7 мг/кг/24 ч инфузии, и первая скорость составляет около 22,9 мг/кг/ч, вторая скорость составляет около 2,99 мг/кг/ч, и третья скорость составляет около 3,82 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 114,6 мг/кг/24 ч инфузии, и первая скорость составляет около 28,7 мг/кг/ч, вторая скорость составляет около 3,73 мг/кг/ч, и третья скорость составляет около 4,78 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 143,3 мг/кг/24 ч инфузии, и первая скорость составляет около 35,8 мг/кг/ч, вторая скорость составляет около 4,67 мг/кг/ч, и третья скорость составляет около 5,97 мг/кг/ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой от около 30 мг/кг/24 ч инфузии до около 170 мг/кг/24 ч инфузии, и первая скорость составляет от около 7,5 до около 42,5 мг/кг/ч, вторая скорость составляет от около 0,98 до около 5,54 мг/кг/ч, и третья скорость составляет от около 1,25 до около 7,08 мг/кг/ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления около 20-30% всего кофермента Q10, вводимого на протяжении часов 1-48 непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной инфузии.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят с дополнительным средством.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение дополнительного средства осуществляют до введения кофермента Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления введение дополнительного средства осуществляют не до введения кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение дополнительного средства начинают в тот же день, в который начинают введение кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение дополнительного средства начинают через одну или несколько недель после начала введения кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение дополнительного средства начинают через две или более недель после начала введения кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение дополнительного средства начинают через три или более недель после начала введения кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение дополнительного средства начинают через четыре или более недель после начала введения кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение дополнительного средства начинают через пять или более недель после начала введения кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение дополнительного средства начинают через шесть или более недель после начала введения кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение дополнительного средства начинают через семь или более недель после начала введения кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение дополнительного средства начинают через восемь или более недель после начала введения кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение, кроме того, включает мониторинг субъекта на предмет миелосупрессии.

Согласно некоторым вариантам осуществления миелосупрессия не наблюдается.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным средством является противораковое средство.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным средством является химиотерапевтическое средство.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное средство выбрано из группы, состоящей из гемцитабина, 5-флуороурацила, лейковорина и доцетаксела.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное средство выбрано из группы, состоящей из флударабина и цитарабина.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное средство выбрано из группы, состоящей из циклофосфида, паклитаксела, доцетаксела, бусульфана, метотрексата, даунорубина, доксорубина, мелфалана, кладрибина, винкристина, винбластина, хлорамбуцила, тамоксифена, таксола, камптотецина, актиномицина-D, митомицина C, комбретастина, цисплатина, этопозида, верапамила, подофиллотоксина и 5-флуороурацила.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное средство вводят при прогрессировании рака в ходе лечения коферментом Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное средство вводят при отсутствии прогрессирования рака в ходе лечения коферментом Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления побочные эффекты дополнительного средства ограничиваются или снижаются у субъектов при введении кофермента Q10 непрерывной инфузией с дополнительным средством по сравнению с субъектами, которым не вводят кофермент Q10 непрерывной инфузией с дополнительным средством.

Согласно некоторым вариантам осуществления побочным явлением является миелосупрессия.

Согласно некоторым вариантам осуществления побочным явлением является кардиотоксичность.

Согласно некоторым вариантам осуществления раком является солидная опухоль.

Согласно некоторым вариантам осуществления солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из карциномы, меланомы, саркомы и лимфомы.

Согласно некоторым вариантам осуществления солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака эндометрия, (почечноклеточного) рака почки, рака легкого, меланомы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака щитовидной железы, рака кожи, рака кости, рака головного мозга, рака шейки матки, рака печени, рака желудка, раков рта и ротовой полости, нейробластома, рака яичка, рака матки, рака щитовидной железы и рака влагалища. Согласно предпочтительным вариантам осуществления комбинации кофермента Q10 применяют для лечения различных типов солидных опухолей, например рака

молочной железы, рака мочевого пузыря, рака толстой и прямой кишок, рака эндометрия, (почечноклеточного) рака почки, рака легкого, меланомы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака щитовидной железы, рака кожи, рака кости, рака головного мозга, рака шейки матки, рака печени, рака желудка, раков рта и ротовой полости, нейробластомы, рака яичка, рака матки, рака щитовидной железы и рака влагалища. Согласно некоторым вариантам осуществления солидные опухоли включают в себя рак молочной железы, в том числе трижды негативный рак молочной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления рак включает в себя меланому, плоскоклеточную карциному, кожную Т-клеточную лимфому (CTCL).

Согласно некоторым вариантам осуществления раком является лейкемия.

Согласно некоторым вариантам осуществления лейкемия выбрана из группы, состоящей из острой лимфоцитарной (или лимфобластной) лейкемии (ALL), острой миелогенной (или миелоидной либо нелимфоцитарной) лейкемии (AML), хронической лимфоцитарной лейкемии (CLL) и хронической миелогенной лейкемии (CML). Кроме того, типы лейкемии включают в себя волосатоклеточную лейкемию (HCL), Т-клеточную пролимфоцитарную лейкемию (Т-PLL), лейкемию больших гранулоцитарных лимфоцитов и Т-клеточную лейкемию взрослых.

Согласно некоторым вариантам осуществления лейкемией является острая лейкемия.

Согласно некоторым вариантам осуществления лейкемия выбрана из группы, состоящей из ALL и AML.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 12,5 мг/кг/сутки (24 ч). Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 16,5 мг/кг/сутки (24 ч). Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 22 мг/кг/сутки (24 ч). Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 27,5 мг/кг/сутки (24 ч). Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 33 мг/кг/сутки (24 ч). Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 34,2 мг/кг/сутки (24 ч). Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 42,8 мг/кг/сутки (24 ч). Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 44 мг/кг/сутки (24 ч). Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 53,8 мг/кг/сутки (24 ч). Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 58,7 мг/кг/сутки (24 ч). Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 73,4 мг/кг/сутки (24 ч). Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 91,7 мг/кг/сутки (24 ч). Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 114,6 мг/кг/сутки (24 ч). Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 143,3 мг/кг/сутки (24 ч).

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой от около 33 мг/кг/сутки (24 ч) до около 143,3 мг/кг/сутки (24 ч).

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 50 мг/кг/неделя. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 66 мг/кг/неделя. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 88 мг/кг/неделя. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 110 мг/кг/неделя. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 137 мг/кг/неделя. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 171 мг/кг/неделя. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 215 мг/кг/неделя.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой от около 50 до около 215 мг/кг/неделя.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой около 50 мг/кг/неделя.

Согласно некоторым вариантам осуществления непрерывную внутривенную инфузию кофермента Q10 вводят при более высокой скорости на протяжении первого часа инфузии.

Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 5% общей дозы кофермента Q10, вводимой за первые 48 ч непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 6% общей дозы кофермента Q10, вводимой за первые 48 ч непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 7% общей дозы кофермента Q10, вводимой за первые 48 ч непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 8% общей дозы кофермента Q10, вводимой за первые 48 ч непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 9% общей дозы кофермента Q10, вводимой за первые 48 ч непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 10% общей дозы кофермента Q10, вводимой за первые 48 ч непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии.

Согласно некоторым вариантам осуществления не более 10% общей дозы кофермента Q10, вводимой за первые 48 ч непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривен-

ной инфузии.

Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 20% общей дозы кофермента Q10, вводимой за первые 24 ч непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 21% общей дозы кофермента Q10, вводимой за первые 24 ч непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 22% общей дозы кофермента Q10, вводимой за первые 24 ч непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 23% общей дозы кофермента Q10, вводимой за первые 24 ч непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 24% общей дозы кофермента Q10, вводимой за первые 24 ч непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 25% общей дозы кофермента Q10, вводимой за первые 24 ч непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 26% общей дозы кофермента Q10, вводимой за первые 24 ч непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 27% общей дозы кофермента Q10, вводимой за первые 24 ч непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 28% общей дозы кофермента Q10, вводимой за первые 24 ч непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии.

Согласно некоторым вариантам осуществления не более 28% общей дозы кофермента Q10, вводимой за первые 24 ч непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии.

Согласно некоторым вариантам осуществления непрерывную внутривенную инфузию кофермента Q10 осуществляют при постоянной скорости.

Согласно некоторым вариантам осуществления композиция содержит 0,1-10% вес./об. кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления содержит 1-10% вес./об. кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления композиция содержит 1-5% вес./об. кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления композиция содержит 2-6% вес./об. кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления композиция содержит 3-5% вес./об. кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления способ дополнительно включает отбор субъекта, страдающего раком, для лечения коферментом Q10, при этом субъект характеризуется адекватной коагуляцией.

Согласно некоторым вариантам осуществления адекватная коагуляция включает порог тромбоцитов 50000/мкл, протромбиновое время (PT), активированное частичное тромбопластиновое время (PTT) и международное нормализованное отношение (INR) в пределах нормы.

Согласно некоторым вариантам осуществления способы дополнительно включают отбор субъекта, страдающего раком, для лечения коферментом Q10, при этом субъект характеризуется по меньшей мере одним состоянием или характеристикой, выбранными из группы, состоящей из следующих:

- (a) субъект принимает ингибиторы HMG-CoA-редуктазы;
- (b) субъект принимает дигоксин, дигитоксин, ланатозид С или какой-либо тип дигиталисных алкалоидов;
- (c) субъект имеет неконтролируемые или тяжелые коагулопатии или в анамнезе клинически значимое кровотечение за последние 6 месяцев;
- (d) субъект имеет по меньшей мере одно из гемоптизиса, эпистаксиса, гематохезии, гематурии или желудочно-кишечного кровотечения;
- (e) субъект имеет предрасположенность к кровотечению;
- (f) субъекту вводили антикоагулянт;
- (g) субъект имеет тромбоцитопению ≥ 3 степени с клинически значимым кровотечением;
- (h) субъект имеет гематологическую токсичность ≥ 4 степени;
- (i) субъект имеет повышение INR/PTT 2 степени с клинически значимым кровотечением; и
- (j) субъект имеет патологию INR/PTT 3 степени.

Согласно некоторым вариантам осуществления вышеупомянутого способа предрасположенность к кровотечению является болезнью Виллебранда. Согласно некоторым вариантам осуществления вышеупомянутых способов гематологическая токсичность ≥ 4 степени выбрана из группы, состоящей из смерти, анемии 4 степени, тромбоцитопении 4 степени, нейтропении 4 степени длительностью более 5 дней и

нейтропении 4 степени любой длительности с лихорадкой или подтвержденной документально инфекцией.

Настоящее изобретение относится к способам повышения терапевтического индекса внутривенно вводимого кофермента Q10 путем увеличения времени инфузии дозы кофермента Q10 по меньшей мере от 6-часовой до непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления субъекта оценивают на предмет ответа на кофермент Q10 в конце четырехнедельного цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления, если прогрессирование опухоли не наблюдается согласно критериям RECIST, то субъекта поддерживают лечением коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления, если прогрессирование опухоли не наблюдается согласно критериям RECIST, то субъекта поддерживают лечением исключительно коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления доза кофермента Q10 повышается по сравнению с дозой кофермента Q10, вводимой на протяжении первых 28 дней лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления повышенную дозу вводят в течение 21 дня. Согласно некоторым вариантам осуществления повышенную дозу вводят еженедельно одной 96-часовой непрерывной инфузией в неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления дозу непрерывно повышают до идентификации максимальной переносимой дозы для субъекта.

Согласно некоторым вариантам осуществления, если наблюдается прогрессирование опухоли согласно критериям RECIST, субъекта поддерживают лечением коферментом Q10, дополненным стандартным химиотерапевтическим лечением. Согласно некоторым вариантам осуществления стандарт химиотерапевтического лечения выбран из гемцитабина, 5-флуороурацила с лейковорином и доцетаксела. Согласно некоторым вариантам осуществления гемцитабин вводят IV один раз в неделю с начальной дозой 600 мг/м². Согласно некоторым вариантам осуществления 5-флуороурацил (5-FU) вводят IV один раз в неделю с начальной дозой 350 мг/м² с лейковорином (LV) 100 мг/м². Согласно некоторым вариантам осуществления доцетаксел вводят IV один раз в неделю с начальной дозой 20 мг/м².

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят в виде 18-дневной непрерывной инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления раком является лейкемия. Согласно некоторым вариантам осуществления, если прогрессирование заболевания не наблюдается согласно стандартным критериям, то субъекта поддерживают лечением коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления, если наблюдается прогрессирование заболевания согласно стандартным критериям, то субъекта поддерживают лечением исключительно коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления, если наблюдается прогрессирование опухоли согласно стандартным критериям, то субъекта поддерживают лечением коферментом Q10, дополненным стандартным химиотерапевтическим лечением.

Предпочтительные композиции кофермента Q10 и дозировки для внутривенного введения представлены, например, в WO 2011112900.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения соединение кофермента Q10 составляют в виде нанодисперсии.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения соединение кофермента Q10 обеспечивают для внутривенного введения в содержащем кофермент Q10 составе, включающем в себя

водный раствор;
кофермент Q10, диспергированный в нанодисперсии частиц, и
по меньшей мере одно из стабилизирующего дисперсию средства и средства редукции опсонизации;

при этом нанодисперсия кофермента Q10 диспергируется до наночастиц со средним размером частиц менее 200 нм. Согласно некоторым вариантам осуществления стабилизирующее дисперсию средство выбрано из группы, состоящей из пегилированного касторового масла, Cremophor® EL, Cremophor® RH 40, пегилированного витамина E, витамина E TPGS и димиристоилфосфатидилхолина (DMPC). Согласно некоторым вариантам осуществления стабилизирующим дисперсию средством является DMPC. Согласно некоторым вариантам осуществления средство редукции опсонизации выбрано из группы, состоящей из полоксамеров и полоксаминов. Согласно некоторым вариантам осуществления средством редукции опсонизации является полоксамер 188. Согласно некоторым вариантам осуществления средством редукции опсонизации является полоксамер 188, а стабилизирующим дисперсию средством является DMPC.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения содержащий кофермент Q10 состав имеет отношение веса к объему кофермента Q10, DMPC и полоксамера 188 4%, 3% и 1,5% соответственно.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения соединение CoQ10 вводят субъекту с дополнительным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным средством является химиотерапевтическое средство.

Согласно предпочтительным вариантам осуществления настоящего изобретения соединением CoQ10 является кофермент Q10.

Настоящее изобретение относится к внутривенно вводимому коферменту Q10 для применения в ка-

ком-либо из способов, представленных в настоящем документе.

Настоящее изобретение относится к применению внутривенно вводимого кофермента Q10 в каком-либо из способов, представленных в настоящем документе.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим кофермент Q10, для осуществления какого-либо из способов, представленных в настоящем документе.

Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим соединение CoQ10, для осуществления какого-либо из способов, представленных в настоящем документе.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения соединение CoQ10 вводят по меньшей мере один раз в неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения CoQ10 вводят по меньшей мере два раза в неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения CoQ10 вводят по меньшей мере три раза в неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения CoQ10 вводят один раз в неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения CoQ10 вводят два раза в неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения CoQ10 вводят три раза в неделю.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения соединение CoQ10 вводят 24-часовой дозой, выбранной из группы, состоящей из по меньшей мере 5,6 мг/кг/доза, по меньшей мере 11,2 мг/кг/доза, по меньшей мере 22,5 мг/кг/доза, по меньшей мере 33 мг/кг/доза, по меньшей мере 44 мг/кг/доза, по меньшей мере 58,7 мг/кг/доза, по меньшей мере 73,4 мг/кг/доза, по меньшей мере 78,2 мг/кг/доза, по меньшей мере 91,7 мг/кг/доза, по меньшей мере 104,3 мг/кг/доза, по меньшей мере 114,6 мг/кг/доза, по меньшей мере 139 мг/кг/доза и по меньшей мере 78,2 мг/кг/доза. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения CoQ10 вводят 24-часовой дозой, выбранной из группы, состоящей из по меньшей мере 50 мг/кг/доза, по меньшей мере 75 мг/кг/доза, по меньшей мере 100 мг/кг/доза, по меньшей мере 125 мг/кг/доза, по меньшей мере 150 мг/кг/доза, по меньшей мере 200 мг/кг/доза. Согласно некоторым вариантам осуществления дозу вводят на протяжении четырех последовательных 24-часовых периодов (т.е. 96-часовой непрерывной инфузией). Согласно некоторым вариантам осуществления дозу вводят на протяжении восемнадцати последовательных 24-часовых периодов (т.е. 432-часовой непрерывной инфузией).

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения соединение CoQ10 вводят 24-часовой дозой не более 500 мг/кг/доза, не более 400 мг/кг/доза, не более 300 мг/кг/доза, не более 250 мг/кг/доза, не более 200 мг/кг/доза, не более 150 мг/кг/доза или не более 100 мг/кг/доза.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения соединение CoQ10 вводят 96-часовой дозой, выбранной из группы, состоящей по меньшей мере из 50 мг/кг/доза, по меньшей мере 66 мг/кг/доза, по меньшей мере 88 мг/кг/доза, по меньшей мере 110 мг/кг/доза, по меньшей мере 137 мг/кг/доза, по меньшей мере 171 мг/кг/доза и по меньшей мере 215 мг/кг/доза. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения соединения CoQ10 вводят 96-часовой дозой, выбранной из группы, состоящей из около 50 мг/кг/доза, от около 66 мг/кг/доза, от около 88 мг/кг/доза, от около 110 мг/кг/доза, от около 137 мг/кг/доза, от около 171 мг/кг/доза и около 215 мг/кг/доза.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения CoQ10 вводят дозой, которая не приводит к токсичности III степени у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения CoQ10 вводят дозой, которая не приводит к токсичности IV степени у субъекта.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения субъекту вводят по меньшей мере 12 доз соединения CoQ10. А именно, согласно некоторым вариантам осуществления субъекту вводят по меньшей мере 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 62, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 или больше доз.

Согласно некоторым вариантам осуществления субъекта лечат с помощью CoQ10 по меньшей мере на протяжении 4 недель. Согласно некоторым вариантам осуществления субъекта лечат с помощью CoQ10 по меньшей мере на протяжении 8 недель. А именно, согласно некоторым вариантам осуществления субъекта лечат с помощью CoQ10 по меньшей мере на протяжении 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 62, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 или больше недель.

Согласно предпочтительному варианту осуществления кофермент Q10 составляют в растворе от около 3 до около 5% кофермента Q10 (например, около 4%) перед введением. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 составляют в растворе от около 3 до около 5% кофермента Q10 с разбавлением перед введением соответствующим носителем.

Согласно некоторым вариантам осуществления лечение субъекта анализируют или контролируют путем выявления одного или нескольких маркеров. Маркеры для применения в способе могут включать в себя белковые маркеры, маркеры из нуклеиновых кислот и липидные маркеры. Маркеры можно анализировать или контролировать в любом образце субъекта, в том числе без ограничения крови, мочи или ткани. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или несколькими маркерами является по меньшей мере один маркер рака. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или несколькими маркерами является по меньшей мере один метаболический маркер.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения рака у субъекта, включающим введе-

ние композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 ч.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения рака у субъекта, включающим введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии, при этом кофермент Q10 вводят при двух или более различных скоростях.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят последовательно при первой скорости и при второй скорости, при этом первая скорость выше второй скорости.

Согласно некоторым вариантам осуществления способы дополнительно включают введение кофермента Q10 при третьей скорости после второй скорости. Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость ниже первой скорости и выше второй скорости.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят при первой скорости в течение от около 0,5 до около 3 ч или в течение от около 0,5 до около 2 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят при первой скорости в течение около 1 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления общее время инфузии при первой скорости плюс время инфузии при второй скорости составляет около 24 ч, около 48 ч или около 72 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 72 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 96 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 144 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления непрерывную внутривенную инфузию вводят один раз в неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления непрерывную инфузию вводят дважды в неделю.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 120 ч, по меньшей мере на протяжении 144 ч, по меньшей мере на протяжении 168 ч, по меньшей мере на протяжении 192 ч, по меньшей мере на протяжении 216 ч, по меньшей мере на протяжении 240 ч, по меньшей мере на протяжении 288 ч, по меньшей мере на протяжении 312 ч, по меньшей мере на протяжении 336 ч, по меньшей мере на протяжении 360 ч, по меньшей мере на протяжении 384 ч, по меньшей мере на протяжении 408 ч, по меньшей мере на протяжении 432 ч, по меньшей мере на протяжении 456 ч или по меньшей мере на протяжении 480 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления непрерывную внутривенную инфузию вводят один раз каждые две недели, один раз каждые три недели или один раз каждые четыре недели.

Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость составляет не более 3,1 мг/кг/ч, 4,2 мг/кг/ч, не более 5,5 мг/кг/ч, не более 7,4 мг/кг/ч, не более 8,3 мг/кг/ч, не более 9,2 мг/кг/ч, не более 11,0 мг/кг/ч, не более 11,2 мг/кг/ч, не более 14 мг/кг/ч, не более 14,5 мг/кг/ч, не более 18,0 мг/кг/ч, не более 18,4 мг/кг/ч, не более 19,6 мг/кг/ч, не более 22,9 мг/кг/ч, не более 26,0 мг/кг/ч, не более 28,7 мг/кг/ч или не более 35,8 мг/кг/ч.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения рака у субъекта, включающему (а) введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии, при этом кофермент Q10 вводят при двух или более различных скоростях; (b) мониторинг субъекта на предмет пониженной коагуляции и (с) прекращение лечения коферментом Q10 у субъекта с идентифицированной пониженной коагуляцией.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения рака у субъекта, включающему (а) введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии, при этом кофермент Q10 вводят при двух или более различных скоростях; (b) мониторинг субъекта на предмет пониженной коагуляции; (с) введение средства для усиления коагуляции у субъекта с идентифицированной пониженной коагуляцией; (d) подтверждение у субъекта нормальной коагуляции и (е) продолжение лечения коферментом Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления средство для усиления коагуляции содержит витамин К.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения рака у субъекта, включающему: (а) введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии, при этом кофермент Q10 вводят при двух или более различных скоростях; (b) мониторинг субъекта на предмет пониженной коагуляции и (с) продолжение лечения коферментом Q10 у субъекта с идентифицированной нормальной коагуляцией.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения рака у субъекта, включающему: (а) введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 ч; (b) мониторинг субъекта на предмет пониженной коагуляции и (с) прекращение лечения коферментом Q10 у субъекта с идентифицированной пониженной коагуляцией.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения рака у субъекта, включающему: (а) введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей

мере на протяжении 48 ч; (b) мониторинг субъекта на предмет пониженной коагуляции; (c) введение средства для усиления коагуляции у субъекта с идентифицированной пониженной коагуляцией; (d) подтверждение у субъекта нормальной коагуляции и (e) продолжение лечения коферментом Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления средство для усиления коагуляции содержит витамин К.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения рака у субъекта, включающему: (a) введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 ч; (b) мониторинг субъекта на предмет пониженной коагуляции и (c) продолжение лечения коферментом Q10 у субъекта с идентифицированной нормальной коагуляцией.

Согласно некоторым вариантам осуществления пониженная коагуляция характеризуется INR более 2, а нормальная коагуляция характеризуется INR 2 или меньше. Согласно некоторым вариантам осуществления пониженная коагуляция характеризуется INR более 3, а нормальная коагуляция характеризуется INR 3 или меньше. Согласно некоторым вариантам осуществления пониженная коагуляция характеризуется порогом тромбоцитов менее 50000/мкл. Согласно некоторым вариантам осуществления нормальная коагуляция характеризуется порогом тромбоцитов по меньшей мере 50000/мкл.

Настоящее изобретение также относится к способу профилактики или ограничения тяжести побочного явления, ассоциированного с лечением рака внутривенно вводимым коферментом Q10, включающему введение субъекту, страдающему раком, композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 ч, при этом тяжесть побочного явления у субъекта снижается по сравнению с внутривенным введением той же дозы кофермента Q10 за период 6 ч или меньше.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 72 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 96 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 144 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления дозу непрерывной внутривенной инфузии вводят дважды в неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления дозу непрерывной внутривенной инфузии вводят один раз в неделю.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 120 ч, по меньшей мере 144 ч, по меньшей мере 168 ч, по меньшей мере 192 ч, по меньшей мере 216 ч, по меньшей мере 240 ч, по меньшей мере 264 ч, по меньшей мере 288 ч, по меньшей мере 312 ч, по меньшей мере 336 ч, по меньшей мере 360 ч, по меньшей мере 384 ч, по меньшей мере 408 ч, по меньшей мере 432 ч, по меньшей мере 456 ч или по меньшей мере 480 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления непрерывную внутривенную инфузию вводят один раз каждые две недели, один раз каждые три недели или один раз каждые четыре недели.

Согласно некоторым вариантам осуществления побочное явление включает коагулопатию. Согласно некоторым вариантам осуществления побочным явлением является эпизод кровотечения. Согласно некоторым вариантам осуществления побочным явлением является INR по меньшей мере 2 или INR по меньшей мере 3.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения рака, включающему введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии на протяжении около 96 ч при этом композицию вводят последовательно при первой скорости, второй скорости и третьей скорости, при этом (a) первая скорость является самой высокой скоростью введения на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии; (b) вторая скорость является самой низкой скоростью введения на протяжении часов 2-48 непрерывной внутривенной инфузии; и (c) третья скорость является промежуточной скоростью между первой скоростью и второй скоростью и используется при введении на протяжении часов 49-96 непрерывной внутривенной инфузии.

Согласно некоторым вариантам осуществления количество кофермента Q10, вводимого на протяжении часов 1-48 непрерывной внутривенной инфузии, эквивалентно количеству кофермента Q10, вводимого на протяжении часов 49-96 непрерывной внутривенной инфузии.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения рака, включающему введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии на протяжении около 144 ч, при этом композицию вводят последовательно при первой скорости, второй скорости и третьей скорости, при этом (a) первая скорость является самой высокой скоростью введения на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии; (b) вторая скорость является самой низкой скоростью введения на протяжении часов 2-72 непрерывной внутривенной инфузии; и (c) третья скорость является промежуточной скоростью между первой скоростью и второй скоростью и используется на протяжении часов 73-144 непрерывной внутривенной инфузии.

Согласно некоторым вариантам осуществления количество кофермента Q10, вводимого на протяжении часов 1-72 непрерывной внутривенной инфузии, эквивалентно количеству кофермента Q10, вво-

димого на протяжении часов 73-144 непрерывной внутривенной инфузии.

Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость выбрана из группы, состоящей из не более 3,1 мг/кг/ч, не более 4,2 мг/кг/ч, не более 5,5 мг/кг/ч, не более 7,4 мг/кг/ч, не более 8,3 мг/кг/ч, не более 9,2 мг/кг/ч, не более 11,0 мг/кг/ч, не более 11,2 мг/кг/ч, не более 14,0 мг/кг/ч, не более 14,5 мг/кг/ч, не более 18,0 мг/кг/ч, не более 18,4 мг/кг/ч, не более 19,6 мг/кг/ч, не более 22,9 мг/кг/ч, не более 26,0 мг/кг/ч, не более 28,7 мг/кг/ч и не более 35,8 мг/кг/ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой, выбранной из группы, состоящей из около 50 мг/кг/48-часовая инфузия, и первая скорость составляет около 4,2 мг/кг/ч, около 66 мг/кг/48-часовая инфузия, и первая скорость составляет около 5,5 мг/кг/ч, около 88 мг/кг/48-часовая инфузия, и первая скорость составляет около 7,4 мг/кг/ч, около 110 мг/кг/48-часовая инфузия, и первая скорость составляет около 9,2 мг/кг/ч, около 137 мг/кг/48-часовая инфузия, и первая скорость составляет около 11 мг/кг/ч, около 171 мг/кг/48-часовая инфузия, и первая скорость составляет около 14 мг/кг/ч, около 215 мг/кг/48-часовая инфузия, и первая скорость составляет около 18 мг/кг/ч, и от около 40 мг/кг/48-часовая инфузия до около 250 мг/кг/48-часовая инфузия, и первая скорость составляет от около 3,4 до около 21 мг/кг/ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой, выбранной из группы, состоящей из около 38 мг/кг/72-часовая инфузия, и первая скорость составляет около 3,1 мг/кг/ч, около 50 мг/кг/72-часовая инфузия, и первая скорость составляет около 4,1 мг/кг/ч, около 66 мг/кг/72-часовая инфузия, и первая скорость составляет около 5,4 мг/кг/ч, около 88 мг/кг/72-часовая инфузия, и первая скорость составляет около 7,2 мг/кг/ч, около 110 мг/кг/72-часовая инфузия, и первая скорость составляет около 9,0 мг/кг/ч, около 137 мг/кг/72-часовая инфузия, и первая скорость составляет около 11,2 мг/кг/ч, около 171 мг/кг/72-часовая инфузия, и первая скорость составляет около 14,0 мг/кг/ч, около 215 мг/кг/72-часовая инфузия, и первая скорость составляет около 17,6 мг/кг/ч, и от около 38 мг/кг/72-часовая инфузия до около 250 мг/кг/72-часовая инфузия, и первая скорость составляет от около 3,1 до около 21 мг/кг/ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления 3-5% всего кофермента Q10, вводимого за 96 ч непрерывной внутривенной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления 3-5% всего кофермента Q10, вводимого за 144 ч непрерывной внутривенной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения рака, включающему введение композиции, содержащей кофермент Q10, путем непрерывной внутривенной инфузии на протяжении около 18 дней, при этом композицию вводят последовательно при первой скорости, второй скорости и третьей скорости, при этом (а) первая скорость является самой высокой скоростью введения на протяжении часа 1 дня 1 непрерывной инфузии; (b) вторая скорость является самой низкой скоростью введения на протяжении часов 2-24 дня 1 непрерывной инфузии; и (с) третья скорость является промежуточной скоростью введения между первой скоростью и второй скоростью и используется на протяжении дней 2-17 непрерывной инфузии.

Согласно некоторым вариантам осуществления количество кофермента Q10, вводимого на протяжении каждого 24-часового периода непрерывной внутривенной инфузии, одинаковое.

Согласно некоторым вариантам осуществления первая скорость является скоростью, выбранной из группы, состоящей из не более 4,2 мг/кг/ч, не более 5,5 мг/кг/ч, не более 7,4 мг/кг/ч, не более 8,3 мг/кг/ч, не более 9,2 мг/кг/ч, не более 11,0 мг/кг/ч, не более 14,5 мг/кг/ч, не более 18,4 мг/кг/ч, не более 19,6 мг/кг/ч, не более 22,9 мг/кг/ч, не более 26,0 мг/кг/ч, не более 28,7 мг/кг/ч и не более 35,8 мг/кг/ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой, выбранной из группы, состоящей из около 33 мг/кг/24 ч инфузии, и первая скорость составляет около 8,3 мг/кг/ч, около 44 мг/кг/24 ч инфузии, и первая скорость составляет около 11 мг/кг/ч, около 58,7 мг/кг/24 ч инфузии, и первая скорость составляет около 14,7 мг/кг/ч, около 73,4 мг/кг/24 ч инфузии, и первая скорость составляет около 18,4 мг/кг/ч, около 91,7 мг/кг/24 ч инфузии, и первая скорость составляет около 22,9 мг/кг/ч, около 114,6 мг/кг/24 ч инфузии, и первая скорость составляет около 28,7 мг/кг/ч, около 143,3 мг/кг/24 ч инфузии, и первая скорость составляет около 35,8 мг/кг/ч, и от около 30 мг/кг/24 ч инфузии до около 170 мг/кг/24 ч инфузии, и первая скорость составляет от около 7,5 до около 42,5 мг/кг/ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления 20-30% всего кофермента Q10, вводимого на протяжении часов 1-48 непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной инфузии.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят с дополнительным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления введение дополнительного средства начинают в тот же день, в который начинают введение кофермента Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления введение дополнительного средства начинают через одну или несколько недель после начала введения кофермента Q10, через две или более недель после начала введения кофермента Q10, через три или более недель после начала введения кофермента Q10, через четыре или более недель после начала введения кофермента Q10, через пять или более недель после начала введения кофермента Q10, через шесть или более недель после начала введения кофермента Q10, через семь или более недель после начала введения

кофермента Q10 или через восемь или более недель после начала введения кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления способы дополнительно включают мониторинг субъекта на предмет миелосупрессии.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным средством является противораковое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным средством является химиотерапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное средство выбрано из группы, состоящей из гемцитабина, 5-флуороурацила, лейковорина, доцетаксела, флударабина, цитарабина, циклофосфида, паклитаксела, доцетаксела, бусульфана, метотрексата, даунорубина, доксорубина, мелфалана, кладрибина, винкристина, винбластина, хлорамбуцила, тамоксифена, таксола, камптотецина, актиномицина-D, митомицина C, комбретастина, цисплатина, этопозида, верапамила, подофиллотоксина и 5-флуороурацила. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным средством является противоангиогенное средство.

Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное средство вводят при прогрессировании рака в ходе лечения коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное средство вводят при отсутствии прогрессирования рака в ходе лечения коферментом Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления побочный эффект дополнительного средства ограничивается или снижается у субъектов при введении кофермента Q10 непрерывной инфузией с дополнительным средством по сравнению с субъектами, которым не вводят кофермент Q10 непрерывной инфузией с дополнительным средством.

Согласно некоторым вариантам осуществления побочным эффектом является миелосупрессия. Согласно некоторым вариантам осуществления побочным эффектом является кардиотоксичность.

Согласно некоторым вариантам осуществления раком является солидная опухоль.

Согласно некоторым вариантам осуществления солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из карциномы, меланомы, саркомы и лимфомы.

Согласно некоторым вариантам осуществления солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака эндометрия, (почечноклеточного) рака почки, рака легкого, меланомы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака щитовидной железы, рака кожи, рака кости, рака головного мозга, рака шейки матки, рака печени, рака желудка, раков рта и ротовой полости, нейробластомы, рака яичка, рака матки, рака щитовидной железы и рака влагалища. Согласно некоторым вариантам осуществления солидная опухоль включает в себя трижды негативную рак молочной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления рак кожи включает в себя меланому, плоскоклеточную карциному и кожную Т-клеточную лимфому (CTCL).

Согласно некоторым вариантам осуществления раком является лейкомия. Согласно некоторым вариантам осуществления лейкомия выбрана из группы, состоящей из острой лимфоцитарной лейкомии (ALL), острой миелогенной лейкомии (AML), хронической лимфоцитарной лейкомии (CLL), и хронической миелогенной лейкомии (CML), волосатоклеточной лейкомии (HCL), Т-клеточной пролимфоцитарной лейкомии (T-PLL), лейкомии больших гранулоцитарных лимфоцитов и Т-клеточной лейкомии взрослых.

Согласно некоторым вариантам осуществления лейкомией является острая лейкомия.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой от около 10 мг/кг/сутки (24 ч) до около 150 мг/кг/сутки (24 ч). Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой, выбранной из группы, состоящей из около 11,8 мг/кг/сутки (24 ч), около 12,5 мг/кг/сутки (24 ч), около 14,4 мг/кг/сутки (24 ч), около 15,6 мг/кг (24 ч), около 16,5 мг/кг/сутки (24 ч), около 19 мг/кг/сутки (24 ч), около 20,4 мг/кг/сутки (24 ч), около 22 мг/кг/сутки (24 ч), около 25 мг/кг/сутки (24 ч), около 27,5 мг/кг/сутки (24 ч), около 29,3 мг/кг/сутки (24 ч), около 33 мг/кг/сутки (24 ч), около 34,2 мг/кг/сутки (24 ч), около 36,7 мг/кг/сутки (24 ч), около 41,7 мг/кг/сутки (24 ч), 42,8 мг/кг/сутки (24 ч), около 44 мг/кг/сутки (24 ч), около 45,7 мг/кг/сутки (24 ч), около 51,9 мг/кг/сутки (24 ч), около 53,8 мг/кг/сутки (24 ч), около 55 мг/кг/сутки (24 ч), около 57 мг/кг/сутки (24 ч), около 58,7 мг/кг/сутки (24 ч), около 64,8 мг/кг/сутки (24 ч), около 66,7 мг/кг/сутки (24 ч), около 68,5 мг/кг/сутки (24 ч), около 71,7 мг/кг/сутки (24 ч), около 73,4 мг/кг/сутки (24 ч), около 81,5 мг/кг/сутки (24 ч), около 85,5 мг/кг/сутки (24 ч), около 91,7 мг/кг/сутки (24 ч), около 107,5 мг/кг/сутки (24 ч), около 114,6 мг/кг/сутки (24 ч) и около 143,3 мг/кг/сутки (24 ч).

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой, выбранной из группы, состоящей из около 38 мг/кг/неделя, около 50 мг/кг/неделя, около 66 мг/кг/неделя, около 76 мг/кг/неделя, около 88 мг/кг/неделя, около 100 мг/кг/неделя, около 110 мг/кг/неделя, около 132 мг/кг/неделя, около 137 мг/кг/неделя, около 171 мг/кг/неделя, около 176 мг/кг/неделя, около 215 мг/кг/неделя, около 220 мг/кг/неделя, около 274 мг/кг/неделя, около 342 мг/кг/неделя и около 430 мг/кг/неделя.

Согласно некоторым вариантам осуществления непрерывную внутривенную инфузию кофермента Q10 вводят при более высокой скорости на протяжении первого часа инфузии.

Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10% общей дозы кофермента Q10, вводимой за первые 48 часов непрерывной инфузии, вводят на протяжении

первого часа непрерывной внутривенной инфузии.

Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 или 28% общей дозы кофермента Q10, вводимой за первые 24 ч непрерывной инфузии, вводят на протяжении первого часа непрерывной внутривенной инфузии.

Согласно некоторым вариантам осуществления непрерывную внутривенную инфузию кофермента Q10 осуществляют при постоянной скорости.

Согласно некоторым вариантам осуществления композиция содержит 0,1-20% вес./об. кофермента Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция содержит 1-10% вес./об. кофермента Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция содержит 1-5% вес./об. кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления способы дополнительно включают отбор субъекта, страдающего раком, для лечения коферментом Q10, при этом субъект имеет адекватную коагуляцию.

Согласно некоторым вариантам осуществления адекватная коагуляция включает порог тромбоцитов 50000/мкл, протромбиновое время (PT), активированное частичное тромбопластиновое время (PTT) и международное нормализованное отношение (INR) в пределах нормы.

Согласно некоторым вариантам осуществления способы дополнительно включают отбор субъекта, страдающего раком, для лечения коферментом Q10, при этом субъект характеризуется по меньшей мере одним состоянием или характеристикой, выбранными из группы, состоящей из следующих: (a) субъект принимает ингибиторы HMG-CoA-редуктазы; (b) субъект принимает дигоксин, дигитоксин, ланатозид С или любой тип дигиталисных алкалоидов; (c) субъект имеет неконтролируемые или тяжелые коагулопатии или в анамнезе клинически значимое кровотечение за последние 6 месяцев; (d) субъект имеет по меньшей мере одно из гемоптизиса, эпистаксиса, гематохезии, гематурии или желудочно-кишечного кровотечения; (e) субъект характеризуется предрасположенностью к кровотечению; (f) субъекту вводили антикоагулянт; (g) субъект имеет тромбоцитопению ≥ 3 степени с клинически значимым кровотечением; (h) субъект имеет гематологическую токсичность ≥ 4 степени; (i) субъект имеет повышение INR/PTT 2 степени с клинически значимым кровотечением; и (j) субъект имеет патологию INR/PTT 3 степени.

Согласно некоторым вариантам осуществления способы включают повышение терапевтического индекса внутривенно вводимого кофермента Q10 путем увеличения времени инфузии дозы кофермента Q10 от не более 6 ч до непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 ч.

Настоящее изобретение также относится к способу повышения терапевтического индекса внутривенно вводимого кофермента Q10 путем увеличения времени инфузии дозы кофермента Q10 от не более 6 ч до непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят по меньшей мере на протяжении двух циклов.

Настоящее изобретение также относится к внутривенно вводимому коферменту Q10 для применения в любом из вышеупомянутых способов.

Настоящее изобретение также относится к применениям внутривенно вводимого кофермента Q10 для любого из вышеупомянутых способов.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей кофермент Q10, для любого из вышеупомянутых способов.

Другие варианты осуществления представлены ниже.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показана блок-схема способов лечения для клинического испытания лечения субъектов с солидными опухолями с помощью кофермента Q10 необязательно в комбинации с другими средствами.

На фиг. 2 показана блок-схема способов лечения для клинического испытания лечения субъектов с лейкоемией с помощью кофермента Q10 необязательно в комбинации с другими средствами.

На фиг. 3 показана блок-схема протоколов клинических испытаний.

На фиг. 4 показаны результаты выживания исследования мышей с острой миелоидной лейкоемией. По оси x представлено число дней от начала лечения, при этом день 1 является первым днем лечения, а по оси y представлено число выживших животных.

На фиг. 5 показаны результаты выживания исследования мышей с острой эритролейкемией. По оси x представлено число дней от начала лечения, при этом день 1 является первым днем лечения, а по оси y представлено число выживших животных.

На фиг. 6 показан эффект кофермента Q10 на жизнеспособность линий раковых клеток. Каждую из клеточных линий обрабатывали фиксированной дозой (100 мкМ) кофермента Q10. Данные представляют жизнеспособность клеток при отсутствии и в присутствии кофермента Q10 при 48-часовом или 72-часовом воздействиях.

На фиг. 7 показаны три режима, используемых для оценивания эффекта кофермента Q10 отдельно или в комбинации с гемцитабином на общую выживаемость на доклинической животной модели рака поджелудочной железы. Исследование включало введение дозы один раз/сутки, два раза/сутки или три раза/сутки кофермента Q10 при 50 мг/кг массы тела (режим 1 и режим 2) или 50 мг/кг или 75 мг/кг массы

тела (режим 3) отдельно или в комбинации с гемцитабином (150 мг/кг массы тела).

На фиг. 8А-8С показан эффект гемцитабина, кофермента Q10 (50 мг/кг массы тела доза) и комбинации гемцитабин + кофермент Q10 на выживаемость на животной модели рака поджелудочной железы. Показаны профили выживаемости животных, обработанных один раз/сутки коферментом Q10 (фиг. 8А), два раза/сутки коферментом Q10 (фиг. 8В) и три раза/сутки коферментом Q10 (фиг. 8С) отдельно или в комбинации с гемцитабином. По оси х представлено число дней от начала лечения, а по оси у представлено число выживших животных.

На фиг. 9 показан эффект непрерывной инфузии различных концентраций кофермента Q10 на длительность выживаемости на животной модели рака поджелудочной железы. Хирургическим путем устанавливали инфузионный насос животным для обеспечения непрерывной инфузии кофермента Q10 дозами 25 мг/кг, 50 мг/кг или 100 мг/кг массы тела в сутки. По оси х представлено число дней от начала лечения, а по оси у представлено число выживших животных.

На фиг. 10 показан эффект непрерывной инфузии различных концентраций кофермента Q10 на длительность выживаемости на животной модели рака предстательной железы. Кофермент Q10 вводили с использованием двух различных режимов дозирования, 75 мг/кг массы тела в сутки (дозировали как 25 мг/кг массы тела каждые 8 ч) или непрерывной инфузией кофермента Q10 дозой 75 мг/кг массы тела в сутки. Лечение продолжали на протяжении всего исследования. По оси х представлено число дней от начала лечения, а по оси у представлено число выживших животных.

На фиг. 11 показан снимок ПЕТ, демонстрирующий ранний ответ на кофермент Q10 при дозе 66 мг/кг/неделя у больного с рецидивным, ранее тяжело излечиваемым раком желудка.

На фиг. 12 показан эффект лечения три раза в сутки коферментом Q10 и непрерывной инфузии кофермента Q10 у крыс, инъецированных хлоромой легкого. По оси х представлено число дней от начала лечения, а по оси у представлено число выживших животных.

На фиг. 13 показан эффект лечения три раза в сутки коферментом Q10 и непрерывной инфузией кофермента Q10 у крыс, инъецированных хлоромой печени. По оси х представлено число дней от начала лечения, а по оси у представлено число выживших животных.

На фиг. 14 показан эффект непрерывной инфузии кофермента Q10 отдельно, химиотерапии отдельно или комбинации химиотерапии и непрерывной инфузии кофермента Q10 у крыс, инъецированных человеческими клетками рака легкого. Доза кофермента Q10 составляет 50 мг/кг, а концентрация составляет 4%. Химиотерапию повторяли с трехнедельным циклом следующим образом: неделя 1: IV циклофосфамид 35 мг/кг, 1 х/неделя, и IV доксорубин 2,5 мг/кг, 3 х/неделя; недели 2-3: без лечения. По оси х представлено число дней от начала лечения, а по оси у представлено число выживших животных.

Подробное описание изобретения

Определения.

Термины "рак" или "опухоль" хорошо известны в уровне техники и относятся к наличию, например, у субъекта клеток, обладающих характеристиками типичных ракообразующих клеток, такими как неконтролируемая пролиферация, бессмертие, метастатический потенциал, быстрый рост и скорость пролиферации, пониженная смерть клеток/апоптоз и некоторые характерные морфологические признаки.

Используемый в настоящем документе термин "рак" относится ко всем типам рака, или новообразований, или злокачественных опухолей, обнаруживаемых у людей, в том числе без ограничения к лейкоциям, лимфомам, меланомам, карциномам и саркомам. Используемые в настоящем документе термины или фразы "рак", "новообразование" и "опухоль" применяются взаимозаменяемо и либо в единственном, либо во множественном числе и относятся к клеткам, которые подверглись злокачественной трансформации, что сделало их патологическими для организма хозяина. Первичные раковые клетки (а именно клетки, получаемые из участка поблизости злокачественной трансформации) можно легко отличить от не являющихся злокачественными клеток с помощью хорошо обоснованных методик, в частности гистологическим исследованием. Определение раковой клетки, используемое в настоящем документе, включает не только первичную раковую клетку, но также раковые стволовые клетки, а также раковые клетки-предшественники или любую клетку, происходящую от раковой клетки-предка. Оно включает в себя метастазисные раковые клетки и *in vitro* культуры, а также клеточные линии, полученные из раковых клеток. Согласно некоторым вариантам осуществления раком не является рак центральной нервной системы (CNS), т.е. раком не является опухоль, присутствующая по меньшей мере в одном из спинного мозга, головного мозга и глаза. Согласно некоторым вариантам осуществления первичным раком не является рак CNS. Согласно некоторым вариантам осуществления раком является солидная опухоль.

Согласно некоторым вариантам осуществления раком является кровяная опухоль (т.е. несолидная опухоль).

Термин "солидная опухоль" означает опухоль, а именно выявляемую на основании опухолевой массы, например, с помощью процедур, таких как сканирование САТ, получение MR изображения, рентгенограмма, ультразвуковое исследование или пальпация, и/или выявляемую благодаря экспрессии одного или нескольких специфичных для рака антигенов в образце, получаемом от больного. Опухоль не должна иметь измеряемые размеры.

Конкретные критерии для стадирования рака зависят от конкретного типа рака и основываются на

размере опухоли, гистологических характеристиках, опухолевых маркерах и других признаках, известных специалисту в данной области. Как правило, стадии рака могут быть описаны следующим образом:

0 стадия - карцинома in situ;

I стадия, II стадия и III стадия - более высокие числа указывают на более распространенное заболевание: больший размер опухоли и/или распространение рака за пределы органа, в котором оно изначально развивалось, на ближайшие лимфатические узлы и/или ткани или органы рядом с местоположением первичной опухоли;

IV стадия - рак распространился на отдаленные ткани или органы.

Используемые в настоящем документе термины "лечить", "процесс лечения" или "лечение" предпосчитательно относятся к действию с целью получения полезного или желаемого клинического результата, в том числе без ограничения ослабления или облегчения одного или нескольких признаков или симптомов заболевания или состояния (например, регрессия, частичная или полная), уменьшения степени заболевания, стабильности (т.е. отсутствие ухудшения, достижение стабильного заболевания) состояния заболевания, облегчения или смягчения болезненного состояния, уменьшения скорости или времени прогрессирования и ремиссии (либо частичной, либо полной). "Лечение" рака также может означать продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью при отсутствии лечения. Лечение не обязательно должно быть излечивающим. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение включает в себя одно или несколько из снижения боли или повышения качества жизни (QOL), что оценивается квалифицированным специалистом, например лечащим врачом, например, с использованием принятых инструментов для оценки боли и QOL. Согласно некоторым вариантам осуществления снижение боли или повышение качества жизни (QOL), что оценивается квалифицированным специалистом, например лечащим врачом, например, с использованием принятых инструментов для оценки боли и QOL, не считается "лечением" рака.

Критерии по RECIST являются клинически принятыми критериями оценивания, используемыми для обеспечения стандартного подхода для измерения солидной опухоли и обеспечения определений для объективного оценивания изменения в размере опухоли для применения в клинических испытаниях. Такие критерии также могут быть использованы для мониторинга ответа индивидуума, подлежащего лечению по поводу солидной опухоли. Критерии по RECIST 1.1 подробно раскрываются в Eisenhauer et al. (New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1) Eur. J. Cancer. 45:228-247, 2009), полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки. Далее представлены критерии ответа для целевых поражений.

Полный ответ (CR): исчезновение всех целевых поражений. Любой из патологических лимфатических узлов (либо целевых, либо нецелевых) должен быть уменьшен по короткой оси до <10 мм.

Частичный ответ (PR): по меньшей мере 30% снижение суммы диаметров целевого поражения, при этом в качестве эталона принимается исходная сумма диаметров.

Прогрессирующие заболевания (PD): по меньшей мере 20% увеличение суммы диаметров целевых поражений, при этом в качестве эталона принимается наименьшая сумма в исследовании (она включает в себя исходную сумму, если это наименьшая сумма в исследовании). Помимо относительного повышения на 20% сумма также должна демонстрировать абсолютное повышение по меньшей мере на 5 мм. (Примечание: появление одного или нескольких новых поражений также считается прогрессированием).

Стабильное заболевание (SD): отсутствие достаточного снижения для подтверждения PR, отсутствие достаточного увеличения для подтверждения PD, при этом в качестве эталона принимается наименьшая сумма диаметров в исследовании.

Критерии по RECIST 1.1 также учитывают нецелевые поражения, которые определяются как поражения, которые могут быть измерены, но не должны измеряться, и их следует оценивать только качественно в желаемые моменты времени.

Далее представлены критерии ответа для нецелевых поражений.

Полный ответ (CR): исчезновение всех нецелевых поражений и нормализация уровней опухолевых маркеров. Любой из лимфатических узлов должен быть непатологическим по размеру (<10 мм по короткой оси).

Не CR/не PD: сохранение одного или нескольких нецелевых поражений и/или сохранение уровня опухолевых маркеров выше нормальных пределов.

Прогрессирующее заболевание (PD): явное прогрессирование (курсив в оригинале) имеющихся нецелевых поражений. Появление одного или нескольких новых поражений также считается прогрессированием. Для достижения "явного прогрессирования" на основе нецелевого заболевания должен наблюдаться общий уровень существенного ухудшения нецелевого заболевания таким образом, что даже при наличии SD или PR целевого заболевания полная опухолевая нагрузка увеличилась достаточно для решения о прекращении терапии. Умеренного "увеличения" размера одного или нескольких нецелевых поражений обычно недостаточно для подтверждения статуса явного прогрессирования. Определение полного прогрессирования исключительно на основании изменения в нецелевом заболевании вопреки SD или PR в целевом заболевании, поэтому будет крайне редким.

Далее представлены клинически приемлемые критерии для ответа на лечение острых лейкозиев.

Полная ремиссия (CR): у больного должны отсутствовать все симптомы, касающиеся лейкемии, и абсолютное число нейтрофилов должно составлять $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$, число тромбоцитов должно составлять $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, и нормальный костный мозг должен быть с $< 5\%$ бластами и без телец Ауэра.

Полная ремиссия с неполным восстановлением содержания форменных элементов крови (C_{ri}): согласно СЕ, но с остаточной тромбоцитопенией (число тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$) или остаточной нейтропенией (абсолютное число нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$).

Частичная ремиссия (PR): снижение на $\geq 50\%$ бластов костного мозга до 5-25% аномальных клеток в костном мозге; или CR с $\leq 5\%$ бластов, если присутствуют тельца Ауэра.

Неэффективность лечения: лечение не имеет эффекта в достижении CR, C_{ri} или PR. Повторное проявление.

Рецидив после подтверждения CR: повторное появление лейкемических бластов в периферической крови или $\geq 5\%$ бластов в костном мозге, что не объясняется какой-либо другой причиной (например, регенерацией костного мозга после консолидационной терапии), или появление новых диспластических изменений.

Термин "химиотерапевтическое средство" относится к лекарственному средству, используемому для лечения рака. Химиотерапевтические средства включают в себя без ограничения малые молекулы, гормоны и аналоги гормонов и биологические средства (например, антитела, пептидные лекарственные средства, лекарственные средства на основе нуклеиновых кислот). Согласно некоторым вариантам осуществления химиотерапия не включает гормоны и аналоги гормонов.

Термин "химиотерапевтический режим" означает клинически принятый протокол введения дозы для лечения рака, который включает введение одного или нескольких химиотерапевтических средств субъекту в определенных количествах по определенной схеме. Согласно некоторым вариантам осуществления химиотерапевтическим средством может быть средство, проходящее клинические испытания.

Химиотерапевтические режимы могут включать в себя введение лекарственного средства согласно предварительно определенному "циклу", включающему интервалы введения дозы и без введения дозы, с одним или несколькими средствами для лечения рака. Например, средство может быть введено один или несколько раз в неделю в течение трех последовательных недель с последующей неделей без введения средства для обеспечения четырехнедельного цикла. Цикл может быть повторен так, что субъект будет принимать лечение три недели, одна неделя без лечения, три недели лечения, одна неделя без лечения и т.д. на протяжении желаемого числа циклов. Согласно некоторым вариантам осуществления эффективность лечения и лабораторные показатели (например, ферменты печени, содержание форменных элементов крови, функция почек) оценивают в конце каждого цикла или через цикл.

"Субъектом, для которого химиотерапевтический режим оказался неудачным" является субъект с раком, который не отвечает или прекращает отвечать на лечение химиотерапевтическим режимом согласно критериям по RECIST 1.1 (см. Eisenhauer et al., 2009, и обсуждение выше), т.е. не достигает, по меньшей мере, стабильности заболевания (т.е. стабильного заболевания, частичного ответа или полного ответа) в целевом поражении, или не достигает по меньшей мере не CR/не PD (т.е. не CR/не PD или полного ответа) в нецелевых поражениях, либо в ходе, либо после завершения химиотерапевтического режима, либо отдельно, либо в сочетании с хирургическим вмешательством и/или лучевой терапией, которые, если возможно, зачастую клинически целесообразны в сочетании с химиотерапией. Неудачный химиотерапевтический режим приводит, например, к росту опухоли, увеличению опухолевой нагрузки и/или метастазированию опухоли. Согласно некоторым вариантам осуществления неудачный химиотерапевтический режим, как используется в настоящем документе, включает в себя режим лечения, который прекратили из-за ограничивающей дозы токсичности, например токсичности III степени или IV степени, которая не может быть устранена для обеспечения продолжения или восстановления лечения химиотерапевтическим средством или режимом, которые вызвали токсичность. Согласно некоторым вариантам осуществления неудачный химиотерапевтический режим включает в себя режим лечения, который не приводит, по меньшей мере, к стабильному заболеванию в отношении всех целевых и нецелевых поражений на протяжении длительного периода, например по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 4 месяцев, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев или какого-либо периода времени, меньше необходимого для клинически определяемого излечения. Согласно некоторым вариантам осуществления неудачный химиотерапевтический режим включает в себя режим лечения, который приводит к прогрессированию заболевания по меньшей мере для одного целевого поражения в ходе лечения химиотерапевтическим средством или приводит к прогрессированию заболевания через менее 2 недели, менее 1 месяца, менее 2 месяцев, менее 3 месяцев, менее 4 месяцев, менее 5 месяцев, менее 6 месяцев, менее 12 месяцев или менее 18 месяцев после завершения режима лечения, или какого-либо периода времени, меньше необходимого для клинически определяемого излечения.

Неудачный химиотерапевтический режим не включает в себя режим лечения, при котором субъект, принимающий лечение от рака, достигает клинически определяемого излечения, например, 5 лет полного ответа после окончания режима лечения, и при котором у субъекта впоследствии диагностируют яв-

ный рак, например, через более чем 5 лет, более чем 6 лет, более чем 7 лет, более чем 8 лет, более чем 9 лет, более чем 10 лет, более чем 11 лет, более чем 12 лет, более чем 13 лет, более чем 14 лет или более чем 15 лет после окончания режима лечения. Например, у субъекта, страдающего раком в детском возрасте, может развиться рак позже в течение жизни после излечения рака в детском возрасте. У такого субъекта химиотерапевтический режим лечения рака в детском возрасте считается успешным.

Термин "рефрактерный рак" означает злокачественность, при которой хирургическое вмешательство является неэффективным и которая либо изначально не отвечает на химио- или лучевую терапию, либо со временем становится неподдающейся химио- или лучевой терапии.

Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество, достаточное для лечения заболевания у субъекта. Терапевтически эффективное количество может быть обеспечено одним или несколькими введениями.

Термины "вводить", "процесс введения" или "введение" включают в себя любой способ доставки фармацевтической композиции или средства в систему субъекта или в конкретный участок на субъекте или у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления средство доставляют орально. Согласно некоторым вариантам осуществления средство вводят парентерально. Согласно некоторым вариантам осуществления средство доставляют местно, в том числе трансмукозально. Согласно некоторым вариантам осуществления средство доставляют ингаляцией. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения средство вводят путем парентеральной доставки, в том числе внутривенной, внутримышечной, подкожной, интрамедуллярной инъекциями, а также интратекальной, прямой интравентрикулярной, интраперитонеальной, интраназальной или внутриглазной инъекциями. Согласно одному варианту осуществления композиции, представленные в настоящем документе, могут быть введены инъекцией непосредственно в опухоль. Согласно предпочтительному варианту осуществления средство доставляют инъекцией или инфузией.

Согласно предпочтительному варианту осуществления составы в соответствии с настоящим изобретением могут быть введены внутривенной инъекцией или внутривенной инфузией. Согласно еще более предпочтительным вариантам осуществления состав в соответствии с настоящим изобретением может быть введен непрерывной инфузией.

Согласно некоторым вариантам осуществления введение не является оральным. Согласно некоторым вариантам осуществления введение является системным. Согласно некоторым вариантам осуществления введение является местным. Согласно некоторым вариантам осуществления введение не является внутривенным введением на протяжении менее 8, 6 или 4 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления один или несколько путей введения могут быть объединены, например, внутривенное и внутриопухолевое, или внутривенное и пероральное, или внутривенное и оральное, внутривенное и местное, или внутривенное и трансдермальное или трансмукозальное. Введение средства может быть выполнено при согласовании с рядом людей. Введение средства включает в себя, например, назначение средства для введения субъекту и/или предоставление, непосредственно или опосредованно, инструкций по приему конкретного средства, либо путем самостоятельной доставки, например оральной доставки, подкожной доставки, внутривенной доставки посредством центрального катетера и т.д.; либо путем доставки, осуществляемой обученным профессиональным работником, например, внутривенной доставки, внутримышечной доставки, внутриопухолевой доставки и т.д.

Используемый в настоящем документе термин "непрерывная инфузия" относится к введению дозы состава непрерывно по меньшей мере на протяжении 24 ч. Непрерывное введение, как правило, облегчается путем применения насоса, либо имплантируемого, либо внешнего насоса. Состав может быть введен непрерывной инфузией в нескольких отдельных дозах с перерывом в один или несколько дней между дозами непрерывной инфузии.

Следует понимать, что непрерывная инфузия может включать в себя кратковременные перерывы введения, например, для замены резервуара подлежащего введению кофермента Q10. Например, две 48-часовые непрерывные инфузии, вводимые последовательно, или четыре 24-часовые непрерывные инфузии и т.п., вводимые без значительной паузы по схеме (менее 4 ч, предпочтительно менее 2 ч, предпочтительно менее 1 ч, предпочтительно около 30 мин) от конца одной инфузии до начала следующей, считаются одним 96-часовым непрерывным введением. Подобным образом, две 72-часовые непрерывные инфузии, вводимые последовательно без значительной паузы (например, менее 4 ч, предпочтительно менее 2 ч, предпочтительно менее 1 ч, предпочтительно около 30 мин) от конца одной инфузии до начала следующей, считаются одной 144-часовой (6-дневной) непрерывной инфузией. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект, принимающий лечение с помощью 96-часовой непрерывной инфузии кофермента Q10 или 144-часовой непрерывной инфузии кофермента Q10, страдает солидной опухолью. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект, принимающий лечение с помощью 96-часовой непрерывной инфузии кофермента Q10 или 144-часовой непрерывной инфузии кофермента Q10, страдает лейкемией.

Подобным образом, 18-суточная непрерывная инфузия будет включать кратковременные перерывы в ходе введения дозы и будет считаться непрерывной инфузией, поскольку дозу вводят без значительной паузы по схеме (менее 4 ч, предпочтительно менее 2 ч, предпочтительно менее 1 ч, предпочтительно

около 30 мин) от конца одной инфузии до начала следующей. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект, принимающий лечение с помощью 18-дневной непрерывной инфузии кофермента Q10, страдает лейкемией. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект, принимающий лечение с помощью 18-дневной непрерывной инфузии кофермента Q10, страдает солидной опухолью. Следует понимать, что одним днем многодневной непрерывной инфузии является один из серий последовательных 24-часовых периодов в ходе непрерывной инфузии, который необязательно или даже обычно соответствует календарному дню. Например, день 1 непрерывной инфузии включает в себя часы 1-24 непрерывной инфузии, день 2 непрерывной инфузии включает в себя часы 25-48 непрерывной инфузии, день 3 непрерывной инфузии включает в себя часы 49-72 непрерывной инфузии и т.д.

Непрерывное введение, как правило, облегчается применением насоса. Непрерывное введение может включать в себя введение при одной скорости. Непрерывное введение может включать в себя введение при более чем одной скорости (например, при двух скоростях, трех скоростях). Непрерывное введение может включать загрузающую дозу при более высокой скорости, а затем более низкую скорость введения дозы для остальной части дозы. Непрерывную инфузию осуществляют без включения каких-либо существенных перерывов введения дозы по схеме. Используемые в настоящем документе перерывы для оценки жизненных показателей и/или выполнения лабораторных оцениваний для обеспечения безопасности больных и отсутствия непереносимого побочного явления не считаются существенными перерывами. Перерывы в результате неисправности оборудования, например неисправности насоса, не являются перерывами по схеме.

Используемое в настоящем документе непрерывное введение не включает в себя внутривенное введение двумя или более дозами, при котором окончание первой дозы и начало второй дозы отделяются друг от друга по меньшей мере четырьмя часами, предпочтительно по меньшей мере восемью, двенадцатью или двадцатью четырьмя часами по схеме. Если два внутривенных введения отделяются по меньшей мере четырьмя часами по схеме, они являются отдельными дозами.

Согласно некоторым вариантам осуществления непрерывная инфузия разрабатывается для введения при одной скорости. Согласно некоторым вариантам осуществления непрерывная инфузия разрабатывается для введения при более высокой скорости в начале инфузии для обеспечения загрузающей дозы. Например, доза для введения на протяжении первых 24 ч непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 5% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (95% дозы) в течение первых 24 ч вводят за оставшиеся 23 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления доза для введения на протяжении первых 24 ч непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 6% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (94% дозы) в течение первых 24 ч вводят за оставшиеся 23 ч. Например, доза для введения на протяжении первых 24 ч непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 7% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (93% дозы) в течение первых 24 ч вводят за оставшиеся 23 ч. Например, доза для введения на протяжении первых 24 ч непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 8% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (92% дозы) в течение первых 24 ч вводят за оставшиеся 23 ч. Например, доза для введения на протяжении первых 24 ч непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 9% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (91% дозы) в течение первых 24 ч вводят за оставшиеся 23 ч. Например, доза для введения на протяжении первых 24 ч непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 10% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (90% дозы) в течение первых 24 ч вводят за оставшиеся 23 ч. Например, доза для введения на протяжении первых 24 ч непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 11% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (89% дозы) в течение первых 24 ч вводят за оставшиеся 23 ч. Например, доза для введения на протяжении первых 24 ч непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 12% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (88% дозы) в течение первых 24 ч вводят за оставшиеся 23 ч. Например, доза для введения на протяжении первых 24 ч непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 13% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (87% дозы) в течение первых 24 ч вводят за оставшиеся 23 ч. Например, доза для введения на протяжении первых 24 ч непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 14% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (86% дозы) в течение первых 24 ч вводят за оставшиеся 23 ч. Например, доза для введения на протяжении первых 24 ч непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 15% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (85% дозы) в течение первых 24 ч вводят за оставшиеся 23 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25% дозы вводят за первый час, а остальную часть вводят за следующие 23 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления около 5, около 6, около 7, около 8, около 8,1, около 8,2, около 8,3, около 8,4, около 8,5, около 8,6, около 8,7, около 8,8, около 8,9, около 9, около 10, около 11, около 12, около 13, около 14, около 15, около 16, около 17, около 18, около 19, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24 или около 25% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы в течение пер-

Согласно некоторым вариантам осуществления около 5, около 6, около 7, около 8, около 8,1, около 8,2, около 8,3, около 8,4, около 8,5, около 8,6, около 8,7, около 8,8, около 8,9 около 9, около 10, около 11, около 12, около 13, около 14, около 15, около 16, около 17, около 18, около 19, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24 или около 25% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы в течение первых 48 ч, например около 95, около 94, около 93, около 92, около 91, около 90, около 89, около 88, около 87, около 86, около 85, около 84, около 83, около 82, около 81, около 80, около 79, около 78, около 77, около 76 или около 75% вводят за следующие 47 ч. Любое из этих значений может быть использовано для определения диапазона для процентного отношения дозы, которую вводят за первый час, и процентного отношения дозы, вводимой за следующие 47 ч. Например, процентное отношение дозы, которую вводят за первый час, может варьировать от 5 до 25%, от 5 до 20%, от 5 до 15%, от 5 до 10%, от 10 до 25%, от 10 до 20%, от 10 до 15%, от 15 до 25%, от 15 до 20%, от 20 до 25%, от 8 до 25%, от 8 до 15%, от 6 до 9% или от 7 до 9%. Остальную часть дозы вводят за следующие 47 ч. Например, процентное отношение дозы, которую вводят за следующие 47 ч, может варьировать от 75 до 95%, от 75 до 90%, от 75 до 85%, от 75 до 80%, от 80 до 95%, от 80 до 90%, от 80 до 85%, от 85 до 95%, от 85 до 90%, от 90 до 95%, от 91 до 94%, от 91 до 93%, от 75 до 92% или от 85 до 92%.

- 21 -

час, а остальную часть дозы (94% дозы) в течение первых 72 ч вводят за оставшийся 71 ч. Например, доза для введения на протяжении первых 72 ч непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 7% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (95% дозы) в течение первых 72 ч вводят за оставшийся 71 ч. Например, доза для введения на протяжении первых 72 ч непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 8% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (92% дозы) в течение первых 72 ч вводят за оставшийся 71 ч. Например, доза для введения на протяжении первых 72 ч непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 9% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (91% дозы) в течение первых 72 ч вводят за оставшийся 71 ч. Например, доза для введения на протяжении первых 72 ч непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 10% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (90% дозы) в течение первых 72 ч вводят за оставшийся 71 ч. Например, доза для введения на протяжении первых 72 ч непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 11% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (89% дозы) в течение первых 72 ч вводят за оставшийся 71 ч. Например, доза для введения на протяжении первых 72 ч непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 12% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (88% дозы) в течение первых 72 ч вводят за оставшийся 71 ч. Например, доза для введения на протяжении первых 72 ч непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 13% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (87% дозы) в течение первых 72 ч вводят за оставшийся 71 ч. Например, доза для введения на протяжении первых 72 ч непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 14% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (86% дозы) в течение первых 72 ч вводят за оставшийся 71 ч. Например, доза для введения на протяжении первых 72 ч непрерывной инфузии может быть введена при двух скоростях так, что по меньшей мере 15% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы (85% дозы) в течение первых 72 ч вводят за оставшийся 71 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25% дозы вводят за первый час, а остальную часть вводят за следующий 71 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления около 5, около 6, около 7, около 8, около 8,1, около 8,2, около 8,3, около 8,4, около 8,5, около 8,6, около 8,7, около 8,8, около 8,9, около 9, около 10, около 11, около 12, около 13, около 14, около 15, около 16, около 17, около 18, около 19, около 20, около 21, около 22, около 23, около 24 или около 25% дозы вводят за первый час, а остальную часть дозы в течение первых 72 ч, например, около 95, около 94, около 93, около 92, около 91, около 90, около 89, около 88, около 87, около 86, около 85, около 84, около 83, около 82, около 81, около 80, около 79, около 78, около 77, около 76 или около 75% вводят за следующий 71 ч. Любое из этих значений может быть использовано для определения диапазона для процентного отношения дозы, которую вводят за первый час, и процентного отношения дозы, вводимой за следующий 71 ч. Например, процентное отношение дозы, которую вводят за первый час, может варьировать от 5 до 25%, от 5 до 20%, от 5 до 15%, от 5 до 10%, от 10 до 25%, от 10 до 20%, от 10 до 15%, от 15 до 25%, от 15 до 20%, от 20 до 25%, от 8 до 25%, от 8 до 15%, от 6 до 9% или от 7 до 9%. Остальную часть дозы вводят за следующий 71 ч. Например, процентное отношение дозы, которую вводят за следующий 71 ч, может варьировать от 75 до 95%, от 75 до 90%, от 75 до 85%, от 75 до 80%, от 80 до 95%, от 80 до 90%, от 80 до 85%, от 85 до 95%, от 85 до 90%, от 90 до 95%, от 91 до 94%, от 91 до 93%, от 75 до 92% или от 85 до 92%.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемый" компонент означает компонент, приемлемый для применения людям и/или животным без чрезмерных неблагоприятных побочных эффектов (таких как токсичность, раздражение и аллергическая реакция), отвечающий разумному отношению польза/риск.

Используемый в настоящем документе термин "состав" следует понимать как активный ингредиент, например CoQ10, метаболит CoQ10, биосинтетический предшественник CoQ10 или родственное CoQ10 соединение, в комбинации с любым фармацевтически приемлемым носителем. Составы могут включать в себя без ограничения водные составы, липосомальные составы, суспензии, эмульсии, микроэмульсии, наноэмульсии, наносуспензии, составы для определенных путей введения для инъекций или инфузий.

Используемый в настоящем документе термин "безопасное и терапевтическое эффективное количество" относится к количеству компонента, достаточному для получения желаемого терапевтического ответа без чрезмерных неблагоприятных побочных эффектов (таких как токсичность, раздражение и аллергическая реакция), отвечающих разумному отношению польза/риск при использовании способом в соответствии с настоящим раскрытием. Под "терапевтически эффективным количеством" понимают количество соединения в соответствии с настоящим раскрытием, эффективное для получения желаемого терапевтического ответа. Конкретное безопасное и эффективное количество или терапевтически эффективное количество будет варьировать в зависимости от таких факторов, как конкретное состояние, подлежащее лечению, физическое состояние больного, вид млекопитающего или животного, подлежащего лечению, длительность лечения, природа сопутствующей терапии (если есть) и конкретных используемых составов, а также от структуры соединений или их производных. "Терапевтически эффективное ко-

личество" будет варьировать в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, возраста, массы и т.д. больного, подлежащего лечению.

Термин "терапевтический эффект" относится к местному или системному эффекту у животных, в частности млекопитающих, и более конкретно людей, вызываемому фармакологически активным веществом. Термин, таким образом, означает любое вещество, предназначенное для применения при диагностике, излечении, смягчении, лечении или профилактике заболевания или при улучшении желаемого физического или умственного развития и состояний у животного или человека. Фраза "терапевтически-эффективное количество" означает, что количество такого вещества, которое оказывает некоторый желаемый местный или системный эффект при разумном отношении польза/риск, является применимым для какого-либо лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество соединения будет зависеть от его терапевтического индекса, растворимости и т.п.

"Побочные явления" или "АЕ" характеризуются степенью, зависящей от тяжести. Некоторые АЕ (например, тошнота, низкие содержания форменных элементов крови, боль, пониженное свертывание крови) можно лечить так, что конкретный химиотерапевтический режим может быть продолжен или возобновлен. Некоторые побочные явления (например, ослабление функции сердца, печени или почек, тошнота) могут быть неизлечимыми, что требует прекращения лечения лекарственным средством. Определение степени АЕ и соответствующих вмешательств может быть осуществлено специалистами в данной области. Далее представлена шкала оценивания для побочных явлений согласно Общим терминологическим критериям оценки побочных явлений (CTCAE) версии 4.0 (дата публикации: 28 мая 2009 г.).

Степень 1 - слабая; отсутствие симптомов или слабые симптомы; только клинические или диагностические наблюдения; вмешательство не назначается.

Степень 2 - умеренная; назначается минимальное, местное или неинвазивное вмешательство; соответствующее возрасту ограничение обслуживающих действий повседневной жизни (ADL).

Степень 3 - тяжелое или медицински значимое, но не представляющее немедленную опасность для жизни; назначение госпитализации или длительной госпитализации; нетрудоспособность, ограничение самообслуживающих ADL.

Степень 4 - опасные для жизни последствия; показано срочное вмешательство.

Степень 5 - смерть, связанная с побочным явлением.

Побочные явления включают в себя "коагулопатию" или "пониженное свертывание крови". Способы определения времени свертывания хорошо известны и, как правило, основываются на определении "международного нормализованного отношения" или "INR", которое представляет собой отношение, основанное на протромбиновом времени (в секундах) для нормального индивидуума. Протромбиновое время представляет собой время, необходимое для сворачивания плазмы после добавления тканевого фактора. INR разработали для стандартизации результатов времени свертывания между индивидуумами и используемым в анализе тканевым фактором, произведенным различными изготовителями. Каждый изготовитель присваивает значение ISI (международный индекс чувствительности) для какого-либо тканевого фактора каждой партии изготовленного тканевого фактора. Значение ISI указывает на то, как конкретная партия тканевого фактора сравнивается с международным стандартным тканевым фактором. ISI обычно составляет от 1,0 до 2,0. INR является отношением протромбинового времени больного к нормальному (контрольному) образцу, возведенным в степень значения ISI для используемой аналитической системы. Такие способы являются стандартным в уровне техники. INR, как правило, используют для мониторинга больных, принимающих антикоагулянтную терапию, например, терапию с варфарином, или принимающих лечение другими средствами, например, средствами для лечения рака, в том числе коферментом Q10. Нормальный диапазон для здорового индивидуума, не принимающего варфарин, составляет 0,8-1,2, а для людей на терапии с варфарином INR составляет 2,0-3,0 обычно намечаемого. Поэтому повышение INR выше наблюдаемого у здорового индивидуума (например, до 1,5, 2,0, 2,5 или 3,0) не обязательно считается побочным явлением, требующим вмешательства. Такие принципы понятны специалистам в данной области. Если INR находится за пределами целевого диапазона, высокий INR указывает на более высокий риск кровотечения, тогда как низкий INR предполагает более высокий риск развития тромба. В уровне техники известны другие способы оценки времени свертывания.

Используемые в настоящем документе термины "совместное введение" или "комбинационная терапия" следует понимать как введение двух или более активных средств с использованием отдельных составов или одного фармацевтического состава или последовательное введение в любом порядке так, что имеется период времени, когда оба активных средства (или все активные средства) одновременно проявляют свою биологическую активность. Для совместного введения не требуется, чтобы средства вводились в одно и то же время, с одинаковой частотой или одинаковым путем введения. Используемые в настоящем документе термины "совместное введение" или "комбинационная терапия" включают введение соединения CoQ10 с одним или несколькими дополнительными противораковыми средствами, например химиотерапевтическими средствами, или введение двух или более соединений CoQ10. Примеры противораковых средств, в том числе химиотерапевтических средств, представлены в настоящем документе.

Используемые в настоящем документе термин "выживаемость" относится к продолжительности жизни субъекта, которого лечили от заболевания или состояния, например от рака. Время выживаемости

вестную как убихинон, частично окисленную версию, также известную как семихинон или убисемихинон, или полностью восстановленную версию, также известную как убихинол, или любую их смесь или комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления соединением CoQ10 для лечения рака является убихинон. Согласно некоторым вариантам осуществления соединением CoQ10 для лечения рака является убихинол.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения терапевтическим средством является кофермент Q10 (CoQ10). Кофермент Q10, также называемый в настоящем документе CoQ10, также известен как убихинон или убидекаренон. Кофермент Q10 известен в уровне техники и, кроме того, описывается в публикации международной заявки № WO 2005/069916 (международная заявка № PCT/US 2005/001581, WO 2008/116135 (международная заявка № PCT/US 08/57786), WO 2010/132507 (международная заявка № PCT/US 2010/034453), WO 2011/112900 (международная заявка № PCT/US 2011/028042) и WO 2012/174559 (международная заявка № PCT/US 2012/043 001), полное содержание каждой из которых специально включено в настоящий документ посредством ссылки. Кофермент Q10 является одним из серии полипренил-2,3-диметокси-5-метилбензохинона (убихинона), присутствующим в митохондриальных системах транспорта электрона эукариотических клеток. Человеческие клетки продуцируют исключительно кофермент Q10, и он находится в клеточных и митохондриальных мембранах всех человеческих клеток с самыми высокими уровнями в органах с высокими потребностями энергии, таких как печень и сердце. Пул кофермента Q10 в организме по оценкам составляет около 2 г, из которых более чем 50% являются эндогенными. Около 0,5 г кофермента Q10 поступает с питанием или биосинтезируется каждый день. Кофермент Q10 производится в измеряемых тонной количествах на мировом рынке добавок и может быть получен от компании Kaneka с заводами в Pasadena, Техас, и Takasagoshi, Япония.

II. Композиции.

Настоящее раскрытие относится к композициям, содержащим соединение CoQ10 для лечения и профилактики рака. Композиции в соответствии с настоящим раскрытием можно вводить больным отдельно или в фармацевтических композициях, в которых оно смешивается с приемлемыми носителями или вспомогательным(и) средством(ами). При лечении больного с представляющим интерес нарушением, например раком, вводят терапевтически эффективное количество соединения CoQ10. Терапевтически эффективная доза относится к такому количеству соединения, которое приводит, по меньшей мере, к стабильному заболеванию или к продлению выживаемости у больного.

Приемлемые пути введения данных композиций в соответствии с настоящим изобретением могут включать в себя парентеральную доставку, в том числе внутривенную инфузию, предпочтительно непрерывную инфузию. Согласно предпочтительному варианту осуществления IV инфузия содержит активное средство, например кофермент Q10, при концентрации около 40 мг/мл (4% вес./об.). Если композицию вводят путем IV инфузии, она может быть разбавлена фармацевтически приемлемым водным раствором, таким как фосфатно-буферный солевой раствор или нормальный солевой раствор. Согласно некоторым вариантам осуществления один или несколько путей введения могут быть объединены, такие как, например, внутривенный и внутриопухолевый, или внутривенный и пероральный, или внутривенный и оральный, или внутривенный и местный, трансдермальный или трансмукозальный. Однако способы, представленные в настоящем документе, включают в себя введение кофермента Q10 путем непрерывной внутривенной инфузии.

Например, соединение CoQ10 может быть составлено для парентеральной доставки, например, для внутривенной инъекции. Композиции можно вводить одним болюсом, несколькими инъекциями или непрерывной инфузией (например, внутривенно или с помощью перитонеального диализа). Для парентерального введения композиции могут быть составлены в стерилизованной апиrogenной форме.

Применение фармацевтически приемлемых носителей для составления соединений, раскрытых в настоящем документе, для осуществления настоящего изобретения в дозировках, приемлемых для системного введения, попадает в объем настоящего раскрытия. При надлежащем выборе носителя и приемлемой производственной практики композиции в соответствии с настоящим раскрытием, в частности, составленные в виде растворов, можно вводить парентерально, например, путем внутривенной инъекции.

Токсичность и терапевтическая эффективность таких соединений могут быть определены с помощью стандартных фармацевтических процедур на клеточных культурах или экспериментальных животных, например, для определения LD₅₀ (летальной дозы для 50% популяции) и ED₅₀ (терапевтически эффективной дозы в 50% популяции). Отношение для дозы токсического эффекта к терапевтическому эффекту представляет собой терапевтический индекс, который может быть выражен как отношение LD₅₀/ED₅₀. Могут быть желательны соединения, которые характеризуются большими терапевтическими индексами. Данные, полученные из этих анализов на клеточных культурах и исследования на животных, могут быть использованы в разработке диапазона дозировки при применении для человека. Дозировка таких соединений может попадать в диапазон циркулирующих концентраций, которые включают в себя ED₅₀ с небольшой токсичностью или с отсутствием токсичности. Дозировка может варьировать в этом диапазоне в зависимости от используемой дозированной формы и используемого пути введения.

Фармацевтические композиции, приемлемые для применения в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя композиции, в которых активные ингредиенты содержатся в эффективном количестве для достижения предназначенной им цели. Определение эффективных количеств хорошо известно специалистам в данной области, особенно в свете подробного раскрытия, представленного в настоящем документе. Кроме активных ингредиентов данные фармацевтические композиции могут содержать применяемые фармацевтически приемлемые носители, в том числе наполнители и вспомогательные средства, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые могут быть использованы фармацевтически.

Препараты, составленные для внутривенного введения, могут иметь форму растворов коллоидной дисперсии.

Фармацевтические композиции для парентерального введения включают в себя водные растворы активных соединений в растворимой в воде форме. Кроме того, суспензии активных соединений могут быть получены как соответствующие масляные суспензии для инъекции. Приемлемые липофильные растворители или среды включают в себя жирные масла, такие как сезамовое масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. Водные суспензии для инъекции могут содержать вещества, которые увеличивают вязкость суспензии, такие как натрия карбоксиметилцеллюлоза, сорбит или декстран. Необязательно суспензия также может содержать приемлемые стабилизаторы или средства, которые повышают растворимость соединений для обеспечения получения высококонцентрированных растворов.

III. Составы.

Активное средство, например соединение CoQ10, может быть доставлено в любом фармацевтически приемлемом носителе для желаемого пути введения. Используемые в настоящем документе составы, в том числе соединения CoQ10, составляют для введения с помощью инъекции или инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения CoQ10 не доставляются орально.

Предпочтительные терапевтические составы для применения в способах в соответствии с настоящим изобретением содержат активное средство (например, соединение CoQ10) в форме микрочастиц, например, для внутривенного введения. Такие внутривенные составы представлены, например, в WO 2011/112900 (международной заявке № PCT/US 2011/028042), полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки, а типичный внутривенный состав, описанный в WO 2011/112900 (международной заявке № PCT/US 2011/028042), используется в изложенных ниже примерах. Посредством гомогенизации при высоком давлении частицы активного средства (например, соединения CoQ10) уменьшают с получением частиц, которые являются достаточно маленькими, чтобы пройти через 200-нм стерилизующий фильтр. Частицы, которые являются достаточно маленькими, чтобы пройти через 200-нм стерилизующий фильтр, могут быть инъецированы внутривенно. Эти частицы намного меньше клеток крови и поэтому не будут эмболизировать капилляры. Красные кровяные клетки, например, представляют собой диски 6×2 мкм. Частицы диспергируются в стабилизирующем средстве и захватываются или окружаются им. Не углубляясь в теорию, полагают, что стабилизирующие средства притягиваются к гидрофобному терапевтическому средству так, что диспергированные частицы гидрофобного терапевтического средства окружаются стабилизирующим средством, формируя суспензию или эмульсию. Диспергированные частицы в суспензии или эмульсии содержат поверхность из стабилизирующего средства и ядро, состоящее из гидрофобного терапевтического средства, например соединение CoQ10 в форме твердых частиц (суспензия) или в несмешиваемой жидкой форме (эмульсия). Диспергированные частицы могут быть зафиксированы в липофильных участках липосомы.

Диспергированные коллоидные системы позволяют высокую загрузку лекарственным средством в составе без применения совместных растворителей. Кроме того, достигаются высокие и относительно воспроизводимые уровни в плазме независимо от эндогенных липопротеиновых носителей низкой плотности. Важнее то, что составы обеспечивают длительные высокие уровни лекарственного средства в опухолевых клетках благодаря пассивному накоплению коллоидных частиц гидрофобного терапевтического средства.

Предпочтительный внутривенный состав в основном содержит непрерывную фазу воды и диспергированные твердые вещества (суспензия) или диспергированную несмешивающуюся жидкость (эмульсия). Диспергированные коллоидные системы, в которых частицы главным образом состоят только из активного средства (лекарственного средства), зачастую могут доставлять больше лекарственного средства на единицу объема, чем непрерывные растворяющие системы, если система может быть сделана достаточно стабильной.

В качестве среды состава водный раствор может включать в себя раствор Хэнкса, раствор Рингера, фосфатно-буферный солевой раствор (PBS), физиологический солевой буфер или другие приемлемые соли или комбинации для достижения соответствующих pH и осмолярности для парентерально доставляемых составов. Водные растворы могут быть использованы для разбавления составов для введения до желаемой концентрации. Например, водные растворы могут быть использованы для разбавления состава для внутривенного введения от концентрации около 4% вес./об. до более низкой концентрации для облегчения введения более низких доз кофермента Q10. Водный раствор может содержать вещества, кото-

рые повышают вязкость раствора, такие как натрия карбоксиметилцеллюлоза, сорбит или декстран.

Активное средство (например, соединение CoQ10) диспергируется в водном растворе так, что образуется коллоидная дисперсия, в которой нанодисперсные частицы гидрофобного терапевтического средства покрываются, или захватываются, или охватываются стабилизирующими дисперсию средствами с образованием нанодисперсий частиц активного средства (например, соединения CoQ10). Нанодиспергированные частицы активного средства (например, соединения CoQ10) имеют ядро, образованное из гидрофобного терапевтического средства, которое окружается стабилизирующим средством. Подобным образом, согласно некоторым аспектам стабилизирующим средством является фосфолипид, имеющий и гидрофильную, и липофильную части. При гомогенизации фосфолипиды образуют липосомы или другие наночастицы. Согласно некоторым аспектам эти липосомы являются двухслойными монослойными липосомами, тогда как согласно другим вариантам осуществления липосомы являются двухслойными мультислойными липосомами. Диспергированные частицы активного средства (например, соединения CoQ10) диспергируются в липофильной части двухслойной структуры липосомы, образованной из фосфолипидов. Согласно некоторым другим аспектам ядро липосомы, подобно ядру нанодиспергированных частиц активного средства (например, соединения CoQ10), образуется из гидрофобного терапевтического средства, а внешний слой образуется из двухслойной структуры фосфолипида. Согласно некоторым вариантам осуществления коллоидные дисперсии обрабатывают с помощью процесса лиофилизации, тем самым дисперсия наночастиц превращается в сухой порошок.

Согласно некоторым вариантам осуществления используемый состав для инъекции или инфузии представляет собой 4% стерильную водную коллоидную дисперсию, содержащую кофермент Q10, в наносуспензии, как получено в WO 2011/112900. Согласно некоторым вариантам осуществления состав включает в себя водный раствор, гидрофобное активное средство, например кофермент Q10, предшественник кофермента Q10 или метаболит или родственное коферменту Q10 соединение, диспергированное с образованием коллоидной нанодисперсий частиц, и по меньшей мере одно из стабилизирующего дисперсию средства и средства редукции опсонизации, при этом коллоидная нанодисперсия активного средства диспергируется в частицах нанодисперсий со средним размером менее 200 нм.

Согласно некоторым вариантам осуществления стабилизирующее дисперсию средство включает в себя без ограничения пегилированное касторовое масло, Cremphor® EL, Cremophor® RH 40, пегилированный витамин E, витамин E TPGS и димиритоилфосфатидилхолин (DMPC).

Согласно некоторым вариантам осуществления средством редукции опсонизации является полочсамер или полочсамины.

Согласно некоторым вариантам осуществления коллоидной нанодисперсией является суспензия или эмульсия. Необязательно коллоидная нанодисперсия находится в кристаллической форме или в форме переохлажденного расплава.

Согласно некоторым вариантам осуществления состав для инъекции или инфузии включает в себя лиопротектор, такой как пищевой сахар, в том числе без ограничения лактозу, маннозу, мальтозу, галактозу, фруктозу, сорбозу, раффинозу, нейраминовою кислоту, глюкозамин, галактозамин, N-метилглюкозамин, маннит, сорбит, аргинин, глицин и сахарозу или любую их комбинацию.

Согласно некоторым вариантам осуществления состав для инъекции или инфузии включает в себя водный раствор, гидрофобное активное средство, диспергированное с образованием коллоидной нанодисперсии частиц, и по меньшей мере одно из стабилизирующего дисперсию средства и средства редукции опсонизации. Коллоидная нанодисперсия активного средства диспергируется в частицах нанодисперсии с размерами менее 200 нм. Согласно некоторым вариантам осуществления стабилизирующее дисперсию средство выбрано из встречающихся в природе или полусинтетических фосфолипидов. Например, приемлемые стабилизирующие средства включают в себя полиэтоксильированное (также известное как "пегилированное") касторовое масло (Cremophor® EL), полиэтоксильированное гидрогенизированное касторовое масло (Cremophor® RH 40), токоферолполиэтиленгликоль сукцинат (пегилированный витамин E, витамин E TPGS), сложные эфиры сорбита и жирной кислоты (Spans®), желчные кислоты и соли желчных кислот или димиритоилфосфатидилхолин (DMPC). Согласно некоторым вариантам осуществления стабилизирующим средством является DMPC.

Согласно некоторым вариантам осуществления состав является приемлемым для парентерального введения, в том числе для внутривенной, интраперитонеальной, ортотопической, интракраниальной, внутримышечной, подкожной, интрамедуллярной инъекций, а также для интратекальной, прямой интравентрикулярной, интраназальной или внутриглазной инъекций. Согласно некоторым вариантам осуществления состав содержит кофермент Q10, димиритоил-фосфатидилхолин и полочсамер 188 в отношении 4:3:1,5 соответственно, и разработан для стабилизации наносуспензии частиц. Согласно некоторым вариантам осуществления состав включает в себя забуференный фосфатом солевой раствор, который содержит натрия фосфат двузамещенный, калия фосфат монозамещенный, калия хлорид, натрия хлорид и воду для инъекции. Согласно некоторым вариантам осуществления 4% стерильную водную коллоидную дисперсию, содержащую кофермент Q10 в наносуспензии, разбавляют фосфатно-буферным солевым раствором с обеспечением, например, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13,

1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20 или другого соответствующего отношения, охваченного любыми двумя из этих значений.

Согласно некоторым вариантам осуществления состав для введения для применения в соответствии с настоящим изобретением может включать в себя от около 0,001 до около 20% (вес./вес.) кофермента Q10, от около 0,01 до около 20% (вес./вес.) кофермента Q10, от около 0,1 до около 20% (вес./вес.) кофермента Q10, более предпочтительно от около 0,01 до около 15% и еще более предпочтительно от около 0,1 до около 10% (вес./вес.) кофермента Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления состав для любого пути введения для применения в соответствии с настоящим изобретением может включать в себя от около 1 до около 10% (вес./вес.) кофермента Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления состав для любого пути введения для применения в соответствии с настоящим изобретением может включать в себя от около 2 до около 8% (вес./вес.) кофермента Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления состав для любого пути введения для применения в соответствии с настоящим изобретением может включать в себя от около 2 до около 7% (вес./вес.) кофермента Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления состав для любого пути введения для применения в соответствии с настоящим изобретением может включать в себя от около 3 до около 6% (вес./вес.) кофермента Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления состав для любого пути введения для применения в соответствии с настоящим изобретением может включать в себя от около 3 до около 5% (вес./вес.) кофермента Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления состав для любого пути введения для применения в соответствии с настоящим изобретением может включать в себя от около 3,5 до около 4,5% (вес./вес.) кофермента Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления состав для любого пути введения для применения в соответствии с настоящим изобретением может включать в себя от около 3,5 до около 5% (вес./вес.) кофермента Q10. Согласно одному варианту осуществления состав включает в себя около 4% (вес./вес.) кофермента Q10. Согласно одному варианту осуществления состав включает в себя около 8% (вес./вес.) кофермента Q10. Согласно различным вариантам осуществления состав включает в себя около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20% (вес./вес.) кофермента Q10 или любой диапазон, охватываемый любыми двумя из упомянутых значений. Согласно некоторым вариантам осуществления составы могут быть получены с отношением процента веса к объему, а не процента веса к весу. В зависимости от состава концентрация кофермента Q10 может быть одинаковой или почти одинаковой в процентных вес./вес. и вес./объ. составах. Кофермент Q10 может быть получен от компании Kaneka Q10 как Kaneka Q10 (USP убидекаренон) в форме порошка (Pasadena, Техас, США). Кофермент Q10, используемый в способах, приведенных в качестве примера в настоящем документе, обладает следующими характеристиками: остаточные растворители отвечают требованию 467 USP; содержание воды составляет менее 0,0%, менее 0,05% или менее 0,2%; остаток после прокаливании составляет 0,0%, менее 0,05% или менее 0,2%; содержание тяжелых металлов составляет менее 0,002% или менее 0,001%; чистота составляет от 98 до 100%, или 99,9%, или 99,5%.

Согласно некоторым вариантам осуществления концентрация кофермента Q10 в составе составляет от 1 до 150 мг/мл. Согласно одному варианту осуществления концентрация кофермента Q10 в составе составляет от 5 до 125 мг/мл. Согласно одному варианту осуществления концентрация кофермента Q10 в составе составляет от 10 до 100 мг/мл. Согласно одному варианту осуществления концентрация кофермента Q10 в составе составляет от 20 до 90 мг/мл. Согласно одному варианту осуществления концентрация кофермента Q10 составляет от 30 до 80 мг/мл. Согласно одному варианту осуществления концентрация кофермента Q10 составляет от 30 до 70 мг/мл. Согласно одному варианту осуществления концентрация кофермента Q10 составляет от 30 до 60 мг/мл. Согласно одному варианту осуществления концентрация кофермента Q10 составляет от 30 до 50 мг/мл. Согласно одному варианту осуществления концентрация кофермента Q10 составляет от 35 до 45 мг/мл. Следует понимать, что дополнительные диапазоны, содержащие любое из вышеупомянутых значений в качестве верхнего или нижнего пределов, также охватываются настоящим изобретением, например, от 10 до 50 мг/мл или от 20 до 60 мг/мл.

Согласно некоторым вариантам осуществления концентрация кофермента Q10 в составе составляет около 10, 15, 20, 25, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95 мг/мл. Согласно одному варианту осуществления концентрация кофермента Q10 в составе составляет около 50 мг/мл. Согласно одному варианту осуществления концентрация кофермента Q10 в составе составляет около 60 мг/мл. Согласно одному варианту осуществления концентрация кофермента Q10 в составе составляет около 30 мг/мл. Согласно предпочтительному варианту осуществления концентрация кофермента Q10 в составе составляет около 40 мг/мл. Следует понимать, что диапазоны, содержащие любое из вышеупомянутых значений в качестве верхнего или нижнего пределов, также охватываются настоящим изобретением, например от 37 до 47 мг/мл или от 31 до 49 мг/мл.

Следует понимать, что составы подобным образом могут быть получены с содержанием предшественников, метаболитов и родственных соединений кофермента Q10.

IV. Лечение рака.

Настоящее изобретение относится к способам лечения рака непрерывной инфузией кофермента Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления раком является солидная опухоль. Согласно некоторым вариантам осуществления раком является лейкемия. Согласно некоторым вариантам осуществле-

ния рак лечат только коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления рак лечат коферментом Q10 и дополнительным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительным средством является химиотерапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение химиотерапевтическим средством начинают в то же время, что и лечение коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение химиотерапевтическим средством начинают после начала лечения коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение дополнительным средством начинают при прогрессировании рака в ходе лечения коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение дополнительным средством начинают без прогрессирования рака в ходе лечения коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение коферментом Q10 продолжают при начале введения дополнительного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение коферментом Q10 прекращают при начале лечения дополнительным средством.

Согласно конкретному варианту осуществления составы и способы в соответствии с настоящим раскрытием могут быть использованы для лечения солидных опухолей, при этом у субъекта по меньшей мере один предварительный химиотерапевтический режим был неудачным. Следовательно, настоящее изобретение относится к способам лечения рака у субъекта, при этом у субъекта по меньшей мере один предварительный химиотерапевтический режим по поводу рака был неудачным, включающим введение составов в соответствии с настоящим изобретением субъекту непрерывной инфузией в количестве, достаточном для лечения рака, с тем, чтобы лечить рак. Составы в соответствии с настоящим изобретением также могут быть использованы для ингибирования роста опухолевых клеток у субъекта, при этом у субъекта по меньшей мере один предварительный химиотерапевтический режим был неудачным. Следовательно, настоящее изобретение, кроме того, относится к способам ингибирования роста опухолевых клеток у субъекта, при этом у субъекта по меньшей мере один предварительный химиотерапевтический режим был неудачным, включающим введение составов в соответствии с настоящим изобретением субъекту так, что рост опухолевых клеток ингибируется. Согласно предпочтительному варианту осуществления ингибирование роста опухоли включает в себя достижение, по меньшей мере, стабильного заболевания первичного поражения согласно критериям по RECIST 1.1. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является человек.

Такие составы могут включать в себя гидрофобное терапевтическое средство, например кофермент Q10, его метаболиты или родственные коферменту Q10 соединения, в фармацевтически приемлемом носителе. Согласно некоторым вариантам осуществления такой состав может включать в себя от около 0,001 до около 20% (вес./вес.) кофермента Q10, более предпочтительно от около 0,01 до около 15% и еще более предпочтительно от около 0,1 до около 10% (вес./вес.) кофермента Q10. Согласно одному варианту осуществления состав включает в себя около 4% (вес./вес.) кофермента Q10. Согласно одному варианту осуществления состав включает в себя около 8% (вес./вес.) кофермента Q10. Согласно различным вариантам осуществления состав включает в себя около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20% (вес./вес.) кофермента Q10, или любой диапазон, охватываемый этими значениями. Согласно некоторым вариантам осуществления составы могут быть получены с отношением процента веса к объему, а не процента веса к весу. В зависимости от состава концентрация кофермента Q10 может быть одинаковой или почти одинаковой в составах с процентным отношением вес/вес и вес/объем. Также в настоящем документе отмечено, что композиции в соответствии с настоящим раскрытием могут иметь жидкую форму, подходящую для введения субъекту любым средством или путем введения, известным специалистам в данной области. Например, композиции можно вводить путями введения, включающими в себя без ограничения внутривенный, внутриопухолевый, их комбинации и т.п.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения представлены способы лечения или профилактики рака у человека путем внутривенного введения состава кофермента Q10, предшественника кофермента Q10, метаболита или родственного соединения человеку так, что осуществляется лечение или профилактика, при этом человеку вводят соединение кофермента Q10, например, кофермент Q10, непрерывной инфузией (например, по меньшей мере на протяжении 24 часов, по меньшей мере 48 часов, по меньшей мере 72 часов, по меньшей мере 96 часов или по меньшей мере 144 часов) при этом 24-часовую дозу (например, среднюю 24-часовую дозу) соединения кофермента Q10 (например, кофермента Q10) вводят в диапазоне от около 0,5 до около 10,000 мг/кг/доза, от около 5 до около 5,000 мг/кг/доза, от около 10 до около 3,000 мг/кг/доза. Согласно одному варианту осуществления состав вводят так, что предпочтительно кофермент Q10 вводят 24-часовой дозой в диапазоне от около 10 до около 1,400 мг/кг/доза. Согласно одному варианту осуществления состав вводят 24-часовой дозой так, что предпочтительно кофермент Q10 вводят в диапазоне от около 10 до около 650 мг/кг/доза. Согласно одному варианту осуществления состав вводят так, что предпочтительно кофермент Q10 вводят в диапазоне от около 10 до около 200 мг/кг/доза. Согласно одному варианту осуществления состав вводят 24-часовой дозой так, что предпочтительно кофермент Q10 вводят в диапазоне от около 10 мг/кг/доза до около 100 мг/кг/доза. Согласно одному варианту осуществления состав вводят 24-часовой дозой так, что предпочтительно кофермент Q10 вводят в диапазоне от около 10 до около 75 мг/кг/доза. Согласно одно-

му варианту осуществления состав вводят 24-часовой дозой так, что предпочтительно кофермент Q10 вводят в диапазоне от около 10 до около 65 мг/кг/доза. Согласно различным вариантам осуществления состав вводят 24-часовой дозой так, что предпочтительно кофермент Q10 вводят в диапазоне от около 10 до около 15 мг/кг/доза, от около 15 до около 20 мг/кг/доза, от около 20 до около 25 мг/кг/доза, от около 27 до около 35 мг/кг/доза, от около 34 до около 42 мг/кг/доза, от около 42 до около 52 мг/кг/доза или от около 53 до около 65 мг/кг/доза. Согласно различным вариантам осуществления состав вводят так, что предпочтительно кофермент Q10 вводят 24-часовой дозой около 2 мг/кг/доза, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 65, 70, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 85, 90, 95, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 или 200 мг/кг/доза. Согласно различным вариантам осуществления состав вводят 24-часовой дозой так, что предпочтительно кофермент Q10 вводят дозой по меньшей мере 2 мг/кг/доза, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 65, 70, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 85, 90, 95, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 или 200 мг/кг/доза, при этом доза не вызывает какую-либо ограничивающую токсичность. Следует понимать, что диапазоны 24-часовой дозы, включающие в себя любое из этих значений в качестве верхнего и нижнего пределов, также включаются как часть настоящего изобретения, например, от около 50 до около 200 мг/кг/доза, или от около 650 до около 1400 мг/кг/доза, или от около 55 до около 110 мг/кг/доза. Согласно одному варианту осуществления вводимые 24-часовая доза составляет по меньшей мере около 1, по меньшей мере около 5, по меньшей мере около 10, по меньшей мере около 12,5, по меньшей мере около 15, по меньшей мере около 20, по меньшей мере около 25, по меньшей мере около 30, по меньшей мере около 35, по меньшей мере около 40, по меньшей мере около 45, по меньшей мере около 50, по меньшей мере около 55, по меньшей мере около 60, по меньшей мере около 65, по меньшей мере около 75, по меньшей мере около 100, по меньшей мере около 125, по меньшей мере около 150, по меньшей мере около 175, по меньшей мере около 200, по меньшей мере около 300 или по меньшей мере около 400 мг/кг/доза. Согласно некоторым вариантам осуществления вводимая 24-часовая доза составляет не более около 20, около 25, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50, около 55, около 60, около 75, около 100, около 125, около 150, около 175, около 200, около 300, около 400, около 500, около 600, около 700, около 800, около 900, около 1000, около 1100, около 1200 или около 1300 мг/кг/доза. Следует понимать, что любое из значений верхнего предела и значений нижнего предела могут быть объединены с созданием диапазона.

Согласно некоторым вариантам осуществления дозой может быть 48-часовая доза (т.е. около 2-суточная), вводимая непрерывной инфузией в любом из вышеупомянутых количеств или диапазонов представленных количеств. Согласно некоторым вариантам осуществления общая 48-часовая доза, вводимая непрерывной инфузией, составляет 2-кратное количество, вводимое при 24-часовой дозе. Согласно некоторым вариантам осуществления общую 48-часовую дозу, вводимую непрерывной инфузией, вводят за 48 ч со средней дозой за 24 ч любого из вышеупомянутых количеств или диапазонов представленных количеств. Согласно некоторым вариантам осуществления общая 48-часовая доза, вводимая непрерывной инфузией, эквивалентна любой из вышеупомянутых 24-часовых доз, но вводится за 48 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления общая 48-часовая доза составляет от около 30 до около 350 мг/кг или от около 30 до около 300 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления доза общей 48-часовой непрерывной инфузии составляет от около 50 до около 250 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления доза общей 48-часовой непрерывной инфузии составляет около 38, около 50, около 66, около 88, около 110, около 137, около 171 или около 215 мг/кг.

Согласно некоторым вариантам осуществления дозой может быть 96-часовая доза (т.е. около 4-суточная), вводимая непрерывной инфузией в любом из количеств или диапазонов представленных количеств. Согласно некоторым вариантам осуществления общая 96-часовая доза, вводимая непрерывной инфузией, составляет четырехкратное количество, вводимое при 24-часовой дозе. Согласно некоторым вариантам осуществления 96-часовую дозу, вводимую непрерывной инфузией, вводят за 96 ч со средней дозой за 24 ч любого из вышеупомянутых количеств или диапазонов представленных количеств. Согласно некоторым вариантам осуществления общая 96-часовая доза, вводимая непрерывной инфузией, эквивалентна любой из вышеупомянутых 24-часовых доз, но вводится за 96 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления общая 96-часовая доза составляет от около 30 до около 450 мг/кг, от 30 до около 400 мг/кг, от около 30 до около 350 мг/кг или от около 30 до около 300 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления доза общей 96-часовой непрерывной инфузии составляет от около 50 до около 250 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления общая 96-часовая доза составляет от около 100 до около 430 мг/кг, от 100 до около 200 мг/кг, от около 200 до около 350 мг/кг или от около 300 до около 450 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления общая 96-часовая непрерывная инфузия доза составляет около 38, около 50, около 66, около 88, около 110, около 137, около 171, около 215, около 100, около 132, около 176, около 220, около 274, около 342 или около 430 мг/кг.

Согласно некоторым вариантам осуществления дозой может быть 72-часовая доза (т.е. около 3-суточная), вводимая непрерывной инфузией в любом из количеств или диапазонов представленных количеств. Согласно некоторым вариантам осуществления общая 72-часовая доза, вводимая непрерывной инфузией, составляет 3-кратное количество, вводимое при 24-часовой дозе. Согласно некоторым вариан-

там осуществления 72-часовую дозу, вводимую непрерывной инфузией, вводят за 72 ч со средней дозой за 24 ч любого из вышеупомянутых количеств или диапазонов представленных количеств. Согласно некоторым вариантам осуществления общая 72-часовая доза, вводимая непрерывной инфузией, эквивалентна любой из вышеупомянутых 24-часовых доз, но вводится за 72 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления общая 72-часовая доза составляет от около 30 до около 350 мг/кг или от около 30 до около 300 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления общая 72-часовая непрерывная инфузия составляет от около 50 до около 250 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления общая 72-часовая непрерывная инфузия составляет около 38, около 50, около 66, около 88, около 110, около 137, около 171 или около 215 мг/кг.

Согласно некоторым вариантам осуществления дозой может быть 144-часовая доза (т.е. около 6-суточная), вводимая непрерывной инфузией в любом из вышеупомянутых количеств или диапазонов представленных количеств. Согласно некоторым вариантам осуществления общая 144-часовая доза, вводимая непрерывной инфузией, составляет 6-кратное количество, вводимое при 24-часовой дозе. Согласно некоторым вариантам осуществления 144-часовую дозу, вводимую непрерывной инфузией, вводят за 144 ч со средней дозой за 24 ч любого из вышеупомянутых количеств или диапазонов представленных количеств. Согласно некоторым вариантам осуществления общая 144-часовая доза, вводимая непрерывной инфузией, эквивалентна любой из вышеупомянутых 24-часовых доз, но вводится за 144 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления общая 144-часовая доза составляет от около 30 до около 350 мг/кг или от около 30 до около 300 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления общая 144-часовая доза составляет от около 75 до около 350 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления общая доза 144-часовой непрерывной инфузии составляет от около 50 до около 250 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления общая доза 144-часовой непрерывной инфузии составляет около 38, около 50, около 66, около 88, около 110, около 137, около 171 или около 215 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления общая доза 144-часовой непрерывной инфузии составляет около 76, около 100, около 132, около 176, около 220, около 274 или около 342 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления содержащий кофермент Q10 состав вводят один раз в неделю. Согласно одному варианту осуществления содержащий кофермент Q10 состав вводят два раза в неделю. Согласно одному варианту осуществления содержащий кофермент Q10 состав вводят 3 раза в неделю. Согласно одному варианту осуществления содержащий кофермент Q10 состав вводят четыре раза в неделю. Согласно другому варианту осуществления содержащий кофермент Q10 состав вводят 5 раз в неделю. Согласно одному варианту осуществления содержащий кофермент Q10 состав вводят один раз в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления состав вводят за более чем 4 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления состав вводят за 8 или больше часов. Согласно некоторым вариантам осуществления состав вводят за 12 или больше часов. Согласно некоторым вариантам осуществления состав вводят за 18 или больше часов. Согласно некоторым вариантам осуществления состав вводят за 24 или больше часов (т.е. непрерывной инфузией). Согласно некоторым вариантам осуществления состав вводят за около 24 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления состав вводят по меньшей мере за около 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192, 216, 240, 264, 288, 312, 336, 360, 384, 408, 432, 456 или 480 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления состав вводят за около 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192, 216, 240, 264, 288, 312, 336, 360, 384, 408, 432, 456 или 480 ч. Любое из данных значений может быть использовано для определения диапазона для количества часов, за которые вводят дозу. Например, состав можно вводить от около 48 до около 480 ч, от около 48 до около 144 ч или от около 48 до около 96 ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления количество вводимого кофермента Q10 одинаково для каждого 24-часового периода независимо от скорости(ей) введения на протяжении каждого 24-часового периода непрерывной инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления количество вводимого кофермента Q10 варьирует для одного или нескольких 24-часовых периодов непрерывной инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления количество кофермента Q10, вводимого на протяжении первых 24 ч, отличается от количества кофермента Q10, вводимого за остальные 24-часовые периоды непрерывной инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления количество вводимого кофермента Q10 является одинаковым для всех 24-часовых периодов, но скорость(и) введения кофермента Q10 в первом 24-часовом периоде отличается от таковой в остальных 24-часовых периодах непрерывной инфузии.

Согласно некоторым вариантам осуществления непрерывную инфузию начинают с загружающей дозы кофермента Q10. Согласно предпочтительному варианту осуществления дозировку, вводимую за 24, 48 или 72 ч, сначала вводят при более высокой скорости, чем остальную часть 24-, 48- или 72-часовой инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 5% дозы для первого из 24, 48 или 72 ч вводят при более высокой скорости на протяжении первого часа введения. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 6% дозы для первого из 24, 48 или 72 ч вводят при более высокой скорости на протяжении первого часа введения. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 7% дозы для первого из 24, 48 или 72 ч вводят при более высокой скорости на протяжении первого часа введения. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 8% дозы для первого из 24, 48 или 72 ч вводят при более высокой скорости на протяжении первого часа вве-

дения. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 9% дозы для первого из 24, 48 или 72 ч вводят при более высокой скорости на протяжении первого часа введения. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 10% дозы для первого из 24, 48 или 72 ч вводят при более высокой скорости на протяжении первого часа введения. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 8% дозы для первого из 24, 48 или 72 ч вводят при более высокой скорости на протяжении первого часа введения. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 15% дозы для первого из 24, 48 или 72 ч вводят при более высокой скорости на протяжении первого часа введения. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 17,5% дозы для первого из 24, 48 или 72 ч вводят при более высокой скорости на протяжении первого часа введения. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 20% дозы для первого из 24, 48 или 72 ч вводят при более высокой скорости на протяжении первого часа введения. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 22,5% дозы для первого из 24, 48 или 72 ч вводят при более высокой скорости на протяжении первого часа введения. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 25% дозы для первого из 24, 48 или 72 ч вводят при более высокой скорости на протяжении первого часа введения. После введения части дозы при более высокой скорости в течение первого из 24, 48 или 72 ч остальную часть дозы вводят при второй, более низкой скорости в течение остальных 23, 47 или 73 ч. Как правило, непрерывная инфузия является непрерывной для обеспечения непрерывной инфузии по меньшей мере в течение 96 ч (т.е. две 48-часовых инфузии с коротким перерывом между двумя инфузиями) или по меньшей мере в течение 144 ч (т.е. две 72-часовых инфузии с коротким перерывом между двумя инфузиями). Данная непрерывность может сохраняться при третьей скорости инфузии, которая применяется между используемыми скоростями двух предыдущих инфузий, так, что количество кофермента Q10, вводимое каждые 48 ч (в течение 96-часовой инфузии) или каждые 72 ч (в течение 144-часовой инфузии) является одинаковым. Способы регулирования скоростей инфузии для обеспечения загружающей дозы в начале инфузии находятся в пределах компетенции специалистов в данной области.

Согласно некоторым вариантам осуществления скорость инфузии для загружающей дозы на протяжении первого часа непрерывного введения составляет от около 0,1 до около 1,5 мл/мин. Например, загружающую дозу первого часа инфузии может составлять около 0,1 мл/мин, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,50, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5 мл/мин или больше или любой диапазон, охватываемый любыми двумя представленными значениями.

Согласно некоторым вариантам осуществления (например, для 96-часовой непрерывной инфузии) скорость загружающей дозы (первая скорость) для введения кофермента Q10 составляет по меньшей мере 1 мг/кг/ч, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30, по меньшей мере 35, по меньшей мере 40, по меньшей мере 45 или по меньшей мере 50 мг/кг/час, при этом "кг" представляет собой массу тела субъекта, подлежащего лечению. Согласно конкретным вариантам осуществления скорость загружающей дозы для введения кофермента Q10 составляет около 3,1 мг/кг/ч, около 4,2, около 5,5, около 7,4, около 9,2, около 11, около 14 или около 18 мг/кг/ч. Согласно конкретным вариантам осуществления (например, для 144-часовой непрерывной инфузии) скорость загружающей дозы для введения кофермента Q10 составляет около 3,1 мг/кг/ч, около 4,1, около 5,4, около 7,2, около 9,0, около 11,2, около 14,0 или около 17,6 мг/кг/ч. Любое из этих значений может быть использовано для определения диапазона скорости загружающей дозы для введения кофермента Q10.

Например, скорость загружающей дозы (первая скорость) может варьировать от около 1 до около 50 мг/кг/ч, от около 1 до около 20 мг/кг/ч, от около 3 до около 15 мг/кг/ч, от около 5 до около 20 мг/кг/ч или от около 3,1 до около 18 мг/кг/ч.

Согласно предпочтительному варианту осуществления скорость дозы для загружающей дозы (первая скорость) не превышает 26,0 мг/кг/ч. Согласно предпочтительному варианту осуществления скорость дозы не превышает 19,6 мг/кг/ч. Согласно предпочтительному варианту осуществления скорость дозы не превышает 14,5 мг/кг/ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления скорость инфузии на протяжении остальных 23 ч после первого 24-часовой дозы, остальных 47 ч после первого 48-часовой дозы или остальных 71 ч после первого 72-часовой дозы составляет от около 0,02 до около 0,4 мл/мин. Согласно некоторым вариантам осуществления скорость инфузии составляет около 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, 0,19, 0,20, 0,21, 0,22, 0,23, 0,24, 0,25, 0,30, 0,35 мл/мин или больше или находится в любом диапазоне, охватываемом любыми двумя представленными значениями.

Согласно некоторым вариантам осуществления скорость дозы на протяжении остальных 23 ч после первого 24-часовой инфузии, остальных 47 ч после первого 48-часовой инфузии или остальных 71 ч после первого 72-часовой инфузии (т.е. вторая скорость дозы) составляет по меньшей мере 0,1, по меньшей мере 0,2, по меньшей мере 0,3, по меньшей мере 0,4, по меньшей мере 0,5, по меньшей мере 0,6, по меньшей мере 0,7, по меньшей мере 0,8, по меньшей мере 0,9, по меньшей мере 1,0, по меньшей мере 1,5,

по меньшей мере 2,0, по меньшей мере 2,5, по меньшей мере 3,0, по меньшей мере 3,5, по меньшей мере 4,0, по меньшей мере 4,5, по меньшей мере 5,0, по меньшей мере 6,0, по меньшей мере 7,0, по меньшей мере 8,0, по меньшей мере 9,0 или по меньшей мере 10,0 мг/кг/ч. Согласно конкретным вариантам осуществления вторая скорость (например, для 48-часовой инфузии кофермента Q10) составляет около 3,1, около 4,2, около 5,5, около 7,4, около 9,2, около 11, около 14 или около 18 мг/кг/ч. Согласно конкретным вариантам осуществления вторая скорость (например, для 72-часовой инфузии кофермента Q10) составляет около 0,49, около 0,65, около 0,85, около 1,14, около 1,42, около 1,77, около 2,21 или около 2,78 мг/кг/ч. Любое из этих значений может быть использовано для определения диапазона второй скорости дозы для введения кофермента Q10. Например, вторая скорость дозы может варьировать от около 0,1 до около 10 мг/кг/ч, от около 3,1 до около 18 мг/кг/ч, от около 0,49 до около 2,78 мг/кг/ч, от около 0,5 до около 2,5 мг/кг/ч, от около 0,1 до около 5 мг/кг/ч, от около 0,1 до около 3 мг/кг/ч или от около 0,5 до около 2,2 мг/кг/ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления вторая скорость дозы не превышает 35,8 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления вторая скорость дозы не превышает 28,7 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления вторая скорость дозы не превышает 26 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления вторая скорость дозы не превышает 22,9 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления вторая скорость дозы не превышает 19,6 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления вторая скорость дозы не превышает 18,4 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления вторая скорость дозы не превышает 14,5 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления вторая скорость дозы не превышает 11 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления вторая скорость дозы не превышает 9,2 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления вторая скорость дозы не превышает 8,3 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления вторая скорость дозы не превышает 7,4 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления вторая скорость дозы не превышает 5,5 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления вторая скорость дозы не превышает 4,2 мг/кг/ч.

Кофермент Q10 также можно вводить при третьей скорости, т.е. скорости для второй инфузии после короткого перерыва (например, второй 24-часовой инфузии из 48-часовой инфузии, второй 48-часовой инфузии из 96-часовой непрерывной инфузии или второй 72-часовой инфузии из 144-часовой непрерывной инфузии). Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость инфузии составляет от около 0,03 до около 0,4 мл/мин. Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость инфузии составляет около 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, 0,19, 0,20, 0,21, 0,22, 0,23, 0,24, 0,25 мл/минута, 0,30, 0,35 мл/мин или больше или любой диапазон, охватываемый любыми двумя представленными значениями.

Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость дозы составляет по меньшей мере 0,1, по меньшей мере 0,2, по меньшей мере 0,3, по меньшей мере 0,4, по меньшей мере 0,5, по меньшей мере 0,6, по меньшей мере 0,7, по меньшей мере 0,8, по меньшей мере 0,9, по меньшей мере 1,0, по меньшей мере 1,5, по меньшей мере 2,0, по меньшей мере 2,5, по меньшей мере 3,0, по меньшей мере 3,5, по меньшей мере 4,0, по меньшей мере 4,5, по меньшей мере 5,0, по меньшей мере 6,0, по меньшей мере 7,0, по меньшей мере 8,0, по меньшей мере 9,0 или по меньшей мере 10,0 мг/кг/ч. Согласно конкретным вариантам осуществления третья скорость дозы (например, для второй 48-часовой дозы из 96-часовой непрерывной инфузии) составляет около 0,80, около 1,05, около 1,38, около 1,83, около 2,29, около 2,85, около 3,56 или около 4,48 мг/кг/ч. Согласно конкретным вариантам осуществления третья скорость дозы (например, для второй 72-часовой дозы из 144-часовой непрерывной инфузии) составляет около 0,53, около 0,69, около 0,92, около 1,22, около 1,53, около 1,90, около 2,38 или около 2,99 мг/кг/ч. Любое из этих значений может быть использовано для определения диапазона третьей скорости дозы. Например, третья скорость дозы может варьировать от около 0,1 до около 10 мг/кг/ч, от около 0,80 до около 4,48 мг/кг/ч или от около 0,53 до около 2,99 мг/кг/ч.

Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость дозы не превышает 35,8 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость дозы не превышает 28,7 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость дозы не превышает 26 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость дозы не превышает 22,9 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость дозы не превышает 19,6 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость дозы не превышает 18,4 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость дозы не превышает 14,5 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость дозы не превышает 11 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость дозы не превышает 9,2 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость дозы не превышает 8,3 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость дозы не превышает 7,4 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость дозы не превышает 5,5 мг/кг/ч. Согласно некоторым вариантам осуществления третья скорость дозы не превышает 4,2 мг/кг/ч.

Кофермент Q10 можно вводить при различных суточных дозах в зависимости от режима введения дозы. Например, согласно некоторым вариантам осуществления суточная доза кофермента Q10 для пер-

вого дня инфузии (т.е. первых 24 ч инфузии) выше, чем суточная доза для второго дня инфузии (т.е. вторых 24 ч инфузии), если используется загружающая доза. Согласно некоторым вариантам осуществления суточная доза для третьего дня инфузии (например, часов 49-72 из 72-часовой инфузии) ниже суточной дозы для первого дня инфузии и выше суточной дозы для второго дня инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят дозой по меньшей мере 1 мг/кг/сутки (24 ч), по меньшей мере 5 мг/кг/сутки (24 ч), по меньшей мере 10 мг/кг/сутки (24 ч), по меньшей мере 15 мг/кг/сутки (24 ч), по меньшей мере 20 мг/кг/сутки (24 ч), по меньшей мере 25 мг/кг/сутки (24 ч), по меньшей мере 30 мг/кг/сутки (24 ч), по меньшей мере 35 мг/кг/сутки (24 ч), по меньшей мере 40 мг/кг/сутки (24 ч), по меньшей мере 45 мг/кг/сутки (24 ч), по меньшей мере 50 мг/кг/сутки (24 ч), по меньшей мере 55 мг/кг/сутки (24 ч), по меньшей мере 60 мг/кг/сутки (24 ч), по меньшей мере 65 мг/кг/сутки (24 ч), по меньшей мере 70 мг/кг/сутки (24 ч), по меньшей мере 75 мг/кг/сутки (24 ч), по меньшей мере 80 мг/кг/сутки (24 ч), по меньшей мере 85 мг/кг/сутки (24 ч), по меньшей мере 90 мг/кг/сутки (24 ч), по меньшей мере 95 мг/кг/сутки (24 ч), по меньшей мере 100 мг/кг/сутки (24 ч), по меньшей мере 110 мг/кг/сутки (24 ч), по меньшей мере 120 мг/кг/сутки (24 ч), по меньшей мере 130 мг/кг/сутки (24 ч), по меньшей мере 140 мг/кг/сутки (24 ч), по меньшей мере 150 мг/кг/сутки (24 ч), по меньшей мере 200 мг/кг/сутки (24 ч), по меньшей мере 250 мг/кг/сутки (24 ч), по меньшей мере 300 мг/кг/сутки (24 ч), по меньшей мере 400 мг/кг/сутки (24 ч) или по меньшей мере 500 мг/кг/сутки (24 ч). Согласно конкретным вариантам осуществления кофермент Q10 вводят по меньшей мере одной дозой, выбранной из группы, состоящей из около 11,8 мг/кг/сутки (24 ч), около 12,5 мг/кг/сутки (24 ч), около 14,4 мг/кг/сутки (24 ч), около 15,6 мг/кг (24 ч), около 16,5 мг/кг/сутки (24 ч), около 19 мг/кг/сутки (24 ч), около 20,4 мг/кг/сутки (24 ч), около 22 мг/кг/сутки (24 ч), около 25 мг/кг/сутки (24 ч), около 27,5 мг/кг/сутки (24 ч), около 29,3 мг/кг/сутки (24 ч), около 33 мг/кг/сутки (24 ч), около 34,2 мг/кг/сутки (24 ч), около 36,7 мг/кг/сутки (24 ч), около 41,7 мг/кг/сутки (24 ч), 42,8 мг/кг/сутки (24 ч), около 44 мг/кг/сутки (24 ч), около 45,7 мг/кг/сутки (24 ч), около 51,9 мг/кг/сутки (24 ч), около 53,8 мг/кг/сутки (24 ч), около 55 мг/кг/сутки (24 ч), около 57 мг/кг/сутки (24 ч), около 58,7 мг/кг/сутки (24 ч), около 64,8 мг/кг/сутки (24 ч), около 66,7 мг/кг/сутки (24 ч), около 68,5 мг/кг/сутки (24 ч), около 71,7 мг/кг/сутки (24 ч), около 73,4 мг/кг/сутки (24 ч), около 81,5 мг/кг/сутки (24 ч), около 85,5 мг/кг/сутки (24 ч), около 91,7 мг/кг/сутки (24 ч), около 107,5 мг/кг/сутки (24 ч), около 114,6 мг/кг/сутки (24 ч) и около 143,3 мг/кг/сутки (24 ч). Любое из этих значений может быть использовано для определения диапазона для суточной дозы кофермента Q10. Например, суточная доза кофермента Q10 может варьировать от 1 мг/кг/сутки (24 ч) до 500 мг/кг/сутки (24 ч), от 10 мг/кг/сутки (24 ч) до 150 мг/кг/сутки (24 ч) или от 11,8 мг/кг/сутки (24 ч) до 143,2 мг/кг/сутки (24 ч).

Согласно одному варианту осуществления суточная доза (например, средняя суточная доза) кофермента Q10 для режима непрерывной инфузии в соответствии с настоящим изобретением (например, 48-часовой, 72-часовой, 96-часовой или 144-часовой непрерывной инфузии) варьирует от 10-65 мг/кг в сутки (24 ч), от 10-15 мг/кг в сутки (24 ч), от 15-20 мг/кг в сутки (24 ч), от 20-25 мг/кг в сутки (24 ч), от 25-35 мг/кг в сутки (24 ч), от 35-42 мг/кг в сутки (24 ч), от 42-52 мг/кг в сутки (24 ч) или от 52-65 мг/кг в сутки (24 ч).

Согласно некоторым вариантам осуществления состав, предпочтительно содержащий кофермент Q10 состав, можно вводить за один или несколько циклов. Например, кофермент Q10 можно вводить последовательно в течение 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или больше недель, а затем не вводить на протяжении периода 1, 2, 3, 4 или больше недель, что составляет цикл введения. Согласно некоторым вариантам осуществления циклы введения осуществляют без паузы между ними. Согласно некоторым вариантам осуществления в конце одного или нескольких циклов больного оценивают для определения эффективности лечения, токсичности и вынесения решения о продолжении, модификации или прекращении лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления один или несколько циклов лечения коферментом Q10 осуществляют с одним или несколькими циклами по меньшей мере одного противоракового средства. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение дополнительным противораковым средством начинают после первого цикла лечения коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение дополнительным противораковым средством начинают по меньшей мере после одного цикла лечения коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение дополнительным противораковым средством начинают после прогрессирования рака у субъекта после лечения коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение дополнительным противораковым средством начинают без прогрессирования рака у субъекта после лечения коферментом Q10.

Число циклов введения зависит, например, от ответа субъекта, тяжести заболевания, других терапевтических вмешательств, применяемых по отношению к субъекту, или каких-либо побочных реакций у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления содержащий кофермент Q10 состав вводят до тех пор, пока у субъекта не проявится, по меньшей мере, стабильный ответ на лечение без серьезных побочных явлений, например, ограничивающей дозу токсичности, токсичности IV степени или устойчивой токсичности III степени, которая не может быть облегчена применением других вмешательств.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят по меньшей мере на протяжении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 циклов. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 на протяжении не более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15,

16, 17, 18, 19 или 20 циклов. Любое из этих значений может быть использовано для определения диапазона числа циклов. Например, число циклов может варьировать от 1 до 20, от 2 до 10 или от 4 до 8.

Согласно другому варианту осуществления состав, предпочтительно содержащий кофермент Q10 состав, вводят в форме IV состава кофермента Q10 при дозировке от около 10 до около 10000 мг/кг/доза кофермента Q10, от около 20 до около 5000 мг/кг/доза, от около 50 до около 3000 мг/кг/доза, от около 100 до около 2000 мг/кг/доза, от около 200 до около 1000 мг/кг/доза, от около 300 до около 500 мг/кг/доза или от около 55 до около 110 мг/кг/доза, при этом содержащий кофермент Q10 состав содержит от около 1 до 10% кофермента Q10 (вес./об.). Согласно одному варианту осуществления содержащий кофермент Q10 состав содержит около 4% кофермента Q10 (вес./об.). Согласно одному варианту осуществления IV состав кофермента Q10 содержит около 8% кофермента Q10 (вес./об.). Согласно другим вариантам осуществления IV состав кофермента Q10 содержит около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 или 10% кофермента Q10 (вес./об.). Следует понимать, что диапазоны, содержащие любое из вышеупомянутых значений в качестве верхнего или нижнего пределов, также охватываются настоящим изобретением.

При лечении рака составы могут находиться в фармацевтически приемлемом носителе, который можно вводить субъекту в терапевтически эффективном количестве, либо в виде монотерапии, либо в комбинации по меньшей мере с одним другим противораковым средством, например химиотерапевтическим средством, для данного показания, в комбинации с лучевой терапией, после хирургического вмешательства по поводу радикального удаления опухоли, в комбинации с другими альтернативными и/или дополняющими приемлемыми видами лечения рака и т.п.

Как правило, содержащие кофермент Q10 составы и способы, описываемые в настоящем документе, могут быть использованы для лечения любого новообразования. Согласно конкретному варианту осуществления составы и способы применяют для лечения солидной опухоли у субъекта. Согласно конкретному варианту осуществления составы и способы применяют для лечения несоллидной опухоли у субъекта, например лейкемии. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта по меньшей мере один химиотерапевтический режим был неудачным до лечения коферментом Q10.

Без уточнения механизма, согласно некоторым вариантам осуществления эффект кофермента Q10 может быть оказан на раковые клетки и может зависеть, отчасти, от различных состояний потока метаболитов и окислительного потока, происходящих в раковых клетках. Кофермент Q10 может быть использован для прерывания превращения и/или препятствования изменения зависимости онкогенных клеток от гликолиза и повышенного потребления лактата. В отношении состояния рака это препятствование гликолитическому и окислительному потоку в микроокружении опухоли может влиять на апоптоз и ангиогенез таким образом, что снижается жизнеспособность или пролиферативная способность раковой клетки. Согласно некоторым вариантам осуществления влияние кофермента Q10 на факторы гликолитического и окислительного потока может усиливать способность кофермента Q10 влиять на восстановление апоптоза при раке. Несмотря на то, что настоящее раскрытие фокусируется на коферменте Q10 и его метаболитах, другие соединения, родственные коферменту Q10, которые можно вводить вместо кофермента Q10 или в комбинации с ним, включают в себя без ограничения бензохиноны, изопреноиды, фарнезолы, фарнезил ацетат, фарнезил пирофосфат, l-фенилаланин, d-фенилаланин, dl-фенилаланин, l-тирозин, d-тирозин, dl-тирозин, 4-гидроксифенилпируват, 4-гидроксифениллактат, 4-гидроксидинамат, дипептиды и трипептиды тирозина или фенилаланина, 3,4-дигидроксиманделат, 3-метокси-4-гидроксифенилгликоль, 3-метокси-4-гидроксиманделат, ванилиновую кислоту, фенилацетат, пиридоксин, S-аденозилметионин, пантенол, мевалоновую кислоту, изопентил пирофосфат, фенилбутират, 4-гидроксibenzoат, декапренил пирофосфат, β -гидроксibuтират, 3-гидрокси-3-метилглутарат, ацетилкарнитин, ацетоацетилкарнитин, ацетилглицин, ацетоацетилглицин, карнитин, уксусную кислоту, пировиноградную кислоту, 3-гидрокси-3-метилглутарилкарнитин, все изомерные формы серина, аланин, цистеин, глицин, треонин, гидроксипролин, лизин, изолейцин и лейцин, даже соли жирных кислот с числом атомов углерода от C4 до C8 (масляной, капроновой, каприловой, каприновой, лауриновой, миристиновой, пальмитиновой и стеариновой кислот) карнитина и глицина, например пальмитоилкарнитин и пальмитоилглицин, и 4-гидроксibenzoатполипептилтрансферазу, любые соли этих соединений, а также любые их комбинации, и т.п.

Согласно одному варианту осуществления введение кофермента Q10, описываемое в настоящем документе, достигает, по меньшей мере, стабильного заболевания, снижает размер опухоли, ингибирует рост опухоли и/или продлевает время выживаемости у имеющего опухоль субъекта по сравнению с соответствующим контролем. Следовательно, настоящее изобретение также относится к способу лечения опухолей у человека или другого животного, в том числе у субъекта, у которого по меньшей мере один предыдущий химиотерапевтический режим был неудачным, путем введения такому человеку или животному эффективного, нетоксического количества кофермента Q10, например, путем введения эффективной дозы с помощью IV введения, предпочтительно непрерывного IV введения. Специалист в данной области сможет определить путем рутинного эксперимента с руководством, представленным в настоящем документе, эффективное, нетоксическое количество кофермента Q10 для непрерывного IV введения с целью лечения злокачественностей, в том числе у субъекта, у которого по меньшей мере один преды-

душий химиотерапевтический режим был неудачным. Например, терапевтически активное количество кофермента Q10 может варьировать в зависимости от факторов, таких как стадия заболевания (например, I стадия против IV стадии), возраст, пол, медицинские осложнения (например, иммуносупрессивные состояния или заболевания, коагулопатии) и масса субъекта, а также от способности кофермента Q10 вызывать желаемый ответ у субъекта. Режим дозировки может быть отрегулирован для обеспечения оптимального терапевтического ответа. Например, ежедневно можно вводить несколько дробных доз, дозу можно вводить непрерывной инфузией, или доза может быть пропорционально снижена в зависимости от потребностей терапевтической ситуации.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения способы, кроме того, включают режим лечения, который включает в себя любое из хирургического вмешательства, облучения, химиотерапии, например гормональной терапии, терапии с использованием антитела, терапии факторами роста, цитокинами и противоангиогенной терапии или их комбинацию.

Следует понимать, что такие способы лечения, подобным образом, могут быть осуществлены путем введения предшественников, метаболитов и родственных соединений кофермента Q10.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения способы дополнительно включают мониторинг субъекта на предмет пониженной коагуляции. Согласно некоторым вариантам осуществления субъекта контролируют на предмет пониженной коагуляции перед введением субъекту кофермента Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления субъекта контролируют на предмет пониженной коагуляции после введения субъекту кофермента Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления субъекта контролируют на предмет пониженной коагуляции перед введением субъекту кофермента Q10 и после введения субъекту кофермента Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления мониторинг по поводу пониженной коагуляции характеризуется оценением PT/PTT, INR и/или числа тромбоцитов. Согласно некоторым вариантам осуществления пониженная коагуляция характеризуется INR более 2, а нормальная коагуляция характеризуется INR 2 или меньше. Согласно некоторым вариантам осуществления пониженная коагуляция характеризуется INR более 3, а нормальная коагуляция характеризуется INR 3 или меньше. Согласно некоторым вариантам осуществления пониженная коагуляция характеризуется порогом тромбоцитов менее 50000/мкл. Согласно некоторым вариантам осуществления нормальная коагуляция характеризуется порогом тромбоцитов по меньшей мере 50000/мкл.

Согласно некоторым вариантам осуществления способы дополнительно включают введение средства для усиления коагуляции у субъекта с идентифицированной пониженной коагуляцией. Согласно некоторым вариантам осуществления средство для усиления коагуляции вводят перед введением субъекту кофермента Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления средство для усиления коагуляции вводят после введения субъекту кофермента Q10. Согласно конкретному варианту осуществления средство для усиления коагуляции содержит витамин К. Согласно некоторым вариантам осуществления витамин К вводят оральным, внутривенным, внутримышечным или подкожным введением. Согласно конкретному варианту осуществления средство для усиления коагуляции содержит криопреципитат или свежемороженную плазму.

Согласно некоторым вариантам осуществления способы дополнительно включают перерыв лечения коферментом Q10 у субъекта с идентифицированной пониженной коагуляцией. Согласно некоторым вариантам осуществления способы дополнительно включают подтверждение у субъекта нормальной коагуляции и начала лечения коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят субъекту, если INR, PT и PTT меньше или равны 1,5-кратному верхнему пределу нормы, а число тромбоцитов больше или равно 50000/мкл. Согласно некоторым вариантам осуществления способы дополнительно включают подтверждение у субъекта нормальной коагуляции и продолжение лечения коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят при двух, трех, четырех или пяти различных скоростях. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят при двух или более различных скоростях, трех или более различных скоростях, четырех или более различных скоростях или пяти или более различных скоростях. Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят по меньшей мере на протяжении 24 ч, по меньшей мере 48 ч, по меньшей мере 72 ч, по меньшей мере 96 ч, по меньшей мере 120 ч, по меньшей мере 144 ч, по меньшей мере 168 ч, по меньшей мере 192 ч, по меньшей мере 216 ч, по меньшей мере 240 ч, по меньшей мере 264 ч, по меньшей мере 288 ч, по меньшей мере 312 ч, по меньшей мере 336 ч, по меньшей мере 360 ч, по меньшей мере 384 ч, по меньшей мере 408 ч, по меньшей мере 432 ч, по меньшей мере 456 ч или по меньшей мере 480 ч. Раковые опухоли, которые лечат с использованием способов в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя, например, все типы рака, или новообразования, или опухоли, выявляемые у млекопитающих, в том числе без ограничения лейкемии, лимфомы, меланомы, карциномы и саркомы. Согласно одному варианту осуществления раки, которые лечат с использованием способов в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя меланомы, карциномы и саркомы. Согласно предпочтительным вариантам осуществления композиции кофермента Q10 применяют для лечения различных типов солидных опухолей, например рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака толстой и прямой кишки, рака эндометрия, (почечноклеточного) рака почки, рака легкого, меланомы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака щитовидной железы, рака кожи, рака

кости, рака головного мозга, рака шейки матки, рака печени, рака желудка, злокачественных опухолей рта и ротовой полости, нейробластомы, рака яичка, рака матки, рака щитовидной железы, рака головы и шеи, рака почки, рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, меланомы, мезотелиомы, рака яичника, саркомы, рака желудка, рака матки и медуллобластомы, а также рака влагалища. Согласно некоторым вариантам осуществления солидные опухоли включают в себя рак молочной железы, в том числе трижды негативную рак молочной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления рак кожи включает в себя меланому, плоскоклеточную карциному, кожную Т-клеточную лимфому (CTCL). Согласно некоторым вариантам осуществления рак включает в себя лейкемию. Согласно некоторым вариантам осуществления лейкемии включают в себя острые лейкемии. Согласно некоторым вариантам осуществления лейкемии включают в себя хронические лейкемии. Согласно некоторым вариантам осуществления лейкемии включают в себя острую лимфоцитарную (или лимфобластную) лейкемию (ALL), острую миелогенную (либо миелоидную, либо нелимфоцитарную) лейкемию (AML), хроническую лимфоцитарную лейкемию (CLL) и хроническую миелогенную лейкемию (CML). Кроме того, типы лейкемии включают в себя волосатоклеточную лейкемию (HCL), Т-клеточную пролимфоцитарную лейкемию (Т-PLL), лейкемию больших гранулоцитарных лимфоцитов и Т-клеточную лейкемию взрослых. Однако лечение с использованием композиции кофермента Q10 не ограничивается этими типами раков.

Используемые в настоящем документе термины "рак", "новообразование" и "опухоль" используются взаимозаменяемо, либо в форме единственного числа, либо в форме множественного числа и относятся к клеткам, которые подверглись злокачественному преобразованию, что сделало их патогенными для организма хозяина. Первичные раковые клетки (а именно, клетки, полученные из места рядом с участком злокачественной трансформации) можно легко отличить от не являющихся злокачественными клеток с помощью хорошо обоснованных методик, в частности с помощью гистологического исследования. Определение раковой клетки, используемое в настоящем документе, включает в себя не только первичную раковую клетку, но и любую клетку, полученную из раковой клетки-предка. Оно включает в себя метастазные раковые клетки, а также *in vitro* культуры и клеточные линии, полученные из раковых клеток. Что касается типа рака, которое обычно проявляется в виде солидной опухоли, "клинически выявляемая" опухоль представляет собой опухоль, которая выявляется на основании опухолевой массы, например, с помощью процедур, таких как сканирование САТ, MR визуализация, рентгенограмма, ультразвуковое исследование или пальпация, и/или которая выявляется на основании экспрессии одного или нескольких специфичных для рака антигенов в образце, получаемом от больного. Лейкемию клинически выявляют с использованием одного или нескольких из общих анализов крови, бледности, мазков крови и мазков костного мозга. Запущенные лейкемии у некоторых субъектов могут проявляться как солидные опухоли.

Примеры несолидных опухолей, например, лейкемии, которые не могут быть выявлены путем визуализации или пальпации, могут быть выявлены, например, с помощью числа нейтрофилов, числа тромбоцитов, а также путем выявления аномальных клеток в костном мозге, например наличия бластов, что не может объясняться иной причиной (например, регенерацией костного мозга после консолидационной терапии), наличия телец Ауэра или появления новых диспластических изменений.

Термин "саркома", как правило, относится к опухоли, которая состоит из субстанции, подобной эмбрионной соединительной ткани, и, как правило, включает в себя тесно упакованные клетки, погруженные в фибриллярную или однородную субстанцию. Примеры сарком, которые можно лечить композициями в соответствии с настоящим изобретением и необязательно дополнительным противораковым средством, например химиотерапевтическим средством, включают в себя без ограничения хондросаркому, фибросаркому, лимфосаркому, меланосаркому, миксосаркому, остеосаркому, саркому Абемети, адипозную саркому, липосаркому, альвеолярную саркому мягких тканей, амелобластную саркому, ботриоидную саркому, саркому в виде хлоромы, хориокарциному, эмбриональную саркому, саркому в виде опухоли Вилмса, эндометриальную саркому, стромальную саркому, саркому Эвинга, фасциальную саркому, фибробластную саркому, гигантоклеточную саркому, гранулоцитарную саркому, саркому Ходжкина, идиопатическую множественную геморрагическую саркому, иммунобластную саркому В-клеток, лимфому, иммунобластную саркому Т-клеток, саркому Иенсена, саркому Капоши, саркому клеток Купфера, ангиосаркому, лейкосаркому, саркому в виде злокачественной мезенхимомы, паростальную саркому, ретикулоцитарную саркому, саркому Рауса, серозно-кистозную саркому, синовиальную саркому и телеангиэктатическую саркому.

Термин "меланома" означает опухоль, возникающую из меланоцитарной системы кожи и других органов. Меланомы, которые можно лечить композициями в соответствии с настоящим изобретением и необязательно дополнительным противораковым средством, например химиотерапевтическим средством, включают в себя без ограничения, акральную лентигинозную меланому, амеланотическую меланому, доброкачественную ювенильную меланому, меланому Клодмана, меланому S91, меланому Хардинга-Пасси, ювенильную меланому, меланому типа злокачественного лентиги, злокачественную меланому, нодулярную меланому, подногтевую меланому и поверхностную распространяющуюся меланому.

Термин "карцинома" относится к злокачественному новообразованию, состоящему из эпителиальных клеток, имеющих тенденцию к инфильтрации в окружающие ткани и вызывающих метастазы. Кар-

циномы, которые можно лечить композициями в соответствии с настоящим изобретением и необязательно дополнительным противораковым средством, например химиотерапевтическим средством, включают в себя без ограничения, например, ацинарную карциному, ацинозную карциному, аденокистозную карциному, железисто-кистозную карциному, аденоматозную карциному, карциному коры надпочечников, альвеолярную карциному, альвеолярноклеточную карциному, базальноклеточную карциному, базальную карциному, базалоидную карциному, базоспиноцеллюлярную карциному, бронхоальвеолярную карциному, бронхиолярную карциному, бронхогенную карциному, медуллярную карциному, холангиоцеллюлярную карциному, хориокарциному, коллоидную карциному, комедокарциному, карциному тела матки, криброзную карциному, карциному "en cuirasse", карциному кожи, карциному цилиндрического типа, карциному клеток цилиндрического эпителия, протоковую карциному, твердую карциному, эмбриональную карциному, мозговидную карциному, эпидермоидную карциному, эпителиальную аденоидную карциному, экзофитную карциному, карциному из язвы, фиброзную карциному, карциному *gelatiniformi*, студенистую карциному, гигантоклеточную карциному, карциному *gigantocellulare*, железистую карциному, гранулезоклеточную карциному, карциному матрикса волоса, гематоидную карциному, печеночно-клеточную карциному, карциному из клеток Гюртле, гиалиновую карциному, гипернефроидную карциному, инфантильную эмбриональную карциному, карциному *in situ*, интраэпидермальную карциному, внутриэпителиальную карциному, карциному Кромпечера, рак из клеток Кульчицкого, крупноклеточную карциному, хрусталиковую карциному, чечевичеобразную карциному, липоматозную карциному, лимфоэпителиальную карциному, мозговидную карциному, медуллярную карциному, меланотическую карциному, мягкую карциному, слизеобразующую карциному, муциновую карциному, карциному *mucoscellulare*, мукоэпидермоиную карциному, карциному *mucosum*, слизистую карциному, миксоматозную карциному, носоглоточную карциному, овсяно-клеточную карциному, карциному оссифицирующую, остеоидную карциному, папиллярную карциному, перипортальную карциному, прединвазивную карциному, карциному из шиповатых клеток, мацерированную карциному, почечно-клеточную карциному почки, резервноклеточную карциному, саркомоподобную карциному, карциному слизистой носовой полости, скirrosную карциному, карциному мошонки, карциному перстневидной клетки, простую карциному, мелкоклеточную карциному, соланоидную карциному, шаровидноклеточную карциному, веретенноклеточную карциному, губчатую карциному, сквамозную карциному, плоскоклеточную карциному, волокнистую карциному, телеангиэктатическую карциному, карциному из гладких мышечных волокон и сосудистой ткани, переходно-клеточную карциному, туберозную карциному, шишковатую карциному, веррукозную карциному и ворсинчатую карциному.

Термин "лейкемия" относится к типу рака крови или костного мозга, характеризующегося аномальным увеличением незрелых белых кровяных клеток, называемых "бластами". "Лейкемия" является широким термином, охватывающим спектр заболеваний. Она, в свою очередь, является частью еще более широкой группы заболеваний, поражающих кровь, костный мозг и лимфоидную систему, которые известны как гематологические новообразования. Лейкемии могут быть поделены на четыре основных категории - острая лимфоцитарная (или лимфобластная) лейкемия (ALL), острая миелогенная (либо миелоидная, либо нелимфоцитарная) лейкемия (AML), хроническая лимфоцитарная лейкемия (CLL) и хроническая миелогенная лейкемия (CML). Кроме того, типы лейкемии включают в себя волосатоклеточную лейкемию (HCL), Т-клеточную пролимфоцитарную лейкемию (Т-PLL), лейкемию больших гранулоцитарных лимфоцитов и Т-клеточную лейкемию взрослых.

"Острая лейкемия" характеризуется быстрым увеличением числа незрелых кровяных клеток. Скопление таких клеток делает костный мозг неспособным продуцировать здоровые кровяные клетки. Требуется незамедлительное лечение острой лейкемии из-за быстрого прогрессирования и накопления раковых клеток, которые затем распространяются в кровоток и проникают в другие органы организма. Острая форма лейкемии является наиболее распространенными формами лейкемии у детей.

"Хроническая лейкемия" характеризуется чрезмерным накоплением относительно зрелых, но все же аномальных белых кровяных клеток. Как правило, до прогрессирования проходят месяцы или годы, клетки продуцируются при намного более высокой скорости, чем обычно, что дает множество аномальных белых кровяных клеток. Тогда как острую лейкемию нужно лечить безотлагательно, хронические формы иногда контролируют некоторое время до лечения для обеспечения максимальной эффективности терапии.

Лимфобластная или лимфоцитарная лейкемии обусловлены гиперпролиферацией клеток костного мозга, которые продуцирует лимфоциты (белые кровяные клетки), как правило, В-клетки.

Миелоидная или миелогенная лейкемии обусловлены гиперпролиферацией клеток костного мозга, которые продуцируют красные кровяные клетки, некоторые другие типы белых клеток и тромбоциты.

Следующие раки, которые можно лечить композициями в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя, например, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, нейробластому, рак молочной железы, рак яичника, рак легкого, рабдомиосаркому, первичный тромбоцитоз, первичную маркоглобулинемию, мелкоклеточные опухоли легкого, первичные опухоли головного мозга, рак желудка, рак толстой кишки, злокачественную инсулиному поджелудочной железы, злокачественный карциноид, рак мочевого пузыря, предраковые поражения кожи, рак яичка, лимфомы, рак щи-

товидной железы, нейробластома, рак пищевода, рак мочеполовой системы, злокачественную гиперкальцемию, рак шейки матки, рак эндометрия, рак коры надпочечников, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, саркому матки, миксоидную липосаркому, леймиосаркому, хондросаркому, остеосаркому, аденокарциному толстой кишки, цервикальную плоскоклеточную карциному, плоскоклеточную карциному миндалин, папиллярную карциному щитовидной железы, аденокистозную карциному, синовиальную саркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, десмопластическую саркому, печеночноклеточную карциному, веретенноклеточную саркому, холангиокарциному и трижды негативную карциному молочной железы. Согласно одному варианту осуществления актинический кератоз можно лечить или предупреждать его прогрессирование в рак согласно способам в соответствии с настоящим изобретением.

V. Комбинационные терапевтические средства.

Согласно некоторым вариантам осуществления составы и способы в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы в комбинационной терапии по меньшей мере с одним дополнительным противораковым средством, например химиотерапевтическим средством. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение химиотерапевтическим средством начинают в то же время, что и лечение коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение химиотерапевтическим средством начинают после начала лечения коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение дополнительным средством начинают при прогрессировании рака в ходе лечения коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение дополнительным средством начинают без прогрессирования рака в ходе лечения коферментом Q10. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение коферментом Q10 является непрерывным с началом введения дополнительного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение коферментом Q10 останавливают с началом лечения с дополнительным средством.

Способы лечения рака непрерывной инфузией кофермента Q10, представленные в настоящем документе, включают комбинационные терапевтические средства с дополнительными противораковыми средствами или вмешательствами (например, с облучением, хирургическим вмешательством, трансплантацией костного мозга). Согласно некоторым вариантам осуществления "комбинационная терапия" включает в себя лечение коферментом Q10 для снижения опухолевой нагрузки и/или для улучшения клинического ответа. Введение кофермента Q10 с паллиативными видами лечения или видами лечения для смягчения побочных эффектов лекарственного средства (например, с целью снижения тошноты, боли, тревожности или воспаления, с целью нормализации свертываемости) не считается комбинационным лечением рака.

Согласно предпочтительному варианту осуществления лечение коферментом Q10 непрерывной инфузией комбинируют со стандартом медицинской помощи для лечения конкретного рака, подлежащего лечению. Стандарт медицинской помощи для типа конкретного рака может быть определен специалистом в данной области на основании, например, типа и тяжести рака, возраста, массы, пола и/или анамнеза субъекта, а также успеха или неудачи предыдущих видов лечения.

Согласно некоторым вариантам осуществления для лечения субъектов с лейкемией, в частности с ALL или AML, непрерывную инфузию кофермента Q10 комбинируют с одним или предпочтительно обоими из следующих видов лечения:

1) флударабин предпочтительно дозой 15 мг/м^2 вводят внутривенно на протяжении $15\text{-}30 \text{ мин} \pm 15 \text{ мин}$, каждые 12 ч в течение 5 суток (или в течение 4 суток больным старше 65 лет или с общим состоянием согласно ECOG 3);

2) цитарабин предпочтительно вводят при $0,5 \text{ г/м}^2$ в 250 мл нормального солевого раствора внутривенно на протяжении $2 \text{ ч} \pm 20 \text{ мин}$ каждые $12 \text{ ч} \pm 2 \text{ ч}$ в течение 5 суток (или в течение 4 суток больным старше 65 лет или с общим состоянием согласно ECOG 3).

Согласно некоторым вариантам осуществления флударабин и/или цитарабин будут вводить в дни 1-5 из 18-суточной непрерывной инфузии кофермента Q10. Согласно предпочтительному варианту осуществления лечение флударабином и/или цитарабином начинают после завершения 18-суточной непрерывной инфузии кофермента Q10 отдельно. Согласно некоторым вариантам осуществления субъекту вводят 1, 2, 3, 4 или 5 циклов комбинационной терапии. Субъекта оценивают на предмет критериев ответа в конце каждого цикла. Субъекта также контролируют на протяжении каждого цикла на предмет побочных явлений (например, свертываемости, анемии, функции печени и почек и т.д.) для гарантии того, что режим лечения является достаточно переносимым.

Согласно некоторым вариантам осуществления лечение субъектов с солидными опухолями непрерывной инфузией кофермента Q10 комбинируют с одним или несколькими из следующих видов лечения:

1) гемцитабин, предпочтительно путем внутривенного введения с недельной дозой, начинающейся с 600 мг/м^2 , при этом дозу регулируют на основании переносимости субъектом лекарственного средства;

2) 5-флуороурацил (5-FU), предпочтительно путем внутривенного введения с недельной дозой, начинающейся с 350 мг/м^2 , при этом дозу регулируют на основании переносимости субъектом лекарствен-

ного средства в комбинации с лейковорином при 100 мг/м²;

3) доцетаксел, предпочтительно внутривенным введением один раз в неделю с начальной дозой 20 мг/м², при этом дозу регулируют на основании переносимости субъектом лекарственного средства.

Согласно некоторым вариантам осуществления гемцитабин, 5-FU и лейковорин и/или доцетаксел вводят в день 1-5 96-часовой непрерывной инфузии кофермента Q10. Согласно предпочтительному варианту осуществления лечение с гемцитабином, 5-FU и лейковорин и/или доцетаксел начинают после завершения 18-суточной непрерывной инфузии кофермента Q10 отдельно. Согласно некоторым вариантам осуществления субъекту вводят 1, 2, 3, 4 или 5 циклов комбинационной терапии. Субъекта оценивают на предмет критериев ответа в конце каждого цикла. Субъекта также контролируют на протяжении каждого цикла на предмет побочных явлений (например, свертываемости, анемии, функции печени и почек и т.д.) для гарантии того, что режим лечения является достаточно переносимым.

Согласно некоторым вариантам осуществления кофермент Q10 вводят в количестве, которое будет терапевтически эффективным при доставке отдельно, т.е. кофермент Q10 вводится и/или действует как терапевтическое средство, но преимущественно не как средство для облегчения побочных эффектов другого химиотерапевтического средства или других видов лечения рака. Кофермент Q10 и/или фармацевтические составы его и другого терапевтического средства могут действовать аддитивно или более предпочтительно синергетически. Согласно одному варианту осуществления кофермент Q10 и/или его состав вводят одновременно с введением дополнительного противоракового (например, химиотерапевтического, противоангиогенного) средства. Согласно другому варианту осуществления соединение и/или его фармацевтический состав вводят до или после введения другого противоракового средства, при этом оба средства доставляются субъекту одновременно или проявляют терапевтическую активность у субъекта одновременно. Согласно одному варианту осуществления кофермент Q10 и дополнительное противораковое средство действуют синергетически. Согласно одному варианту осуществления кофермент Q10 и дополнительное противораковое средство действуют аддитивно.

Согласно одному варианту осуществления терапевтические способы в соответствии с настоящим изобретением, кроме того, включают введение одного или нескольких дополнительных терапевтических средств, например одного или нескольких противораковых средств, например, противоангиогенных средств, химиотерапевтических средств, например, низкомолекулярных противораковых средств, биологических противораковых средств, в том числе терапевтических средств, как на основе белка, так и на основе нуклеиновой кислоты. Например, согласно одному варианту осуществления дополнительным противораковым средством для применения в терапевтических способах в соответствии с настоящим изобретением является химиотерапевтическое средство.

Низкомолекулярные химиотерапевтические средства, как правило, принадлежат различным классам, в том числе, например

1) ингибиторы топоизомеразы II (цитотоксические антибиотики), такие как антрациклины/антрацендионы, например доксорубицин, эпирубицин, идарубицин и неморубицин, антрахиноны, например митоксантрон и лозоксантрон, и подофиллотоксины, например этопозид и тенипозид;

2) средства, которые нарушают образование микротрубочек (митотические ингибиторы), такие как растительные алкалоиды (например, соединение, принадлежащее семейству щелочных, содержащих азот молекул, получаемых из растений, являющихся биологически активными и цитотоксическими), например таксаны, например паклитаксел и доцетаксел, а также алкалоиды барвинка, например винбластин, винкристин и винорелбин, а также производные подофиллотоксина;

3) алкилирующие средства, такие как азотистые иприты, этилениминовые соединения, алкилсульфонаты и другие соединения алкилирующего действия, такие как нитрозомочевины, дакарбазин, циклофосфамид, ифосфамид и мелфалан;

4) антиметаболиты (нуклеозидные ингибиторы), например, фолаты, например фолиевая кислота, фторпиримидины, пуриновые или пиримидиновые аналоги, такие как 5-флуороурацил, капецитабин, гемцитабин, метотрексат и эдатрексат;

5) ингибиторы топоизомеразы I, такие как топотекан, иринотекан и 9-нитрокамптотецин, производные камптотецина и ретиноевая кислота; и

6) соединения/комплексы платины, такие как цисплатин, оксаплатин и карбоплатин; типичные химиотерапевтические средства для применения в способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя без ограничения амифостин (этиол), цисплатин, дакарбазин (DTIC), дактиномицин, мелхлорэтамин (азотистый иприт), стрептозоцин, циклофосфамид, кармустин (BCNU), ломустин (CCNU), доксорубицин (адриамицин), доксорубицин липо (доксил), гемцитабин (гемзар), даунорубицин, даунорубицин липо (дауноксом), прокарбазин, митомицин, цитарабин, этопозид, метотрексат, 5-флуороурацил (5-FU), винбластин, винкристин, блеомицин, паклитаксел (таксол), доцетаксел (таксотер), алдеслейкин, аспарагиназу, бусульфан, карбоплатин, кладрибин, камптотецин, CPT-11, 10-гидрокси-7-этил-камптотецин (SN38), дакарбазин, S-1, капецитабин, фторафур, 5'-дезоксифторуридин, UFT, энилурацил, дезоксцитидин, 5-азацитозин, 5-азадезоксцитозин, аллопуринол, 2-хлораденозин, триметрексат, аминоптерин, метилен-10-дезааминоптерин (MDAM), оксаплатин, пикоплатин, тетраплатин, сатраплатин, платина-DACH, ормаплатин, CI-973, JM-216 и их аналоги, эпирубицин, этопозид фосфат, 9-

аминокамптотецин, 10,11-метилendioксиамптотецин, каренитецин, 9-нитрокамптотецин, TAS 103, вин-дезин, L-фенилаланин иприт, ифосфаидмефосфамид, перфосфамид, трофосфамид кармустин, семустин, эпотилоны А-Е, томудекс, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанидин, амсакрин, этопозида фосфат, каренитекан, ацикловир, валацикловир, ганцикловир, амантадин, римантадин, ламивудин, зидовудин, бевацизумаб, трастузумаб, ритуксимаб, 5-флуороурацил, капецитабин, пентостатин, триметрексат, кладрибин, флоксурин, флударабин, гидроксимочевина, ифосфамид, идарубицин, месну, иринотекан, митоксантрон, топотекан, лейпролид, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, пликамицин, митотан, пегаспаргас, пентостатин, пипоброман, пликамицин, стрептозоцин, тамоксифен, тенипозид, тетолактон, тиогуанин, тиотепа, урациловый иприт, винорелбин, хлорамбуцил, цисплатин, доксорубицин, паклитаксел (таксол), блеомицин, mTog, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и факторы роста фибробластов (FGF), а также их комбинации, которые очевидны специалисту в данной области на основании соответствующего стандарта медицинской помощи для конкретных опухоли или рака.

Согласно другому варианту осуществления дополнительным химиотерапевтическим средством для применения в комбинационных терапевтических средствах в соответствии с настоящим изобретением является биологическое средство.

Биологические средства (также называемые биопрепаратами) являются продуктами биологической системы, например организма, клетки, или рекомбинантной системы. Примеры таких биологических средств включают в себя молекулы нуклеиновой кислоты (например, молекулы антисмысловой нуклеиновой кислоты), интерфероны, интерлейкины, колониестимулирующие факторы, антитела, например моноклональные антитела, противоангиогенные средства и цитокины. Типичные биологические средства обсуждаются более подробно ниже и, как правило, принадлежат различным классам, в том числе, например, 1) гормоны, аналоги гормонов и комплексы гормонов, например эстрогены и аналоги эстрогенов, прогестерон, аналоги прогестерона и прогестины, андрогены, адренокортикостероиды, антиэстрогены, антиандрогены, антигестостероны, ингибиторы стероидов надпочечников и антилютеинизирующие гормоны; и 2) ферменты, белки, пептиды, поликлональные и/или моноклональные антитела, такие как интерлейкины, интерфероны, колониестимулирующий фактор и т.д.

Согласно одному варианту осуществления биологическим средством является интерферон. Интерфероны (IFN) представляют собой тип биологического средства, в природе встречающийся в организме. Интерфероны также производятся в лаборатории и принимаются больными раком при биологической терапии. Как было показано, они улучшают действие иммунной системы больного раком против раковых клеток.

Интерфероны могут непосредственно воздействовать на раковые клетки, замедляя их рост, или они могут вызывать превращение раковых клеток в клетки с более нормальным поведением. Некоторые интерфероны также могут стимулировать естественные клетки-киллеры (NK), Т-клетки и макрофаги, которые являются типами белых кровяных клеток в кровотоке и помогают в борьбе с раковыми клетками.

Согласно одному варианту осуществления биологическим средством является интерлейкин. Интерлейкины (IL) стимулируют рост и активность многих иммунных клеток. Они представляют собой белки (цитокины и хемокины), в природе встречающиеся в организме, но также могут быть получены в лаборатории. Некоторые интерлейкины стимулируют рост и активность иммунных клеток, таких как лимфоциты, которые работают с разрушением раковых клеток.

Согласно другому варианту осуществления биологическим средством является колониестимулирующий фактор. Колониестимулирующие факторы (CSF) представляют собой белки, принимаемые больными для стимулирования продуцирования стволовыми клетками в костном мозге больше кровяных клеток. Организм постоянно нуждается в новых белых кровяных клетках, красных кровяных клетках и тромбоцитах, особенно при наличии рака. CSF принимаются вместе с химиотерапией, чтобы помочь в стимулировании иммунной системы. Когда больные раком принимают химиотерапию, способность костного мозга продуцировать новые кровяные клетки подавляется, что делает больных более склонными к развитию инфекций. Части иммунной системы не могут функционировать без кровяных клеток, таким образом, колониестимулирующие факторы стимулируют стволовые клетки костного мозга продуцировать белые кровяные клетки, тромбоциты и красные кровяные клетки.

При продуцировании надлежащих клеток могут продолжаться другие виды лечения рака, что обеспечивает больному безопасное получение более высоких доз химиотерапии.

Согласно другому варианту осуществления биологическим средством является антитело. Антитела, например моноклональные антитела, представляют собой получаемые в лаборатории средства, которые связываются с раковыми клетками.

Средства на основе моноклонального антитела не разрушают здоровые клетки. Моноклональные антитела достигают свой терапевтический эффект посредством различных механизмов. Они могут оказывать непосредственное влияние на осуществление апоптоза или программируемой клеточной смерти. Они могут блокировать рецепторы фактора роста, эффективно останавливая пролиферации опухолевых клеток. В клетках, которые экспрессируют моноклональные антитела, они могут приводить к образованию антиидиотипических антител.

Примеры антител, которые могут быть использованы в комбинационном лечении в соответствии с

настоящим изобретением, включают в себя антитела против CD20, такие как без ограничения цетуксимаб, тозитумомаб, ритуксимаб и ибритумомаб. Антитела против HER2 также могут быть использованы в комбинации с коферментом Q10 для лечения рака. Согласно одному варианту осуществления антителом против HER2 является трастузумаб (герцептин). Другие примеры антител, которые могут быть использованы в комбинации с коферментом Q10 для лечения рака, включают в себя антитела против CD52 (например, алемтузумаб), антитела против CD-22 (например, эспратузумаб) и антитела против CD33 (например, гемтузумаб озогамин). Антитела против VEGF также могут быть использованы в комбинации с коферментом Q10 для лечения рака. Согласно одному варианту осуществления антителом против VEGF является бевацизумаб. Согласно другим вариантам осуществления биологическим средством является антитело, которое является антителом против EGFR, например, цетуксимаб. Другим примером является антитело против гликопротеина 17-1A эдреколомаб. Настоящее изобретение охватывает ряд других противоопухолевых антител, известных в уровне техники и очевидных для специалиста в данной области.

Согласно другому варианту осуществления биологическим средством является цитокин. При цитокиновой терапии используются белки (цитокины) для помощи иммунной системе субъекта в распознавании и разрушении тех клеток, которые являются раковыми. Цитокины в природе продуцируются организмом с помощью иммунной системы, но также могут быть получены в лаборатории. Эта терапия используется при запущенной меланоме и со вспомогательной терапией (терапией, принимаемой после первичного лечения рака или вдобавок к таковому). Цитокиновая терапия достигает всех частей организма с уничтожением раковых клеток и профилактикой роста опухолей.

Согласно другому варианту осуществления биологическим средством является слитый белок. Например, рекомбинантный человеческий Apo2L/TRAIL (GENETECH) может быть использован в комбинационной терапии. Apo2/TRAIL является первым двойным агонистом проапоптотического рецептора, разработанным для активации обоих проапоптотических рецепторов DR4 и DR5, которые вовлекаются в регуляцию апоптоза (программируемой клеточной смерти).

Согласно одному варианту осуществления биологическим средством является терапевтическая молекула нуклеиновой кислоты. Терапевтические средства на основе нуклеиновых кислот хорошо известны в уровне техники. Терапевтические средства на основе нуклеиновых кислот включают в себя и однонитевые, и двухнитевые (т.е. терапевтические средства на основе нуклеиновых кислот с комплементарным участком длиной по меньшей мере 15 нуклеотидов) нуклеиновые кислоты, которые являются комплементарными целевой последовательности в клетке. Терапевтические нуклеиновые кислоты могут быть направлены практически против любой целевой последовательности нуклеиновой кислоты в клетке. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическое средство на основе нуклеиновой кислоты направлено против последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей стимулятор ангиогенеза, например VEGF, FGF, или роста опухоли, например EGFR.

Терапевтическими средствами на основе антисмысловой нуклеиновой кислоты являются терапевтические средства на основе одонитевых нуклеиновых кислот длиной, как правило, от около 16 до 30 нуклеотидов и являющиеся комплементарными целевой последовательности нуклеиновой кислоты в целевой клетке, либо в организме.

Согласно другому аспекту средством является молекула одонитевой антисмысловой РНК. Молекула антисмысловой РНК комплементарна последовательности в целевой мРНК. Антисмысловая РНК может ингибировать трансляцию стехиометрическим образом путем спаривания оснований с мРНК и физически препятствовать механизму трансляции, см. Dias, N. et al., (2002) Mol. Cancer Ther 1:347-355. Молекула антисмысловой РНК может иметь от около 15 до 30 нуклеотидов, которые комплементарны целевой мРНК. Представлены патенты, направленные на антисмысловые нуклеиновые кислоты, химические модификации и терапевтические применения, например, патент США № 5898031 относится к химически модифицированным РНК-содержащим терапевтическим соединениям, а патент США № 6107094 относится к способам применения этих соединений в качестве терапевтического средства. Патент США № 7432250 относится к способам лечения больных с помощью введения одонитевых химически модифицированных подобных РНК соединений, а патент США № 7432249 относится к фармацевтическим композициям, содержащим одонитевые химически модифицированные подобные РНК соединения. Патент США № 7629321 относится к способам расщепления целевых мРНК с использованием одонитевых олигонуклеотидов с множеством нуклеозидов РНК и по меньшей мере с одной химической модификацией. Полное содержание каждого из патентов, приведенных в этом параграфе, включено в настоящий документ посредством ссылки.

Терапевтические средства на основе нуклеиновых кислот для применения в способах в соответствии с настоящим изобретением также включают в себя терапевтические средства на основе двухнитевых нуклеиновых кислот. Термины "средство на основе RNAi", "средство на основе двухнитевой RNAi", "молекула двухнитевой РНК (dsRNA)", также известный как "средство на основе dsRNA", "dsRNA", "siRNA", "средство на основе iRNA", используемые взаимозаменяемо в настоящем документе, относятся к комплексу молекул рибонуклеиновой кислоты, имеющих структуру двойной спирали, содержащую две встречно-параллельные и в основном комплементарные, как указано ниже, нити нуклеиновой кислоты. Используемый в настоящем документе термин "средство на основе RNAi" также может включать в себя

dsiRNA (см., например, публикацию заявки на выдачу патента США № 20070104688, включенную в настоящий документ посредством ссылки). В целом, большая часть нуклеотидов каждой нити является рибонуклеотидами, но, как описывается в настоящем документе, каждая нить или обе нити также могут включать в себя один или несколько нуклеотидов, отличных от рибонуклеотидов, например дезоксирибонуклеотид и/или модифицированный нуклеотид. Кроме того, используемый в настоящем описании термин "средство на основе RNAi" может включать в себя рибонуклеотиды с химическими модификациями, средство на основе RNAi может включать в себя существенные модификации в нескольких нуклеотидах. Такие модификации могут включать в себя все типы модификаций, раскрываемых в настоящем документе или известных в уровне техники. Любые такие модификации, используемые в молекуле типа siRNA, охватываются термином "средство на основе RNAi" для целей настоящего описания и формулы изобретения. Средства на основе RNAi, которые используются в способах в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя средства с химическими модификациями, описываемые, например, в предварительной заявке на выдачу патента США № 61/561710, поданной 18 ноября 2011 г., международной заявке № PCT/US 2011/051597, поданной 15 сентября 2010 г., и PCT публикации № WO 2009/073809, полное содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Дополнительные типичные биологические средства для применения в способах в соответствии с настоящим изобретением включают в себя без ограничения гекситиниб (Iressa), анастрозол, диэтилстилбестрол, эстрадиол, премарин, ралоксифен, прогестерон, норетинодрел, эстистерон, диместистерон, мегестрол ацетат, медроксипрогестерон ацетат, гидроксипрогестерон капроат, норетистерон, метилтестостерон, тестостерон, дексамтазон, преднизон, кортизол, солумедрол, тамоксифен, фулвестрант, торемифен, аминоклутетимид, тестолактон, дролоксифен, анастрозол, бикалутамид, флутамид, нилутамид, гесерелин, флутамид, лейпролид, трипторелин, аминоклутетимид, митотан, гесерелин, цетуксимаб, эрлотиниб, иматиниб, тозитумомаб, алемтузумаб, трастузумаб, гемтузумаб, ритуксимаб, ибритумомаб тиуксетан, бевацизумаб, денилеукин дифтитокс, даклизумаб, интерферон-альфа, интерферон-бета, антитело против 4-IBB, антитело против 4-IBBL, антитело против CD40, антитело против CD 154, антитело против OX40, антитело против OX40L, антитело против CD28, антитело против CD80, антитело против CD86, антитело против CD70, антитело против CD27, антитело против HVEM, антитело против LIGHT, антитело против GITR, антитело против GITRL, антитело против CTLA-4, растворимый OX40L, растворимый 4-IBBL, растворимый CD 154, растворимый GITRL, растворимый LIGHT, растворимый CD70, растворимый CD80, растворимый CD86, растворимый CTLA4-Ig, GVAX® и их комбинации, которые специалист в данной области легко определит на основании соответствующего стандарта медицинской помощи для конкретных опухолей или рака. Растворимые формы средств могут быть получены, например, как слитые белки, путем функционально связывающего средства, например, с Fc-участком Ig.

Следует отметить, что более чем одно дополнительное противораковое средство, например 2, 3, 4, 5 или больше, можно вводить в комбинации с содержащими кофермент Q10 составами, представленными в настоящем документе. Например, согласно одному варианту осуществления два дополнительных химиотерапевтических средства можно вводить в комбинации с коферментом Q10. В уровне техники известны соответствующие дозы и пути введения химиотерапевтических средств, представленных в настоящем документе.

VI. Снижение миелосупрессии.

Как известно, миелосупрессия является побочным эффектом многих химиотерапевтических средств. Вызываемые миелосупрессией нарушения могут давать побочные эффекты, варьирующие от усталости и до ограничивающих дозу токсичностей. Хотя средства, такие как пегфилграстим, могут быть использованы для стимулирования продуцирования клеток крови в костном мозге с целью снижения риска инфекции из-за вызванной химиотерапией нейтропении у субъектов с солидными опухолями, такие средства не могут быть использованы для субъекта, страдающего лейкемией и испытывающего свои собственные побочные эффекты. Комбинационные терапевтические средства, представленные в настоящем документе, в том числе непрерывная инфузия кофермента Q10, могут снижать риск вызываемых миелосупрессией нарушений или предупреждать таковые у субъекта, подлежащего лечению химиотерапевтическим средством, которое вызывает миелосупрессию.

Используемый в настоящем документе термин "вызываемые миелосупрессией нарушения" включает в себя такие нарушения и симптомы нарушений, которые происходят в результате вызываемой химиотерапией миелосупрессии. Примеры вызываемых миелосупрессией нарушений включает в себя вызываемую миелосупрессией анемию (которая включает такие симптомы, как, например, слабость, утомляемость, тревогу, слабое внимание, затруднение дыхания, учащенное сердцебиение, стенокардию, бледность, тахикардию и увеличение сердца), вызываемую миелосупрессией нейтропению (которая включает такие симптомы, как, например, повышенный риск тяжелой инфекции или сепсиса, лихорадку, язвы в полости рта, диарею и боль в горле) или вызываемую миелосупрессией тромбоцитопению (которая включает такие симптомы, как, например, повышенный риск кровотечения, пурпuru, носовые кровотечения и кровоточивость десен).

Согласно одному варианту осуществления вызываемым миелосупрессией нарушением является вы-

зываемая миелосупрессией нейтропения. Согласно следующим вариантам осуществления вызываемым миелосупрессией нарушением является вызываемая миелосупрессией инфекция, вызываемая миелосупрессией лихорадка, вызываемые миелосупрессией язвы в полости рта, вызываемая миелосупрессией диарея и вызываемая миелосупрессией боль в горле. Фраза "вызываемая миелосупрессией инфекция" включает в себя инфекции (например, сепсис), которые возникают в результате вызываемой химиотерапией миелосупрессии и/или вызываемой химиотерапией нейтропении.

Согласно некоторым вариантам осуществления совместное введение кофермента Q10 способами непрерывной инфузии, представленными в настоящем документе, может предупреждать или облегчать истощение нейтрофилов у субъекта, подлежащего лечению химиотерапевтическим средством. Используемая в настоящем документе фраза "профилактика истощения нейтрофилов" включает в себя прекращение или подавление потери нейтрофилов у субъекта, которая может происходить в результате лечения субъекта химиотерапевтическим средством. Согласно некоторым вариантам осуществления способы в соответствии с настоящим изобретением предупреждают истощение нейтрофилов по меньшей мере на около 5%, на около 10%, на около 15%, на около 20%, на около 25%, на около 30%, на около 35%, на около 40%, на около 45%, на около 50%, на около 55%, на около 60%, на около 65%, на около 70%, на около 75%, на около 80%, на около 85%, на около 90%, на около 95% или на около 100%.

Далее приводится подробное описание предпочтительных вариантов осуществления в соответствии с настоящим изобретением. Несмотря на то, что настоящее изобретение будет описываться в сочетании с предпочтительными вариантами осуществления, будет понятно, что настоящее изобретение не ограничивается этими предпочтительными вариантами осуществления. Напротив, оно предназначено охватывать альтернативы, модификации и эквиваленты, которые могут быть включены в сущность и объем настоящего изобретения, определяемые приложенной формулой изобретения.

Каждый патент, публикация и ссылка, упоминаемые в настоящем документе, включены в настоящий документ посредством ссылки во всей их полноте. Кроме того, WO 2008/116135 (PCT заявка № PCT/US 2008/116135), WO 2010/132507 (PCT заявка № PCT/US 2010/034453), WO 2011/11290 (PCT заявка № PCT/US 2011/028042), WO 2012/174559 (PCT заявка № PCT/US 2012/043001) и публикация заявки на выдачу патента США № US 2011/0027247 тем самым включены в настоящий документ посредством ссылки во всей их полноте.

Пример 1. Парентеральный состав, содержащий кофермент Q10, существенно улучшает выживаемость в животной модели лейкемии, включая регрессию параплегии из-за метастазов в головном мозге.

Клетки лейкемии демонстрируют изменения в промежуточном метаболизме, подобные другим ракам, при которых АТФ предпочтительно производится при гликолизе, а не при окислительном фосфорилировании в митохондриях (эффект Варбурга), что обеспечивает потребности онкогенной пролиферации. Следствием этого метаболического переключения является одновременный обход путей программируемой смерти, что приводит к программе иммортализации в раковых клетках, в том числе в лейкемических клетках. Было продемонстрировано, что доставка высоких уровней кофермента Q10 в липидной нанодисперсной смеси преимущественно переключает метаболические сети с гликолиза на окислительное фосфорилирование в митохондриях и повторяемость апоптических путей в моделях различных раков *in vitro* и *in vivo*. Учитывая важность участия Bcl-2 в этиологии лейкемии, данное исследование сосредоточили на изучении эффективности кофермента Q10 на животных моделях эритроидной и миелоидной лейкемии.

Человеческие клетки острой эритролейкемии (K562) и острой миелоидной лейкемии (KG1) (1×10^6) инъецировали интраперитонеально мышам с ослабленным иммунитетом. Энграфтмент подтверждали с помощью общих анализов крови, проявления анемии и клинического оценивания поведения животных.

Мышей (всего $n=120$ для каждой модели соответственно) рандомизировали на четыре ($n=30$ /группа) группы лечения. Каждый режим лечения проводили четырехнедельным циклом с трехнедельным лечением и одной неделей перерыва:

- 1) без лечения (контроль);
- 2) кофермент Q10 (4%, вводимый при 75 мг/кг один раз/сутки непрерывной инфузией);
- 3) химиотерапия (цитарабин/AraC 25 мг/кг, 5 х/неделя и адриамицин/даунорубин 5 мг/кг, 1 х/неделя);
- 4) кофермент Q10 (4%, вводимый при 75 мг/кг, один раз/сутки непрерывной инфузией) + химиотерапия (цитарабин/AraC 25 мг/кг, 5 х/неделя и адриамицин/даунорубин 5 мг/кг, 1 х/неделя).

Все дозы вводили внутривенно и согласно протоколу 3 недели лечения, а затем 1 неделя отдыха. Лейкемию контролировали с помощью бледности и мазков крови, а также выполняли отбор мазков костного мозга после умерщвления для анализа с использованием окрашивания по Райту. Результаты выживания в исследовании мышей с острой миелоидной лейкемией представлены на фиг. 4. Результаты выживания в исследовании мышей с острой эритролейкемией показаны на фиг. 5. День 1 является первым днем лечения коферментом Q10 и/или химиотерапией.

В обеих моделях лейкемии комбинация кофермента Q10 с химиотерапией ассоциировалась с существенным повышением выживаемости по сравнению с другими группами, в том числе с когортами соответствующей химиотерапии отдельно ($p < 0,00001$). Кофермент Q10 отдельно улучшал выживаемость по

сравнению с химиотерапией в модели миелоидной лейкемии, но не в модели эритролейкемии, при этом кофермент Q10 отдельно показывал относительно похожую выживаемость по сравнению с химиотерапией отдельно.

Эти результаты демонстрируют, что кофермент Q10, либо отдельно, либо в комбинации со стандартными химиотерапевтическими средствами, является эффективным в лечении лейкемий, в частности острых лейкемий.

В отдельном исследовании разрабатывали крысиную (Fisher 344) модель хлорлейкемии (MIA C51) для лейкемии CNS, чтобы продемонстрировать параплегию и задержку мочеиспускания в результате метастазирования головного мозга. Введение кофермента Q10 (50 мг/кг/сутки, IP) ассоциировалось с полной регрессией паралича конечностей, что демонстрирует способность кофермента Q10 проникать в CNS. Более того, введение кофермента Q10 (50 мг/кг/сутки, IP) ассоциировалось с существенным повышением выживаемости у животных с метастазисом легких и печени. Данные обеспечивают обнадеживающее доказательство потенциала трансляционного применения кофермента Q10 в лечении лейкемии. Результаты данного исследования подробно обсуждаются в WO 2012/138765, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей ее полноте.

Пример 2. Лечение коферментом Q10 снижает жизнеспособность различных раковых клеток *in vitro*.

Различные линии раковых клеток обрабатывали коферментом Q10 при концентрации 100 мкМ для определения эффекта на жизнеспособность раковых клеток. Тестируемыми линиями раковых клеток были HT-29 (толстой кишки), A549 (легкого), Hep3B (печени), MDA-MB231 (молочной железы), SkBr-3 (молочной железы), MCF7 (молочной железы), MiaPaCa-2 (поджелудочной железы), SKOV-3 (яичника) и PC-3 (предстательной железы). Жизнеспособность клеток измеряли через 24-72 ч. Во всех тестируемых линиях раковых клеток снижение жизнеспособности клеток в ответ на кофермент Q10 было очевидным уже через 24 ч и постепенно увеличивалось через 48-72 ч. Например, на фиг. 6 показана жизнеспособность клеток с лечением коферментом Q10 и без такового через 48 ч воздействия (для клеточных линий HT-29, A549, Hep3B, MDA-MB231, SkBr-3 и BT549) или через 72 ч воздействия (для клеточных линий MCF7, MiaPaCa-2, SKOV-3 и PC-3). Текст в нижней части графика на фиг. 6 описывает генную мутацию и частоту мутации для каждой клеточной линии. Например, клеточная линия HT-29 имеет мутацию APC с частотой мутации 126.

Наблюдали устойчивое снижение жизнеспособности клеток в тестируемых линиях раковых клеток независимо от мутационного статуса. В каждой из клеточных линий степень эффекта кофермента Q10 на жизнеспособность клеток ассоциировалась с длительностью воздействия, при этом некоторые клеточные линии проявляли более высокую чувствительность через 48 ч, а другие линии раковых клеток демонстрировали снижение жизнеспособности клеток через 72 ч. Эти данные подтверждают, что длительность воздействия, косвенная мера контакта лекарственного средства с клеткой, является важным компонентом эффекта кофермента Q10 на жизнеспособность раковых клеток различного происхождения.

Пример 3. Непрерывная инфузия кофермента Q10 улучшает выживаемость в животных моделях рака поджелудочной железы, предстательной железы и легкого.

Выполняли несколько исследований с целью определения эффекта различных режимов введения дозы наносуппензионного состава кофермента Q10 на выживаемость животных на животных моделях различных раков.

Например, на фиг. 7 схематически описывается исследование, изучающее три различных режима введения дозы для кофермента Q10 на животной модели рака поджелудочной железы. Оценивали эффект кофермента Q10 отдельно или в комбинации с гемцитабином на общую выживаемость на доклинической мышиной модели рака поджелудочной железы.

Равные количества человеческих клеток опухоли поджелудочной железы MIA PaCa-2 суспендировали в MATRIGEL® и инъецировали мышам NOD SCID гамма (NSG). Модель мышей NSG лишена систем врожденного и приобретенного иммунитета и обеспечивает биологическую среду, приемлемую для роста опухолей человека *in vivo*. MIA PaCa-2 представляет собой широко признанную линию клеток, полученную из карциномы поджелудочной железы человека, которую можно использовать для установления опухолей поджелудочной железы иммуносупрессивным животным. Опухоли MIA PaCa-2 обеспечивают развитие у мышей в среднем по меньшей мере в течение 3 недель до начала лечения. Животных с пальпируемыми опухолями рандомизировали в группы лечения.

Три режима лечения, используемые для исследования, включали введение дозы кофермента Q10 один раз/сутки, два раза/сутки или три раза/сутки либо при 50 мг/кг массы тела (режим 1 и режим 2), либо при 50 мг/кг или 75 мг/кг массы тела (режим 3), отдельно или в комбинации с фиксированной дозой гемцитабина (150 мг/кг массы тела). Например, мыши, обрабатываемые два раза/сутки, получали две дозы 50 мг/кг кофермента Q10, всего 100 мг/кг/сутки, а мыши, обрабатываемые три раза в сутки, получали три дозы 50 мг/кг кофермента Q10, всего 150 мг/кг/сутки. Каждую группу животных обеспечивали химиотерапевтическим лечением в течение минимум трех циклов и поддерживали до определения результатов. В каждой из тестируемых когорт животные, получающие лечение коферментом Q10 отдельно, демонстрировали повышение выживаемости по сравнению с не получающими лечение животными или

животными, получающими лечение химиотерапией отдельно, см. фиг. 8А-С. Комбинационная терапия кофермента Q10 и гемцитабина приводила к более высоким показателям выживаемости, чем кофермент Q10 отдельно или гемцитабин отдельно, указывая на то, что лечение коферментом Q10 и гемцитабином имеет аддитивный эффект. Фиг. 8А-С также доказывают, что увеличение доз кофермента Q10 от одного раза в сутки до трех раз в сутки ассоциировалось с существенным повышением выживаемости животных. Таким образом, улучшение у животных и сохранение животных, которым вводили дозу 50 мг/кг кофермента Q10 несколькими болюсами, может объясняться относительно постоянным содержанием кофермента Q10 в крови в течение более длительного периода, чем может быть достигнуто одним суточным введением.

Затем осуществляли протокол непрерывной инфузии для определения эффекта непрерывного введения кофермента Q10 на выживаемость на животной модели рака поджелудочной железы. Хирургическим путем животным устанавливали инфузионный насос для облегчения непрерывной инфузии кофермента Q10 дозой 25 мг/кг, 50 мг/кг или 100 мг/кг массы тела в сутки. Лечение продолжали на протяжении всего исследования. На фиг. 9 показан эффект непрерывной инфузии повышения концентраций кофермента Q10 на длительность выживаемости на животной модели рака поджелудочной железы. Животные, получавшие лечение непрерывной инфузией кофермента Q10 дозой 25 мг/кг массы тела в сутки (фиг. 9), демонстрировали более высокий показатель выживаемости, чем животные, которым вводили 50 мг/кг массы тела в сутки тремя дозами (фиг. 8С). Таким образом, непрерывная инфузия кофермента Q10 при дозе 25 мг/кг массы тела с 24-часовой длительностью давала более высокий показатель выживаемости, чем лечение более высокой дозой кофермента Q10 (т.е. 50 мг/кг массы тела) три раза в сутки.

Кроме того, общая выживаемость на модели рака поджелудочной железы в целом улучшалась с помощью повышения дозы кофермента Q10 с использованием способа введения непрерывной инфузией. Например, животные, получавшие лечение непрерывной инфузией кофермента Q10 при общей дозе 100 мг/кг, имели более высокие показатели выживаемости, чем животные, получавшие лечение непрерывной инфузией 50 мг/кг или 25 мг/кг, см. фиг. 9. Таким образом эффект кофермента Q10 на выживаемость животных зависел от дозы.

Наблюдаемое улучшение в когортах животных, которым вводили кофермент Q10 в виде непрерывной инфузии, повторялось на других животных моделях рака. Например, на фиг. 10 показан эффект непрерывной инфузии кофермента Q10 на длительность выживаемости в животной модели рака предстательной железы. Клетки аденокарциномы предстательной железы человека LnCaP инъецировали мышам с ослабленной иммунной системой. Кофермент Q10 вводили с использованием двух различных режимов дозировки. Одной когорте вводили общую дозу 75 мг/кг массы тела в сутки путем введения дозы 25 мг/кг массы тела каждые 8 ч (режим нескольких болюсов). Второй когорте животных хирургическим путем устанавливали инфузионный насос для облегчения непрерывной инфузии кофермента Q10 при общей дозе 75 мг/кг массы тела в сутки. Лечение продолжали на протяжении всего исследования. Когорты, получавшие лечение коферментом Q10, вводимым 75 мг/кг массы тела каждые 8 ч (режим нескольких болюсов), демонстрировали более высокий показатель выживаемости, чем не получавший лечение контроль, см. фиг. 10. Однако когорты животных, которым вводили кофермент Q10 при той же дозе в виде непрерывной инфузии, демонстрировали еще более высокий показатель выживаемости по сравнению с режимом нескольких болюсов.

Данные на фиг. 10 показывают, что для данной дозы, например 75 мг/кг массы тела в сутки, режим введения дозы кофермента Q10 является важным компонентом, который существенно влияет на выживаемость животных. Непрерывная инфузия кофермента Q10 (75 мг/кг массы тела на протяжении 24 ч) превышала обработки тремя болюсами, вводимыми на протяжении того же периода времени при одинаковой общей дозе. Данный результат подтверждает то, что сохранение постоянного содержания кофермента Q10 в крови потенциально может быть достигнуто с использованием протокола непрерывной инфузии.

Эффект схемы введения дозы кофермента Q10 также изучали на крысах с хлоромами печени или легкого. Крысам трансплантировали клоны злокачественных хлором печени или легкого, полученные из клеточной линии стабильной миелогенной лейкемии (хлорлейкемии) MIA C51 (см., например, Jimenez and Yunis (1987) Science 238:1278-1280). Клоны отбирали для установки в печень или легкие и для образования в них опухолей соответственно. Крыс рандомизировали на не получавших лечение, получавших лечение либо инъекцией 3 раза в день 40 мг/мл (4%) кофермента Q10, либо непрерывной инфузией 40 мг/мл (4%) кофермента Q10 через имплантированный насос для обеспечения каждого режима общей дозой 50 мг/кг массы тела в сутки. У крыс с хлоромами печени 40 мг/мл кофермента Q10 существенно продлевали выживаемость как в группе с непрерывным введением дозы инфузионным насосом, так и в группе с введением дозы инъекцией 3 раза в сутки по сравнению с контролем. Однако режим непрерывной инфузии был намного более эффективным, чем режим с инъекцией как для хлоромы легкого (фиг. 12), так и для хлоромы печени (фиг. 13). Например, в день 189 в модели хлоромы печени выжили 45 из 50 крыс в группе с лечением непрерывной инфузией по сравнению с выживанием 26 из 50 крыс в группе с лечением инъекцией. Все контрольные животные погибли на день 30, см. фиг. 13.

Эффект режимов введения дозы кофермента Q10, кроме того, изучали на крысах с имплантирован-

ными клетками рака легкого человека H522. Крыс рандомизировали на не получавших лечение (контроль), получавших лечение либо непрерывной инфузией кофермента Q10, химиотерапией, либо комбинацией кофермента Q10 и химиотерапии. Доза кофермента Q10 составляла 50 мг/кг в сутки за 24 ч, а концентрация составляла 4%. Химиотерапию повторяли с трехнедельным циклом следующим образом: неделя 1: IV циклофосфамид, 35 мг/кг 1 х/неделя и IV доксорубин 2,5 мг/кг 3 х/неделя; недели 2 и 3: без лечения. Как показано на фиг. 14, непрерывная инфузия CoQ10 отдельно была более эффективной в повышении выживаемости животных, чем химиотерапия отдельно. Более того, непрерывная инфузия при комбинировании кофермента Q10 и химиотерапии была более эффективной, чем любое из видов лечения отдельно.

В итоге, эти данные указывают на то, что и доза, и режим введения дозы являются важными параметрами, ассоциированными с результатами выживаемости в доклинических моделях рака. Во-первых, повышенная доза кофермента Q10 ассоциируется с существенным улучшением длительности выживаемости на животных моделях рака. Кроме того, эти данные подтверждают, что непрерывная инфузия кофермента Q10 ассоциируется с существенным улучшением выживаемости на моделях рака. Таким образом, способность поддерживать относительно постоянную концентрацию кофермента Q10 в крови с использованием протокола непрерывной инфузии является важными критерий для улучшения общей выживаемости в моделях рака.

Пример 4. Исследования фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности наносуспензии кофермента Q10 для внутривенной инъекции.

Проводили исследование 1 фазы впервые на человеке с наносуспензией кофермента Q10 (40 мг/мл) на 50 больных с запущенными солидными опухолями. Целью была оценка безопасности, максимальной переносимой дозы, PK и PD кофермента Q10, в частности 4% наносуспензионного состава кофермента Q10 (описываемого в WO 2011/112900, полное содержание которой специально включено в настоящий документ посредством ссылки), вводимого в виде 4-часовой IV инфузии 3 раза в неделю с 28-дневными циклами. Изучали девять уровней дозы, варьирующих от 5,62 до 139 мг/кг. Определяли профили концентрации в плазме и PK параметры в образцах крови, собираемых до введения дозы и с интервалами до 48 ч после введения дозы.

Оценивание PK параметров указывало на линейную или близкую к линейной пропорциональность дозы при схеме 4-часовой инфузии. Кривые подобны у всех доз. Наблюдались некоторые признаки нелинейности при самых низких уровнях дозы.

Однако для доз 22,5 мг/кг или более высоких пропорциональность дозы являлась линейной.

$T_{\text{макс.}}$ и $C_{\text{макс.}}$, как правило, ассоциировались с концом инфузии. $t_{1/2}$ варьировало от 2,18 до 18,0 ч, с небольшой зависимостью или без зависимости $t_{1/2}$ от дозы. С учетом всех получавших дозу групп не наблюдали накопления при увеличении длительности введения дозы.

Основными побочными явлениями (AE) на протяжении исследования были общие терминологические критерии оценки побочных явлений (CTCAE) 1 или 2 степени, при этом наиболее распространенными нелабораторными AE (все обусловленности объединены) являлись утомляемость, тошнота, одышка, абдоминальная боль, лихорадка, тахикардия, рвота, анорексия и диарея. Из них AE, связанные с коферментом Q10, включали в себя утомляемость (24%), головную боль (10%), тошноту (8%), лихорадку (8%), озноб (6%) и артрит (4%).

Наиболее распространенными лабораторными AE (все обусловленности объединены) являлись анемия (98%), гипергликемия (88%), пролонгированное РТТ (82%), повышенное INR (76%), гипоальбуминемия (70%), повышенный уровень AST (66%), повышенный уровень щелочной фосфатазы (62%), пониженное число тромбоцитов (58%) и гипокальцемия (42%). Из этих лабораторных AE связанные с коферментом Q10 включали в себя пролонгированное РТТ (80%), пониженное число тромбоцитов (14%), повышенный уровень AST (8%) и повышенный уровень щелочной фосфатазы (2%). Кроме того, у 38 больных, испытывающих аномальные значения INR, и у 34 из этих больных (68%) повышенное INR считали связанным с коферментом Q10. Повышенное INR было клинически существенным у 14 больных с повышением до 3 степени или становилось причиной эпизода кровотечения. При введении витамина К все INR снижались до 1 степени или возвращались в нормальное состояние. Семеро из 14 больных с клинически существенным повышением INR имели в анамнезе заболевания эпизоды кровотечения или повышенную коагулопатию до исследования.

Хотя не были идентифицированы ограничивающие дозу токсичности (DLT) при схеме 4-часовой инфузии, у 2 больных наблюдались серьезные эпизоды кровотечения, ассоциированные с повышенным INR при уровне дозы 104,3 мг/кг. Одно из этих серьезных побочных явлений (SAE) привело к смерти больного из-за гемоторакса.

Двадцать больных умерли из-за прогрессирования заболевания или интеркуррентного заболевания на протяжении исследования. Четверо больных прекратили лечение из-за AE, зафиксированных как не связанные с лечением: инфекция 2 степени на участке опухоли (1), тромбоцитопения 3 степени (2) и повышенный уровень AST 4 степени (1). Трое больных проходили активное лечение на момент остановки исследования: 2 больных при уровне дозы 104,3 мг/кг, и 1 больной получал 2 дозы при уровне дозы 139 мг/кг.

Два SAE были зарегистрированы как возможно связанные с коферментом Q10: пролонгированное АРТТ 3 степени и гематурия 3 степени. Не наблюдали клинически существенные изменения жизненных показателей или результатов физического осмотра. Лучшим ответом на кофермент Q10 было стабильное заболевание (у 23 из 50 больных, 46%). У одного больного с саркомой наблюдался частичный ответ, а у 15 больных (30%) заболевание прогрессировало. Эти результаты демонстрировали клинический ответ в I фазе испытания с повышением дозы, первичной целью которого не было лечение, у некоторых больных на кофермент Q10, вводимый внутривенно три раза в неделю четырехчасовой инфузией. Побочные явления и ограничивающие дозу токсичности включали в себя эпизоды кровотечения и повышенное INR при более высоких уровнях дозирования.

Пример 5. Наносuspензия кофермента Q10 для внутривенной инъекции больным с солидными опухолями. Без рандомизации с повышением дозы исследование I a/b фазы безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики инъекции стерильной наносuspензии кофермента Q10 (убидекаренона, USP), вводимого внутривенно больным с солидными опухолями.

Проводили клиническое испытание I фазы лечения метастатического рака или рефрактерных солидных опухолей с использованием монотерапии коферментом Q10 и кофермента Q10 в комбинации с химиотерапией. Кофермент Q10 обеспечивали в виде состава 4% наносuspензии кофермента Q10, описанного в WO 2011/112900, полное содержание которой специально включено в настоящий документ посредством ссылки. Исследование представляло собой открытое, без рандомизации исследование безопасности с перекрестными оценками. Для участия в исследовании регистрировали до 45 субъектов для монотерапии и до 120 субъектов для комбинационной терапии.

Исследование планировали со схемой более продолжительного введения дозы (например, 24-часовой инфузией, 48-часовой инфузией или 96-часовая непрерывной инфузией) по сравнению с исследованием, описываемым в предыдущем примере (4-часовая инфузия). Такая схема длительной дозировки предназначена для снижения значений $C_{\text{макс}}$ кофермента Q10 и поддержания уровней в стационарном состоянии. Не вдаваясь в механизм, предполагали, что схема пролонгированного введения дозы и/или пониженные скорости инфузии избегают потенциальной токсичности, предположительно связанной с высокими уровнями $C_{\text{макс}}$, тем самым расширяя терапевтический диапазон кофермента Q10, вводимого за более короткий период введения дозы и/или при более высокой скорости инфузии.

Для улучшения соблюдения режима терапии три раза в неделю 4-часовыми инфузиями и для потенциального снижения связанными с лекарственным средством АЕ коагуляции исследовали схему 48-часового введения дозы, состоящую из загружающей дозы (на протяжении 1 ч) с последующей инфузией остальной части дозы на протяжении 47 ч. В данном плане амбулаторного введения дозы больной возвращался в клинику в конце каждого 48-часового лечения, инфузию прекращали и больного повторно оценивали. Если больной по-прежнему отвечал требованиям лечения коферментом Q10, инфузионный насос наполняли второй 48-часовой дозой для введения при равномерной скорости для продолжения дозы. Такой режим введения дозы считали эффективным для 96-часовой непрерывной инфузии, несмотря на короткие паузы в инфузии.

По этой схеме введение доз начинали в дни 1, 3, 8, 10, 15, 17, 22 и 24 каждого 28-дневного цикла для удобства больных и соблюдения режима терапии, в частности для амбулаторных больных, поскольку она требует минимального времени пребывания в клинике.

Концентрации при схеме с двумя 48-часовыми инфузиями.

В предполагаемой схеме инфузии кофермента Q10 использовали доступные данные исследования STL0510, обсуждаемые вышеприведенном в примере, для доз 58,7, 78,2 и 104,3 мг/кг, вводимых в виде 4-часовых инфузий 3 раза в неделю, для разработки схемы инфузии из двух 48-часовых инфузий, вводимых в понедельник и среду в течение 4 недель. Общие недельные дозы составляли 176, 235 и 313 мг/кг соответственно (что эквивалентно около 44 мг/кг, 58,75 мг/кг и 78,35 мг/кг за 24-часовой период). Планировали непрерывные инфузии в понедельник и среду с использованием общих недельных доз 176 ($3 \times 58,7$), 235 ($3 \times 78,2$) и 313 ($3 \times 104,3$) мг/кг следующим образом:

две 48-часовых инфузии, начинающиеся в понедельник и среду (эквивалентные 96-часовой инфузии один раз в неделю), с коротким 30-минутным перерывом для замены насоса и присоединения второго резервуара инфузата; такой режим введения дозы считается 96-часовой непрерывной инфузией, несмотря на короткую паузу в инфузии;

часть недельной дозы подлежит использованию в виде загружающей дозы в каждый понедельник цикла;

длительность загружающей дозы составляет около 1 ч, а скорость инфузии не превышает скорости инфузии, используемой для 4-часовых инфузий дозами 58,7, 78,2 и 104,3 мг/кг;

для примеров доз 58,7, 78,2 и 104,3 мг/кг максимальные 1-часовые скорости составляют 14,5, 19,6 и 26,0 мг/кг/ч соответственно.

Во всех случаях концентрации кофермента Q10 будут незначительными по воскресеньям. В нижеприведенной табл. 1 показаны недельные значения $C_{\text{макс}}$ и AUC для трех 4-часовых инфузий в понедельник, среду и пятницу (с использованием средних данных исследования STL0510 для понедельника) с планированием двух 48-часовых инфузий в понедельник и среду. Общая недельная доза была во всех

случаях одинаковой. Как и предполагалось, значения $C_{\text{макс.}}$ были более высокими с 4-часовыми инфузиями, поскольку скорость инфузии была выше. Значения AUC также были более высокими при 4-часовых инфузиях, чего не ожидали. Теоретически, они должны были быть одинаковыми, поскольку дозы являлись одинаковыми.

В заключение, 48-часовые инфузии, 2 в неделю, являются веской альтернативой 4-часовым инфузиям, 3 в неделю, обеспечивая более устойчивые концентрации в плазме на протяжении недели.

Таблица 1

Оцениваемые еженедельно значения $C_{\text{макс.}}$ и AUC

Схема	Недельная доза (мг/кг)	$C_{\text{макс.}}$ (мкг/мл)	AUC ₀₋₁₆₈ (мкг*час/мл)
48-часовые инфузии в понедельник и среду	176	435	45,119
	235	582	60,398
	313	774	80,240
4-часовые инфузии в понедельник, среду и пятницу	176	1,558	68,787
	235	1,592	74,640
	313	2,198	125,953

Оценивание максимальной переносимой дозы (MTD).

Первичные критерии эффективности включали в себя определение максимальной переносимой дозы (MTD) внутривенного состава кофермента Q10 при каждом недельном лечении на протяжении цикла от 1 до 4 недель для группы 1 и 6 недель для группы 2.

Ограничивающие дозу токсичности оценивали на протяжении цикла 1 (первые четыре недели для группы 1 и 6 недель для группы 2) исследования. Образцы крови для анализов фармакокинетики и фармакодинамики собирали на протяжении каждого цикла монотерапии и комбинационной терапии. Образцы мочи для определения почечного клиренса кофермента Q10 собирали только на протяжении цикла 1 монотерапии и комбинационной терапии. PET сканирование выполняли за 2 недели до начала лечения и через 2 недели лечения коферментом Q10 и 8 недель лечения для группы 1 или 10 недель лечения для группы 2. Осуществляли толстоигольные биопсии (2-3) в момент исходного визита и на неделе 2 PET сканирования для больных, которые были отобраны для данных поисковых исследований.

Вторичные критерии эффективности включали в себя оценивание фармакокинетики (PK) кофермента Q10 в плазме при каждом цикле (каждые 4 недели) на протяжении до 1 года. Оценивали фармакокинетику (PK) в плазме монотерапии с коферментом Q10 и кофермента Q10 в комбинации с химиотерапией при введении в виде 96-часовой IV инфузии у больных с солидными опухолями. Образцы мочи для определения почечного клиренса кофермента Q10 собирали только на протяжении цикла 1 монотерапии и комбинационной терапии. PET сканирование выполняли за 2 недели до начала лечения и через 2 недели лечения коферментом Q10 и 8 недель лечения для группы 1 или 10 недель лечения для группы 2. Осуществляли толстоигольные биопсии (2-3) в момент исходного визита и на неделе 2 PET сканирования для больных, которые были отобраны для данных поисковых исследований.

Далее представлены группы лечения.

Таблица 2

Группы лечения

Группы	Назначенное вмешательство
Экспериментальная: монотерапия с коферментом Q10 Больные, которые отвечают критериям отбора, получающие 2 последовательных 48-часовых инфузии кофермента Q10 дважды в неделю в понедельник и среду (т.е. дни 1, 3, 8, 10, 15,	Лекарственное средство: монотерапия с коферментом Q10

17, 22 и 24), по сути получающие лечение коферментом Q10 в течение 96 часов в неделю каждого 28-дневного цикла.	
Активный препарат сравнения: группа 2 лечения коферментом Q10 в комбинации с химиотерапией отобранных для участия и лечения больных коферментом Q10 с повышенной дозой с подтвержденной безопасностью в комбинации с одним из 3 видов химиотерапии: • гемцитабин IV один раз в неделю с начальной дозой 600 мг/м²; • 5-флуороурацил (5-FU) IV один раз в неделю с начальной дозой 350 мг/м² с лейковорином (LV) 100 мг/м²; • доцетаксел IV один раз в неделю с начальной дозой 20 мг/м²	Лекарственное средство: кофермент Q10 в комбинации с химиотерапией

Цели исследования.

Первичной целью исследования являлось определение максимальной переносимой дозы (MTD) и оценка безопасности и переносимости монотерапии коферментом Q10 и кофермента Q10 в комбинации с химиотерапией при введении в виде 96-часовой внутривенной (IV) инфузии у больных с солидными опухолями.

Вторичной целью исследования являлось оценивание фармакокинетики (PK) в плазме и определение почечного клиренса монотерапии с коферментом Q10 и кофермента Q10 в комбинации с химиотерапией при введении в виде 96-часовой IV инфузии у больных с солидными опухолями.

Поисковыми целями исследования являлись

оценивание фармакодинамических (PD) коррелятов активности кофермента Q10 в плазме в виде монотерапии и в комбинации с химиотерапией;

оценивание эффектов кофермента Q10 на переключение опухолей на аэробное дыхание с помощью PET сканирования;

оценка васкуляризации опухоли (с использованием DCE-MRI) по меньшей мере у 6 субъектов, которые получали кофермент Q10 при MTD в течение 24 ч до введения дозы и после введения дозы;

оценивание ответа опухоли (предварительной противоопухолевой активности) после повторного введения кофермента Q10;

оценивание выживаемости без прогрессирования (PFS) и времени до прогрессирования (TTP) для каждой группы лечения;

сравнение миелосупрессии, регистрируемой для группы комбинационного лечения с ретроспективными данными для каждого вида лечения;

оценивание долгосрочной безопасности и переносимости кофермента Q10 после повторного введения в виде монотерапии и в комбинации с химиотерапией.

Критерии отбора для участия в исследовании.

Субъектами в исследовании являлись взрослые и мужчины, и женщины возрастом по меньшей мере 18 лет с клинически диагностируемой солидной опухолью.

Критерии включения.

Больной имеет гистологически подтвержденную солидную опухоль, а именно метастатическую или неоперабельную, для которой стандартных оценок не существует, или они уже больше не эффективные. (Допускаются больные с первичным раком головного мозга или лимфомой. Допускаются больные с метастазами в головном мозге, если было проведено облучение всего головного мозга, и документально подтверждена стабильность в течение ≥ 6 недель).

Больной имеет общее состояние согласно ECOG ≤ 2 .

Продолжительность жизни больного составляет > 3 месяцев.

Больные с половой активностью и их партнеры соглашались использовать принятый способ контрацепции на протяжении курса исследования.

Больные женщины детородного возраста должны иметь отрицательный тест на беременность в течение 1 недели до начала лечения в соответствии с данным исследованием.

Больной имеет следующую адекватную функцию органа и костного мозга:

ANC ≥ 1500 мм³, тромбоциты ≥ 100000 /мм³, гемоглобин ≥ 9 г/дл,

сывороточный креатинин $\leq 1,8$ мг/дл или креатининовый клиренс > 50 мл/мин;

билирубин $\leq 1,5$ мг/дл; аланинаминотрансфераза (ALT), аспартаттрансаминаза (AST) $\leq$ в 2,5 раза выше верхней границы нормы, если печень не поражена, или $\leq$ в 5 раз выше верхней границы нормы, если печень поражена.

Больной имеет электролиты в сыворотке (в том числе кальций, магний, фосфор, натрий и калий) в пределах нормы (позволяется добавка для поддержания нормальных электролитов).

Больной имеет адекватную коагуляцию: протромбиновое время (PT), активированное частичное

тромбопластиновое время (РТТ) и международное нормализованное отношение в пределах нормы.

Больной способен понять и соблюдать протокол и подписать документ о согласии.

Критерии исключения.

Больной имеет неконтролируемое интеркуррентное заболевание, в том числе без ограничения неконтролируемую инфекцию, симптоматическую застойную недостаточность кровообращения (NYHA класса III и IV), неконтролируемую аритмию сердца или психиатрическое заболевание/социальную обстановку, которые будут ограничивать соблюдение режима терапии с требованиями исследования.

Больной имеет активное сердечное заболевание, в том числе инфаркт миокарда в течение предыдущих 3 месяцев, симптоматическую коронарную болезнь сердца, аритмии, неконтролируемую лекарственной терапией, нестабильную стенокардию или неконтролируемую застойную недостаточность кровообращения (NYHA класса III и IV).

Больной получал химиотерапию или лучевую терапию в течение 4 недель или получал нитрозомочевины или митомицин С в течение 6 недель до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства.

Больной получал облучение до $\geq 25\%$ его или ее костного мозга в течение 4 недель до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства.

Больной получал изучаемое лекарственное средство в течение 30 дней до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства.

Больной не восстановился до ≤ 1 степени от побочных явлений (АЕ) из-за изучаемых лекарственных средств или других медицинских препаратов, которые вводили более чем за 4 недели до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства.

Большая является беременной или кормит грудью.

Известно, что больной имеет положительную реакцию на вирус иммунодефицита человека (HIV). Эффект кофермента Q10 на медицинские препараты против HIV неизвестен. Примечание: тестирование на предмет HIV не требовалось для отбора, но его выполняли предварительно, и при положительной реакции больной не подходил для исследования.

Больной не способен или не желает принимать протокол исследования или всецело сотрудничать с исследователем или назначаемым лицом.

Больной принимает ингибиторы HMG-CoA-редуктазы (статиновые лекарственные средства).

Больной принимает дигоксин, дигитоксин, ланатозид С или любой тип дигиталисных алкалоидов.

Больной принимает колониестимулирующие факторы (CSF), которые не могут быть сохранены на протяжении периода мониторинга на предмет ограничивающей дозу токсичности (DLT).

Больной имеет неконтролируемые или тяжелые коагулопатии или в анамнезе клинически значимое кровотечение за последние 6 месяцев, например гемопизис, эпистаксис, гематоксезию, гематурию или желудочно-кишечное кровотечение.

Больной имеет известную предрасположенность к кровотечению, такую как болезнь Виллебранда или другое такое состояние.

Больной требует терапевтических доз какого-либо антикоагулянта, в том числе низкомолекулярного гепарина (LMWH). Запрещается сопутствующее применение варфарина, даже в профилактических дозах.

Оценивание измеряемых поражений для определения отбора для участия основывается на следующих критериях.

Таблица 3

Отбор при исходном визите

Измеряемое заболевание	Опухолевые поражения: должны быть аккуратно измеренными по меньшей мере по одному измерению (следует регистрировать самый длинный диаметр в плоскости измерения) с минимальным размером: • 10 мм с помощью снимка СТ (толщина среза на снимке СТ не более 5 мм); • 10 мм при измерении кронциркулем на клиническом осмотре (поражения, которые не могут быть аккуратно измерены кронциркулями, следует регистрировать как неизмеряемые); • 20 мм при рентгенограмме грудной клетки. Поражения кожи: рекомендуется документация в виде цветной фотографии, включающей в себя линейку для определения размера поражения. Злокачественные лимфатические узлы: для того, чтобы считаться патологически увеличенным и измеряемым, лимфатический узел должен составлять >15 мм по короткой оси при оценивании с
-------------------------------	---

	помощью СТ сканирования. При исходном визите и впоследствии только короткая ось будет измеряться и наблюдаться.
Неизмеряемое заболевание	Все другие поражения, в том числе небольшие поражения (самый длинный диаметр < 10 мм или патологические лимфатические узлы > 10 - < 15 мм по короткой оси), а также действительно неизмеряемые поражения. Поражения, которые считаются действительно неизмеряемыми включают в себя лептоменингеальное заболевание, асциты, плевральный или перикардиальный экссудат, воспалительное заболевание молочной железы и лимфангитическое поражение кожи или легкого, абдоминальные массы, абдоминальную органомегалию, выявляемую при физическом осмотре, а именно неизмеряемую при условиях воспроизводимых изображений.
Целевые поражения	Наиболее воспроизводимые измеряемые поражения, максимум до 2 поражений на орган и 5 поражений в целом, характерные для всех вовлеченных органов, должны быть идентифицированы как целевые поражения, зарегистрированы и измерены при исходном визите. Целевые поражения должны отбираться на основании их размера (поражения с самым длинным диаметром), они должны быть типичными для всех вовлеченных органов и, кроме того, должны позволять воспроизводимые повторные измерения. Патологические утолщения, которые определяются как измеряемые и которые могут быть идентифицированы как целевые поражения, должны соответствовать критерию или по короткой оси составлять > 15 мм при СТ сканировании. Сумму диаметров (самых длинных для неузловых поражений, по короткой оси для узловых поражений) для всех целевых поражений вычисляют и регистрируют как исходную сумму диаметров. Если лимфатические узлы подлежат включению в сумму, то, как отмечено выше, только измерение по короткой оси добавляют к сумме. Исходную сумму диаметров используют как эталон для дополнительной характеристики какого-либо объективного ответа опухоли.
Нецелевые поражения	Все другие поражения должны быть идентифицированы как нецелевые поражения при исходном визите. Измерения этих поражений не требуются, но присутствие или отсутствие каждого следует отмечать впоследствии.

Руководство для оценивания измеряемого заболевания

Клинические поражения	Клинические поражения считаются измеряемыми только тогда, когда они являются поверхностными (например, кожные утолщения и пальпируемые лимфатические узлы). В случае кожных поражений рекомендуется документация в виде цветной фотографии, включающей в себя линейку для определения размера поражения.
Рентгенограмма грудной клетки	Поражения на рентгенограмме грудной клетки являются приемлемыми как измеряемые поражения, если они четко определяются и окружаются ячеистым легким. Однако СТ является предпочтительной.
Традиционные СТ и MRI	СТ и MRI являются лучшими на данный момент из доступных и воспроизводимых способов измерения целевых поражений, выбранных для оценивания ответа. Традиционные СТ и MRI выполняют непрерывно на срезах толщиной 10 мм или меньше. Спиральное СТ сканирование выполняют с использованием алгоритма 5-мм непрерывной реконструкции. Их применяют при опухолях грудной клетки, живота и таза. Для опухолей головы и шеи и опухолей конечностей обычно требуются особые протоколы.
Ультразвуковое исследование	Если конечной точкой первичного испытания является объективный ответ, то для измерения опухолевых поражений следует использовать ультразвуковое исследование. Однако оно может быть альтернативой клиническим измерениям поверхностных пальпируемых лимфатических узлов, подкожных поражений и узлов в щитовидной железе. Ультразвуковое исследование также может быть применимо для подтверждения полного исчезновения поверхностных поражений, обычно оцениваемых клиническим обследованием.
Эндоскопия и лапароскопия	Применение эндоскопии и лапароскопии для объективного оценивания опухоли еще не нашло полного и широкого одобрения. Поэтому, применение этих методик для объективного ответа опухоли должно быть ограничено до целей подтверждения в специализированных центрах. Такие методики могут быть применимы для подтверждения полного патологического ответа при получении биоптатов.
Опухолевые маркеры	Опухолевые маркеры не могут использоваться отдельно для оценивания ответа. Если маркеры изначально превышают верхний предел нормы, их следует нормализовать для больного при оценивании полного клинического ответа при исчезновении всех поражений.
Цитология и гистология	Цитология и гистология могут быть использованы в редких случаях для дифференциации PR и CR (например, после лечения для дифференциации остаточных доброкачественных поражений и остаточных злокачественных поражений в типах опухолей, таких как опухоли половых клеток).

Схема испытания.

Проводили исследование 1 a/b фазы многоцентровое, открытое, без рандомизации, с повышением дозы для проверки ограничивающих дозу токсичностей (DLT) кофермента Q10, вводимого в виде 96-часовой непрерывной внутривенной (IV) инфузии в виде монотерапии (группа лечения 1) и в комбинации с химиотерапией (группа лечения 2) у больных с солидными опухолями. В части 1a фазы испытания больные, отвечающие критериям отбора, получали 2 последовательные 48-часовые инфузии кофермента Q10 дважды в неделю в понедельник и среду (т.е. в дни 1, 3, 8, 10, 15, 17, 22 и 24), по сути, получали лечение коферментом Q10 в течение 96 ч в неделю каждого 28-дневного цикла. При каждом уровне дозы для группы 1 и группы 2 больные получали лечение либо в течение 8 ч при минимальном амбулаторном мониторинге, либо при стационарном мониторинге в течение первых 24 ч первой инфузии цикла 1. Все другие виды лечения проводили амбулаторно. Ограничивающие дозу токсичности оценивали на протяжении цикла 1.

Исследование имеет схему стандарт 3+3 повышения дозы, при этом дозу повышали последовательно в когортах из 3-6 больных каждая. Токсичность каждого уровня дозы оценивали согласно общим терминологическим критериям оценки побочных явлений (CTCAE, версия 4.02) Национального института злокачественных опухолей. Контроль безопасности обеспечивался комиссией по анализу когорт (CRC). CRC анализирует и подтверждает все DLT, а также контролирует безопасность на протяжении всего исследования (в том числе в группе 2).

Оценивания противоопухолевой активности кофермента Q10 выполняли в конце цикла 2 и каждого из 2 циклов после него с использованием стандартных методик, таких как компьютеризованная томогра-

фия (СТ) или магниторезонансная визуализация (MRI), для больных с измеряемым заболеванием. Ответ оценивали с использованием критериев оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) v1.1. Больные, которые не испытывали неприемлемой токсичности или у которых заболевание прогрессировало, могли получать дополнительный 28-дневные циклы в течение до 1 года в группе 1 или 2. Больные группы 1 с прогрессированием могли быть выбраны для продолжения лечения коферментом Q10 в комбинации с гемцитабином, 5-FU или доцетакселом по усмотрению лечащего врача. После того как оценивали уровень дозы монотерапии с коферментом Q10, CRC определял его безопасным для повышения до следующего уровня дозы, когорту 1 группы лечения 2 коферментом Q10 в комбинации с химиотерапией была открыта для расширения. Когорту 1 из больных группы 2 отбирали для одного из 3 видов химиотерапии, гемцитабин, 5-FU или доцетаксел. Цикл 1 комбинационной терапии (группа 2) длился 6 недель для больных, которым вводили кофермент Q10 дважды в неделю по понедельникам и средам в течение 6 недель и проводили химиотерапию по пятницам в дни 19, 26 и 33. Циклы 2-12 длились 4 недели с введением кофермента Q10 дважды в неделю по понедельникам и средам в течение 4 недель и проведением химиотерапии по пятницам в дни 5, 12 и 19. Ограничивающие дозу токсичности оценивали на протяжении цикла 1. Ответ оценивали после цикла 2 (10 недель) и респондеров, которые продолжали участие в исследовании в циклах 2-12, оценивали каждые 2 цикла (8 недель). Больные могли продолжать получать кофермент Q10 в комбинации с химиотерапией в течение максимум 12 циклов при отсутствии непереносимой токсичности и прогрессирования. Больные в группе 2 с прогрессированием при одном типе химиотерапии не могли быть переведены на другие химиотерапевтические средства в комбинации с коферментом Q10. Однако, если компонент химиотерапии (т.е. 5-FU, гемцитабин или доцетаксел) для комбинационной терапии прекращали из-за связанной с химиотерапией токсичности, больные могли продолжать получение кофермента Q10 в виде монотерапии.

Как только устанавливали максимальную переносимую дозу (MTD) кофермента Q10 в виде монотерапии и в комбинации с химиотерапией, отбирали расширенную когорту (всего 12-15 больных для монотерапии и всего 10 больных для каждой комбинационной терапии).

Оценивания PK/PD.

Собирали образцы крови для анализов фармакокинетики и фармакодинамики на протяжении каждого цикла монотерапии и комбинационной терапии. Образцы мочи для определения почечного клиренса кофермента Q10 собирали только на протяжении цикла 1 монотерапии и комбинационной терапии. Сканирование PET выполняли за 2 недели до начала лечения и через 2 недели лечения коферментом Q10 и 8 недель лечения для группы 1 или 10 недель лечения для группы 2. Осуществляли толстоигольные биопсии (2-3) в момент исходного визита и на неделе 2 PET сканирования для больных, которые были отобраны для данных поисковых исследований.

Число больных.

До 45 больных отбирали в группу лечения 1, часть исследования отдельного средства - кофермента Q10 с повышением дозы и расширением, и до 120 больных в группу лечения 2, часть исследования кофермента Q10 в комбинации с химиотерапией с повышением дозы и расширением. Точное число определяется по числу повышений дозы, пока не будет достигнута MTD. Поэтому для участия может быть отобрано до 165 больных.

Лекарственные средства, доза и способ введения для испытания.

Наносуспензию кофермента Q10 для инъекции (40 мг/мл) вводили IV на протяжении 96 ч при начальной дозе 66 мг/кг на 96-часовую дозу. Каждый больной получал 2 последовательные 48-часовые инфузии в неделю (понедельник - среда и среда - пятница) на протяжении каждого 28-дневного цикла. Доза может повышаться на 25% в последующих когортах, пока не будет достигнута MTD.

При безопасном завершении повышения уровня дозы кофермента Q10 в виде монотерапии отбирали группу лечения 2 и лечили больных коферментом Q10 при дозе с оцененной и подтвержденной безопасностью в комбинации с одним из трех типов химиотерапии

гемцитабин IV один раз в неделю с начальной дозой 600 мг/м²;

5-флуороурацил (5-FU) IV один раз в неделю с начальной дозой 350 мг/м² с лейковорином (LV) 100 мг/м²;

доцетаксел IV один раз в неделю с начальной дозой 20 мг/м².

Длительность терапии.

Минимальная длительность терапии составляла 8 недель (2 цикла) для группы лечения 1 и 10 недель для группы лечения 2.

Для больных без прогрессирования при лечении одним средством - коферментом Q10 после 2 циклов (8 недель) лечение могли продолжать до 12 циклов или до соответствия какому-либо из критериев отмены. Больные с прогрессированием после 2 циклов (8 недель) и те, которые не испытывали неприемлемую токсичность, могли продолжать получение кофермента Q10 в комбинации с гемцитабином, 5-FU или доцетакселом.

Больные, которых лечили комбинацией кофермента Q10 с химиотерапией, могли продолжать лечение до 12 циклов при отсутствии прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или до соответствия какому-либо из критериев отмены. По выбору комиссии по анализу когорт (CRC) подходя-

щие для отбора субъекты могли продолжать получать лечение коферментом Q10 более 1 года в соответствии с отдельным протоколом.

Ограничивающую дозу токсичность.

Побочные явления классифицировали согласно СТСАЕ версии 4.02. Копия этой шкалы оценивания может быть найдена на URL ster.cancer.gov.

Ограничивающую дозу токсичность (DLT) определяли как клинически существенное побочное явление или аномальное лабораторное значение, которое, по меньшей мере, вероятно связано с коферментом Q10, возникает на протяжении цикла 1 и которое отвечает любому из следующих критериев:

связанное с лечением АЕ, которое, по мнению CRC, является потенциально клинически значимым так, что дальнейшее повышение дозы будет подвергать больных из когорты, принимавших более высокие дозы, риску необратимого медицинского негативного эффекта или требовать медицинского лечения во избежание необратимого медицинского негативного эффекта;

какое-либо ≥ 3 степени отличное от гематологической токсичности, которое, по меньшей мере, вероятно связано с исследуемым лекарственным средством, за исключением алопеции и диареи 3 степени, тошноты и рвоты, устраняемое до степени 2 или меньше в течение 48 ч назначения поддерживающей медицинской помощи;

тромбоцитопения 3 степени с клинически значимым кровотечением;

какие-либо ≥ 4 степени гематологические токсичности, в том числе без ограничения смерть, анемия 4 степени любого вида, тромбоцитопения 4 степени, нейтропения 4 степени длительностью >5 дней или нейтропения 4 степени любой длительности с лихорадкой или подтвержденной документально инфекцией, принимали как DLT;

повышение INR/PTT 2 степени с клинически значимым кровотечением;

аномалии INR/PTT 3 степени (с кровотечением или без такового);

сопутствующие повышения уровней трансаминаз и билирубина, которые отвечают критериям закона Хая;

электролитные аномалии ≥ 3 степени;

любая гипокальцемия или гипомагниемия 3 степени, если стандартные меры не снизили ее до 2 степени или меньше за 7 дней или меньше;

гипокальцемия или гипомагниемия ≥ 4 степени (опасная для жизни) любой длительности;

нарушение функции почек и печени 3 степени любой длительности.

В нижеприведенной таблице представлены неограничивающие стандартные лабораторные оценивания.

Таблица 5

Лабораторные панели

Гематология	CBC с подсчетом тромбоцитов
Коагуляция	PT/PTT/INR.
Биохимический анализ сыворотки крови	Альбумин, щелочная фосфатаза, ALT, AST, азот мочевины крови (BUN), кальций, диоксид углерода, хлорид, креатинин, гамма-глутаминтрансфераза (GGT), глюкоза, лактатдегидрогеназа, фосфор, калий, натрий, общий билирубин, общий белок, магний сыворотки крови, холестерин, триглицериды.
Анализ мочи	Внешний вид, цвет, pH, удельный вес, кетоны, белок, глюкоза, билирубин, нитрит, уробилиноген и скрытая кровь (выполняли микроскопическое исследование осадка, только если результаты оценивания анализа мочи с помощью индикаторной полоски были положительными).
Лабораторное обследование на предмет какого-либо INR > 2 степени	LFT, уровни зависимых от витамина К факторов коагуляции (II, VII, IX, X), белок С и белок S. Если INR $>$ степень 2 не корректировали после введения витамина К, криопреципитата или свежезамороженной плазмы, выполняли дополнительные тесты, такие как смешанные анализы, уровень фибриногена, продукты деградации D-димера и фибрина.

Определение DLT.

Популяция больных для определения DLT состояла из больных, которые отвечали минимальным требованиям испытания по оцениванию безопасности. При отборе для участия в оценивании DLT на протяжении цикла 1 лечения больные должны были либо испытывать DLT (независимо от количества полученных доз), либо завершить первый цикл и получить по меньшей мере 80% планируемых доз кофермента Q10 для группы 1 и кофермента Q10 + химиотерапия для группы 2.

Больных, которые прекратили лечение раньше из-за прогрессирования заболевания или из-за отказа от участия, просили оценить безопасность в конце курса лечения. Если больной отказывался от лечения на протяжении цикла 1 по какой-либо причине, отличной от DLT, и не отвечал минимальным требованиям оценивания безопасности, описываемым выше, то больного заменяли.

Максимальная переносимая доза.

MTD представляет собой самую высокую дозу, при которой ≤ 1 из 6 больных испытывает DLT на протяжении цикла 1 (28 дней для группы 1 или 6 недель для группы 2) терапии с коферментом Q10. Если 2 или больше больных из группы с введением дозы испытывают DLT, то MTD была превышена.

Расширение после определения MTD.

Всего оценивали 12-15 больных на предмет MTD для монотерапии с коферментом Q10 и до 10 больных оценивали на предмет MTD для кофермента Q10 в комбинации с одним из видов химиотерапии для подтверждения безопасности, переносимости, PK и PD кофермента Q10 при этой дозе.

Начальный визит для когорты, получающей комбинационную химиотерапию.

После того как оценивали уровень дозы монотерапии с коферментом Q10, CRC определял его безопасным для повышения до следующего уровня дозы, группа лечения 2 коферментом Q10 в комбинации с химиотерапией была открыта для расширения при пониженном уровне дозы. Группу 2 больных обтирали для одного из 3 видов химиотерапии, гемцитабин, 5-FU или доцетаксел, согласно уровням дозы, представленным в настоящем документе. Цикл 1 длился 6 недель для больных группы 2, которым вводили кофермент Q10 дважды в неделю по понедельникам и средам в течение 6 недель и проводили химиотерапию по пятницам, дни 19, 26 и 33. Циклы 2-12 длились 4 недели с введением кофермента Q10 дважды в неделю по понедельникам и средам в течение 4 недель и проведением химиотерапии по пятницам, дни 5, 12 и 19. Ограничивающие дозу токсичности оценивали на протяжении цикла 1. Ответ оценивали после цикла 2 (10 недель) и респондеров, которые продолжали участие в исследовании в циклах 2-12, оценивали каждые 2 цикла (8 недель). Больные могли продолжать получать кофермент Q10 в комбинации с химиотерапией в течение максимум 12 циклов при отсутствии непереносимой токсичности и прогрессирования.

Когорты для дозы.

Кофермент Q10 в виде отдельного средства (группа лечения 1).

Начальный уровень дозы кофермента Q10 составляет 66 мг/кг на 96-часовую дозу, вводимую IV инфузией за 48 ч 2 раза в неделю каждого 28-дневного цикла (табл. 3). 2 дозы вводили на протяжении 4 последовательных дней, т.е. первую дозу вводили с понедельника по среду, а вторую дозу со среды по пятницу каждой недели. Исследуемое лекарственное средство вводили неразбавленным посредством устройства для центрального венозного доступа и скорость инфузии контролировали с помощью программируемого амбулаторного инфузионного насоса, такого как амбулаторный насос CADD Prizm VIP (модель 6101).

Для первой дозы каждой недели (т.е. в дни 1, 8, 15 и 22 цикла) загружающую дозу с использованием насоса CADD вводили инфузией в течение 1 ч, а остальную часть объема дозы вводили инфузией в течение 47 ч с использованием того же насоса CADD, как указано в нижеприведенной табл. 6, когортам, получающим дозу инъекции наносуспензии кофермента Q10 (группа 1, монотерапия). При каждом уровне дозы для группы 1 и группы 2 больных лечили либо в течение 8 ч при минимальном амбулаторном мониторинге, либо при стационарном мониторинге в течение первых 24 ч первой инфузии цикла 1. Больных контролировали на предмет ограничивающей дозу токсичности (DLT) или АЕ, которое требовало длительной госпитализации. Если реакция на кофермент Q10 не развивалась, больного исключали.

Для второй дозы каждой недели (т.е. в дни 3, 10, 17 и 24 цикла) общий объем дозы давали за 48 ч без загружающей дозы, как указано в нижеприведенной табл. 6, когортам, получающим дозу инъекции наносуспензии кофермента Q10 (группа 1, монотерапия).

Больным вводили дозы согласно когорте назначенной им дозы на протяжении их лечения. Повышение дозы у одного и того же больного не допускалось. Если начальная доза 66 мг/кг превышала MTD кофермента Q10, дозу снижали до 50 мг/кг для когорты -1. В ходе исследования допускалось не более чем 2 снижения дозы. Минимальной дозой является уровень дозы -1.

Таблица 6

Когорты дозы инъекции наносуспензии кофермента Q10 (группа 1, монотерапия)

Когорта	Общая доза 2 х в неделю								В течение 48 часов с понедельника по среду								В течение 48 часов со среды по пятницу														
									Загружающая доза в течение 1 часа																Остальная часть в течение 47 часов						
	Доза				Объем*				Объем*				Скорость инфузии				Объем*				Скорость инфузии				Объем*				Скорость инфузии		
-1	50	мг/кг	88	мл	7,4	мл	4,2	мг/кг/час	81	мл	0,98	мг/кг/час	88	мл	1,05	мг/кг/час															
1	66	мг/кг	116	мл	9,6	мл	5,5	мг/кг/час	106	мл	1,29	мг/кг/час	116	мл	1,38	мг/кг/час															
2	88	мг/кг	154	мл	13,0	мл	7,4	мг/кг/час	141	мл	1,71	мг/кг/час	154	мл	1,83	мг/кг/час															
3	110	мг/кг	193	мл	16,1	мл	9,2	мг/кг/час	176	мл	2,14	мг/кг/час	193	мл	2,29	мг/кг/час															
4	137	мг/кг	240	мл	19,3	мл	11	мг/кг/час	221	мл	2,68	мг/кг/час	240	мл	2,85	мг/кг/час															
5	171	мг/кг	299	мл	24,5	мл	14	мг/кг/час	275	мл	3,34	мг/кг/час	299	мл	3,56	мг/кг/час															
6	215	мг/кг	376	мл	31,5	мл	18	мг/кг/час	345	мл	4,19	мг/кг/час	376	мл	4,48	мг/кг/час															

* Из расчета массы больного 70 кг.

* Из расчета массы больного 70 кг.

Группа лечения 2 комбинационной химиотерапией.

После того как оценивали уровень дозы монотерапии с коферментом Q10, CRC определял его безопасным для повышения до следующего уровня дозы, группа лечения 2 коферментом Q10 в комбинации с химиотерапией была открыта для расширения при пониженном уровне дозы (см. табл. 7, Когорты, получающие дозу инъекции наносуспензии кофермента Q10 (группа 2, комбинационная терапия). Использовали схему стандарт 3+3 повышения дозы для группы 2 исследования, и определение DLT было таким же, что и используемое для группы 1. Кофермент Q10 начинали с уровня одной дозы, ниже дозы, которую исследовали и определили как безопасную в монотерапевтической части испытания. Группу 2 больных отбирали с одним из трех типов химиотерапии, гемцитабин, 5-FU или доцетаксел, в соответствии с нижеприведенными уровнями дозы и следующей схемой (см. табл. 7-10 с дозировками для группы 2 с химиотерапевтическими комбинациями):

гемцитабин IV один раз в неделю с начальной дозой 600 мг/м²;5-флуороурацил (5-FU) IV один раз в неделю с начальной дозой 350 мг/м² с лейковорином (LV) 100 мг/м²;доцетаксел IV один раз в неделю с начальной дозой 20 мг/м²;

примечание: и кофермент Q10, и химиотерапевтическое средство можно было повышать одновременно в когортах 3 и 4, только если не наблюдали DLT в предыдущих когортах. Если наблюдали одну или несколько DLT, то добавляли промежуточные уровни дозы при повышении одного средства.

После назначения больные не могли переходить в альтернативную когорту. Группу 2 расширяли при MTD до 10 больных для каждой химиотерапевтической комбинации для гарантии безопасности и для дополнительного PK моделирования (всего 30 дополнительных больных). Примечание: больные в группе 2 с прогрессированием при одном типе химиотерапии не могли переходить на одно из других химиотерапевтических средств в комбинации с коферментом Q10. Однако, если химиотерапевтический компонент (т.е. 5-FU, гемцитабин или доцетаксел) комбинационной терапии отменяли из-за связанной с химиотерапией токсичности, больные могли продолжать получение кофермента Q10 в виде монотерапии.

Цикл 1 длился 6 недель для группы 2 больных. Кофермент Q10 вводили дважды в неделю по понедельникам и средам в течение 6 недель и проводили химиотерапию по пятницам в дни 19, 26 и 33. Химиотерапию вводили путем IV инфузии в течение 30 мин в клинике. Ограничивающие дозу токсичности оценивали на протяжении цикла 1. Ответ оценивали после цикла 2 (10 недель) и респондеров, которые продолжали участие в исследовании в циклах 3-12, оценивали каждые 2 цикла (8 недель). Циклы 2-12 длились 4 недели, при этом кофермент Q10 вводили дважды в неделю по понедельникам и средам в течение 4 недель, а химиотерапию проводили по пятницам в дни 5, 12 и 19.

Таблица 7

Когорты дозы инъекции наносуспензии кофермента Q10 (группа 2, комбинационная терапия)

Когор-та	Общая доза 2 х в неделю				В течение 48 часов с понедельника по среду								В течение 48 часов со среды по пятницу			
					Загружающая доза в течение 1 часа				Остальная часть в течение 47 часов							
	Объем дозы*				Объем *		Скорость инфузии		Объем*		Скорость инфузии		Объем*		Скорость инфузии	
-1	38	мг/кг	67	мл	5,5	мл	3,1	мг/кг/час	61	мл	0,74	мг/кг/час	67	мл	0,80	мг/кг/час
1	50	мг/кг	88	мл	7,4	мл	4,2	мг/кг/час	81	мл	0,98	мг/кг/час	88	мл	1,05	мг/кг/час
2	66	мг/кг	116	мл	9,6	мл	5,5	мг/кг/час	106	мл	1,29	мг/кг/час	116	мл	1,38	мг/кг/час
3	88	мг/кг	154	мл	13,0	мл	7,4	мг/кг/час	141	мл	1,71	мг/кг/час	154	мл	1,83	мг/кг/час
4	110	мг/кг	193	мл	16,1	мл	9,2	мг/кг/час	176	мл	2,14	мг/кг/час	193	мл	2,29	мг/кг/час
5	137	мг/кг	240	мл	19,3	мл	11	мг/кг/час	221	мл	2,68	мг/кг/час	240	мл	2,85	мг/кг/час
6	171	мг/кг	299	мл	24,5	мл	14	мг/кг/час	275	мл	3,34	мг/кг/час	299	мл	3,56	мг/кг/час

* Из расчета массы больного 70 кг.

Таблица 8

Группа 2, получающая комбинацию кофермента Q10 и гемцитабина

Когорта	Доза гемцитабина	Доза кофермента Q10
-1	600 мг/м ²	38 мг/кг
1	600 мг/м ²	50 мг/кг
2	600 мг/м ²	66 мг/кг
3	800 мг/м ²	88 мг/кг
4	1000 мг/м ²	110 мг/кг
5	1000 мг/м ²	137 мг/кг
6	1000 мг/м ²	171 мг/кг

Таблица 9

Группа 2, получающая комбинацию кофермента Q10 и 5-флуороурацила

Когорта	Доза 5-FU + лейковорина ^a	Доза кофермента Q10
-1	350 мг/м ² /LV 100 мг/м ²	38 мг/кг
1	350 мг/м ² /LV 100 мг/м ²	50 мг/кг
2	350 мг/м ² / LV 100 мг/м ²	66 мг/кг
3	450 мг/м ² / LV 100 мг/м ²	88 мг/кг
4	500 мг/м ² / LV 100 мг/м ²	110 мг/кг
5	500 мг/м ² / LV 100 мг/м ²	137 мг/кг
6	500 мг/м ² / LV 100 мг/м ²	171 мг/кг

^a Лейковорин можно вводить до 5-FU, или оба лекарственных средства можно давать одновременно.

Таблица 10

Группа 2, получающая комбинацию кофермента Q10 и доцетаксела

Когорта	Доза доцетаксела	Доза кофермента Q10
-1	20 мг/м ²	38 мг/кг
1	20 мг/м ²	50 мг/кг
2	20 мг/м ²	66 мг/кг
3	25 мг/м ²	88 мг/кг
4	30 мг/м ²	110 мг/кг
5	30 мг/м ²	137 мг/кг
6	30 мг/м ²	171 мг/кг

Повышение дозы монотерапии с коферментом Q10 (группа 1) и комбинационной терапии (группа 2).

Исследование имеет схему стандарт 3+3 повышения дозы, при этом дозу повышали последовательно в когортах из 3 больных каждая. 3-6 больным вводили дозу при каждом уровне дозы, и когорта не должна включать в себя более 6 больных. Если ни один из 3 больных в когорте не испытывает DLT на протяжении цикла 1, то может быть отобрано 3 новых больных при следующем уровне более высокой дозы после определения CRC безопасности и РК данных от когорты, получавших более низкую дозу.

Когорта может быть расширена до 6 больных от обычных 3 больных, при этом расширение одобрено CRC, или если 1 из 3 больных испытывает DLT. Если 1 из 3 больных испытывает DLT в цикле 1, группу расширяют до 6 больных. Если ни один дополнительный больной не испытывает DLT при данной дозе, открывают следующую когорту для расширения и повышения дозы. Если 2 или больше больных в когорте испытывают DLT на протяжении цикла 1, дополнительные больные не начинают лечение с этой дозы.

Дозу для последующих когорт повышали только после установления безопасности предыдущего уровня дозы.

Повышение дозы осуществляли с шагом 25% от группы ближайшей предыдущей дозы при отсутствии DLT при предыдущем уровне дозы.

Способы и устройства для введения непрерывной инфузии.

Химиотерапевтические средства вводили с использованием традиционных способов, хорошо известных в уровне техники. Далее представлены типичные устройства и способы для непрерывной инфузии кофермента Q10. Следует понимать, что другие устройства и способы могут обеспечивать тот же результат, что и представленные в нижеприведенной таблице. Типичные устройства представлены не с целью ограничения.

Материалы, используемые для обеспечения IV инфузии кофермента Q10

Описание	Изготовитель/№ части	Тип контейнера
Пустые стерильные пакеты для IV инфузии Hospira для применения с набором первичного введения Gemstar	Hospira 510K: K771228 или эквивалентный	250-мл пластиковый пакет (7951-12) ^a
250-мл резервуарный картридж амбулаторного IV медицинского препарата для применения с амбулаторным инфузионным насосом CADD	Smith Medical 21-7308-24 - кассетный резервуар для медицинского препарата 510K # K081156	Картридж с PVC покрытием пакета ^b
Набор для IV введения для применения с амбулаторным инфузионным насосом Gemstar	Hospira LifeShield Gemstar - комплект трубок для первичного IV введения, № 13758, 28	Набор для первичного IV введения Microbore Gemstar с не являющейся DEHP трубкой, прокалывающей иглой без отвода газов, кассетой, скользящим зажимом, предохраняющим замком и антисифонным клапаном, безлатексный ^c
Удлинительная инфузионная линия для 250-мл кассеты CADD	Smith Medical CADD® 21-7060, 24-30 дюймов	30" удлинительная инфузионная линия с конусом Люэра, зажимом и встроенным антисифонным клапаном с конусом Люэра ^d
Удлинительная инфузионная линия для 250-мл кассеты CADD	Smith Medical CADD® 21-7061, 24-45 дюймов	45" удлинительная инфузионная линия с конусом Люэра, зажимом и встроенным антисифонным клапаном с конусом Люэра ^d
Шприцевой фильтр PharmAssure® с размером пор 5 мкм для применения с 100-мл флаконами лекарственного средства	PALL® Life Sciences HP4640	PES мембрана Supor® ^e
Шприцевой фильтр PharmAssure® с размером пор 5 мкм для применения с 20-мл флаконами лекарственного средства	PALL® Life Sciences HP1050	PES мембрана Supor® ^e

^a Пластиковый пакет из поливинилхлорида (PVC), содержащий бис-2-этилгексилфталат (DEHP), без латекса.

^b PVC, пластифицированный с помощью TOTM (триоктилтримеллитата).

^c Набор для IV введения, исключительно для применения с амбулаторным инфузионным насосом Gemstar.

^d Пластиковая трубка из PVC, без DEHP, без латекса.

^e Пластиковый корпус из модифицированного акрила с мембраной Supor®.

Гематологическая токсичность.

Исходные лабораторные требования включали ANC ≥ 1500 мм³, тромбоциты ≥ 100000 /мм³, гемоглобин ≥ 9 г/дл и INR, PT и PTT в пределах нормы. Гематологию и химический состав предпочтительно оценивали еженедельно (по понедельникам), а коагуляцию должны были проверять повторно за 24-72 ч до начала введения каждой дозы. Кофермент Q10 должны были приостановить при какой-либо гематологической токсичности 3 или 4 степени, которая, по меньшей мере, вероятно связана с лекарственным средством. Любая гематологическая токсичность 3 или 4 степени должна была вернуться до степени 1 или вернуться до нормального состояния, за исключением INR, PT и PTT, которые должны быть в пределах нормы перед введением кофермента Q10 в циклах 2-12. Кофермент Q10 мог быть возобновлен при пониженной дозе.

Для контроля и облегчения ассоциированной с коферментом Q10 коагулопатии, PT, PTT, INR и число тромбоцитов должны были оценивать перед введением каждой дозы кофермента Q10. Значением

INR ≥ 2 степени требовало незамедлительного лечения витамином К, криопреципитатом или свежезамороженной плазмой по клиническим показаниям. Любое АЕ должно было снижаться до ≤ 1 степени, а INR должно было быть в норме перед возобновлением лечения коферментом Q10.

Если наблюдались второе побочное явление ≥ 3 степени - повышение INR или PTT, окончательно прекращали введение кофермента Q10.

Окончательно прекращали введение кофермента Q10 больным, которые испытывали клинически значимое кровотечение в сочетании с повышением ≥ 2 степени для INR или PTT.

Негематологическая токсичность.

Негематологическая токсичность 3 или 4 степени, которая, по меньшей мере, вероятно связана с лекарственным средством, должна была вернуться до степени 1 или устраниться перед введением кофермента Q10 в циклах 2-12. Кофермент Q10 может быть возобновлен при пониженной дозе.

Для больных с токсичностями, которые контролировались поддерживающей терапией, могло не требоваться снижение дозы. Больные, для которых требовалось более чем 2 снижения дозы кофермента Q10, должны были исключаться из исследования.

В конце исследования больных оценивали согласно критериям RECIST на предмет ответа на лечение либо монотерапией с коферментом Q10, либо комбинационной терапией кофермента Q10 с химиотерапевтическими средствами. Частоту, длительность и степень ответа сравнивали с популяционным или ретроспективным контролем для определения пользы для субъекта от режима лечения. Субъекты демонстрировали достижение клинически релевантных результатов на основании критериев по RECIST, описываемых в настоящем документе. Субъектов также оценивали на предмет неблагоприятных результатов по сравнению с субъектами, которых лечили внутривенно вводимым коферментом Q10, доставляемым четырехчасовой инфузией при более высокой скорости инфузии, чем используемые в данном клиническом испытании. Выявили, что повышенная длительность инфузии снижает побочные явления у субъектов, тем самым расширяя терапевтический диапазон кофермента Q10, что позволяет субъектам получать более высокие дозы и/или большие дозы кофермента Q10 без существенных побочных явлений, например побочных явлений, которые требовали бы прекращения лечения субъекта и/или исключения его из исследования. Субъектов также оценивали на предмет миелосупрессии, в частности, в когортах, получающих комбинационную терапию.

Уровни миелосупрессии у субъектов в данном исследовании сравнивали с ретроспективными контролями для идентификации снижений миелосупрессии при режимах с совместным введением с коферментом Q10.

Пример 6. Результаты безопасности и эффективности продолжающегося 1 а/б фазы исследования наносуспензии кофермента Q10 для внутривенной инъекции больным с солидными опухолями.

Ниже представлены промежуточные результаты для нерандомизированного с повышением дозы исследования 1 а/б фазы безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики инъекции наносуспензии кофермента Q10, вводимой внутривенно больным с солидными опухолями, описываемого в примере 5.

Сорок два субъекта отбирали для участия и лечили следующим образом: 17 субъектов в группу, получающих монотерапию, и 25 субъектов в группу, получающих комбинационную терапию.

Группа монотерапии.

Уровень дозы 1 (66 мг/кг): отбирали для участия 9 субъектов, 1 - активный и 8 - после приема средства. 1 ограничивающая дозу токсичность (DLT), GGT 3 степени. Уровень дозы выяснен.

Уровень дозы 2 (88 мг/кг): отбирали для участия 4 субъекта, 0 - активных (1 переходил на гемцитабин). 0 DLT. Уровень дозы выяснен.

Уровень дозы 3 (110 мг/кг): отбирали для участия 4 субъекта, 10 - активных. 0 DLT. 2 субъекта замещали, 1 место не занято. Оценивание продолжается.

Оцениванию подлежали три дополнительных уровня дозы.

Группа комбинационной терапии.

Отбирали для участия 25 субъектов, 12 - активных, 1 - субъект для перекрестного оценивания, 13 - после приема средства.

Когорта, получающая гемцитабин.

Уровень дозы 1 (50 мг/кг) закрыт. Наблюдали тромбоцитопению от слабой до умеренной (связанное с гемцитабином побочное явление), но без DLT. Уровень дозы выяснен.

Уровень дозы 2 (66 мг/кг) открыт, отбирали для участия 3 субъекта.

Оцениванию подлежали четыре дополнительных уровня дозы.

Когорта, получающая 5-флуороурацил (5FU).

Уровень дозы 1 (50 мг/кг) наращивали полностью. Не возникали проблемы, связанные с 5FU. Уровень дозы выяснен.

Уровень дозы 2 (66 мг/кг) наращивали полностью. Уровень дозы выяснен.

Уровень дозы 3 (88 мг/кг) открыт, все места заполнены. Оценивание продолжается.

Оцениванию подлежали три дополнительных уровня дозы.

Когорта, получающая доцетаксел.

Уровень дозы 1 (50 мг/кг) наращивали полностью. Не возникали проблемы, связанные с доцетакселем. Уровень дозы выяснен.

Уровень дозы 2 (66 мг/кг) наращивали полностью. Не возникали проблемы или DLT. Уровень дозы выяснен.

Уровень дозы 3 (88 мг/кг) наращивали полностью. Не возникали проблемы. Оценивание продолжается.

Оцениванию подлежали три дополнительных уровня дозы.

Лекарственное средство наблюдали в отношении безопасности на данных уровнях. В частности, с протоколом непрерывной инфузии наблюдали минимальные патологии коагуляции при резкой предварительной загрузке или лечении витамином К. Эпизодов кровотечения не отмечали. Наблюдала временное повышение триглицеридов, но без клинической значимости (как подтверждали амбулаторным оцениванием липидомики). Наблюдала тромбоцитопению от слабой до умеренной после лечения гемцитабином без DLT при начальной дозе. Фармакокинетические исследования при начальных тестируемых дозах показывали линейное распределение.

Кофермент Q10 показывал раннюю активность при низких дозах при ряде солидных опухолей, в том числе при раках желудка, поджелудочной железы, толстой кишки, головы и шеи, немелкоклеточном раке легкого (NSCLC), мезотелиоме и тройном негативном (TN) раке молочной железы. У восьми из двенадцати больных (75%), которых оценивали на предмет эффективности, после уровня дозы 2 наблюдали различные ответы, в том числе уменьшение опухоли, снижение FDG, приостановка прогрессирования опухоли, стабильное заболевание, снижение опухолевых маркеров, клинические улучшения, отражающиеся на качестве жизни (QOL) (т.е. снижение боли, повышенная энергия, снижение тяжелого дренажа и т.д.). Ниже описываются двое типичных больных.

Больной 1. Мужчина 53 лет, уроженец Азии, страдающий аденокарциномой желудка с метастазами в печени и лимфатических узлах, получал кофермент Q10 при уровне дозы 1 (66 мг/кг/неделя). Он получал интенсивное предварительное лечение, принимая эпирубицин, капецитабин, оксалиплатин, доцетаксел, цисплатин и иринотекан. Ответ идентифицировали с помощью рентгенографической PET в конце двух циклов со снижением согласно PET-SUV на 40% (см. фиг. 11) с минимальными изменениями размера целевого поражения и исчезновением метастазов в шейном лимфатическом узле. Такой ответ согласно PET ассоциировали с клиническим улучшением симптомов быстрого насыщения. Мультиомный анализ тканей демонстрировал переключение от маркеров анаэробного метаболизма на окислительное фосфорилирование. Также наблюдали 15-кратное повышение концентрации кофермента Q10 внутри опухоли. Больной впоследствии показывал прогрессирование заболевания после 4 дополнительных недель, был переключен на группу, получавшую комбинацию с добавлением еженедельно доцетаксела, и снова показывал метаболические ответы согласно PET/СТ. Больной прогрессировал после 2 циклов комбинации и был исключен из исследования через 6,5 месяца.

Больной 2. Больного 70 лет с раком мочевого пузыря, метастазирующим в брюшную полость/брюшину, легкое и кость, лечили в когорте, получающей комбинацию гемцитабина и кофермента Q10 при 66 мг/кг кофермента Q10. Больной ранее получал несколько видов терапии, в том числе радикальную цистпростатэктомию с образованием кожной стомы, брахитерапию и химиотерапию (пеметрекс, МТХ, доцетаксел). Больной шел на поправку на третьем цикле лечения и чувствовал себя легче.

Стандартизированное значение накопления (SUV) было повышенным перед терапией и на снимке через 2 недели. PET сканирование на 10 неделе показывало, что поражение сальника 1 оказалось менее плотным без заметного поглощения фтордезоксиглюкозы (FDG). Максимальное SUV снижалось до 0,8 от предыдущего значения 1,7. В отношении поражения сальника 2 максимальное SUV снижалось от 3,5 до 2,8, что представляет нормальное накопление для кишечника. В отношении поражения правой подвздошной кости максимальное SUV снижалось от 2,3 до 1,9. Наблюдала полный ответ в одном из нецелевых поражений в брюшной полости. Наблюдала продолжающееся снижение степени перитонеального заболевания без определения идентифицируемой FDG в патологических очагах перитонеальных заболеваний, идентифицированных на тот момент.

Начальные результаты, описываемые выше, указывают на то, что кофермент Q10 оказался безопасным и хорошо переносимым в монотерапии и комбинационной терапии. Начальные клинические и рентгенографические ответы при низких уровнях монотерапии и комбинационной терапии отмечали у ряда больных с рецидивными/рефрактерными солидными опухолями, получавших интенсивное предварительное лечение. Мультиомный анализ тканей демонстрировал переключение от маркеров анаэробного метаболизма на окислительное фосфорилирование (т.е. переключение эффекта Варбурга).

Пример 7. Без рандомизации с повышением дозы исследование 1 a/b фазы безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики инъекции стерильной наносuspензии кофермента Q10, вводимой внутривенно больным с солидными опухолями 144-часовой (6-дневной) непрерывной инфузией.

Проводили клиническое испытание 1 фазы с целью оценивания 144-часовой (6-дневной) непрерывной инфузии кофермента Q10 для лечения солидных опухолей. Кофермент Q10 вводили в виде монотерапии (группа 1) или в комбинации с химиотерапией (группа 2). Кофермент Q10 обеспечивали в виде состава 4% наносuspензии кофермента Q10, описанного в WO 2011/112900, полное содержание которой

специально включено в настоящий документ посредством ссылки. Исследование представляло собой открытое, без рандомизации исследование с повышением дозы. Для участия в исследовании регистрировали до 45 субъектов для монотерапии (группа 1) и до 120 субъектов для комбинационной терапии (группа 2).

Исследование планировали со схемой более продолжительного введения дозы (144-часовой инфузией) по сравнению с исследованием, описываемым в примерах 5 и 6 (96-часовой инфузией). Такая схема длительной дозировки предназначена для снижения значений $C_{\text{макс}}$ кофермента Q10 и поддержания уровней кофермента Q10 в стационарном состоянии на протяжении более длительных периодов. Не вдаваясь в механизм, предполагают, что схема пролонгированного введения дозы и/или пониженные скорости инфузии избегают потенциальной токсичности, предположительно связанной с высокими уровнями $C_{\text{макс}}$, что тем самым расширяет терапевтический диапазон кофермента Q10, вводимого на протяжении более короткого периода введения дозы и/или при более высокой скорости инфузии.

Использовали схему введения дозы, включающую две 72-часовые дозы. Для первой 72-часовой дозы вводили загружающую дозу за 1 ч с последующей инфузией остальной части дозы за 71 ч при более низкой скорости. Больной возвращался в клинику в конце первых 72 ч лечения, и его повторно оценивали. Если больной по-прежнему отвечал требованиям лечения коферментом Q10, инфузионный насос наполняли второй 72-часовой дозой для введения при равномерной скорости для продолжения дома.

Группы лечения являются следующими.

Группа 1. (Монотерапия с коферментом Q10).

Больные, которые отвечали критериям отбора, получали 2 последовательные 72-часовые инфузии кофермента Q10 дважды в неделю по вторникам и пятницам (т.е. в дни 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 и 25), по сути, получали лечение коферментом Q10 в течение 144 ч в неделю каждого 28-дневного цикла.

Группа 2. (Кофермент Q10 в комбинации с химиотерапией).

При безопасном завершении введения уровня дозы кофермента Q10 в виде монотерапии группу лечения 2 отбирали для участия и больных лечили коферментом Q10 при оцененной и подтвержденной безопасной дозе в комбинации с одним из 3 видов химиотерапии:

гемцитабин IV один раз в неделю с начальной дозой 600 мг/м^2 ;

5-флуороурацил (5-FU) IV один раз в неделю с начальной дозой 350 мг/м^2 с лейковорином (LV) 100 мг/м^2 ;

доцетаксел IV один раз в неделю с начальной дозой 20 мг/м^2 .

Цикл 1 комбинационной терапии (группа 2) длился 6 недель для больных, которым вводили кофермент Q10 дважды в неделю по вторникам и пятницам в течение 6 недель и проводили химиотерапию по понедельникам в дни 21, 28 и 35. Циклы 2-12 длились 4 недели с введением кофермента Q10 дважды в неделю по вторникам и пятницам в течение 4 недель и проведением химиотерапии по понедельникам в дни 7, 14 и 21.

Цели исследования.

Первичной целью исследования является определение максимальной переносимой дозы (MTD) и оценка безопасности и переносимости монотерапии коферментом Q10 и кофермента Q10 в комбинации с химиотерапией при введении в виде 144-часовой внутривенной (IV) инфузии у больных с солидными опухолями.

Вторичной целью исследования является оценивание фармакокинетики (PK) в плазме и определение почечного клиренса монотерапии с коферментом Q10 и кофермента Q10 в комбинации с химиотерапией при введении в виде 144-часовой IV инфузии у больных с солидными опухолями.

Поисковыми целями исследования являются

оценивание фармакодинамических (PD) коррелятов активности кофермента Q10 в плазме в виде монотерапии и в комбинации с химиотерапией;

оценивание эффектов кофермента Q10 на переключение опухолей на аэробное дыхание с помощью изображения PET;

оценка васкуляризации опухоли (с использованием DCE-MRI) по меньшей мере у 6 субъектов, которые получали кофермент Q10 при MTD в течение 24 ч до введения дозы и после введения дозы;

оценивание ответа опухоли (предварительной противоопухолевой активности) после повторного введения кофермента Q10;

оценивание выживаемости без прогрессирования (PFS) и времени до прогрессирования (TTP) для каждой группы лечения;

сравнение миелосупрессии, регистрируемой для группы комбинационного лечения, с ретроспективными данными для каждого вида лечения;

оценивание долгосрочной безопасности и переносимости кофермента Q10 после повторного введения в виде монотерапии и в комбинации с химиотерапией.

Критерии отбора для участия в исследовании.

Критерии включения.

Больные должны были отвечать следующим критериям для включения в клиническое испытание.

1. Больной имеет гистологически подтвержденную солидную опухоль, а именно метастатическую

или неоперабельную, для которой стандартных оценок не существует, или они уже больше не эффективные. (Допускаются больные с первичным раком головного мозга или лимфомой. Допускаются больные с метастазами в головном мозге, если было проведено облучение всего головного мозга, и документально подтверждена стабильность в течение ≥ 6 недель).

2. Возраст больного составляет по меньшей мере 18 лет.

3. Больной характеризуется общим состоянием ≤ 2 согласно критериям Восточной объединенной онкологической группы (ECOG).

4. Продолжительность жизни больного составляет > 3 месяцев.

5. Больные с половой активностью и их партнеры соглашались использовать принятый способ контрацепции на протяжении курса исследования.

7. Больные женщины детородного возраста должны иметь отрицательный тест на беременность в течение 1 недели до начала лечения в соответствии с данным исследованием.

8. Больной имеет следующую адекватную функцию органа и костного мозга:

ANC ≥ 1500 мм³, тромбоциты ≥ 100000 /мм³, гемоглобин ≥ 9 г/дл,

сывороточный креатинин $\leq 1,8$ мг/дл или креатининовый клиренс > 50 мл/мин;

билирубин $\leq 1,5$ мг/дл; аланинаминотрансфераза (ALT), аспартаттрансаминаза (AST) в $\leq 2,5$ раза выше верхней границы нормы, если печень не поражена, или в ≤ 5 раза выше верхней границы нормы, если печень поражена.

9. Больной имеет электролиты в сыворотке (в том числе кальций, магний, фосфор, натрий и калий) в пределах нормы (позволяется добавка для поддержания нормальных электролитов).

11. Больной имеет адекватную коагуляцию: протромбиновое время (PT) и международное нормализованное и активированное частичное тромбопластиновое время (PTT) $\leq 1,5$ -кратному верхнему пределу нормы.

12. Больной способен понять и соблюдать протокол и подписать документ об информированном согласии.

Критерии исключения.

Больного исключали из участия в исследовании, если не соблюдался какой-либо из следующих критериев.

1. Больной имеет неконтролируемое интеркуррентное заболевание, в том числе без ограничения неконтролируемую инфекцию, симптоматическую застойную недостаточность кровообращения (NYHA класса III и IV), неконтролируемую аритмию сердца или психиатрическое заболевание/социальную обстановку, которые будут ограничивать соблюдение режима терапии с требованиями исследования.

2. Больной имеет активное сердечное заболевание, в том числе инфаркт миокарда в течение предыдущих 3 месяцев, симптоматическую коронарную болезнь сердца, аритмии, неконтролируемую лекарственной терапией, нестабильную стенокардию или неконтролируемую застойную недостаточность кровообращения (NYHA класса III и IV).

3. Больной получал химиотерапию или лучевую терапию в течение 4 недель до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства.

4. Больной получал облучение до $\geq 25\%$ его или ее костного мозга в течение 4 недель до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства.

5. Больной получал изучаемое лекарственное средство в течение 30 дней до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства.

6. Больной не восстановился до степени ≤ 1 от побочных явлений (AE) из-за исследуемых лекарственных средств или других медицинских препаратов, которые вводили более чем за 2 недели до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства, за исключением нейротоксичности, объясняющейся оксалиплатином или таксанами, которая должна была вернуться до < 2 до начала исследования.

7. Больная является беременной или кормит грудью.

8. Известно, что больной имеет положительную реакцию на вирус иммунодефицита человека (HIV). Эффект кофермента Q10 на медицинские препараты против HIV неизвестен.

Примечание: тестирование на предмет HIV не требовалось для отбора, но его выполняли предварительно, и при положительной реакции больной не подходил для исследования.

9. Больной не способен или не желает принимать протокол исследования или всецело сотрудничать с исследователем или назначаемым лицом.

10. Больной принимает дигоксин, дигитоксин, ланатозид С или любой тип дигиталисных алкалоидов.

11. Больной принимает колониестимулирующие факторы (CSF), которые не могут быть отменены на протяжении периода мониторинга на предмет ограничивающей дозу токсичности (DLT).

12. Больной имеет неконтролируемые или тяжелые коагулопатии или в анамнезе клинически значимое кровотечение за последние 6 месяцев, например гемоптизис, эпистаксис, гематохезию, гематурию или желудочно-кишечное кровотечение.

13. Больной имеет известную предрасположенность к кровотечению, такую как болезнь Виллеб-

ранда или другое такое состояние.

14. Больной требует терапевтических доз какого-либо антикоагулянта, в том числе низкомолекулярного гепарина (LMWH). Запрещается сопутствующее применение варфарина, даже в профилактических дозах.

Оценивание измеряемых поражений для определения отбора для участия основывается на критериях, описываемых в примере 4, в табл. 3 и 4.

Схема испытания.

Проводили клиническое испытание 1 фазы для лечения солидных опухолей с использованием монотерапии с коферментом Q10 и кофермента Q10 в комбинации с химиотерапией. Исследование представляет собой многоцентровое, открытое, без рандомизации, с повышением дозы исследование с целью проверки ограничивающей дозу токсичности (DLT) кофермента Q10, вводимого как 144-часовая непрерывная внутривенная (IV) инфузия в виде монотерапии (группа лечения 1) и в виде комбинации с химиотерапией (группа лечения 2) больным с солидными опухолями. В части 1а фазы испытания больные, отвечающие критериям отбора, получали 2 последовательные 72-часовые инфузии кофермента Q10 дважды в неделю во вторник и пятницу (т.е. в дни 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 и 25), по сути, получали лечение коферментом Q10 в течение 144 ч в неделю каждого 28-дневного цикла. При каждом уровне дозы для группы 1 и группы 2 больные получали лечение либо в течение 8 ч при минимальном амбулаторном мониторинге, либо при стационарном мониторинге в течение первых 24 ч первой инфузии цикла 1. Все другие виды лечения проводили амбулаторно. Ограничивающие дозу токсичности оценивали на протяжении цикла 1.

Исследование имеет схему стандарт 3+3 повышения дозы, при этом дозу повышали последовательно в когортах из 3-6 больных каждая. Токсичность каждого уровня дозы оценивали согласно общим терминологическим критериям оценки побочных явлений (CTCAE, версия 4.02) Национального института злокачественных опухолей. Контроль за безопасностью обеспечивался комиссией по анализу когорт (CRC). CRC анализирует и подтверждает все DLT, а также контролирует безопасность на протяжении всего исследования (в том числе в группе 2).

Оценивания противоопухолевой активности кофермента Q10 выполняли в конце цикла 2 и каждого из 2 циклов после него с использованием стандартных методик, таких как компьютеризованная томография (СТ) или магниторезонансная визуализация (MRI) для больных с измеряемым заболеванием. Ответ оценивали с использованием критериев оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) v1.1. Больные, которые не испытывали неприемлемой токсичности, или у которых заболевание прогрессировало, могли получать дополнительный 28-дневный цикл в течение до 1 года в группе 1 или 2. Больные группы 1 с прогрессированием могли быть выбраны для продолжения лечения коферментом Q10 в комбинации с гемцитабином, 5-FU или доцетакселом по усмотрению лечащего врача. После того как оценивали уровень дозы монотерапии с коферментом Q10, CRC определял его безопасным для повышения до следующего уровня дозы, когорты 1 группы лечения 2 коферментом Q10 в комбинации с химиотерапией была открыта для расширения. Когорту 1 из больных группы 2 отбирали для одного из 3 видов химиотерапии, гемцитабин, 5-FU или доцетаксел. Цикл 1 комбинационной терапии (группа 2) длился 6 недель для больных, которым вводили кофермент Q10 дважды в неделю по вторникам и пятницам в течение 6 недель и проводили химиотерапию по понедельникам в дни 21, 28 и 35. Циклы 2-12 длятся 4 недели с введением кофермента Q10 дважды в неделю по вторникам и пятницам в течение 4 недель и проведением химиотерапии по понедельникам в дни 7, 14 и 21. Ограничивающие дозу токсичности оценивали на протяжении цикла 1. Ответ оценивали после цикла 2 (10 недель) и респондеров, которые продолжали участие в исследовании в циклах 2-12, оценивали каждые 2 цикла (8 недель). Больные с прогрессированием и которые переходили в группу 2, повторно давали согласие и должны были соответствовать отбору для участия перед повторным началом введения кофермента Q10. Перешедших больных не оценивали на предмет DLT в группе 2, и все циклы комбинационной терапии длились 4 недели (циклы 1-12). Кофермент Q10 вводили дважды в неделю по вторникам и пятницам в течение 4 недель, а химиотерапию проводили по понедельникам в дни 7, 14 и 21 для всех перешедших больных группы 2. Больных продолжали лечить коферментом Q10 в комбинации с химиотерапией в течение максимум 12 циклов при отсутствии непереносимой токсичности и прогрессирования. Больные в группе 2 с прогрессированием при одном типе химиотерапии не могли быть переведены на другие химиотерапевтические средства в комбинации с коферментом Q10. Однако, если компонент химиотерапии (т.е. 5-FU, гемцитабин или доцетаксел) для комбинационной терапии прекращали из-за связанной с химиотерапией токсичности, больные могли продолжать получение кофермента Q10 в виде монотерапии.

Как только устанавливали максимальную переносимую дозу (MTD) кофермента Q10 в виде монотерапии и в комбинации с химиотерапией, отбирали расширенную когорту (всего 12-15 больных для монотерапии и всего 10 больных для каждой комбинационной терапии).

Оценивания PK/PD.

Оценивали обследования и измерения безопасности, в том числе воздействия исследуемого лекарственного средства, побочных явлений, лабораторных данных (гематологию, коагуляцию, биохимический анализ сыворотки крови, анализ мочи), жизненных показателей, общего состояния согласно ECOG

и сопутствующих медицинских препаратов.

Собирали образцы крови для анализов фармакокинетики (PK) и фармакодинамики (PD) на протяжении каждого цикла монотерапии и комбинационной терапии. Анализировали образцы цикла 1 на предмет концентраций в плазме и PK параметров кофермента Q10; образцы, собранные в циклах 2-12 анализировали на предмет накопления кофермента Q10. Образцы мочи для определения почечного клиренса кофермента Q10 собирали на протяжении цикла 1 монотерапии и комбинационной терапии. Сканирование PET выполняли за 2 недели до начала лечения и через 2 недели лечения коферментом Q10 и 8 недель лечения для группы 1 или 10 недель лечения для группы 2. Осуществляли толстоигольные биопсии (5) в момент исходного визита и на неделе 2 для больных, которые выразили согласие на участие в данном поисковом исследовании. Осуществляли PET сканирования больных с прогрессированием группы 1 и перешедших в группу 2 и, если они соглашались, выполняли 5 толстоигольных биопсий в течение 2 недель повторного начала введения кофермента Q10 и на неделе 3. Толстоигольные биопсии запрещались у больных с опухолями, которые являлись высоко васкулярными, расположенными рядом с основными кровеносными сосудами или близко к жизненно важным органам.

Образцы плазмы и мочи анализировали на предмет уровней маркеров активности кофермента Q10, в том числе без ограничения с помощью геномного (например, микрочип, SAGE, нозерн-блоттинг, генная экспрессия), протеомного (например, анализ на основе LC/MS, 2DE-MS, MALDI TOF, микромножества антител, ELISA, иммуногистохимия, тканевая матрица, проточная цитометрия, вестерн-блоттинг), метаболомического (например, полный анализ метаболитов в биологических образцах; идентификация специфичных маркеров энергетического метаболизма, например, пируват, лактат) и липидомического (например, полный анализ классов липидов; идентификация специфичных липидов, например, производных пальмитата, линолевой кислоты, арахидоновой кислоты) анализа. Эти данные исследования коррелировали с дополнительными конечными точками исследования, в том числе PFS и TTP. В заключение, миелосупрессию при комбинационной терапии сравнивали с ретроспективными данными для каждого режима химиотерапии для оценивания снижения или профилактики коферментом Q10 миелосупрессии, вызванной химиотерапией.

Ответ оценивали стандартными способами, такими как CT, PET/CT или MRI, при скрининге/исходном визите и каждые 2 цикла лечения (8 недель) для больных в группе лечения 1 или для таких с прогрессированием и перешедших в группу 2 при отсутствии прогрессирования и непереносимой токсичности. Больных в группе лечения 2 оценивали после цикла 2 (10 недель), а респондеров затем продолжали оценивать каждые 2 цикла (8 недель) при отсутствии прогрессирования и непереносимой токсичности. Проявление противоопухолевой активности оценивали с использованием критериев ответа RECIST для солидных опухолей, описываемых в настоящем документе.

Оценивание метаболической активности опухоли (FDG-PET/CT) выполняли в течение 2 недель после начала лечения коферментом Q10 и повторяли через 2 недели лечения и 8 недель лечения для группы 1 или 10 недель лечения для группы 2. Толстоигольные биопсии осуществляли в момент исходного визита и в конце недели 2 у больных, которые решили принять участие. Осуществляли PET сканирование больных с прогрессированием для группы 1 и перешедших в группу 2 и, если они соглашались, выполняли 5 толстоигольных биопсий в течение 2 недель повторного начала введения кофермента Q10 и на неделе 3. Толстоигольные биопсии запрещались у больных с опухолями, которые являлись высоко васкулярными, расположенными рядом с основными кровеносными сосудами или близко к жизненно важным органам.

Число больных.

До 45 больных отбирали в группу лечения 1 (часть исследования отдельного средства - кофермента Q10 с повышением дозы и расширением) и до 120 больных в группу лечения 2 (кофермент Q10 в комбинации с химиотерапией с повышением дозы и расширением). Точное число определяется по числу повышений дозы, пока не будет достигнута MTD. Поэтому для участия может быть отобрано до 165 больных.

Изучаемый продукт лекарственного средства.

Изучаемым продуктом лекарственного средства для применения в клинических испытаниях является 4% (вес./об.) стерильная водная наносуспензия кофермента Q10. Она предназначена для доставки при высокой дозе активного лекарственного средства - кофермента Q10 (убидекаренона, 800 мг [20 мл] - 4000 мг [100 мл]), неразбавленного при введении в виде одной медленной 72-часовой IV инфузии. Продукт лекарственного средства получали с использованием процесса микрофлюидизации, который дает стабильную наносуспензию со средним размером частиц от 30 до 80 нм. Наносуспензионный состав состоит из 40 мг/мл (36,0-44,0 мг/мл) кофермента Q10.

Лекарственные средства, доза и способ введения для испытания.

Наносуспензию кофермента Q10 для инъекции (40 мг/мл) вводили внутривенно на протяжении 144 ч при начальной дозе 66 мг/кг. Каждый больной получал 2 последовательные 72-часовые инфузии в неделю во вторник и пятницу (т.е. в дни 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 и 25), по сути, получая лечение коферментом Q10 в течение 144 ч в неделю каждого 28-дневного цикла. Доза может повышаться на 25% в последующих когортах, пока не будет достигнута MTD.

При безопасном завершении повышения уровня дозы кофермента Q10 в виде монотерапии отбирали группу лечения 2 и лечили больных коферментом Q10 при дозе с оцененной и подтвержденной безопасностью в комбинации с одним из трех типов химиотерапии:

гемцитабин IV один раз в неделю с начальной дозой 600 мг/м²;

5-флуороурацил (5-FU) IV один раз в неделю с начальной дозой 350 мг/м² с лейковорином (LV) 100 мг/м²;

доцетаксел IV один раз в неделю с начальной дозой 20 мг/м².

Способы и устройства для непрерывного введения инфузии.

Химиотерапевтические средства вводили с использованием традиционных способов, хорошо известны в уровне техники. Типичные устройства и способы для непрерывной инфузии кофермента Q10 представлены выше в примере 5 и табл. 11. Другие устройства и способы могут обеспечивать тот же результат, что и представленные в табл. 11, и эти типичные устройства приведены не для ограничения.

Длительность терапии.

Минимальная длительность терапии составляла 8 недель (2 цикла) для группы лечения 1 и 10 недель для группы лечения 2.

Для больных без прогрессирования при лечении одним средством - коферментом Q10 после 2 циклов (8 недель) лечение могли продолжать до 12 циклов или до соответствия какому-либо из критериев отмены. Больные с прогрессированием после 2 циклов (8 недель) и те, которые не испытывали неприемлемую токсичность, могли продолжать получение кофермента Q10 в комбинации с гемцитабином, 5-FU или доцетакселом.

Больные, которых лечили комбинацией кофермента Q10 с химиотерапией, могли продолжать лечение до 12 циклов при отсутствии прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или до соответствия какому-либо из критериев отмены. По выбору комиссии по анализу когорт (CRC) подходящие для отбора субъекты могли продолжать получать лечение коферментом Q10 более 1 года в соответствии с отдельным протоколом.

Ограничивающая дозу токсичность.

Побочные явления классифицировали согласно СТСАЕ версии 4.02. Копия этой шкалы оценивания может быть найдено на URL [ster.cancer.gov](http://ctep.cancer.gov).

Ограничивающую дозу токсичность (DLT) определяли как клинически существенное побочное явление или аномальное лабораторное значение, которое, по меньшей мере, вероятно связано с коферментом Q10, возникает на протяжении цикла 1 и которое отвечает любому из следующих критериев:

связанное с лечением АЕ, которое, по мнению CRC, является потенциально клинически значимым так, что дальнейшее повышение дозы будет подвергать больных из когорт, принимавших более высокие дозы, риску необратимого медицинского негативного эффекта или требовать медицинского лечения во избежание необратимого медицинского негативного эффекта;

повышение INR/PTT 2 степени с клинически значимым кровотечением;

аномалии INR/PTT 3 степени (с кровотечением или без такового);

сопутствующие повышения уровней трансаминаз и билирубина, которые отвечают критериям закона Хая;

электролитные аномалии ≥ 3 степени;

любая гипокальцемия или гипомагниемия 3 степени, если стандартные меры не снизили ее до 2 степени или меньше за 7 дней или меньше;

гипокальцемия или гипомагниемия ≥ 4 степени (опасная для жизни) любой длительности;

нарушение функции почек и печени 3 степени любой длительности.

Применение колониестимулирующих факторов не допускалось на протяжении периода мониторинга DLT с тем, чтобы не влиять на оценивание DLT.

В нижеприведенной таблице представлены неограничивающие стандартные лабораторные оценивания.

Лабораторные панели

Гематология	CBC с подсчетом тромбоцитов
Коагуляция	PT/PTT/INR (только скрининг: витамин К).
Биохимический анализ сыворотки крови	Альбумин, щелочная фосфатаза, ALT, AST, азот мочевины крови (BUN), кальций, диоксид углерода, хлорид, креатинин, гамма-глутаминтрансфераза (GGT), глюкоза, лактатдегидрогеназа, фосфор, калий, натрий, общий билирубин, общий белок, магний сыворотки крови, холестерин, триглицериды.
Анализ мочи	Внешний вид, цвет, pH, удельный вес, кетоны, белок, глюкоза, билирубин, нитрит, уробилиноген и скрытая кровь (выполняли микроскопическое исследование осадка, только если результаты оценивания анализа мочи с помощью индикаторной полоски были положительными).
Лабораторное обследование на предмет какого-либо INR > 2 степени	LFT, уровни зависимых от витамина К факторов коагуляции (II, VII, IX, X), белок С и белок S. Если INR > 2 степени не корректировали после введения витамина К, криопреципитата или свежемороженой плазмы, выполняли дополнительные тесты, такие как смешанные анализы, уровень фибриногена, продукты деградации D-димера и фибрина.

Определение DLT.

Популяция больных для определения DLT состояла из больных, которые отвечали минимальным требованиям испытания по оцениванию безопасности. При отборе для участия в оценивании DLT на протяжении цикла 1 лечения, больные должны были либо испытывать DLT (независимо от количества полученных доз), либо завершить первый цикл и получить по меньшей мере 75% планируемых доз кофермента Q10 для группы 1 и группы 2.

Больных, которые прекратили лечение раньше из-за прогрессирования заболевания или из-за отказа от участия, просили оценить безопасность в конце курса лечения. Если больной отказывался от лечения на протяжении цикла 1 по какой-либо причине, отличной от DLT, и не отвечал минимальным требованиям оценивания безопасности, описываемым выше, то больного заменяли. Больные с прогрессированием в группе 1 могли перейти в группу 2, однако их не оценивали на предмет DLT.

Максимальная переносимая доза.

MTD представляет собой самую высокую дозу, при которой ≤ 1 из 6 больных испытывает DLT на протяжении цикла 1 (28 дней для группы 1 или 6 недель для группы 2) терапии с коферментом Q10. Если 2 или больше больных из группы с введением дозы испытывают DLT, то MTD была превышена.

Расширение после определения MTD.

В 1/b части исследования всего оценивали 12-15 больных на предмет MTD для монотерапии с коферментом Q10 и до 10 больных оценивали на предмет MTD для кофермента Q10 в комбинации с одним из видов химиотерапии для подтверждения безопасности, переносимости, PK и PD кофермента Q10 при этой дозе.

Начальный визит для когорты, получающей комбинационную химиотерапию.

После того как оценивали уровень дозы монотерапии с коферментом Q10, CRC определял его безопасным для повышения до следующего уровня дозы, группа лечения 2 коферментом Q10 в комбинации с химиотерапией была открыта для расширения при пониженном уровне дозы. Группу 2 больных обтирали для одного из 3 видов химиотерапии: гемцитабин, 5-FU или доцетаксел, согласно уровням дозы, представленным в настоящем документе. Цикл 1 длился 6 недель для больных группы 2, которым вводили кофермент Q10 дважды в неделю по вторникам и пятницам в течение 6 недель и проводили химиотерапию по понедельникам в дни 21, 28 и 35. Циклы 2-12 длились 4 недели с введением кофермента Q10 дважды в неделю по вторникам и пятницам в течение 4 недель и проведением химиотерапии по понедельникам в дни 7, 14 и 21. Ограничивающие дозу токсичности оценивали на протяжении цикла 1. Ответ оценивали после цикла 2 (10 недель) и респондеров, которые продолжали участие в исследовании в циклах 2-12, оценивали каждые 2 цикла (8 недель). Больные могли продолжать получать кофермент Q10 в комбинации с химиотерапией в течение максимум 12 циклов при отсутствии непереносимой токсичности и прогрессирования.

После того как оценивали первый уровень дозы в группе 2, субъекты группы 1 с прогрессированием могли быть выбраны для продолжения лечения коферментом Q10 в комбинации с гемцитабином, 5-FU или доцетакселом по усмотрению лечащего врача. Больные с прогрессированием и те, которые переходили в группу 2, повторно давали согласие и должны были соответствовать отбору для участия перед повторным началом введения кофермента Q10. Перешедших больных не оценивали на предмет DLT в группе 2, и все циклы комбинационной терапии длились 4 недели (циклы 1-12). Кофермент Q10 вводили дважды в неделю по вторникам и пятницам в течение 4 недель, а химиотерапию проводили по пятницам

в дни 7, 14 и 21 для всех перешедших больных группы 2. Ответ оценивали каждые 2 цикла (8 недель). Больные продолжали получать кофермент Q10 в комбинации с химиотерапией максимум в течение 12 циклов при отсутствии непереносимой токсичности и прогрессирования.

Когорты дозы.

Кофермент Q10 в виде отдельного средства (группа лечения 1).

Начальный уровень дозы кофермента Q10 составляет 66 мг/кг, вводимые путем IV инфузии за 72 ч 2 раза в неделю каждого 28-дневного цикла (табл. 2). 2 дозы вводили на протяжении 6 последовательных дней. Исследуемое лекарственное средство вводили неразбавленным посредством устройства для центрального венозного доступа и скорость инфузии контролировали с помощью программируемого амбулаторного инфузионного насоса, такого как амбулаторный насос CADD Prizm VIP (модель 6101).

Для первой дозы каждой недели (т.е. в дни 1, 8, 15 и 22 цикла) загружающую дозу (около 8,2% общего объема) вводили инфузией в течение 1 ч, а остальную часть объема дозы вводили инфузией в течение 71 ч, как указано в нижеприведенной табл. 13. При каждом уровне дозы для группы 1 и группы 2 больных лечили либо в течение 8 ч при минимальном амбулаторном мониторинге, либо при стационарном мониторинге в течение первых 24 ч первой инфузии цикла 1. Больных контролировали на предмет ограничивающей дозу токсичности (DLT) или АЕ, которое требовало длительной госпитализации. Если реакция на кофермент Q10 не развивалась, больного исключали.

Для второй дозы каждой недели (т.е. в дни 4, 11, 18 и 25 цикла) общий объем дозы давали за 725 ч без загружающей дозы. Если первую дозу недели пропускали или задерживали, то вторую дозу все равно давали через 72 ч без загружающей дозы.

Больным вводили дозы согласно когорте назначенной им дозы на протяжении их лечения. Повышение дозы у одного и того же больного не допускается. Если начальная доза 66 мг/кг превышала МТД кофермента Q10, дозу снижали до 50 мг/кг для когорты -1. В ходе исследования допускается не более чем 2 снижения дозы. Минимальной дозой является уровень дозы -1.

Таблица 13А

Когорты дозы инфузии наносуспензии кофермента Q10 (группа 1, монотерапия)

Когорта	Общая доза кофермента Q10 (2 х в неделю)	<u>Доза 1</u> <u>(Вторник)</u>		Доза 2 (пятница)	Общая доза кофермента Q10 в неделю
		Загружающая доза для инфузии в течение 1 часа (8,2% дозы)	Остальная часть для инфузии в течение 71 часа		
-1	50 мг/кг	4,1 мг/кг	45,9 мг/кг	50 мг/кг	100 мг/кг
1	66 мг/кг	5,4 мг/кг	60,6 мг/кг	66 мг/кг	132 мг/кг
2	88 мг/кг	7,2 мг/кг	80,8 мг/кг	88 мг/кг	176 мг/кг
3	110 мг/кг	9,0 мг/кг	101,0 мг/кг	110 мг/кг	220 мг/кг
4	137 мг/кг	11,2 мг/кг	125,8 мг/кг	137 мг/кг	274 мг/кг
5	171 мг/кг	14,0 мг/кг	157,0 мг/кг	171 мг/кг	342 мг/кг
6	215 мг/кг	17,6 мг/кг	197,4 мг/кг	215 мг/кг	430 мг/кг

Таблица 13В

Скорости дозы инфузии наносуспензии кофермента Q10 (группа 1, монотерапия)

Когорта	Общая доза кофермента Q10 (2 x в неделю)	Доза 1 (вторник)		Доза 2 (пятница)	Общая доза кофермента Q10 в неделю
		Скорость загрузки дозы (1 час)	Скорость остальной части дозы (71 час)	Скорость дозы (72 часа)	
-1	50 мг/кг	4,1 мг/кг/час	0,65 мг/кг/час	0,69 мг/кг/час	100 мг/кг
1	66 мг/кг	5,4 мг/кг/час	0,85 мг/кг/час	0,92 мг/кг/час	132 мг/кг
2	88 мг/кг	7,2 мг/кг/час	1,14 мг/кг/час	1,22 мг/кг/час	176 мг/кг
3	110 мг/кг	9,0 мг/кг/час	1,42 мг/кг/час	1,53 мг/кг/час	220 мг/кг
4	137 мг/кг	11,2 мг/кг/час	1,77 мг/кг/час	1,90 мг/кг/час	274 мг/кг
5	171 мг/кг	14,0 мг/кг/час	2,21 мг/кг/час	2,38 мг/кг/час	342 мг/кг
6	215 мг/кг	17,6 мг/кг/час	2,78 мг/кг/час	2,99 мг/кг/час	430 мг/кг

Таблица 13С

Доза инфузии наносуспензии кофермента Q10 в сутки (группа 1, монотерапия)

Когорта	Общая доза кофермента Q10 (2 x в неделю)	Доза в сутки (вторник)	Доза в сутки (среда/четверг)	Доза в сутки (пятница/суббота/воскресенье)
-1	50 мг/кг	19,05 мг/кг	15,60 мг/кг	16,67 мг/кг
1	66 мг/кг	24,95 мг/кг	20,40 мг/кг	22,00 мг/кг
2	88 мг/кг	33,42 мг/кг	27,36 мг/кг	29,33 мг/кг
3	110 мг/кг	41,66 мг/кг	34,08 мг/кг	36,67 мг/кг
4	137 мг/кг	51,91 мг/кг	42,48 мг/кг	45,67 мг/кг
5	171 мг/кг	64,83 мг/кг	53,04 мг/кг	57,00 мг/кг
6	215 мг/кг	81,54 мг/кг	66,72 мг/кг	71,67 мг/кг

Группа лечения 2 комбинационной химиотерапией.

После того как оценивали уровень дозы монотерапии с коферментом Q10, CRC определял его безопасным для повышения до следующего уровня дозы, группа лечения 2 коферментом Q10 в комбинации с химиотерапией была открыта для расширения при пониженном уровне дозы (см. нижеприведенную табл. 14А). Использовали схему стандарт 3+3 повышения дозы для группы 2 исследования, и определение DLT было таким же, что и используемое для группы 1. Кофермент Q10 начинали с уровня одной дозы, ниже дозы, которую исследовали и определили как безопасную в монотерапевтической части испытания. Группу 2 больных отбирали с одним из трех типов химиотерапии: гемцитабин, 5-FU или доцетаксел, в соответствии с нижеприведенными уровнями дозы и следующей схемой (см. табл. 14-17):

гемцитабин IV один раз в неделю с начальной дозой 600 мг/м²;

5-флуороурацил (5-FU) IV один раз в неделю с начальной дозой 350 мг/м² с лейковорином (LV) 100 мг/м²;

доцетаксел IV один раз в неделю с начальной дозой 20 мг/м²; примечание: и кофермент Q10, и химиотерапевтическое средство можно было повышать одновременно в когортах 3 и 4, только если не наблюдали DLT в предыдущих когортах. Если наблюдали одну или несколько DLT, то добавляли промежуточные уровни дозы при повышении одного средства.

После назначения больные не могли переходить в альтернативную когорту. Группу 2 расширяли при MTD до 10 больных для каждой химиотерапевтической комбинации для гарантии безопасности и для дополнительного PK моделирования (всего 30 дополнительных больных). Примечание: больные в группе 2 с прогрессированием при одном типе химиотерапии не могли переходить на одно из других химиотерапевтических средств в комбинации с коферментом Q10. Однако, если химиотерапевтический компонент (т.е. 5-FU, гемцитабин или доцетаксел) комбинационной терапии отменяли из-за связанной с химиотерапией токсичности, больные могли продолжать получение кофермента Q10 в виде монотерапии.

Цикл 1 длился 6 недель для группы 2 больных. Кофермент Q10 вводили дважды в неделю по вторникам и пятницам в течение 6 недель и проводили химиотерапию по понедельникам в дни 21, 28 и 35. Химиотерапию вводили путем IV инфузии в течение 30 мин в клинике. Ограничивающие дозу токсичности оценивали на протяжении цикла 1. Ответ оценивали после цикла 2 (10 недель) и респондеров, кото-

рые продолжали участие в исследовании в циклах 3-12, оценивали каждые 2 цикла (8 недель). Циклы 2-12 длились 4 недели, при этом кофермент Q10 вводили дважды в неделю по вторникам и пятницам в течение 4 недель, а химиотерапию проводили по понедельникам в дни 7, 14 и 21. Для субъектов с альтернативной схемой введения дозы лечение химиотерапией проводили после завершения шестой инфузии.

Таблица 14А

Когорты дозы инфузии наносуспензии кофермента Q10 (группа 2, комбинационная терапия)

Когорта	Общая доза кофермента Q10 (2 х в неделю)	Доза 1 (понедельник)		Доза 2 (пятница)	Общая доза кофермента Q10 в неделю
		Загружающая доза для инфузии в течение 1 часа (8,2% дозы)	Остальная часть для инфузии в течение 71 часа		
-1	38 мг/кг	3,1 мг/кг	34,9 мг/кг	38 мг/кг	76 мг/кг
1	50 мг/кг	4,1 мг/кг	45,9 мг/кг	50 мг/кг	100 мг/кг
2	66 мг/кг	5,4 мг/кг	60,6 мг/кг	66 мг/кг	132 мг/кг
3	88 мг/кг	7,2 мг/кг	80,8 мг/кг	88 мг/кг	176 мг/кг
4	110 мг/кг	9,0 мг/кг	101,0 мг/кг	110 мг/кг	220 мг/кг
5	137 мг/кг	11,2 мг/кг	125,8 мг/кг	137 мг/кг	274 мг/кг
6	171 мг/кг	14,0 мг/кг	157,0 мг/кг	171 мг/кг	342 мг/кг

Таблица 14В

Скорости дозы инфузии наносуспензии кофермента Q10 (группа 2, комбинационная терапия)

Когорта	Общая доза кофермента Q10 (2 х в неделю)	Доза 1 (понедельник)		Доза 2 (пятница) Скорость дозы (72 часа)	Общая доза кофермента Q10 в неделю
		Скорость загружающей дозы (1 час)	Скорость остальной части дозы (71 час)		
-1	38 мг/кг	3,1 мг/кг/час	0,49 мг/кг/час	0,53 мг/кг/час	76 мг/кг
1	50 мг/кг	4,1 мг/кг/час	0,65 мг/кг/час	0,69 мг/кг/час	100 мг/кг
2	66 мг/кг	5,4 мг/кг/час	0,85 мг/кг/час	0,92 мг/кг/час	132 мг/кг
3	88 мг/кг	7,2 мг/кг/час	1,14 мг/кг/час	1,22 мг/кг/час	176 мг/кг
4	110 мг/кг	9,0 мг/кг/час	1,42 мг/кг/час	1,53 мг/кг/час	220 мг/кг
5	137 мг/кг	11,2 мг/кг/час	1,77 мг/кг/час	1,90 мг/кг/час	274 мг/кг
6	171 мг/кг	14,0 мг/кг/час	2,21 мг/кг/час	2,38 мг/кг/час	342 мг/кг

Таблица 14С

Дозы инфузии наносуспензии кофермента Q10 в сутки (группа 2; комбинационная терапия)

Когорта	Общая доза кофермента Q10 (2 х в неделю)	Доза в сутки (вторник)	Доза в сутки (среда/четверг)	Доза в сутки (пятница/суббота/воскресенье)
-1	38 мг/кг	14,37 мг/кг	11,76 мг/кг	12,67 мг/кг
1	50 мг/кг	19,05 мг/кг	15,60 мг/кг	16,67 мг/кг
2	66 мг/кг	24,95 мг/кг	20,40 мг/кг	22,00 мг/кг
3	88 мг/кг	33,42 мг/кг	27,36 мг/кг	29,33 мг/кг
4	110 мг/кг	41,66 мг/кг	34,08 мг/кг	36,67 мг/кг
5	137 мг/кг	51,91 мг/кг	42,48 мг/кг	45,67 мг/кг
6	171 мг/кг	64,83 мг/кг	53,04 мг/кг	57,00 мг/кг

Для больных, которых лечили комбинацией с гемцитабином, данные уровни дозы указаны в нижеприведенной табл. 15, как 600, 800 и 1000 мг/м². Больной, получающий гемцитабин, может испытывать снижение числа тромбоцитов ниже 75000/мм³, поскольку он обладает ожидаемой токсичностью. Гемци-

табин следует приостановить до тех пор, пока число тромбоцитов не поднимется до $>75000/\text{мм}^3$, при этом числе можно продолжать прием гемцитабина при пониженной дозе. Лечение коферментом Q10 можно продолжать до проявления гематологической токсичности 3 или 4 степени, за исключением INR, которое должно быть нормальным. С помощью CTCAE версии 4.0 определяли снижение числа тромбоцитов 3 степени как $<50000\text{--}25000/\text{мм}^3$. Поэтому больные со снижением числа тромбоцитов 1 или 2 степени могли продолжать лечение коферментом Q10, но должны были тщательно контролироваться. Для больных, получающих $600 \text{ мг}/\text{м}^2$ и испытывающих снижение числа тромбоцитов, доза может быть снижена до $500 \text{ мг}/\text{м}^2$, а доза кофермента Q10 должна сохраняться без снижения. Если число тромбоцитов у больного снижается до менее $75000/\text{мм}^3$ при $500 \text{ мг}/\text{м}^2$, лечение гемцитабином у больного будет отменено. Больной может продолжать получение кофермента Q10 в виде монотерапии при отсутствии непереносимой токсичности и прогрессирования заболевания.

Таблица 15

Когорта комбинации кофермента Q10 и гемцитабина из группы 2

	Доза гемцитабина	Доза кофермента Q10
-1, гемцитабин	$500 \text{ мг}/\text{м}^2$	50 мг/кг
-1, кофермент Q10	$600 \text{ мг}/\text{м}^2$	38 мг/кг
1	$600 \text{ мг}/\text{м}^2$	50 мг/кг
2	$600 \text{ мг}/\text{м}^2$	66 мг/кг
3	$800 \text{ мг}/\text{м}^2$	88 мг/кг
4	$1000 \text{ мг}/\text{м}^2$	110 мг/кг
5	$1000 \text{ мг}/\text{м}^2$	137 мг/кг
6	$1000 \text{ мг}/\text{м}^2$	171 мг/кг

Таблица 16

Группа 2, получающая комбинацию кофермента Q10 и 5-флуороурацила

Когорта	Доза 5-FU + лейковорин ^a	Доза кофермента Q10
-1	$350 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{LV } 100 \text{ мг}/\text{м}^2$	38 мг/кг
1	$350 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{LV } 100 \text{ мг}/\text{м}^2$	50 мг/кг
2	$350 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{LV } 100 \text{ мг}/\text{м}^2$	66 мг/кг
3	$450 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{LV } 100 \text{ мг}/\text{м}^2$	88 мг/кг
4	$500 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{LV } 100 \text{ мг}/\text{м}^2$	110 мг/кг
5	$500 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{LV } 100 \text{ мг}/\text{м}^2$	137 мг/кг
6	$500 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{LV } 100 \text{ мг}/\text{м}^2$	171 мг/кг

^a Лейковорин можно вводить до 5-FU или оба лекарственных средства можно давать одновременно.

Таблица 17

Группа 2, получающая комбинацию кофермента Q10 и доцетаксела

Когорта	Доза доцетаксела	Доза кофермента Q10
-1	$20 \text{ мг}/\text{м}^2$	38 мг/кг
1	$20 \text{ мг}/\text{м}^2$	50 мг/кг
2	$20 \text{ мг}/\text{м}^2$	66 мг/кг
3	$25 \text{ мг}/\text{м}^2$	88 мг/кг
4	$30 \text{ мг}/\text{м}^2$	110 мг/кг
5	$30 \text{ мг}/\text{м}^2$	137 мг/кг
6	$30 \text{ мг}/\text{м}^2$	171 мг/кг

Повышение дозы монотерапии с коферментом Q10 (группа 1) и комбинационной терапии (группа 2).

Исследование имеет схему стандарт 3+3 повышения дозы, при этом дозу повышали последовательно в когортах из 3 больных каждая. 3-6 больным вводили дозу при каждом уровне дозы, и когорта не должна содержать более 6 больных. Если ни один из 3 больных в когорте не испытывает DLT на протяжении цикла 1, то может быть отобрано 3 новых больных при следующем уровне более высокой дозы после определения CRC безопасности и PK данных от когорты, получавших более низкую дозу.

Когорта может быть расширена до 6 больных от обычных 3 больных, при этом расширение одобрено CRC, или если 1 из 3 больных испытывает DLT. Если 1 из 3 больных испытывает DLT в цикле 1, группу расширяют до 6 больных. Если ни один дополнительный больной не испытывает DLT при данной дозе, открывают следующую когорту для расширения и повышения дозы. Если 2 или больше больных в когорте испытывают DLT на протяжении цикла 1, дополнительные больные не начинают лечение с этой дозы.

Дозу для последующих когорт повышали только после становления безопасности предыдущего уровня дозы.

Повышение дозы осуществляли с шагом 25% от группы ближайшей предыдущей дозы при отсутствии DLT при предыдущем уровне дозы.

Инструкции, касающиеся оцениваний коагуляции перед каждой дозой кофермента Q10.

Перед введением каждой дозы кофермента Q10 оценивали PT/PTT, INR и число тромбоцитов и регистрировали любой клинически существенный аномальный результат.

В профилактических целях давали витамин К всем больным перед началом терапии на каждой неделе, если не было противопоказаний, определяемых исследователем.

Кофермент Q10 можно было вводить, если INR, PT и PTT $\leq$ в 1,5 раза превышал предел нормы, а число тромбоцитов составляло $\geq 50000/\text{мм}^3$.

Любое значение PTT или INR ≥ 2 степени требовало немедленного лечения витамином К (орально, IV, IM или SC), криопреципитатом или свежемороженой плазмой по клиническим показаниям и приостановки лечения коферментом Q10 до тех пор, пока аномальный результат лабораторного анализа не возвращался в пределы нормы после предшествующего повышения.

Больные, у которых развивалась ≥ 2 степень INR в какой-либо момент на протяжении исследования, должны были пройти лабораторное тестирование для определения лежащей в основе причины. Обследование должно было включать в себя LFT, уровни факторов зависимой от витамина К коагуляции (II, VII, IX, X), белок С и белок S. Если ≥ 2 степень INR не корректировалась введением витамина К, криопреципитата или свежемороженой плазмы, как отмечено выше, должны были выполняться дополнительные тесты, такие как смешанные анализы, уровень фибриногена, продукты деградации D-димера и фибрина.

Гематологическая токсичность.

Исходные лабораторные требования включали ANC $\geq 1500/\text{мм}^3$, тромбоциты $\geq 100000/\text{мм}^3$, гемоглобин ≥ 9 г/дл и INR, PT и PTT в пределах нормы. Гематологию и химический состав предпочтительно оценивали еженедельно, а коагуляцию должны были проверять повторно за 24-72 ч до начала введения каждой дозы. Кофермент Q10 должны были приостановить при какой-либо гематологической токсичности 3 или 4 степени, которая, по меньшей мере, вероятно связана с лекарственным средством. Любая гематологическая токсичность 3 или 4 степени должна была вернуться до степени 1 или вернуться до нормального состояния, за исключением INR, которое должно было оставлять $< 1,5 \times \text{UNL}$ перед введением кофермента Q10 в циклах 2-12.

Кофермент Q10 мог быть возобновлен при пониженной дозе (см. инструкции в разделах 7.4.1 и 7.4.2 и в табл. 2-6).

Для контроля и облегчения ассоциированной с коферментом Q10 коагулопатии, PT, PTT, INR и число тромбоцитов должны были оценивать перед введением каждой дозы кофермента Q10. Значение INR ≥ 2 степени требовало незамедлительного лечения витамином К, криопреципитатом или свежемороженой плазмой по клиническим показаниям. Любое АЕ должно было снижаться до ≤ 1 степени, а INR должно было составлять $< 1,5 \times \text{UNL}$ перед возобновлением лечения коферментом Q10.

Если наблюдалось второе побочное явление ≥ 3 степени - повышение INR или PTT, окончательно прекращали введение кофермента Q10.

Окончательно прекращали введение кофермента Q10 больным, которые испытывали клинически значимое кровотечение в сочетании с повышением ≥ 2 степени INR.

Негематологическая токсичность.

Негематологическая токсичность 3 или 4 степени, которая, по меньшей мере, вероятно связана с лекарственным средством, должна была вернуться до степени 1 или устраниться перед введением кофермента Q10 в циклах 2-12. Кофермент Q10 мог быть возобновлен при пониженной дозе. Аномалии липидов натошак 3 степени являлись исключением при отсутствии клинических признаков или симптомов. Кофермент Q10 вызывает ложноположительное повышение липидов натошак. Аномальные профили липидов натошак следовало тщательно контролировать, однако можно было продолжать лечение коферментом Q10 при отсутствии клинических признаков или симптомов.

Для больных с токсичностями, которые контролировались поддерживающей терапией, могло не требоваться снижение дозы. Больные, для которых требовалось более чем 2 снижения дозы кофермента Q10, должны были исключаться из исследования.

Показали, что кофермент Q10, вводимый согласно вышеописываемому шестидневному режиму введения дозы непрерывной инфузией, является безопасным и хорошо переносимым при монотерапии и комбинационной терапии. Клинические и/или рентгенографические ответы наблюдаются при монотера-

пии и комбинационной терапии, по меньшей мере, у некоторых больных.

Пример 8. Исследование 1 а/б фазы кофермента Q10 отдельно или в комбинации с флударабином и цитарабином у больных с рецидивной или рефрактерной острой миелогенной лейкемией (AML) или острой лимфобластной лейкемией (ALL).

Варианты лечения больных с рецидивной и рефрактерной AML или ALL ограничены. Повторное лечение с режимом начальной индукции/консолидации считается стандартом для больных, у которых заболевание рецидивирует после длительной изначальной ремиссии. Для больных, у которых заболевание рецидивирует после более кратковременной ремиссии или с первичным рефрактерным заболеванием, не существует реальных вариантов стандарта, и изучаемая терапия считается целесообразной.

Было показано, что комбинация флударабина и цитарабина превосходит цитарабин отдельно у больных с рецидивной острой миелогенной лейкемией (AML), у которых наблюдалась относительно длительная первая ремиссия. Эффективность флударабина и цитарабина может объясняться способностью флударабина модулировать фармакологическое поведение цитарабина. Оба лекарственных средства обладают эффективностью против острой лимфобластной лейкемии (ALL).

В лечении AML режим индуцирования, включающий антрациклин и цитарабин с последующей основанной на высокой дозе цитарабина (HDAC) консолидацией, является стандартной терапией для больных с заново диагностированной AML (за исключением острой промиелоцитарной лейкемии). Аллогенную трансплантацию стволовых клеток (SCT) в первой ремиссии следует рассматривать для больных с цитогенетикой среднего или высокого риска или с молекулярными признаками слабого риска. Для больных, релапсирующих после начальной ремиссии на протяжении года, повторное индуцирование с тем же режимом или с HDAC является обычной практикой. Не существует вариантов стандартной терапии для больных с рецидивом в течение первого года ремиссии. Подобным образом, для больных старше 60 лет, которые не отвечают требованиям интенсивной индукционной терапии, стандартных вариантов нет, даже если в этом случае используют гипометилирующие средства с ограниченным успехом. Комбинации флударабина и цитарабина с антрациклином и/или G-CSF, например FLAG+Ida, или без таковых часто используют в качестве резервной терапии и для обеспечения возможности SCT у больных с рецидивной/рефрактерной AML.

При лечении ALL химиотерапевтическая комбинация нескольких лекарственных средств для индуцирования и консолидации с последующим длительным поддержанием низкой интенсивности является стандартной терапией первой линии для ALL. Повторное индуцирование с режимом, подобным используемому при индуцировании, может быть использован в качестве резервной терапии для больных с длительными ремиссиями. Для больных с кратковременными ремиссиями не существует стандартного резервного подхода. В последнее время иммунотоксины показали многообещающую активность, но обычно с кратковременными ремиссиями. Трансплантация стволовых клеток (SCT) во второй ремиссии рассматривается как наиболее эффективная терапия, но многие взрослые больные не могут быть кандидатами для SCT по различным причинам. Флударабин обладает активностью против лимфоидных заболеваний, а цитарабин используют в индуцирующей/консолидационной терапии ALL.

Данное исследование направлено на изучение безопасности и переносимости кофермента Q10 в виде отдельного средства и в комбинации с флударабином и цитарабином при рецидивной/рефрактерной AML или ALL. С использованием модифицированного метода нахождения вероятного диапазона токсичности (TPI) дозы данное исследование 1 фазы также направлено на установление MTD кофермента Q10 в виде монотерапии и в виде комбинационной терапии с флударабином и цитарабином в этих популяциях больных.

Выполняли клиническое испытание на человеке для оценивания эффективности непрерывной инфузии кофермента Q10 отдельно или в комбинации с химиотерапевтическим режимом при лечении лейкемии, в частности острых лейкемий, в том числе рецидивных или рефрактерных лейкемий.

Цель исследования заключается в оценивании безопасности, токсичности и фармакокинетики при лечении непрерывной инфузией кофермента Q10 отдельно или в комбинации с флударабином и цитарабином у больных с рецидивной/рефрактерной AML или ALL.

Первичные цели включают в себя определение клинических ответов кофермента Q10 отдельно или в комбинации с флударабином и цитарабином у больных с рецидивной/рефрактерной AML или ALL.

Вторичные цели включают в себя анализ фармакодинамических эффектов кофермента Q10 отдельно или в комбинации с флударабином и цитарабином у больных с рецидивной/рефрактерной AML или ALL.

Исследовательские цели включают в себя оценивание выживаемости без прогрессирования (PFS) и оценивание времени до прогрессирования (TTP) для каждой группы лечения. Также регистрируют миелосупрессию для группы комбинационного лечения и сравнивают с ретроспективными данными лечения с флударабином и цитарабином отдельно.

Схема испытания.

Данное исследование представляет собой исследование 1 а/б фазы одноцентровое, открытое, без рандомизации, с повышением дозы для проверки ограничивающих дозу токсичностей кофермента Q10, вводимого в виде монотерапии или в виде комбинационной терапии (с флударабином и цитарабином)

больным с AML или ALL. Данное исследование проводили в условиях стационара для первых 10 больных, отобранных для участия и получающих монотерапию, для тщательного контролирования профиля коагуляции, накопления опыта и сбора данных о безопасности на протяжении первого полного цикла терапии (21 день) и по меньшей мере 30 дней после введения дозы. Число тромбоцитов и параметры коагуляции получали каждый день в условиях стационара. Данные о коагуляции и информацию, касающуюся применения витамина К, плазмы или других вмешательств, обобщали в отчете для FDA. Если аномалии коагуляции наблюдались, но не приводили к клинически существенным эпизодам кровотечения, таким как значительный гемопизис, эпистаксис, требующий тампонады или каутеризации и т.д., то этими данными делились с FDA. Если данные от первых 10 больных подтверждали безопасность кофермента Q10 и с одобрения FDA условия лечения в течение цикла 1 предпочтительно меняли на амбулаторные. Лечение могли продолжать в стационарных и/или амбулаторных условиях для следующих больных, отобранных для участия в исследовании. Число тромбоцитов и коагуляцию контролировали по меньшей мере 3 раза в неделю в амбулаторных условиях и ежедневно в условиях стационара.

Все больные получали монотерапию с коферментом Q10 на протяжении 1 цикла (21 день), а затем оценивались на предмет ответа. Больные, которые отвечали и не испытывали DLT в цикле 1, продолжали монотерапию с коферментом Q10 до прогрессирования на протяжении максимум 12 циклов при отсутствии непереносимой токсичности. Каждый цикл монотерапии длился 21 день. Больные, достигающие ответа и не испытывающие DLT на протяжении цикла 1 монотерапии, продолжали цикл 1 комбинационной терапии при уровне дозы, которая открыта для отбора. Каждый цикл комбинационной терапии длился 28 дней. Больные, достигающие ответа и не испытывающие DLT на протяжении цикла 1 комбинационной терапии, могли продолжать комбинационную терапию как консолидацию на протяжении максимум 5 циклов при отсутствии непереносимой токсичности. Больных, испытывающих DLT на протяжении цикла 1 монотерапии или цикла 1 комбинационной терапии, исключали.

Как только больных, получавших комбинационную терапию, оценивали на предмет DLT, могли продолжать расширение для монотерапии на основании правила принятия решений о повышении на протяжении цикла 1. Дозу кофермента Q10 (для монотерапии и комбинационной терапии) повышали или понижали на основании испытываемой больными DLT при данной дозе. DLT, испытываемые при уровне дозы монотерапии, считаются DLT для комбинационной терапии при том же уровне дозы кофермента Q10. Если первый уровень дозы 58,7 мг/кг на 24 ч превышал MTD кофермента Q10, то дозу снижали до уровня дозы -1 (44 мг/кг на 24 ч). ДВ ходе исследования допускается не более 2 снижений дозы. Минимальный уровень дозы составляет -2 (33 мг/кг на 24 ч).

Таблица 18

Уровни дозы для когорты инъекции наносуспензии кофермента Q10

Уровень дозы	Доза кофермента Q10 на основании массы	Общий объем кофермента Q10 (округлено до мл) ¹	25% общей дозы ¹ (округлено до мл)	Повышенная скорость на протяжении 1 часа дня 1 ¹	Объем на 23 часа	Скорость инфузии на протяжении часов 2-24	Скорость инфузии на протяжении дней 2-18
-2	33 мг/кг	59 мл	15 мл	0,25 мл/минута	44 мл	0,03 мл/минута	0,04 мл/минута
-1	44 мг/кг	77 мл	19 мл	0,32 мл/минута	58 мл	0,04 мл/минута	0,05 мл/минута
1	58,7 мг/кг	104 мл	26 мл	0,43 мл/минута	78 мл	0,06 мл/минута	0,07 мл/минута
2	73,4 мг/кг	131 мл	33 мл	0,55 мл/минута	98 мл	0,07 мл/минута	0,09 мл/минута
3	91,7 мг/кг	162 мл	41 мл	0,68 мл/минута	121 мл	0,09 мл/минута	0,11 мл/минута
4	114,6 мг/кг	203 мл	51 мл	0,85 мл/минута	152 мл	0,11 мл/минута	0,14 мл/минута
5	143,3 мг/кг	252 мл	63 мл	1,05 мл/минута	189 мл	0,14 мл/минута	0,18 мл/минута

¹ Из расчета массы больного 70 кг.

Образцы крови и мочи для изучения фармакокинетики (PK) собирали у всех больных, получающих монотерапию с коферментом Q10 или комбинационную терапию, на протяжении цикла 1, а также на протяжении последующих циклов. Образцы крови и костного мозга, собранные на протяжении испытания, анализировали на предмет маркеров активности кофермента Q10 и других PD параметров исследования; PFS, TTP и миелосупрессии.

Больных контролировали после каждого 2 больных для оценивания испытываемой ими DLT. Токсичность каждого уровня дозы оценивали согласно общим терминологическим критериям оценки по-

бочных явлений (СТСАЕ, версия 4.02) Национального института злокачественных опухолей. Контроль безопасности обеспечивался Комитетом по мониторингу данных и безопасности (DSMB), состоящим из независимых советников, имеющих опыт в гематологии, лейкемии и коагулопатии. DSMB рассматривает, подтверждает все DLT и определяет соответствующие повышения, снижения и модификации дозы на основании данных по безопасности и РК данных от когорты предыдущей дозы.

Планировали максимум 60 больных. До 40 больных могли быть отобраны для участия в фазе повышения дозы. После определения рекомендованной дозы фазы расширения когорту расширяли в общей сложности до 20 больных, в том числе тех, которых лечили монотерапией или комбинационной терапией.

Наносуспензию кофермента Q10 для инъекции (40 мг/мл) вводили внутривенно (IV) на протяжении 24 ч при начальной дозе 58,7 мг/кг. Каждая доза кофермента Q10 включает 18 последовательных дней инфузии. Типичные устройства и способы непрерывной инфузии представлены в предыдущем примере.

15 мг/м² флударабина вводили IV на протяжении 15-30±15 мин, каждые 12±2 ч).

0,5 г/м² цитарабина в 250 мл NS вводили IV на протяжении 2 ч ± 20 мин, каждые 12±2 ч).

Для больных, демонстрирующих ответ на монотерапию с коферментом Q10 в цикле 1, монотерапию могли продолжать на протяжении до 12 циклов (при условии, что параметры числа нейтрофилов/тромбоцитов являлись удовлетворительными перед началом каждого цикла) или до соответствия какому-либо из критериев отмены.

Что касается больных, которых лечили комбинационной терапией, если больной достигал CR или CRi, он мог получать дополнительные консолидации (всего 5 дополнительных циклов консолидации) с комбинационной терапией. Что касается больных с ответом менее чем CR/CRi или без ответа, больной мог получать еще один цикл лечения комбинационной терапией, если главный исследователь (PI), медицинский наблюдатель и председатель DSMB считали, что это в интересах больного. Если такой больной достигал CR/CRi, то он мог получать дополнительные консолидации (всего 4 дополнительных цикла консолидации) с комбинационной терапией.

Критерии больного.

Больные должны были отвечать следующим критериям для включения в клиническое испытание.

1. Фаза повышения дозы: больные должны иметь рецидивную/рефрактерную AML или ALL, для которой не существует стандартных терапевтических средств, которые предположительно обеспечивали бы длительную ремиссию.

Фаза расширения.

2. Общее состояние согласно ECOG составляет 0-3. Оценивание согласно ECOG должно быть выполнено до цикла 1 как монотерапии, так и комбинационной терапии. Больные с общим состоянием согласно ECOG >3 после цикла 1 монотерапии не будут отбираться для получения цикла 1 комбинационной терапии (отобранные для участия в части 1b фазы исследования будут ограничены больными с AML или ALL), а также не выдержавшие или рецидивирующие после 2 предыдущих видов терапии (резервного 1 или 2). На основании профиля ответа когорты расширения может быть ограничена подгруппами больных из вышеупомянутых групп диагноза.

3. Возраст больного составляет по меньшей мере 18 лет.

4. Продолжительность жизни больного составляет >3 месяцев.

5. Женщины детородного возраста (т.е. предклимактерического возраста или нестерилизованные хирургическим путем) должны использовать приемлемые методы контрацепции (воздержание, внутриматочное устройство [IUD], оральные контрацептивы или двойное барьерное устройство) и должны иметь отрицательный тест сыворотки или мочи на беременность до начала лечения в соответствии с данным исследованием. Мужчины с половой активностью, которые имеют партнеров детородного возраста, также должны использовать приемлемые методы контрацепции на протяжении исследования.

6. При отсутствии быстрого прогрессирования заболевания интервал от предыдущего лечения до времени введения исследуемого лекарственного средства должен составлять по меньшей мере 2 недели для химиотерапии или по меньшей мере 5 периодов полувыведения для изучаемых средств.

7. Стойкие токсичности, обусловленные предыдущей химиотерапией, должны быть >1 степени, за исключением креатинина (см. критерий включения № 8).

8. Больной имеет электролиты в сыворотке (в том числе кальций, магний, фосфор, натрий и калий) в пределах нормы (позволяется добавка для поддержания нормальных электролитов) и следующие клинические лабораторные значения перед отбором для участия:

сывороточный креатинин ≤1,8 мг/дл или креатининовый клиренс >50 мл/мин (приложение G);

общий билирубин ≤1,5 мг/дл;

аланинаминотрансфераза (ALT) и аспартатаминотрансфераза (AST) ≤ в 2 раза выше предела нормы (ULN).

9. Больной имеет адекватную коагуляцию: порог тромбоцитов 50000/мкл, протромбиновое время (PT), активированное частичное тромбопластиновое время (PTT) и международное нормализованное отношение (INR) в пределах нормы.

10. Допускаются больные с известным заболеванием центральной нервной системы (CNS), если нет проявления активного заболевания CNS. Допускается использование поддерживающей интратекальной химиотерапии, если считается, что это в интересах больного.

11. Должен быть способен и готов дать письменное информированное согласие. Критерии исключения являются следующими.

1. Больной имеет неконтролируемые или тяжелые коагулопатии или в анамнезе клинически значимое кровотечение за последние 6 месяцев, такое как гемопизис, эпистаксис, гематохезию, гематурию или желудочно-кишечное кровотечение.

2. Больной имеет известную предрасположенность к кровотечению, такую как болезнь Виллебранда или другое такое состояние.

3. Больной требует терапевтических доз какого-либо антикоагулянта, в том числе низкомолекулярного гепарина (LMWH). Запрещается сопутствующее применение варфарина, даже в профилактических дозах.

4. Больной имеет неконтролируемое интеркуррентное заболевание, в том числе без ограничения неконтролируемую инфекцию, симптоматическую застойную недостаточность кровообращения (NYHA класса III и IV), неконтролируемую аритмию сердца или психиатрическое заболевание/социальную обстановку, которые будут ограничивать соблюдение режима терапии с требованиями исследования.

5. Больной имеет активное сердечное заболевание, в том числе инфаркт миокарда в течение предыдущих 3 месяцев, симптоматическую коронарную болезнь сердца, аритмии, неконтролируемую лекарственной терапией, нестабильную стенокардию или неконтролируемую застойную недостаточность кровообращения (NYHA класса III и IV).

6. Больной получал химиотерапию в течение последних 2 недель или в течение 5 периодов полувыведения исследуемых средств.

7. Больной не восстановился до степени ≤ 1 от побочных явлений (AE) из-за исследуемых лекарственных средств или других медицинских препаратов.

8. Больная является беременной или кормит грудью.

9. Известно, что больной имеет положительную реакцию на вирус иммунодефицита человека (HIV). Эффект кофермента Q10 на медицинские препараты против HIV неизвестен. Примечание: тестирование на предмет HIV не требовалось для отбора, но его выполняли предварительно, и при положительной реакции больной не подходил для исследования.

10. Больной не способен или не желает принимать протокол исследования или всецело сотрудничать с исследователем или назначаемым лицом.

11. Больной принимает ингибиторы HMG-CoA-редуктазы (статиновые лекарственные средства).

12. Больной получает дигоксин, дигитоксин, ланатозид С или любой тип дигиталисных алкалоидов.

13. Больной принимает колониестимулирующие факторы (CSF), которые не могут быть отменены на протяжении периода мониторинга на предмет ограничивающей дозу токсичности (DLT).

Статистические способы.

В данном испытании 1 а/б фазы проверяли ограничивающие дозу токсичности монотерапии с коферментом Q10 или комбинационной терапии (с флударабином и цитарабином) при назначении в виде потенциальной терапии для больных с AML или ALL. Все больные получали 1 цикл монотерапии с коферментом Q10 и оценивались на предмет ответа. Для больных, которые отвечали и не испытывали DLT в цикле 1, монотерапию продолжали до прогрессирования максимум в течение 12 циклов при отсутствии непереносимой токсичности. Больные, не достигающие ответа и не испытывающие DLT, могли продолжать получать цикл 1 комбинационной терапии.

Больные, достигающие ответа и не испытывающие DLT в цикле 1 комбинационной терапии, могли продолжать получение комбинационной терапии в виде консолидации максимум в течение 5 циклов при отсутствии непереносимой токсичности. Больные, испытывающие DLT на протяжении цикла 1 монотерапии или цикла 1 комбинационной терапии, исключались.

Данные обобщали с использованием описательной статистики (число больных, среднее, медиана, стандартное отклонения, минимум и максимум) для непрерывных переменных и с использованием частоты и процентных отношений для дискретных переменных.

Первичной конечной точкой является наличие какой-либо ограничивающей дозу токсичности (DLT), определяемой как клинически существенное побочное явление или аномальное лабораторное значение, которое, по меньшей мере, вероятно связано с коферментом Q10 и возникает на протяжении цикла 1 монотерапии или цикла 1 комбинационной терапии, а также которое отвечает любому из следующих критериев:

AST (SGOT) или ALT (SGPT) 3 степени согласно CTCAE в течение >7 дней;

AST (SGOT) или ALT (SGPT) 4 степени согласно CTCAE любой длительности;

любая патология PT/PTT 3 степени или больше;

повышение PT/PTT 2 степени или больше с клинически значимым кровотечением; клиническая значимость определяется как фактор, требующий замены, госпитализации или хирургического вмешательства;

все другие критерии NCI согласно CTCAE, которые имеют 3 или 4 степень согласно CTCAE; неспособность больного завершить цикл 1 из-за возникающей токсичности лечения (независимо от причины);

продолжительная миелосупрессия, определяемая критериями NCI, специфичными для лейкемии, т.е. насыщенность клетками в костном мозге $<5\%$ на день 42 или позже (через 6 недель) от начала терапии без проявления лейкемии;

цитопения, ассоциированная с продолжительной миелосупрессией (т.е. >6 недель) в ходе либо монотерапии, либо комбинационной терапии;

любое SAE, по меньшей мере, вероятно связанное с коферментом Q10 или его комбинацией с флударабином и цитарабином, возникающее на протяжении цикла 1.

Тошнота и рвота <3 степени, алоpecia, связанная с исследуемым лекарственным средством, лихорадка, электролитные аномалии (в том числе K, Na, Cl, HCO_3 , Mg, Ca, билирубина), которые ≥ 3 степени, не считаются DLT. Только продолжительная миелосупрессия, определяемая критериями NCI, специфичными для лейкемии, т.е. насыщенность клетками в костном мозге $<5\%$ на день 42 или позже (через 6 недель) от начала терапии без проявления лейкемии, определяется как DLT и считается MTD. Другие цитопении не являются DLT, определяемой в настоящем документе.

Наблюдения и измерения безопасности, в том числе воздействие исследуемого лекарственного средства, побочные явления, лабораторные данные, жизненные показатели, ECG и общее состояние согласно ECOG обобщено и представлено в таблицах и перечнях. Токсичность каждого уровня дозы классифицировали согласно общим терминологическим критериям оценки побочных явлений (CTCAE, версия 4.02) Национального института злокачественных опухолей. Дозу кофермента Q10 повышали или снижали на основании испытываемой больными DLT при данной дозе. Если DLT проявляется при уровне дозы монотерапии, то уровень дозы не открывали для больных, получающих комбинационную терапию.

Ответ, вторичную конечную точку, оценивали с использованием традиционных способов анализа. РК плазмы для кофермента Q10 вычисляли из концентраций в плазме, собранной от всех больных, получающих кофермент Q10, в цикле 1 монотерапии или комбинационной терапии, а также в последующих циклах. РК параметры вычисляли с использованием бескомпарментных моделей, и РК параметры ($C_{\text{сред.}}$, $C_{\text{макс.}}$, $T_{\text{макс.}}$, AUC_{0-12} , $\text{AUC}_{0-23,5}$, $t_{1/2}$, k_e , Cl_p , Cl_r) обобщали и представляли. Описательную статистику (в том числе количество, среднее, медиану, стандартное отклонение и диапазон) для РК параметров группировали по уровню дозы.

Цели исследования включают в себя анализ PD образцов крови и костного мозга, собранных на протяжении испытания на предмет маркеров активности кофермента Q10 и других исследуемых PD параметров.

Режимы введения дозы.

Цикл 1 монотерапии.

Начальный уровень дозы кофермента Q10 составляет 58,7 мг/кг, вводимые непрерывной инфузией на протяжении 24 ч и повторно каждый день в течение 18 последовательных дней. В день 1 каждого цикла (т.е. в понедельник) доза включала скорость инфузии, повышенную на 25% от объема общей дозы, на протяжении 1 ч, а остальные 75% объема дозы вводили инфузией на протяжении 23 ч. Последующие суточные дозы (дни 2-18) вводили инфузией равномерно на протяжении 24 ч (без повышенной скорости на протяжении первого часа). Дозу для последующих когорт повышали с шагом около 25%, как показано в вышеприведенной табл. 18 "Уровни дозы для когорты инъекции наносуспензии кофермента Q10". Главный исследователь консультировался с медицинским наблюдателем и председателем DSMB для определения соответствующего уровня дозы для каждого больного.

Последующие циклы монотерапии.

Если больной достигал CR или CRi после цикла 1 монотерапии и не испытывал DLT, то он мог получать дополнительные консолидации (всего до 12 циклов монотерапии) при тех же уровнях дозы, представленных в вышеприведенной табл. 18 "Уровни дозы для когорты инъекции наносуспензии кофермента Q10".

Цикл 1 комбинационной терапии.

Уровни дозы кофермента Q10 в ходе комбинационной терапии такие же, что и для монотерапии (см. вышеприведенную табл. 18 "Уровни дозы для когорты инъекции наносуспензии кофермента Q10"). Далее представлены дозы флударабина и цитарабина.

15 мг/м² флударабина вводили IV на протяжении 15-30 мин ± 15 мин, каждые 12 ч ± 2 ч в течение 5 дней (4 дней для больного возрастом ≥ 65 лет или с 3 согласно ECOG).

0,5 г/м² цитарабина в 250 мл NS вводили IV на протяжении 2 ч ± 20 мин, каждые 12 ч ± 2 ч в течение 5 дней (4 дней для больного возрастом ≥ 65 лет или с 3 согласно ECOG).

Кофермент Q10 вводили в виде непрерывной инфузии в дни 1-18.

Доза флударабина и цитарабина являлась фиксированной, за исключением случаев, когда дозу регулировали на основании функции органа с использованием способов, известных в уровне техники.

Последующие циклы комбинационной терапии.

Если больной достигал CR или CRi в ходе комбинационной терапии, он мог получать дополнительные консолидации (всего 5 дополнительных циклов консолидации) с комбинационной терапией. Что касается больных с ответом менее чем CR/CRi или без ответа, больной мог получать еще один цикл лечения комбинационной терапией, если PI, медицинский наблюдатель и председатель DSMB считали, что это в интересах больного. Если такой больной достигал CR/CRi, то он мог получать дополнительные консолидации (всего 4 дополнительных цикла консолидации).

Для больных с ответом послеремиссионные циклы должны были начинаться после того, как число нейтрофилов восстанавливалось до $>1000 \times 10^9/\text{л}$, а число тромбоцитов до $>100000 \times 10^9/\text{л}$ после предыдущего цикла. Больные, которые не соответствовали критериям ответа (CR или CRi) и имели такие параметры нейтрофилов/тромбоцитов, не могли продолжать получение послеремиссионной терапии до тех пор, пока эти параметры не станут соответствующими.

Больные, которые не соответствовали критериям CR или PR, но получавшие документально подтвержденную клиническую пользу (т.е. стабильное заболевание, снижение потребности в переливаниях, улучшение качества жизни), могли продолжать получать до более 4 циклов комбинационной терапии после обсуждения с медицинским наблюдателем и председателем DSMB. Больных тщательно контролировали и вводили дозу согласно стандартному протоколу. Ни одного больного не допускали в эту категорию, пока не были получены данные по безопасности первых 10 стационарных больных и одобрены FDA.

Длительность терапии.

Для больных, демонстрирующих ответ на монотерапию с коферментом Q10 в цикле 1, лечение могли продолжать на протяжении до 12 циклов или до соответствия какому-либо из критериев отмены.

Что касается больных, которых лечили комбинационной терапией, если больной достигал CR или CRi, он мог получать дополнительные консолидации (всего 5 дополнительных циклов консолидации) с коферментом Q10 плюс химиотерапия (флударабин и цитарабин), если параметры безопасности нейтрофилов/тромбоцитов были соответствующими.

Что касается больных с ответом менее чем CR/CRi или без ответа, больной мог получать еще один цикл комбинационной терапии с коферментом Q10, если исследователь находил это в интересах больного (после обсуждения с PI, медицинским наблюдателем и председателем DSMB).

В конце исследования больных оценивали на предмет ответа согласно стандартным критериям для лечения либо монотерапией с коферментом Q10, либо комбинационной терапией кофермента Q10 с химиотерапевтическими средствами. Частоту, длительность и степень ответа сравнивали с популяцией или ретроспективным контролем для определения пользы режима лечения для субъекта. Субъекты демонстрировали достижение клинически релевантных результатов (например, пониженную опухолевую нагрузку) на основании критериев, описываемых в настоящем документе. Субъектов также оценивали на предмет неблагоприятных результатов по сравнению с субъектами, которых лечили внутривенно вводимым коферментом Q10, доставляемым четырехчасовой инфузией при более высокой скорости инфузии, чем используемые в данном клиническом испытании. Выявили, что повышенная длительность инфузии снижала побочные явления у субъектов, что тем самым повышает терапевтический диапазон кофермента Q10, позволяя субъектам получать более высокие дозы и/или больше доз кофермента Q10 без существенных побочных явлений, например, побочных явлений, которые требовали бы прекращения лечения субъекта и/или исключения из исследования. Субъектов также оценивали на предмет миелосупрессии, в частности, в когортах комбинационной терапии. Уровни миелосупрессии у субъектов в данном исследовании сравнивали с ретроспективными контролями для идентификации снижений миелосупрессии при режимах совместного введения с коферментом Q10.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение композиции, содержащей кофермент Q10, субъекту путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 ч в дозе по меньшей мере 20 мг/кг/день.

2. Способ по п.1, в котором непрерывную внутривенную инфузию вводят один раз в неделю.

3. Способ по п.1 или 2, в котором непрерывную инфузию вводят дважды в неделю.

4. Способ по п.1, в котором кофермент Q10 вводится при двух или более различных скоростях и по меньшей мере одна из двух или более различных скоростей составляет не более 3,1, не более 4,2, не более 5,5, не более 7,4, не более 8,3, не более 9,2, не более 11,0, не более 11,2, не более 14, не более 14,5, не более 18,0, не более 18,4, не более 19,6, не более 22,9, не более 26,0, не более 28,7 или не более 35,8 мг/кг/ч.

5. Способ лечения рака у субъекта, включающий:

а) введение композиции, содержащей кофермент Q10, субъекту путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 ч в дозе по меньшей мере 20 мг/кг/день;

б) подвергание субъекта мониторингу на предмет пониженной коагуляции, где пониженная коагу-

ляция включает одно или более из международного нормализованного отношения (INR), составляющего более чем 2, и порога тромбоцитов, составляющего менее чем 50000/мкл, и

с) прекращение лечения коферментом Q10 у субъекта с идентифицированной пониженной коагуляцией.

6. Способ лечения рака у субъекта, включающий:

а) введение композиции, содержащей кофермент Q10, субъекту путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 ч в дозе по меньшей мере 20 мг/кг/день;

б) подвергание субъекта мониторингу на предмет пониженной коагуляции, где пониженная коагуляция включает одно или более из международного нормализованного отношения (INR), составляющего более чем 2, и порога тромбоцитов, составляющего менее чем 50000/мкл;

с) введение средства для усиления коагуляции субъекту с идентифицированной пониженной коагуляцией;

д) подтверждение снижения коагуляции у субъекта, причем нормальная коагуляция включает одно или более из международного нормализованного отношения (INR), составляющего 2 или менее, и порога тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 50000/мкл; и

е) продолжение лечения коферментом Q10.

7. Способ лечения рака у субъекта, включающий:

а) введение композиции, содержащей кофермент Q10, субъекту путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 48 ч в дозе по меньшей мере 20 мг/кг/день;

б) подвергание субъекта мониторингу на предмет пониженной коагуляции, где пониженная коагуляция включает одно или более из международного нормализованного отношения (INR), составляющего более чем 2, и порога тромбоцитов, составляющего менее чем 50000/мкл; и

с) продолжение лечения коферментом Q10 у субъекта с идентифицированной нормальной коагуляцией, причем нормальная коагуляция включает одно или более из международного нормализованного отношения (INR), составляющего 2 или менее, и порога тромбоцитов, составляющего по меньшей мере 50000/мкл.

8. Способ по любому из пп.5-7, в котором кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии по меньшей мере на протяжении 72 ч.

9. Способ по любому из пп.5-8, в котором дозу непрерывной внутривенной инфузии вводят дважды в неделю.

10. Способ по любому из пп.1-9, в котором кофермент Q10 вводят путем непрерывной внутривенной инфузии на протяжении около 144 ч и при этом кофермент Q10 вводят при трех различных скоростях.

11. Способ по п.10, при котором по меньшей мере одна из трех различных скоростей выбрана из группы, состоящей из не более 3,1, не более 4,2, не более 5,5, не более 7,4, не более 8,3, не более 9,2, не более 11,0, не более 11,2, не более 14,0, не более 14,5, не более 18,0, не более 18,4, не более 19,6, не более 22,9, не более 26,0, не более 28,7 и не более 35,8 мг/кг/ч.

12. Способ по п.10, в котором кофермент Q10 вводят дозой, выбранной из группы, состоящей из около 50 мг/кг/48-часовая инфузия, около 66 мг/кг/48-часовая инфузия, около 88 мг/кг/48-часовая инфузия, около 110 мг/кг/48-часовая инфузия, около 137 мг/кг/48-часовая инфузия, около 171 мг/кг/48-часовая инфузия, около 215 мг/кг/48-часовая инфузия и от около 40 мг/кг/48-часовая инфузия до около 250 мг/кг/48-часовая инфузия.

13. Способ по п.10, в котором кофермент Q10 вводят дозой, выбранной из группы, состоящей из около 66 мг/кг/72-часовая инфузия, около 88 мг/кг/72-часовая инфузия, около 110 мг/кг/72-часовая инфузия, около 137 мг/кг/72-часовая инфузия, около 171 мг/кг/72-часовая инфузия, около 215 мг/кг/72-часовая инфузия и от около 38 мг/кг/72-часовая инфузия до около 250 мг/кг/72-часовая инфузия.

14. Способ по любому из пп.1-9, в котором кофермент Q10 вводят субъекту путем непрерывной внутривенной инфузии на протяжении около 432 ч в дозе по меньшей мере 20 мг/кг/день, и при этом кофермент Q10 вводят при трех различных скоростях.

15. Способ по п.14, в котором по меньшей мере одна из трех различных скоростей является скоростью, выбранной из группы, состоящей из не более 4,2, не более 5,5, не более 7,4, не более 8,3, не более 9,2, не более 11,0, не более 14,5, не более 18,4, не более 19,6, не более 22,9, не более 26,0, не более 28,7 и не более 35,8 мг/кг/ч.

16. Способ по п.15, при котором кофермент Q10 вводят дозой, выбранной из группы, состоящей из около 33 мг/кг/24 ч инфузии, около 44 мг/кг/24 ч инфузии, около 58,7 мг/кг/24 ч инфузии, около 73,4 мг/кг/24 ч инфузии, около 91,7 мг/кг/24 ч инфузии, около 114,6 мг/кг/24 ч инфузии, около 143,3 мг/кг/24 ч инфузии и от около 30 мг/кг/24 ч инфузии до около 170 мг/кг/24 ч инфузии.

17. Способ по любому из пп.1-16, в котором кофермент Q10 вводят с дополнительным средством.

18. Способ по п.17, в котором дополнительным средством является противораковое средство.

19. Способ по п.17, в котором дополнительным средством является химиотерапевтическое средство.

20. Способ по п.17, в котором дополнительное средство выбрано из группы, состоящей из гемцита-

бина, 5-фторурацила, лейковорина, доцетаксела, флударабина, цитарабина, циклофосфамида, паклитаксела, доцетаксела, бусульфана, метотрексата, даунорубицина, доксорубицина, мелфалана, кладрибина, винкристина, винбластина, хлорамбуцила, тамоксифена, таксола, камптотецина, актиномицина-D, митомицина C, комбрегастатина, цисплатина, этопозид, верапамила, подофиллотоксина и 5-фторурацила.

21. Способ по п.17, при котором дополнительным средством является противоангиогенное средство.

22. Способ по любому из пп.17-21, в котором побочный эффект дополнительного средства ограничивается или снижается у субъектов, которым ввели кофермент Q10 непрерывной инфузией с дополнительным средством по сравнению с субъектами, которым не ввели кофермент Q10 непрерывной инфузией с дополнительным средством.

23. Способ по п.22, в котором побочный эффект выбран из миелосупрессии и кардиотоксичности.

24. Способ по любому из пп.1-23, в котором рак включает солидную опухоль.

25. Способ по п.24, в котором солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из карциномы, меланомы, саркомы и лимфомы.

26. Способ по п.24, при котором солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака эндометрия, (почечнопочечного) рака почки, рака легкого, меланомы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака щитовидной железы, рака кожи, рака кости, рака головного мозга, рака шейки матки, рака печени, рака желудка, раков рта и ротовой полости, нейробластомы, рака яичка, рака матки, рака щитовидной железы и рака влагалища.

27. Способ по п.24, в котором солидная опухоль содержит трижды негативный рак молочной железы.

28. Способ по п.26, в котором рак кожи включает меланому, плоскоклеточную карциному или кожную Т-клеточную лимфому (CTCL).

29. Способ по любому из пп.1-23, в котором рак включает лейкемию.

30. Способ по п.29, в котором лейкемия выбрана из группы, состоящей из острой лимфоцитарной лейкемии (ALL), острой миелогенной лейкемии (AML), хронической лимфоцитарной лейкемии (CLL) и хронической миелогенной лейкемии (CML), волосатоклеточной лейкемии (HCL), Т-клеточной пролимфоцитарной лейкемии (T-PLL), лейкемии больших гранулоцитарных лимфоцитов и Т-клеточной лейкемии взрослых.

31. Способ по любому из пп.1, 5-7, 10 и 14, в котором кофермент Q10 вводят дозой от около 20 до около 150 мг/кг/сутки.

32. Способ по любому из пп.1, 5-7, 10 и 14, в котором кофермент Q10 вводят дозой, выбранной из группы, состоящей из около 20,4, около 22, около 25, около 27,5, около 29,3, около 33, около 34,2, около 36,7, около 41,7, 42,8, около 44, около 45,7, около 51,9, около 53,8, около 55, около 57, около 58,7, около 64,8, около 66,7, около 68,5, около 71,7, около 73,4, около 81,5, около 85,5, около 91,7, около 107,5, около 114,6 и около 143,3 мг/кг/сутки.

33. Способ по любому из пп.1, 5-7, 10 и 14, в котором кофермент Q10 вводят дозой, выбранной из группы, состоящей из около 50, около 66, около 76, около 88, около 100, около 110, около 132, около 137, около 171, около 176, около 215, около 220, около 274, около 342 и около 430 мг/кг/неделя.

34. Способ по любому из пп.1 и 5-7, в котором непрерывную внутривенную инфузию кофермента Q10 вводят при более высокой скорости на протяжении первого часа инфузии.

35. Способ по любому из пп.1-34, в котором композиция содержит от 0,1 до 20% вес./об. кофермента Q10.

36. Способ по любому из пп.1-35, дополнительно включающий отбор субъекта, страдающего раком, для лечения коферментом Q10, при этом субъект характеризуется адекватной коагуляцией.

37. Способ по п.36, в котором адекватная коагуляция включает порог тромбоцитов 50000/мкл, протромбиновое время (PT), активированное частичное тромбопластиновое время (PTT) и международное нормализованное отношение (INR) в пределах нормы.

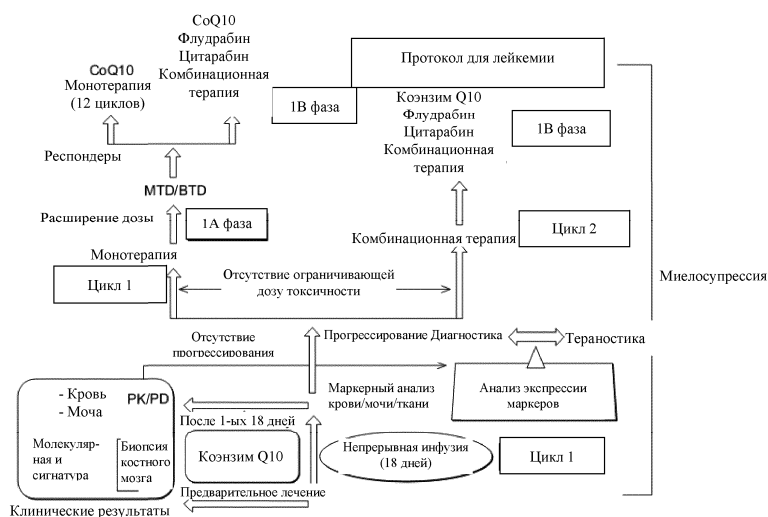
38. Способ по любому из пп.1-37, дополнительно включающий отбор субъекта, страдающего раком, для лечения коферментом Q10, при этом субъект характеризуется по меньшей мере одним состоянием или характеристикой, выбранными из группы, состоящей из следующих:

- а) субъект принимает ингибиторы НМГ-СоА-редуктазы;
- б) субъект принимает дигоксин, дигитоксин, ланатозид С или любой тип дигиталисных алкалоидов;
- в) субъект имеет неконтролируемые или тяжелые коагулопатии или в анамнезе клинически значимое кровотечение за последние 6 месяцев;
- г) субъект имеет по меньшей мере одно из гемоптизиса, эпистаксиса, гематоксизиса, гематурии или желудочно-кишечного кровотечения;
- е) субъект характеризуется предрасположенностью к кровотечению;
- ф) субъекту вводили антикоагулянт;
- г) субъект имеет тромбоцитопению ≥ 3 степени с клинически значимым кровотечением;

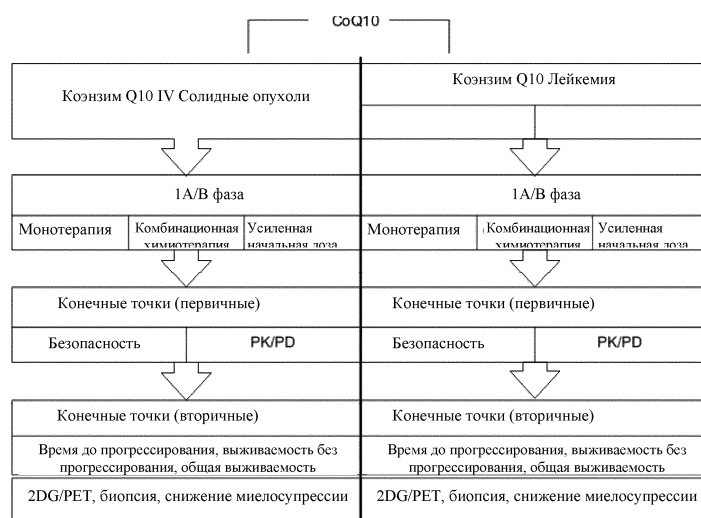
- h) субъект имеет гематологическую токсичность ≥ 4 степени;
- i) субъект имеет повышение INR/PTT 2 степени с клинически значимым кровотечением;
- j) субъект имеет патологию INR/PTT 3 степени.



ФИГ. 1

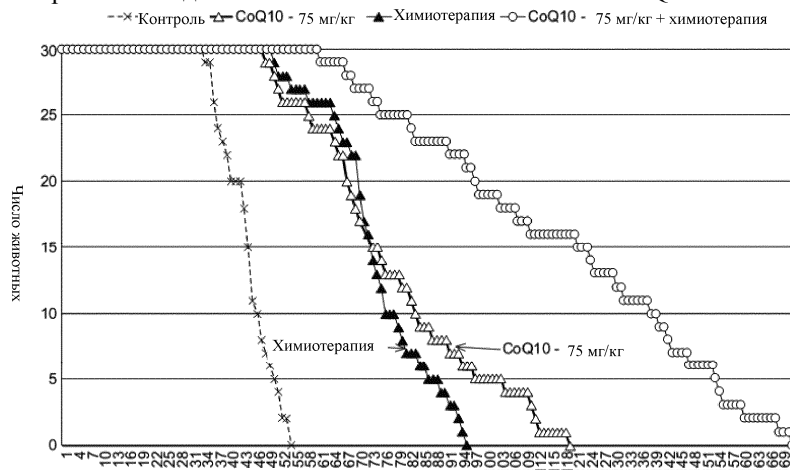


ФИГ. 2



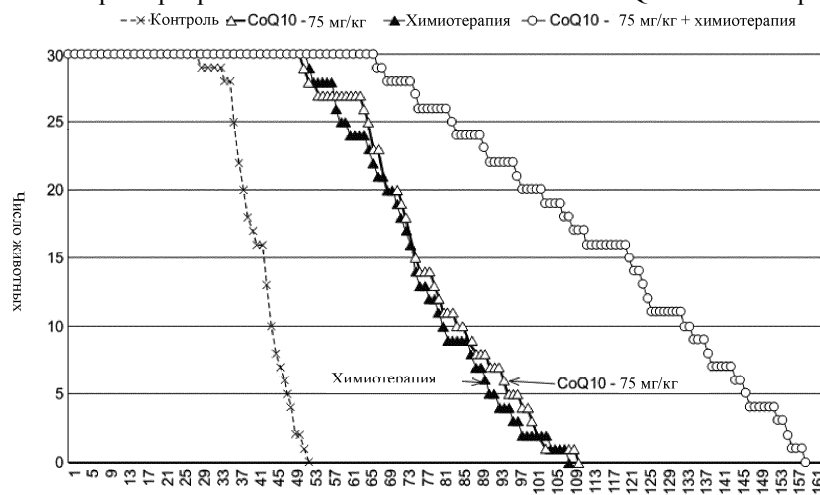
Фиг. 3

Лечение острой миелоидной лейкемии человека API коэнзимом Q10 и химиотерапией

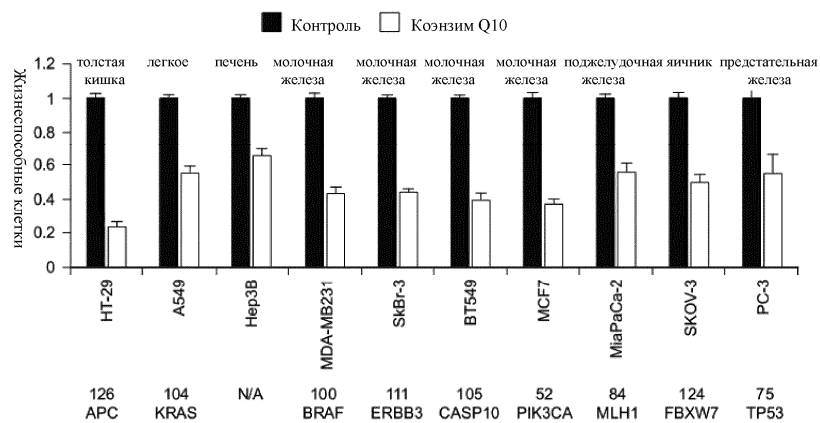


Фиг. 4

Лечение острой эритролейкемии человека API коэнзимом Q10 и химиотерапией



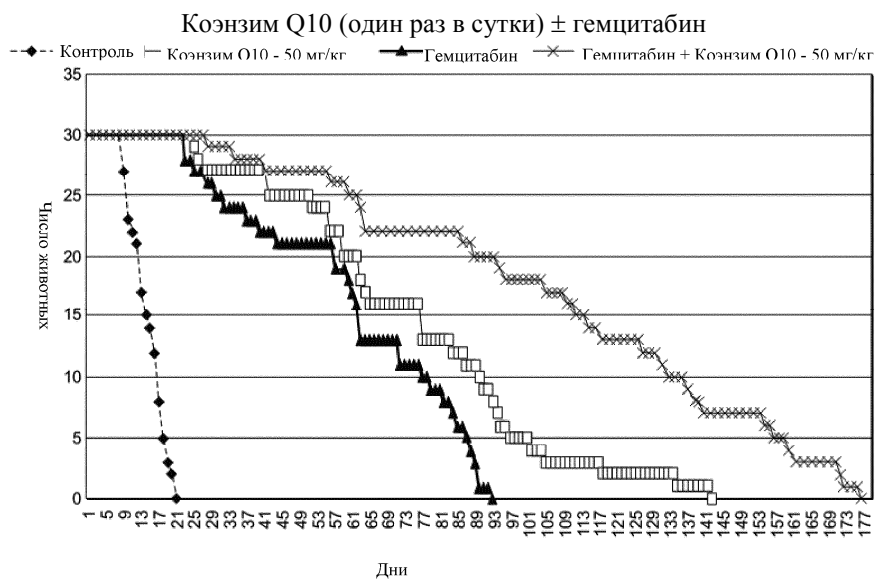
Фиг. 5



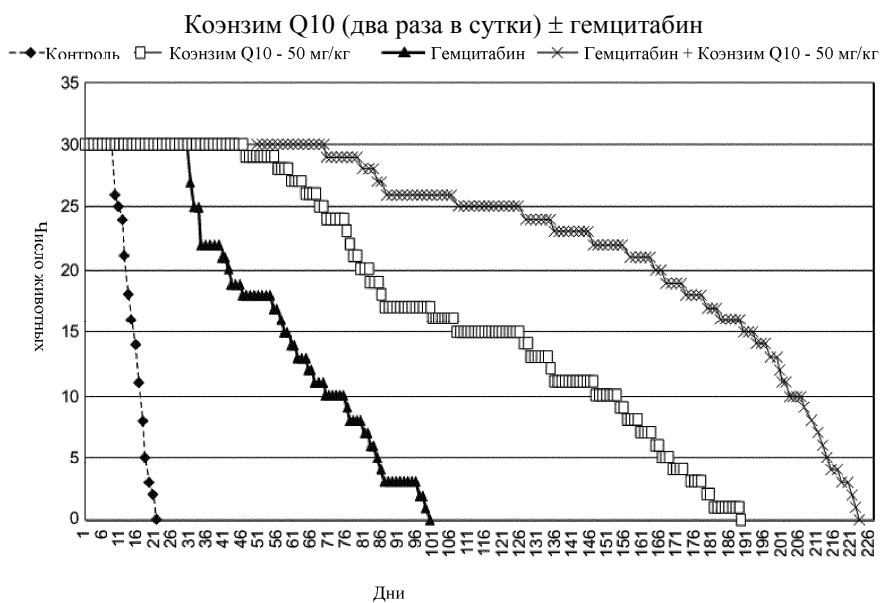
Фиг. 6

	Режим 1	Режим 2	Режим 3
Коэнзим Q10	Один раз в сутки 50 мг/кг	Два раза в сутки 50 мг/кг	Три раза в сутки 50 или 75 мг/кг
Гемцитабин	Один раз в неделю 150 мг/кг (Дни 7, 14 и 21)/28- дневный цикл	Один раз в неделю 150 мг/кг (Дни 7, 14 и 21)/28- дневный цикл	Один раз в неделю 150 мг/кг (Дни 7, 14 и 21)/28- дневный цикл
Гемцитабин + Коэнзим Q10	Гемцитабин Один раз в неделю 150 мг/кг (Дни 7, 14 и 21)/28- дневный цикл + Коэнзим Q10 Один раз в сутки 50 мг/кг	Гемцитабин Один раз в неделю 150 мг/кг (Дни 7, 14 и 21)/28- дневный цикл + Коэнзим Q10 Два раза в сутки 50 мг/кг	Гемцитабин Один раз в неделю 150 мг/кг (Дни 7, 14 и 21)/28- дневный цикл + Коэнзим Q10 Три раза в сутки 50 или 75 мг/кг

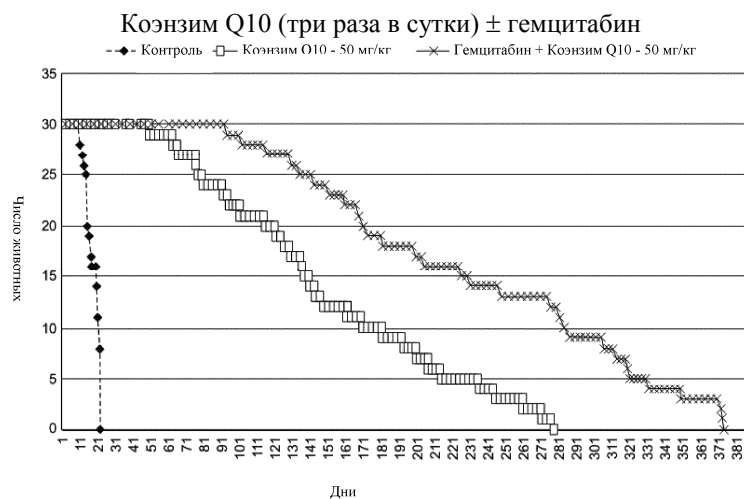
Фиг. 7



Фиг. 8А

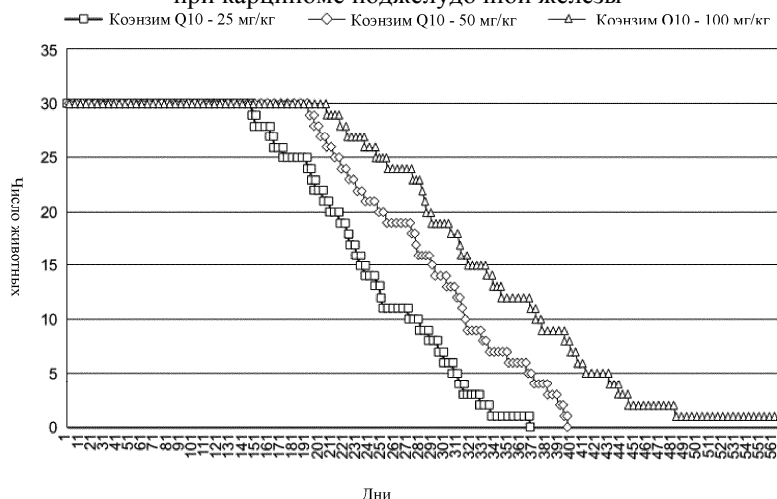


Фиг. 8В



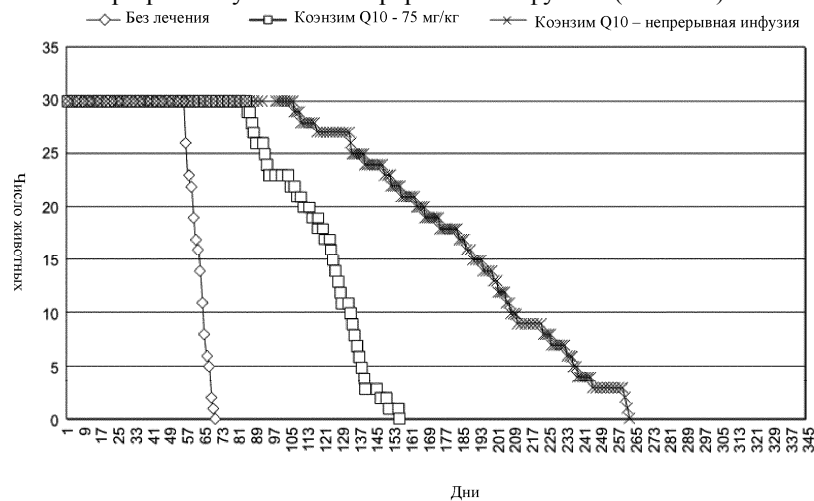
Фиг. 8С

Эффект различных концентраций коэнзима Q10, вводимого непрерывной инфузией (насосом) при карциноме поджелудочной железы



Фиг. 9

Лечение злокачественной опухоли предстательной железы коэнзимом Q10, вводимым три раза в сутки или непрерывной инфузией (насосом)

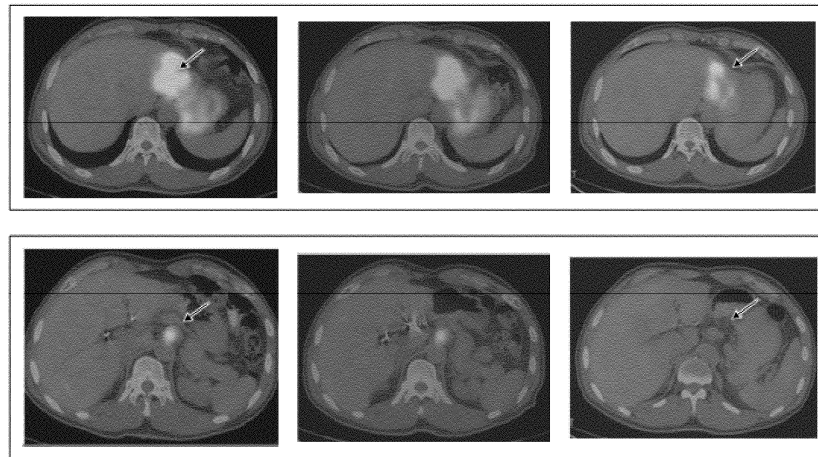


Фиг. 10

До CoQ10

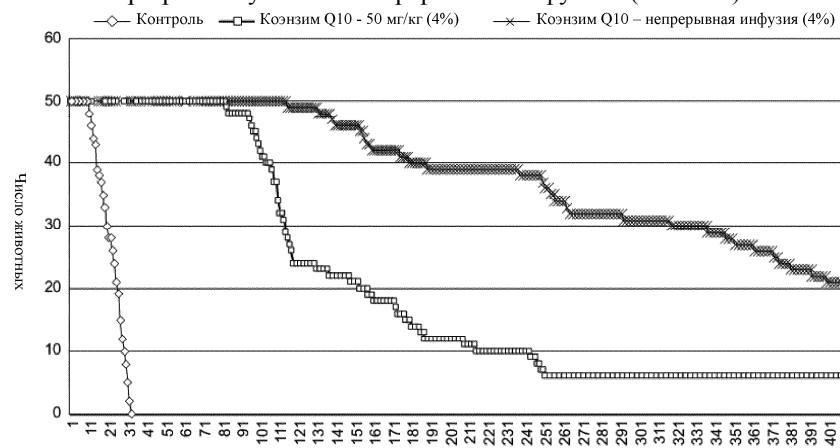
сканирование через 2 недели

сканирование через 6 недель



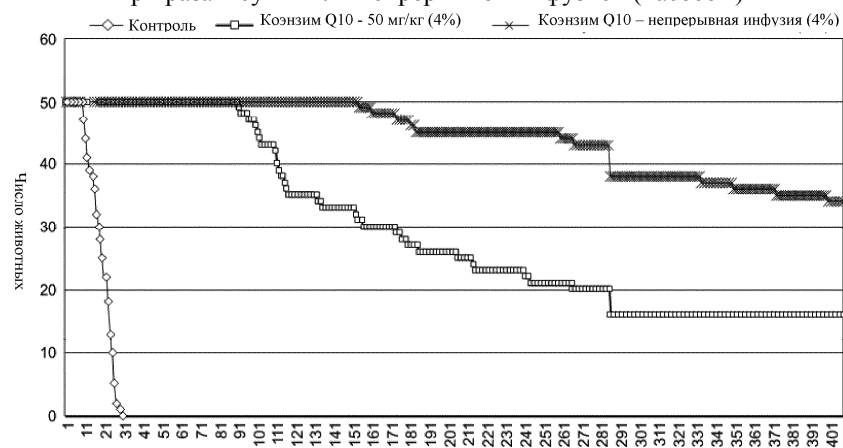
Фиг. 11

Обработка клона клеток злокачественной опухоли легкого коэнзимом Q10, вводимым три раза в сутки или непрерывной инфузией (насосом)



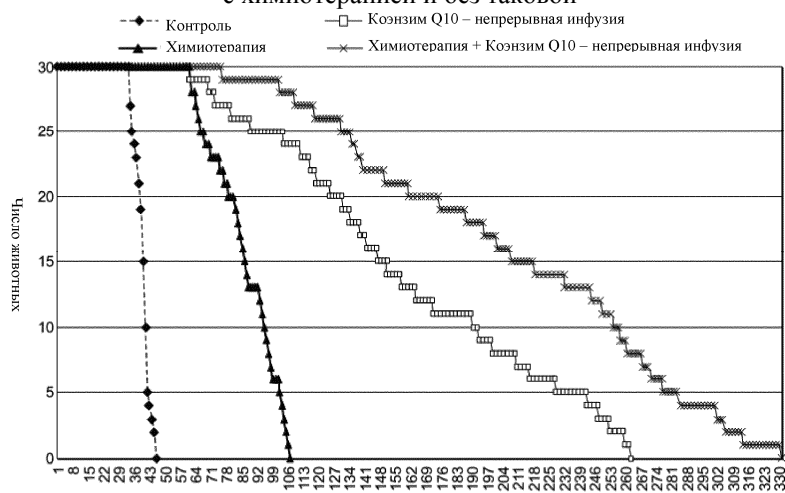
Фиг. 12

Обработка клона клеток злокачественной опухоли печени коэнзимом Q10, вводимым три раза в сутки или непрерывной инфузией (насосом)



Фиг. 13

Лечение злокачественной опухоли легкого непрерывной инфузией коэнзима Q10
с химиотерапией и без таковой



Фиг. 14



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2