

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039817**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.03.16

(21) Номер заявки
201891996

(22) Дата подачи заявки
2017.03.06

(51) Int. Cl. *A61K 38/13* (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/255 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/661 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01)
A61P 41/00 (2006.01)

**(54) ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ
ГЕМАТОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК**

(31) 62/305,003

(32) 2016.03.08

(33) US

(43) 2019.02.28

(86) PCT/IB2017/051291

(87) WO 2017/153889 2017.09.14

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПРАЙОТЕРА ЛИМИТЕД (IE)

(72) Изобретатель:
**Бухер Кристоф, Гергели Петер,
Катоподис Андреас, Смит Филип (CH)**

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

(56) WO-A1-2014128611

SHIMIZU H. ET AL.: "KRP-203, a novel synthetic immunosuppressant, prolongs graft survival and attenuates chronic rejection in rat skin and heart allografts", CIRCULATION, AMERICAN HEART ASSOCIATION, INC, vol. 111, no. 2, 10 January 2005 (2005-01-10), pages 222-229, XP002596008, ISSN: 0009-7322, DOI: 10.1161/01.CIR.0000152101.41037.AB [retrieved on 2005-01-10] abstract page 227, left-hand column, paragraph 2 - page 229, left-hand column, paragraph 2 tables 1-3

(57) Изобретение относится к способу ускорения приживления стволовых клеток у пациента, нуждающегося в трансплантации гематопоэтических стволовых клеток.

039817

B1

039817

B1

Настоящее изобретение относится к способу лечения пациентов, которые перенесли трансплантацию гематопозитических стволовых клеток (HSCT) стволовыми клетками, мобилизованными из периферической крови, или трансплантацию костного мозга для лечения гемобластозов, и для которых быстрое приживление является благоприятным.

Предшествующий уровень техники изобретения

Трансплантация гематопозитических стволовых клеток (HSCT) представляет собой трансплантацию мультипотентных стволовых клеток, обычно происходящих из костного мозга, периферической крови или пуповинной крови. Она может быть аутологичной (используют собственные стволовые клетки пациента) или аллогенной (стволовые клетки от донора). Это медицинская процедура в области гематологии и потенциально лечебный подход для множества злокачественных и незлокачественных гемопоэтических заболеваний, таких как, например, раки крови или костного мозга, например лимфома или лейкоз. Клетки, которые трансплантируют, могут быть немодифицированными или генно-модифицированными (например, лентивирусными, CRISPR). Когда HSCT проводят у пациента со злокачественными заболеваниями, препаративные или кондиционирующие режимы применяют до трансплантации с целью разрушить или ограничить иммунную систему реципиента (например, немиелоаблативные, частичную или полную миелоабляцию) для предотвращения отторжения трансплантата и уменьшения опухолевой нагрузки. Такое кондиционирующее лечение может состоять из проведения облучения и/или химиотерапии.

Введение (аутологичных или аллогенных) стволовых клеток с минимальной токсичностью является нерешенной медицинской необходимостью, так как существенная доля посттрансплантационной смертности и инвалидизации связана с токсичностью подготовки. Однако введение стволовых клеток после немиелоаблативной подготовки имеет риск отторжения трансплантата, что вместе мешает успешному исходу процедуры трансплантации.

При незлокачественных заболеваниях антинеопластический эффект кондиционирования не является необходимым. Следовательно, существует необходимость в использовании менее миелоаблативного или менее иммуносупрессивного подготовительного лечения и/или ограничивает его возможные последствия, например побочные эффекты, которые являются возможно ассоциированными с режимами кондиционирования. В идеале, облучение и химиотерапия полностью должны быть заменены новыми нетоксичными подходами.

В некоторых обстоятельствах предпочтительно использовать более низкие дозы гематопозитических клеток для трансплантации, чем обычно необходимо для получения приживления. Но использование меньшего HSC потребует более интенсивного кондиционирования, которое обладает более высокой токсичностью и обеспечивает более медленное восстановление.

Когда гематопозитические стволовые клетки были трансплантированы, скорость приживления играет важную и непосредственную роль для пациентов, которые получили миелоаблативное кондиционирование к трансплантации костного мозга, так как каждый дополнительный день цитопении (т.е. уменьшение количества клеток крови), особенно нейтропении (более низкий уровень нейтрофилов) и тромбоцитопении (более низкий уровень тромбоцитов), обычно ассоциирован с дополнительной смертностью и инвалидизацией. Такая инвалидизация и смертность вызваны инфекциями, кровотечением и необходимостью трансфузионной поддержки эритроцитами и тромбоцитами.

Улучшение приживления, например его ускорение, также может позволить пациенту раньше покинуть больницу и/или быстрее восстановиться после операции.

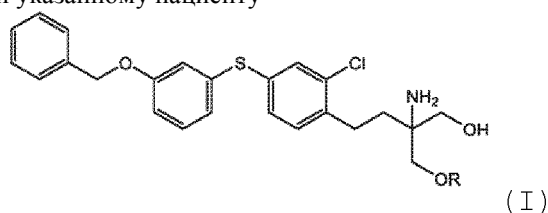
Следовательно, существует высокая нерешенная медицинская необходимость в получении фармацевтически эффективного лекарственного средства, которое сделает HSCT безопаснее и для донора, и для реципиента и может позволить увеличить популяцию пациентов, которые могут получить преимущество от HSCT. Также существует необходимость в проведении HSCT у пациентов, которые не переносят классическое кондиционирование, например, из-за того, что кондиционирование имеет тяжелые или даже жизнеугрожающие последствия у таких пациентов, например пациентов с метаболическими заболеваниями, пожилых, юных пациентов или пациентов с коморбидными состояниями. Это также могут быть пациенты, для которых не оправданы риски, вероятно ассоциированные с химиотерапией или лучевой терапией классических режимов кондиционирования в свете природы заболевания, поражающего таких пациентов, например пациенты с незлокачественными показаниями.

Неожиданно было обнаружено, что соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и, в частности, KRP203, существенно увеличивает скорость приживления. Следовательно, применение указанного соединения позволяет минимизировать дни цитопении до максимально короткого периода и/или использовать меньшую дозу клеток или уменьшенное кондиционирование. Оно также позволяет провести HSCT легче и безопаснее для донора и таким образом легче идентифицировать доноров для проведения большего количества трансплантаций и для большей группы пациентов, нуждающихся в ней.

Сущность изобретения

В первом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу улучшения, например облегчения, например, ускорения приживления гематопозитических стволовых клеток, например нейтрофилов, у пациента, подвергшегося HSCT (трансплантации гематопозитических стволовых клеток),

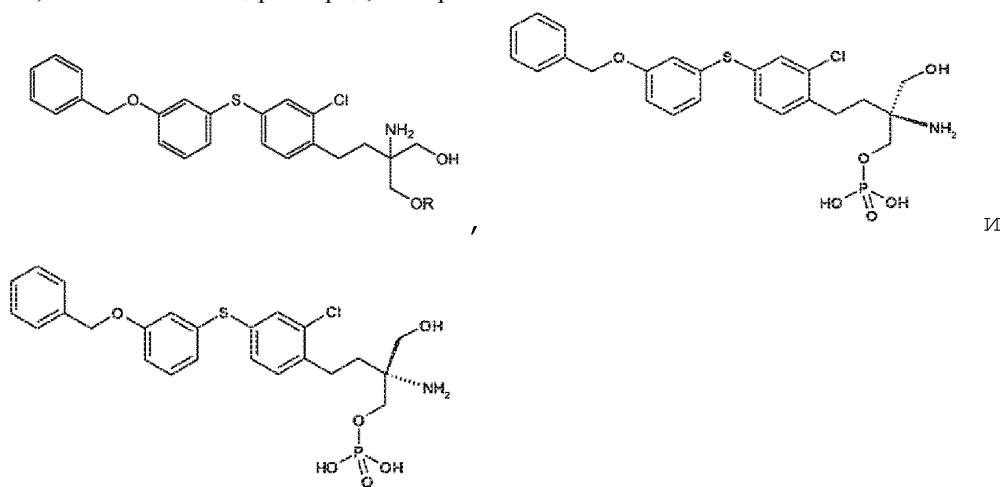
указанный способ включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли указанному пациенту



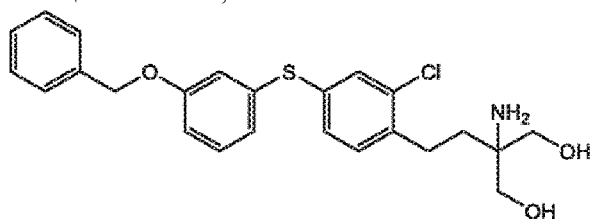
где R представляет собой H или $P(O)_3H_2$.

В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в ускорении приживления гематопозитических стволовых клеток у пациента, который получил трансплантацию гематопозитических стволовых клеток (HSCT) от донора.

Как используется в настоящем описании, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, особенно соль гидрохлорид, выбирают из



Как используется в настоящем описании, KRP203 относится к



или его фармацевтически приемлемой соли.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений по настоящему изобретению, и которые обычно не являются биологически или иным образом нежелательными. Во многих случаях соединения по настоящему изобретению способны образовывать кислые и/или основные соли посредством присутствия amino и/или карбоксильных групп или групп, сходных с ними.

Как используется в настоящем описании, суточная дозировка относится к суточному количеству чистого активного ингредиента, т.е. соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, например гидрохлорида 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этилпропан-1,3-диола.

Как используется в настоящем описании, термин "кондиционирование" или "кондиционированный" в контексте предварительного лечения пациента, нуждающегося в HSCT, обычно обозначает разрушение, по существу, костного мозга и иммунной системы посредством подходящей процедуры, такой как, например, химиотерапия и/или лучевая терапия.

Режимы кондиционирования классифицированы, как высокодозные (миелоаблативные), сниженной интенсивности и немиелоаблативные, следуя Reduced-Intensity Conditioning Regimen Workshop, созданному Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) в рамках Bone Marrow Transplantation Tandem Meeting в 2006.

Способ по настоящему изобретению, например, улучшение или ускорение приживления также позволяет использовать менее миелоаблативное или менее иммуносупрессивное подготовительное лечение и/или ограничивает возможные последствия, например побочные эффекты, которые возможно ассоциированы с такими схемами лечения. В некоторых обстоятельствах способы по настоящему изобретению

могут даже позволить провести HSCT без какой-либо подготовки.

Способ по настоящему изобретению также может позволить использовать сниженную дозу гематопозитических клеток для трансплантации, чем иначе будет необходимо для получения приживления.

В соответствии с изобретением способ проведения трансплантации гематопозитических стволовых клеток может позволить использовать меньше HSCT, чем иначе требуется, например, не требуя более интенсивного кондиционирования.

Следовательно, настоящее изобретение сделает HSCT более безопасной и для донора, и для реципиента и может позволить увеличить популяцию пациентов, которые могут получить преимущество от HSCT. Настоящее изобретение позволяет проводить HSCT у пациентов, которые не переносят классического кондиционирования, например, так как кондиционирующее лечение имеет у них тяжелые или даже жизнеугрожающие последствия, например пациенты с метаболическими заболеваниями, пожилые, юные пациенты или пациенты с коморбидными состояниями. Настоящее изобретение также позволяет проводить HSCT у пациентов, когда оценка рисков, которые могут быть ассоциированы с химиотерапией или лучевой терапией классических режимов кондиционирования, не удовлетворяет в свете природы их заболевания, например пациентов с незлокачественными показаниями. Из-за настоящего изобретения лечение HSCT может быть использовано в большей популяции пациентов, в частности у пациентов, которые не имеют доступа к такой технологии из-за их общего физического состояния, возраста и/или специфического заболевания, которым они страдают.

В качестве иллюстрации могут быть использованы следующие методики.

Немиелоаблативное кондиционирование (NMA, например, кондиционирование Mini-Seattle), например, флударабин или другое химиотерапевтическое средство, обычно по 30 мг/м²/сутки в течение трех дней с последующим облучением всего тела (TBI) обычно по 1х 200 сГр/сутки в течение одного дня;

подготовка сниженной интенсивности (RIC; обычно FluBu);

миелоаблативная подготовка, г (MAC; обычно CyTBI BuCy); или

например, высокодозную химиотерапию и облучение всего тела (TBI) обычно проводят в соответствии с национальными руководствами, адаптированными к практике учреждения, и они включают введение флударабина, бусульфана.

Следующие режимы дозирования даны как примеры.

1) Флударабин по 25 мг/м²/сутки в/в × 3 дня (в течение приблизительно 2-3 дней) до общей дозы 75 мг/м²,

2) Бусульфан по 0,8 мг/кг/6 ч (в течение приблизительно 2-4 дней),

3) Циклофосфамид по 60 мг/кг/сутки в/в × 2 дня (приблизительно в течение 2 дней) до общей дозы 120 мг/кг. Для уменьшения риска СYC-индуцированного геморрагического цистита пациенты также получают большой объем жидкости для промывки и месна.

4) TBI обычно проводят от приблизительно дней 8-10 (дни -8 и -1 относительно HSCT). Рекомендуемая доза TBI составляет 200 сГр, даваемые два раза в сутки в течение трех дней до общей дозы 1200 сГр.

Подробное описание изобретения

Вариант осуществления изобретения 1 описывает способ ускорения приживления гематопозитических стволовых клеток у пациента, который получает гематопозитические стволовые клетки посредством трансплантации от донора, указанный способ включает введение пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, например KRP203 или его фармацевтически приемлемой соли, например гидрохлорида KRP203.

Как используется в настоящем описании, ускоренное приживление относится к получению, например, определению приживления после инфузии клеток, например, определение первого дня приживления в более короткий период времени, чем без введения эффективного количества соединения формулы (I), как используется в настоящем описании.

Первый день приживления обычно определяют, как 1-й день после периода 3 последовательных дней, когда количество нейтрофилов, присутствующих в крови, которое определяют, например, посредством рутинного гематографа, составляет >500/мкл.

Продолжительность приживления также зависит от подготовительного лечения, которое имеет место или нет до трансплантации. Без терапии KRP203 такой период обычно составляет около 15-16 дней после инфузии клеток в случае полной подготовки (миелоаблативной).

Вариант осуществления изобретения 2 описывает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, например KRP203 или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в ускорении приживления гематопозитических стволовых клеток у пациента, который получил указанные гематопозитические стволовые клетки посредством процедуры трансплантации от донора.

Вариант осуществления изобретения 3 описывает способ или соединение в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления изобретения, например KRP203 или его фармацевтически приемлемую соль, где указанного пациента сначала подвергают кондиционированию, например, миело-

аблативному, сниженной интенсивности или немиелоаблативному, например миелоаблативному кондиционированию, например, разрушая, по существу, весь костный мозг пациента.

Вариант осуществления изобретения 4 описывает способ или соединение в соответствии с вариантом осуществления изобретения 3, где указанным кондиционированием является высокодозная химиотерапия, включающая один или более агентов, выбираемых из флударабина, бусульфана, метотрексата, циклоспорина А и циклофосфида.

Вариант осуществления изобретения 5 описывает способ или соединение в соответствии с вариантом осуществления изобретения 3 или 4, где указанной подготовкой является общее облучение тела (TBI) в соответствии с национальными руководствами.

Вариант осуществления изобретения 6 описывает способ или соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 3-5, где трансплантацию гематопозитических стволовых клеток (HSCT) проводят после кондиционирования, например немедленно после кондиционирования, или через 0-1 день после кондиционирования, или через 1-8 дней или 1-10 дней после кондиционирования.

Вариант осуществления изобретения 7 описывает способ или соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 3-6, где лечение пациента соединением формулы (I) проводят за 5 дней до кондиционирования, в частности за 3 дня до кондиционирования, например за 1 день до кондиционирования.

Вариант осуществления изобретения 8 описывает способ или соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения, например, KRP203 или его фармацевтически приемлемую соль, например гидрохлорид KRP203, где указанного пациента подвергают немиелоаблативному кондиционированию или не подвергают режиму кондиционирования до инфузии клеток, например, указанный пациент страдает от незлокачественного состояния, негематологического состояния, является юным, является пожилым пациентом, например старше 55 лет, или страдает от коморбидного состояния.

Вариант осуществления изобретения 9 описывает способ проведения трансплантации гематопозитических стволовых клеток (HSCT) у пациента, нуждающегося в этом, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, например KRP203 или его фармацевтически приемлемую соль, например гидрохлоридную соль KRP203, вводят пациенту, и где указанный пациент не подвергается режиму кондиционирования до трансплантации или подвергается немиелоаблативному кондиционированию, и где необязательно пациент страдает от негематологического состояния.

Вариант осуществления изобретения 10 описывает способ проведения трансплантации гематопозитических стволовых клеток у пациента, нуждающегося в этом, где пациент получает клетки от донора, указанный способ включает введение указанному пациенту количества донорских клеток до 50% меньше, чем иным образом требующееся без введения соединения формулы (I), например до 40% ниже чем иным образом требующееся без введения соединения формулы (I), например до 30% меньше чем иным образом необходимое без введения соединения формулы (I), например до 20% ниже чем иным образом необходимое без введения соединения формулы (I), например до 10% меньше чем иным образом необходимое без введения соединения формулы (I). Необязательно пациента подвергают режиму кондиционирования до трансплантации, например немиелоаблативному режиму.

Вариант осуществления изобретения 11 описывает способ проведения трансплантации гематопозитических стволовых клеток у пациента, нуждающегося в этом, где пациент получает клетки от донора, указанный способ включает введение указанному пациенту количества CD34 клеток, составляющих от около 1×10^6 клеток/кг реципиента до около 9×10^6 клеток/кг реципиента, например от около 1×10^6 клеток/кг реципиента до около 8×10^6 клеток/кг реципиента, например от около 1×10^6 клеток/кг реципиента до около 7×10^6 клеток/кг реципиента, например от около 1×10^6 клеток/кг реципиента до около 6×10^6 клеток/кг реципиента, например от около 1×10^6 клеток/кг реципиента до около 5×10^6 клеток/кг реципиента, например от около 1×10^6 клеток/кг реципиента до около 4×10^6 клеток/кг реципиента. Необязательно пациента подвергают режиму кондиционирования до трансплантации, например немиелоаблативному режиму.

Вариант осуществления изобретения 12 описывает способ проведения трансплантации гематопозитических стволовых клеток у пациента, нуждающегося в этом, где пациент получает дозу клеток от донора около 1×10^6 клеток/кг реципиента, или около 2×10^6 клеток/кг реципиента, или около 2×10^6 клеток/кг реципиента, или около 2×10^6 клеток/кг реципиента или около 5×10^6 клеток/кг реципиента. Необязательно пациента подвергают режиму кондиционирования до трансплантации, например немиелоаблативному режиму. Необязательно, пациента подвергают режиму кондиционирования до трансплантации, например немиелоаблативному режиму.

Вариант осуществления изобретения 13 описывает способ в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления изобретения, где период до первого дня приживления наблюдают в течение по меньшей мере от одного дня до одной недели, например по меньшей мере одного дня, по меньшей мере 2 дней, по меньшей мере 3 дней, по меньшей мере 4 дней, по меньшей мере 6 дней.

Вариант осуществления изобретения 14 описывает способ в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1-13, где приживление гематопозитических стволовых клеток у пациента,

нуждающегося в этом, наблюдают через около 12-14 дней, например около 12-13 дней после инфузии стволовых клеток, в частности, когда кондиционирование проводят до инфузии клеток, например миелоаблативное или немиелоаблативное кондиционирование.

Вариант осуществления изобретения 15 описывает способ в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения, например, KRP203 или его фармацевтически приемлемую соль, например гидрохлорид KRP203, где указанного пациента выбирают из пациента, страдающего от злокачественного заболевания, незлокачественного показания, метаболического заболевания и коморбидного состояния и аутоиммунного заболевания, например, как определено в настоящем описании, например, апластической анемии, гемоглобулинопатии, талассемии, серповидноклеточной анемии, болезни Гурлера.

Вариант осуществления изобретения 16 описывает способ проведения трансплантации гематопозитических стволовых клеток (HPSC) пациенту, страдающему от метаболического заболевания, например гемоглобинопатии, апластической анемии, талассемии, серповидноклеточной анемии, болезни Гурлера, и/или пожилому пациенту, например старше 55 лет, или юному пациенту, где указанный способ включает введение указанному пациенту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, например KRP203 или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлорида KRP203. Способ может включать или не включать кондиционирующую обработку до трансплантации клеток, например включать немиелоаблативное кондиционирование.

Вариант осуществления изобретения 17 описывает способ лечения метаболического заболевания, например гемоглобинопатии, апластической анемии, талассемии, серповидно-клеточной анемии, болезни Гурлера, у пациента, получающего трансплантацию гематопозитических стволовых клеток (HSCT), указанный способ включает:

(i) введение пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, например KRP203 или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлорида KRP203;

(ii) кондиционирования указанного пациента перед трансплантацией, например проведение немиелоаблативного кондиционирования; и

(iii) трансплантацию гематопозитических стволовых клеток от донора указанному пациенту.

Вариант осуществления изобретения 18 описывает способ проведения трансплантации гематопозитических стволовых клеток (HSCT) пациенту, нуждающемуся в этом, например юному, пожилому (например, старше 55 лет), указанный способ включает:

(i) введение пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, например KRP203 или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлорида KRP203;

(ii) кондиционирование указанного пациента перед трансплантацией, например проведение немиелоаблативного кондиционирования; и

(iii) трансплантацию гематопозитических стволовых клеток от донора указанному пациенту.

Вариант осуществления изобретения 19 описывает соединение по любому из предшествующих вариантов осуществления изобретения, например KRP203 или его фармацевтически приемлемую соль, например, гидрохлорид KRP203, для применения в способе по любому из вариантов осуществления изобретения 9-18.

Вариант осуществления изобретения 20 описывает способ или соединение в соответствии с любым из предшествующих пунктов, где указанное соединение, например KRP203 или его фармацевтически приемлемую соль, например, гидрохлорид KRP203, вводят в суточной дозе 1, 2, 3, 4 или 5 мг (на пациента), например, в суточной дозе 1 мг, или 2 мг, или 3 мг. Суточная доза соединения формулы (I), например, KRP203 или его фармацевтически приемлемой соли, например соли гидрохлорида, можно вводить один раз в сутки или несколько раз в сутки, например один раз в сутки. Соединение формулы (I), например, KRP203 или его фармацевтически приемлемую соль, например гидрохлоридную соль, также можно вводить с более длительными интервалами, например, один раз в неделю или каждые 4-5 дней. В соответствии с изобретением донором может быть пациент, который получил его или ее собственные стволовые клетки (аутологичная трансплантация), или другое лицо (аллогенная трансплантация). Источником стволовых клеток может быть пупочная вена, гаплоидентичная.

Вариант осуществления изобретения 21 описывает способ или соединение в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления изобретения, где указанное соединение вводят в суточной дозе 1, 2 или 3 мг (на пациента). Суточная доза соединения формулы (I), например, KRP203 или его фармацевтически приемлемой соли может быть введена один раз в сутки или несколько раз в сутки, например один раз в сутки.

Вариант осуществления изобретения 22 относится к соединению формулы (I), например, KRP203 или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в проведении HSCT у пациента, нуждающегося в этом, включающему введение суточной дозы от около 1 до 3 мг, например около 1 мг, например около 2 мг, например около 3 мг.

Вариант осуществления изобретения 23 относится к способу проведения HSCT у пациента, нуждающегося в этом, включающему введение указанному пациенту соединения формулы (I), например,

KRP203 или его фармацевтически приемлемой соли, в суточной дозе от около 1 до 3 мг, например около 1 мг, например около 2 мг, например около 3 мг.

Вариант осуществления изобретения 24 относится к соединению формулы (I), например, KRP203 или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в лечении незлокачественного состояния или негематологического состояния, включающему введение суточной дозы от около 1 до 3 мг, например около 1 мг, например около 2 мг, например около 3 мг, и включающему проведение HSCT у пациента. Необязательно, пациента выбирают из юного, пожилого пациента и пациента, который страдает от коморбидного состояния, например пациента старше 55 лет.

Вариант осуществления изобретения 25 относится к способу лечения незлокачественного состояния или негематологического состояния у пациента, нуждающегося в этом, включающему стадии i) проведения HSCT у пациента и ii) введения пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I), например, KRP203 или его фармацевтически приемлемой соли, в суточной дозе от около 1 до 3 мг, например около 1 мг, например около 2 мг, например около 3 мг. Необязательно, пациента выбирают из юного, пожилого пациента и пациента, который страдает от коморбидного состояния, например пациента старше 55 лет.

Пациент (реципиент) может страдать от метаболического заболевания, злокачественного заболевания, такого как рак крови, например, одного заболевания, выбираемого из лейкоза, множественной миеломы, лимфомы, например острого лимфобластного лейкоза, острого миелобластного лейкоза, хронического лимфолейкоза, миелодиспластического синдрома, не-Ходжкинской лимфомы. В другом варианте осуществления изобретения пациент страдает от незлокачественного заболевания, например апластической анемии; метаболического заболевания или расстройства, например гемоглобинопатии, талассемии, серповидно-клеточной анемии или болезни Гурлера. Пациент может иметь коморбидное состояние, например заболевание сердца, СПИД или рак. Пациент может иметь трансплантацию костного мозга в сочетании с трансплантацией солидного органа для индукции толерантности. Пациент может страдать от аутоиммунного заболевания, такого как, например, диабет I типа, рассеянный склероз, склеродермия.

Вариант осуществления изобретения 26 описывает способ лечения или профилактики заболевания заболеваний, упомянутых выше, например злокачественного заболевания, коморбидного состояния и аутоиммунного заболевания, где указанный способ включает:

(i) введение пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли;

(ii) трансплантацию гематопозитических стволовых клеток от донора указанному пациенту; и необязательно

(iii) проведение кондиционирования указанного пациента перед трансплантацией, например проведение миелоаблативного кондиционирования. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, например, KRP203 или его фармацевтически приемлемую соль, например гидрохлорид KRP203, можно вводить в суточной дозе от около 0,5 до 5 мг, например от около 1 до около 3 мг, например от около 0,5 мг, например около 1 мг, например около 3 мг.

Вариант осуществления изобретения 27 относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, например, KRP203 или его фармацевтически приемлемой соли, например гидрохлориду KRP203, для применения в способе ускорения приживления гематопозитических стволовых клеток у пациента, который получил гематопозитические стволовые клетки посредством трансплантации от донора.

В соответствии с изобретением пациент может быть медицински слабым, пожилым, например старше 55 лет, например старше 60 лет, юным, например, дети с тяжелым комбинированным иммунодефицитом.

Соединение формулы (I), например, KRP203 или его фармацевтически приемлемую соль, например гидрохлорид KRP203, можно вводить после трансплантации, например, в течение до 150 дней после трансплантации, например, до 120 дней после трансплантации, например, до 100 дней после трансплантации, например, в течение 3 месяцев, например, в течение одного месяца, например, в течение одной недели после трансплантации. Например, соединение формулы (I), например, KRP203 или его фармацевтически приемлемую соль, например гидрохлорид KRP203, можно вводить в течение около 120 дней после трансплантации, например, около 110 дней после трансплантации, например, около 100 дней после трансплантации, например, около 90 дней после трансплантации.

В соответствии с изобретением введение соединения формулы (I), например, KRP203 или его фармацевтически приемлемой соли, например гидрохлорида KRP203, может начинаться до трансплантации, например, от 1 до 3 дней перед трансплантацией (например, один день или два дня перед трансплантацией), или в день трансплантации. Продолжительность введения соединения формулы (I), например, KRP203 или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлорида KRP203, может составлять около 120 дней, например, около 110 дней, например, около 100 дней после трансплантации, например, около 90 дней.

В соответствии с изобретением донором может быть пациент, который получает его или ее собственные стволовые клетки (аутологичная трансплантация), или другое лицо (аллогенная трансплантация).

Пациент (реципиент) может быть поражен одним заболеванием, выбираемым из лейкоза, множественной миеломы, лимфомы, например острого лимфобластного лейкоза, острого миелобластного лейкоза, хронического лимфолейкоза, миелодиспластического синдрома, не-Ходжкинской лимфомы.

Процедура лечения.

Соединение для ускорения приживления гематопозитических стволовых клеток.

Обеспечивают соединение формулы (I), в частности KRP203, особенно композиции, включающие 0,5; 1; 2; 3; 4 или 5 мг 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этилпропан-1,3-диола или его фармацевтически приемлемую соль. Особенно предпочтительными являются капсулы или таблетки, включающие 1 или 2 мг 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этилпропан-1,3-диола, например, в виде гидрохлорида.

Лечение может включать (примерная схема)

А: период скрининга (дни (-50) - (-2)), Исходная отметка (день -1),

В: период лечения лекарственным средством с дня 1 до дня 111 и период наблюдения до 365 дней (от трансплантации), где лекарственным средством является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, например 2-амино-2-[4-(3-бензилоксифенилтио)-2-хлорфенил]этилпропан-1,3-диол, например, в виде гидрохлорида,

С: миелоаблативное или Mini Seattle кондиционирование проводится между днем 2 и днем 10, как описано в настоящем описании,

Д: трансплантацию (инфузия стволовых клеток), т.е. HSCT, проводят в день 11. Стандартные процедуры в добавление к исследуемому лечению могут включать стандартную профилактику GVHD, пре- и посттрансплантационное поддерживающее лечение и наблюдательные оценки в соответствии с практикой учреждения.

Гематопозитические стволовые клетки (HSC).

Периферические мобилизованные стволовые клетки используют в соответствии с практикой учреждения. Подходящий источник стволовых клеток должен быть доступен в соответствии с алгоритмом выбора трансплантата, как определено JACIE*, адаптированного к стандартам учреждения с использованием насыщенных Т-клетками периферических стволовых клеток в качестве источника трансплантата. (*JACIE: The Joint Accreditation Committee Europe comprising the International Society for Cellular Therapy & European Group for Blood and Marrow Transplantation). Кроме того, донор должен на 9/10 или 10/10 совпадать с реципиентом при использовании методик молекулярного HLA соответствия.

Примеры

Пример 1. Мышиная модель врожденного метаболического заболевания (IMD).

Мышей реципиентов C57BL/6 или IDUAKI (B6.129S-Iduatm1.1Kmke/J) подвергали мягкому немиелоаблативному режиму кондиционирования. Ограниченное количество 1×10^6 HSC трансплантировали от конгенных мышей. Группы или не лечили, или лечили KRP в течение 15 дней. Больше мышей из группы, получавшей KRP203, приживлялись в день 56, и мыши с приживлением имели больше донорских клеток, чем в нелеченной группе. Заключение было то, что в немиелоаблативных условиях в условиях ограниченных HSC, лечение KRP в перитрансплантационном периоде облегчает приживление.

Пример 2. Описание эксперимента.

День 1: начало лечения лекарственным средством (например, 2 мг KRP203/в сутки).

День 2 и день 10: кондиционирование проводили, как описано выше (например, Mini Seattle или RIC).

День 11: проводилась трансплантация стволовых клеток от аллогенного донора.

День 11: в соответствии с вышеуказанной процедурой трансплантации определяли количество нейтрофилов, и оно составило на 33% выше исходного в группе KRP203 и на 11% выше исходного для контрольной группы.

День 15: количество нейтрофилов было на 100% выше исходного для группы KRP203 и на 48% выше исходного для контрольной группы.

Для отслеживания приживления донорских гематопозитических стволовых клеток у реципиентов количество нейтрофилов измеряли ежедневно. Общепринятое определение "дня приживления" (принятия) представляет собой первый из трех последовательных дней с количеством нейтрофилов выше чем 500 клеток на 1 мкл. Количество нейтрофилов выше чем 500 клеток на 1 мкл достигали в нижеуказанном эксперименте, когда вероятность приживления составляет 1,0 (100%) относительно исходного или выше. Донорское происхождение таких клеток обычно подтверждали геномным анализом в день 30.

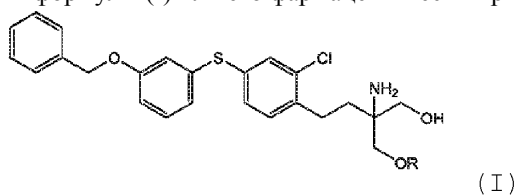
Результаты.

День	Вероятность приживления нейтрофилов Контроль	Вероятность приживления нейтрофилов KRP203
0	0,00	0,00
10	0,01	0,00
11	0,11	0,33
12	0,14	0,44
13	0,36	0,67
14	0,40	0,89
15	0,48	1,00
16	0,58	1,00
17	0,68	1,00
18	0,81	1,00
19	0,85	1,00
20	0,88	1,00
21	0,90	1,00
22	0,94	1,00
23	0,99	1,00

Чертеж и таблица показывают вероятность приживления нейтрофилов контрольной группы относительно группы пациентов, получавших KRP203. Как может быть видно, в группе, получавшей KRP203, приживление было гораздо быстрее, чем в контрольной группе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

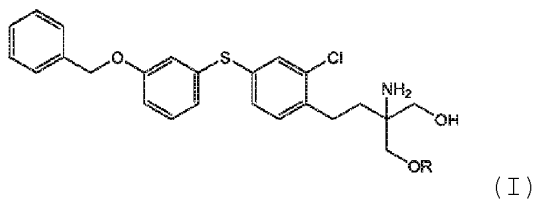
1. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли



где R представляет собой H или $P(O)_3H_2$,

для ускорения приживления гематопозитических стволовых клеток у пациента, который получил от донора гематопозитические стволовые клетки посредством трансплантации.

2. Способ ускорения приживления гематопозитических стволовых клеток у пациента, который получил от донора гематопозитические стволовые клетки посредством трансплантации, который включает введение пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли



где R представляет собой H или $P(O)_3H_2$.

3. Способ по п.2, где указанного пациента сначала подвергают кондиционированию, посредством которого разрушают, по существу, весь костный мозг пациента.

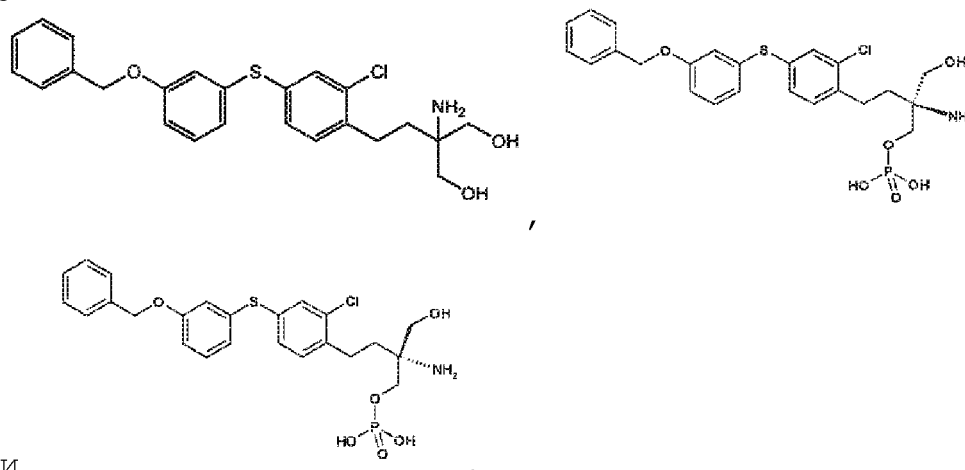
4. Способ по п.3, где указанным кондиционированием является высокодозная химиотерапия, включающая одно или более средств, выбранных из флударабина, бусульфана, метотрексата, циклоспорина А и циклофосфида.

5. Способ по п.3 или 4, где указанным кондиционированием является облучение всего тела (TBI).

6. Способ по любому из пп.3-5, где трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (HSCT) проводят после кондиционирования, например, непосредственно после кондиционирования, или через 0-1 день после кондиционирования, или через 1-8 дней, или через 1-10 дней после кондиционирования.

7. Способ по любому из пп.3-6, где лечение пациента соединением формулы (I) проводят за 5 дней до кондиционирования, в частности за 3 дня до кондиционирования и особенно за 1 день до кондиционирования.

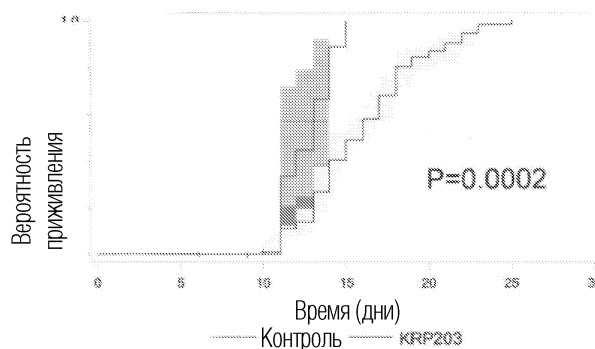
8. Способ по любому из пп.2-7, где указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль выбирают из



9. Способ по любому из пп.2-8, где указанное соединение или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой KRP203 или его гидрохлоридную соль.

10. Способ по любому из пп.2-9, где указанное соединение вводят в суточной дозе 1, 2, 3, 4 или 5 мг (на пациента).

{100% выше исходного соответствует >500 клеток/микролитре}



(Контрольная кривая справа, кривая KRP203 слева)



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2