

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045002**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2023.10.26

(21) Номер заявки

202091736

(22) Дата подачи заявки

2019.02.01

(51) Int. Cl. **A61K 31/165** (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ КОЛХИЦИНА ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ РОСТА ОПУХОЛИ И МЕТАСТАЗОВ

(31) 62/625,354

(32) 2018.02.02

(33) US

(43) 2020.10.19

(86) PCT/EP2019/052492

(87) WO 2019/149884 2019.08.08

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**МАРРИ ЭНД ПУЛ ЭНТЕРПРАЙЗЕС,
ЛТД. (GI)**

(72) Изобретатель:

Ризль Майкл (AE)

(74) Представитель:

**Харин А.В., Стойко Г.В., Буре Н.Н.
(RU)**

(56) CN-B-101485637

WO-A1-2015069770

CN-A-1748671

MUVAFFAK ASLI ET AL.: "Prolonged cytotoxic effect of colchicine released from biodegradable microspheres", JOURNAL OF BIOMEDICAL MATERIALS RESEARCH. PART B, APPLIED BIOMATERIALS 15 NOV 2004, vol. 71, no. 2, 15 November 2004 (2004-11-15), pages 295-304, XP002791225, ISSN: 1552-4973, the whole document

WO-A2-2014170755

LIN ZU-YAU ET AL.: "Anticancer effects of clinically acceptable colchicine concentrations on human gastric cancer cell lines", KAOHSIUNG JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES, KAOHSIUNG MEDICAL COLLEGE, KAOHSIUNG, TW, vol. 32, no. 2, 2 February 2016 (2016-02-02), pages 68-73, XP029450790, ISSN: 1607-551X, DOI:10.1016/J.KJMS.2015.12.006, the whole document

(57) В изобретении предложено применение колхицина для ингибирования роста опухоли и метастазов у млекопитающих, включающее введение композиций и составов. Описанные композиции и составы колхицина включают композиции и составы с замедленным высвобождением, а также композиции и составы с мультимодальным высвобождением, подходящие для применения отдельно или в комбинации с дополнительными фармацевтически активными агентами, применимыми для лечения роста опухолей и метастазов.

B1

045002

045002

B1

Уровень техники

Колхицин, химическое название (-)-N-[(7S,12aS)-1,2,3,10-тетраметокси-9-оксо-5,6,7,9-тетрагидро-бензо[а]гептален-7-ил]ацетамид, представляет собой алкалоид, содержащийся в экстрактах *Colchicum autumnale*, *Gloriosa superba* и других растений. Это агент, разрушающий микротрубочки, используемый при лечении состояний, которые можно лечить, облегчать или предотвращать с помощью противовоспалительного лечения.

Колхицин хорошо известен как эффективная терапия при острых вспышках подагрического артрита, семейной средиземноморской лихорадки (FMF) и болезни Бехчета. Колхицин также использовали для лечения многих воспалительных заболеваний с вероятностью развития фиброза. Недавно было обнаружено, что колхицин был эффективным в терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

В частности, колхицин был предложен в качестве первого варианта лечения рецидивирующего перикардита (показание класса I) и необязательного при остром перикардите (показание класса IIa) в Европейских руководствах 2004 года по лечению заболеваний перикарда (Maisch et al., "Guidelines on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases", Eur. Heart. J., 2004, 25:916-928).

Imazio et al. (Circulation, 2005, 112(13):2012-2016) было показано, что колхицин эффективен для лечения и профилактики рецидивирующего перикардита в проспективном рандомизированном открытом исследовании с участием 120 пациентов с первым эпизодом острого перикардита (идиопатические, вирусные, постперикардитомические синдромы и заболевания соединительной ткани), которые были случайным образом распределены на традиционное лечение аспирином или традиционное лечение плюс колхицин (от 1,0 до 2,0 мг в первый сутки и затем от 0,5 до 1,0 мг/сутки в течение 3 месяцев). Первичной конечной точкой была частота рецидивов, которая была значительно снижена с 32,3% до 10,7% через 18 месяцев в группе колхицина ($p=0,004$).

Кроме того, та же самая группа показала, что колхицин может быть эффективным после неудачного традиционного лечения острого перикардита (Imazio et al., Arch. Intern. Med., 2005, 165(17): 1987-91). В проспективном рандомизированном открытом дизайне исследования 84 последовательных субъекта с первым эпизодом рецидивирующего перикардита были случайным образом назначены для получения традиционного лечения только аспирином или традиционным лечением плюс колхицин (1,0-2,0 мг в первые сутки и затем 0,5-1,0 мг/сутки на 6 месяцев). Первичной конечной точкой была частота рецидивов, которая была значительно снижена в группе колхицина (фактические показатели через 18 месяцев составляли 24,0% против 50,6% при традиционном лечении).

Также было показано, что колхицин эффективен для вторичной профилактики рецидивирующего перикардита Imazio et al., Ann. Intern. Med., 2011, 155(7):409-14). Колхицин также был предложен для уменьшения постперикардитомических реакций, выявленных как перикардит (Imazio et al., Am. Heart J., 2011, 162(3):527-532 и Meurin and Tabet, Arch. Cardiovasc. Dis., 2011, 104(8-9):425-427).

Колхицин для лечения постперикардитомного синдрома (PPS) был впервые протестирован в предварительном проспективном открытом рандомизированном исследовании колхицина (1,5 мг/сутки) по сравнению с плацебо, начинающимся на третьи послеоперационные сутки у 163 субъектов, перенесших операцию на сердце (Finkelstein et al., Herz, 2002, 27:791-194).

Эффективность колхицина для профилактики PPS также была показана в многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании, в котором 360 пациентов (средний возраст 65,7±12,3 года, 66% мужчин), 180 в каждой группе лечения, были рандомизированы для получения плацебо или колхицина (1,0 мг два раза в сутки в течение первых суток с последующей поддерживающей дозой 0,5 мг два раза в сутки в течение 1 месяца для субъектов ≥ 70 кг и вдвое меньшими дозами для субъектов массой 70 кг или непереносимостью к самой высокой дозе) на третьи послеоперационные сутки (Imazio et al., Eur. Heart J., 2010, 31:2749-2754).

В другом исследовании эффективность колхицина была показана при сердечно-сосудистых заболеваниях. В этом клиническом исследовании с проспективным рандомизированным дизайном с маскированием конечных точек от наблюдателя 532 субъектам со стабильной ишемической болезнью, получавшим аспирин и/или клопидогрел (93%) и статины (95%), случайным образом назначали колхицин 0,5 мг/сутки или не назначали колхицин, и их наблюдали в среднем в течение 3 лет (Nidorf et al., JACC, 2013, 61(4):404-410). Это исследование показало, что колхицин в дозе 0,5 мг/сутки, вводимый в дополнение к статинам и другим стандартным методам вторичной профилактики, оказался эффективным для профилактики сердечно-сосудистых явлений у пациентов со стабильной ишемической болезнью.

Для лечения подагры рекомендуемая доза колхицина (COLCRYS®) составляет 1,8 мг/сутки в одной или более дозах в течение одного часа. Для взрослых с подагрой лечение начинают с дозы 1,2 мг при первых признаках симптомов, а затем 0,6 мг через час (Physician's Desk Reference, 68th ed., 2014).

Кроме того, колхицин широко использовали для ослабления иммуноопосредованных заболеваний, и сообщалось о положительных эффектах при лечении псориатического артрита (Seidemann et al., J. Rheumatol., 14:777-779, 1987) и лейкоцитарно-цитокластического васкулита (J.P. Callen, J. Am. Acad. Dermatol., 13:193-200, 1987). Более того, другие исследования показали, что колхицин ингибирует адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам (Rosenman et al., F.A.S.E.B. J., 5:1603-1609, 1991) и актива-

цию Т-клеток (Mekory et al., Cell. Immunol., 120:330-340, 1989) посредством связывания с мономерами внутриклеточного тубулина, что препятствует их полимеризации (Borisy et al., J. Cell. Biol., 34:533-548, 1967). Таким образом, колхицин обладает потенциалом нарушать процесс распознавания антигена и может ингибировать рост раковых клеток. Тем не менее, антимиотический колхицин используется только в исследованиях по причине его известной токсичности.

На самом деле, колхицин связан со многими побочными эффектами. COLCRYS®, например, является препаратом колхицина с немедленным высвобождением. Отмеченные побочные эффекты, связанные с приемом COLCRYS®, включают, без ограничения, тошноту, рвоту, боль в животе, диарею, выпадение волос, слабость, раздражение нервов, тяжелую анемию, низкий уровень лейкоцитов и низкий уровень тромбоцитов (Physician's Desk Reference, 68th ed., 2014).

Решения этих проблем, связанных с токсичностью и дозировкой колхицина, а также других вопросов, описаны в данном документе путем предоставления модифицированных составов колхицина, характеризующихся замедленным высвобождением активного ингредиента, то есть колхицина. Дополнительно предложена эффективная лекарственная форма колхицина или его солей для введения один раз в сутки, которая улучшает соблюдение субъектом режима терапии и также снижает некоторые из известных токсических побочных эффектов колхицина по сравнению с текущими или более высокими суточными дозами составов колхицина с немедленным высвобождением.

Кроме того, в данном документе указывается необходимость в более безопасных и более эффективных способах лечения рака, которые служат в качестве единственного агента, который ингибирует, уменьшает, подавляет, предотвращает, замедляет или задерживает прогрессирование, сокращает или непосредственно атакует опухолевые клетки, или который может действовать в сочетании с другими иммуномодулирующими терапиями для усиления их терапевтической активности. В частности, было показано, что колхицин играет роль в инфильтрации, созревании и организации иммунных клеток и макрофагов, которые либо стимулируют, либо ингибируют рост опухоли, что может способствовать разработке эффективных методов уменьшения роста опухоли и метастазов у субъекта с раком.

Сущность изобретения

В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ ингибирования, задержки или уменьшения роста опухоли, или метастазов опухоли, или роста опухоли, и метастазов опухоли у субъекта, у которого диагностирован рак или считается, что он страдает от рака, включающий введение субъекту эффективного количества состава с замедленным высвобождением, содержащей до 0,60 мг колхицина для субъекта, причем указанный субъект необязательно является субъектом-человеком.

Также в данном документе предложен способ ингибирования, задержки или уменьшения роста опухоли или метастазов опухоли, или роста опухоли и метастазов опухоли у субъекта, у которого диагностирован рак или который предположительно страдает от рака, включающий введение субъекту эффективного количества препарата с замедленным высвобождением, содержащего до 0,60 мг колхицина субъекту-человеку, и фармацевтически или биологически эффективное количество по меньшей мере одной другой иммуномодулирующей терапии.

В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующая терапия представляет собой одну или более из противораковой вакцины, иммуностимулирующего агента, адоптивной Т-клетки или терапии антителами и блокады иммунной контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующий агент представляет собой один или более из интерлейкинов, цитокинов, хемокинов и антагонистов блокад иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующая терапия представляет собой терапию рака. В некоторых вариантах осуществления лечение рака представляет собой одну или более из хирургического вмешательства или хирургических процедур, лучевой терапии и химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления колхицин и иммуномодулирующий агент или иммуномодулирующую терапию вводят отдельно. В некоторых вариантах осуществления колхицин и иммуномодулирующий агент или иммуномодулирующую терапию вводят одновременно.

Краткое описание графических материалов/фигур

На фиг. 1 показаны профили растворения для составов с замедленным высвобождением колхицина, содержащих 10%, 15% и 20%, соответственно, иллюстративного замедляющего агента.

На фиг. 2 показаны профили растворения для состава с замедленным высвобождением колхицина, содержащего 30% иллюстративного замедляющего агента и твердость таблеток 50 Н и 130 Н, соответственно.

На фиг. 3 показаны профили растворения составов с замедленным высвобождением колхицина в соответствии с фиг. 1 и 2.

На фиг. 4 показан профиль растворения для составов с замедленным высвобождением колхицина, содержащих 0% иллюстративного замедляющего агента.

На фиг. 5 показан профиль растворения для составов с замедленным высвобождением колхицина, содержащих 25% иллюстративного замедляющего агента.

На фиг. 6 показан профиль растворения для состава колхицина, содержащего 0%, 23,3%, 26,6% и 30% примерного иллюстративного замедляющего агента.

На фиг. 7A-7D показаны уровни колхицина в плазме (нг/мл) как функцию времени (ч) для составов колхицина согласно фиг. 6.

На фиг. 8 показаны уровни колхицина в плазме (нг/мл) как функцию времени (ч) для составов колхицина согласно фиг. 6.

Подробное описание изобретения

I. Определения.

Для целей данного изобретения термин "колхицин" включает колхицин и любую его фармацевтически приемлемую соль.

Используемая в данном документе фраза "фармацевтически приемлемый" означает то, что обычно является безопасным, нетоксичным и не является биологически или иным образом нежелательным, и включает то, что является приемлемым для применения в ветеринарии, а также для фармацевтического применения у людей.

Используемая в данном документе фраза "фармацевтически приемлемые соли" включает производные колхицина, в которых колхицин модифицируется путем получения его кислотнo-основных или аддитивных солей, и, кроме того, относится к фармацевтически приемлемым сольватам, включая гидраты, и сокристаллам таких соединений и таких солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, без ограничения, соли присоединения минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические аддитивные соли кислотных остатков; и тому подобное, и комбинации, содержащие одну или более из вышеуказанных солей. Фармацевтически приемлемые соли включают нетоксичные соли и четвертичные аммониевые соли колхицина. Например, соли нетоксичных кислот включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и тому подобные; другие приемлемые неорганические соли включают соли металлов, такие как натриевая соль, калиевая соль, цезиевая соль и т.п.; и соли щелочно-земельных металлов, такие как соль кальция, соль магния и тому подобное, и комбинации, содержащие одну или более из вышеуказанных солей. Фармацевтически приемлемые органические соли включают соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, палмовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, мезиловая, эзилная, бесиловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изетионная, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, где n равен 0-4, и тому подобные; соли органических аминов, такие как соль триэтиламина, соль пиридина, соль пиколина, соль этаноламина, соль триэтанолamina, соль дициклогексиламина, $\text{N,N}'$ - соль дибензилэтилендиамина и тому подобные; и соли аминокислот, такие как аргинат, аспарагинат, глутамат и тому подобные; и комбинации, содержащие одну или более из вышеуказанных солей; соли органических аминов, такие как соль триэтиламина, соль пиридина, соль пиколина, соль этаноламина, соль триэтанолamina, соль дициклогексиламина, соль $\text{N,N}'$ - дибензилэтилендиамина и тому подобные; и соли аминокислот, такие как аргинат, аспарагинат, глутамат и тому подобные; и комбинации, содержащие одну или более из вышеуказанных солей. В данном документе рассматриваются все формы производных колхицина, включая все кристаллические, аморфные и полиморфные формы. Конкретные соли колхицина, рассматриваемые в данном документе, включают гидрохлорид колхицина, дигидрохлорид колхицина и сокристаллы, их гидраты или сольваты.

Используемая в данном документе фраза "фармакокинетические параметры" описывает характеристики активного агента (или метаболита или суррогатного маркера активного агента) *in vivo* с течением времени, например концентрацию в плазме (C), C_{max} , C_n , C_{24} , T_{max} и AUC. Используемый в данном документе термин " C_{max} " означает измеренную концентрацию активного агента в плазме в точке максимальной или пиковой концентрации. Используемый в данном документе термин " C_{min} " означает измеренную концентрацию активного агента в плазме в точке минимальной концентрации. Используемый в данном документе термин " C_n " означает измеренную концентрацию активного агента в плазме через около n часов после введения. Используемый в данном документе термин " C_{24} " означает измеренную концентрацию активного агента в плазме через около 24 ч после введения. Используемый в данном документе термин " T_{max} " относится к времени, в которое измеренная концентрация активного агента в плазме является самой высокой после введения активного агента. "AUC" представляет собой площадь под кривой графика измеренной концентрации активного агента в плазме в зависимости от времени, измеренного от одной временной точки к другой временной точке. Например, термин " AUC_{0-t} ", используемый в данном документе, представляет собой площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от времени 0 до времени t , где t может быть последним моментом времени с измеряемой концентрацией в плазме для отдельной композиции. Используемый в данном документе термин " $\text{AUC}_{0-\infty}$ " или " $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ ", используемый в данном документе, представляет собой рассчитанную площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени, от времени 0 до бесконечности. В стационарных исследованиях термин " AUC_{0-x} ", используемый в данном документе, представляет собой площадь под кривой концентрации в плазме в течение интервала дозирования (то есть от времени 0 до времени τ (тау), где τ представляет собой длину интервала дозирования. Другие фармакокинетические параметры представляют собой

параметры K_e или K_{el} - константа скорости терминальной элиминации, рассчитанная из полулогарифмического графика зависимости концентрации в плазме от времени; $t_{1/2}$ - терминальный период полувыведения, рассчитанный как $0,693/K_{el}$; CL/F обозначает кажущийся общий клиренс после введения, рассчитанный как общая доза/общая AUC_{∞} ; и V_{area}/F обозначает кажущийся общий объем распределения после введения, рассчитанный как общая доза/(общая $AUC_{\infty} \times K_{el}$).

Используемый в данном документе термин "эффективность" означает способность активного агента, вводимого субъекту, оказывать терапевтическое воздействие на субъекта.

Используемый в данном документе термин "биодоступность" означает степень или скорость, с которой активный агент всасывается в живую систему или становится доступным в месте физиологической активности. Для активных агентов, которые предназначены для всасывания в кровоток, данные о биодоступности для данного препарата могут дать оценку относительной доли введенной дозы, которая всасывается в системный кровоток. Используемый в данном документе термин "биодоступность" может характеризоваться одним или более фармакокинетическими параметрами.

Используемая в данном документе фраза "лекарственная форма" означает единицу введения активного агента. Примеры лекарственных форм включают таблетки, капсулы, инъекции, суспензии, жидкости, эмульсии, кремы, мази, суппозитории, ингаляционные формы, трансдермальные формы и тому подобное.

Фраза "состав с немедленным высвобождением" в контексте данного описания относится к составу, который высвобождает фармацевтический агент в объеме, большем или равном около 80%, за менее чем около 30 мин или менее.

Для целей данного изобретения усиливающий агент ("энхансер") определяется как любой не фармацевтически активный ингредиент, который улучшает терапевтический потенциал состава.

Используемая в данном документе фраза "замедленное высвобождение" определяется в данном документе как непрерывное высвобождение фармацевтического агента в течение продолжительного периода времени.

Под "продолжительным периодом времени" подразумевается непрерывный период времени, превышающий около 1 ч, более чем около 4 ч, более чем около 8 ч, более чем около 12 ч, более чем около 16 ч или вплоть до более чем около 24 ч.

Используемая в данном документе, если не указано иное, фраза "скорость высвобождения" или "скорость растворения" лекарственного средства относится к количеству лекарственного средства, высвобождаемого из лекарственной формы в единицу времени, например, миллиграммов лекарственного средства, высвобождаемого за час (мг/час) или процентная доля от общей дозы лекарственного средства, высвобождаемая в час. Скорости высвобождения лекарственного средства для лекарственных форм обычно измеряют как скорость высвобождения лекарственного средства *in vitro*, то есть количество лекарственного средства, высвобождаемого из лекарственной формы в единицу времени, измеренное в соответствующих условиях и в подходящей жидкости. Указанные в данном документе скорости высвобождения определяют путем помещения исследуемой лекарственной формы в среду в подходящую ванну для растворения. Аликвоты среды, собранные с предварительно установленными интервалами, затем вводят в хроматографическую систему, снабженную соответствующим детектором для количественного определения количества лекарственного средства, высвобождаемого в течение интервалов тестирования.

Используемая в данном документе фраза "побочный эффект" относится к вторичному и обычно неблагоприятному действию лекарственного средства.

Используемые в данном документе термины "рак" и "раковый" относятся или описывают физиологическое состояние у млекопитающих, при котором популяция клеток характеризуется нерегулируемым клеточным ростом. Примеры рака включают, без ограничения, карциному, лимфому, бластому, саркому и лейкоз. Более конкретные примеры таких видов рака включают плоскоклеточный рак, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, аденокарциному легкого, плоскоклеточную карциному легкого, рак брюшины, гепатоцеллюлярный рак, рак желудочно-кишечного тракта, рак желудка, рак поджелудочной железы, глиобластому, рак шейки матки, рак яичника, рак печени, рак мочевого пузыря, рак головного мозга, гепатому, рак молочной железы, рак толстой кишки, колоректальный рак, карцинома эндометрия или матки, рак пищевода, рак слюнной железы, саркому, рак почки, рак печени, рак предстательной железы, рак вульвы, рак щитовидной железы, рак печени и различные виды рака головы и шеи.

Термины "опухоль" и "новообразование", используемые в данном документе, относятся к любой массе ткани, являющейся результатом чрезмерного роста или пролиферации клеток, либо доброкачественных (неопухоловых), либо злокачественных (раковых), включая предраковые поражения.

Термины "метастаз", "метастазы", "метастатический" и другие грамматические эквиваленты, используемые в данном документе, относятся к раковым клеткам, которые распространяются или переносятся из места происхождения, например первичной опухоли, в другие области тела с развитием аналогичного ракового поражения на новом месте. "Метастатическая" или "метастазирующая" клетка, упоминаемая в данном документе, представляет собой клетку, которая теряет адгезивные контакты с соседними клетками и мигрирует через кровоток или лимфу из первичного участка заболевания для проникно-

вения в соседние структуры организма. Эти термины также относятся к процессу метастазирования, который включает, но не ограничивается отделением раковых клеток от первичной опухоли, интраваскцию опухолевых клеток в кровообращение, их выживание и миграция в отдаленный участок, прикрепление и экстравазацию в новый участок из кровообращения и микроколониализация в отдаленном месте, а также рост и развитие опухоли в отдаленном месте. В некоторых вариантах осуществления метастатические раковые заболевания, которые поддаются лечению с помощью способов, представленных в данном документе, включают, без ограничения, метастатические саркомы, карциномы молочной железы, рак яичника, рак головы и шеи, и рак поджелудочной железы.

Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству антитела, полипептида, полинуклеотида, низкомолекулярного органического вещества или другого лекарственного средства, эффективного для "лечения" заболевания или расстройства у субъекта или млекопитающего. В случае рака терапевтически эффективное количество препарата уменьшает количество раковых клеток; замедляет или останавливает деление раковых клеток, уменьшает или замедляет увеличение размера опухоли; ингибирует, например, подавляет, замедляет, предотвращает, останавливает, задерживает или обращает инфильтрацию раковых клеток в периферические органы, включая, например, распространение рака в мягкие ткани и кости; ингибирует, например, подавляет, замедляет, предотвращает, сокращает, останавливает, задерживает или обращает метастазирование опухоли; ингибирует, например, подавляет, замедляет, предотвращает, останавливает, задерживает или обращает вспять рост опухоли; облегчает до некоторой степени один или более симптомов, связанных с раком, снижает заболеваемость и смертность; улучшает качество жизни; или обеспечивает комбинацию таких эффектов. В той степени, в которой лекарственное средство или активный агент предотвращает рост и/или убивает существующие раковые клетки, его можно назвать цитостатическим и/или цитотоксическим.

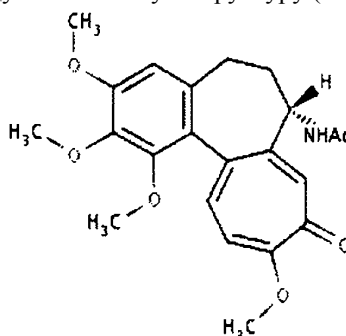
Такие термины, как "лечение" или "лечить", или "обеспечивать лечение", или "облегчать" или "обеспечивать облегчение" относятся как к: 1) терапевтическим мерам, которые излечивают, замедляют, уменьшают симптомы, обращают вспять и/или останавливают прогрессирование диагностированного патологического состояния или расстройства, так и 2) профилактическим или предотвращающим мерам, которые предотвращают и/или замедляют развитие целевого патологического состояния или расстройства. Таким образом, те, кто нуждается в лечении, включают тех, у кого уже есть расстройство; склонных к расстройству; и тех, у которых должно быть предотвращено расстройство. Субъект успешно "лечится" в соответствии со способами, раскрытыми в данном документе, если субъект демонстрирует одно или более из следующего: уменьшение количества или полное отсутствие раковых клеток; уменьшение размера опухоли; или замедление или изменение роста опухоли, ингибирование, например, подавление, предотвращение, замедление, сокращение, задержка или обращение метастазов, например проникновение раковых клеток в периферические органы, включая, например, распространение рака в мягкие ткани и кости; ингибирование, например, подавление, замедление, предотвращение, уменьшение размера, изменение, задержку или отсутствие метастазов опухоли; ингибирование, например подавление, замедление, предотвращение, сокращение, реверсию, задержку или отсутствие роста опухоли; облегчение одного или более симптомов, связанных с конкретным раком; снижение заболеваемости и смертности; улучшение качества жизни; или некоторую комбинацию эффектов. Благоприятные или желательные клинические результаты включают, без ограничения, ослабление одного симптома, уменьшение степени заболевания, стабилизированное (то есть, не ухудшающееся) состояние заболевания, задержка или замедление развития заболевания, улучшение или временное смягчение болезненного состояния и ремиссия (частичная или полная), определяемая или не обнаруживаемая. "Лечение" также может означать продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью, если лечение не проводится. К числу тех, кто нуждается в лечении, относятся те, у кого уже есть заболевание или расстройство, а также те, которые склонны иметь состояние или расстройство или те, у которых состояние или расстройство должно быть предотвращено.

Термины "субъект" или "индивид", или "животное", или "пациент", или "млекопитающее" означают любое субъекта, в частности субъекта-млекопитающего, для которого диагноз, прогноз или терапия являются желаемыми. Субъекты-млекопитающие включают, например, людей, домашних животных, сельскохозяйственных животных и животных зоопарков, спортивных или домашних животных, таких как собаки, кошки, морские свинки, кролики, крысы, мыши, лошади, крупный рогатый скот, коровы, медведи и так далее. Значение терминов "эукариот", "животное", "млекопитающее" и подобные грамматические эквиваленты хорошо известны в данной области техники и могут, например, быть выведены из Wehner und Gehring (1995; Thieme Verlag). В данном документе также предполагается, что типы животных, подлежащих лечению, представляют собой животных, имеющих экономическое, агрономическое или научное значение. Важные с научной точки зрения организмы включают, без ограничения, мышей, приматов, собак, кошек, рыб, нематод, крыс и кроликов. Неограничивающими примерами агрономически важных животных являются овцы, козы, крупный рогатый скот, лошади, эму, альпака, куры, утки и свиньи, в это же время, например, кошки и собаки могут рассматриваться как экономически важные животные. В одном варианте осуществления субъект является млекопитающим; в другом варианте осуществления субъект представляет собой человека или млекопитающее, не являющееся человеком, такое

как, например, морская свинка, хомяк, крыса, мышь, кролик, собака, кошка, лошадь, человекоподобная обезьяна, обезьяна, мартышка, бабуин, горилла, шимпанзе, орангутанг, гиббон, овца, крупный рогатый скот или свинья. В другом варианте осуществления субъектом является человек.

II. Колхицин.

В дальнейшем колхицин, используемый в соответствии с описанными в данном документе вариантами осуществления, имеет следующую химическую структуру (ChemID 2012).



Признанное и принятое IUPAC химическое название колхицина: N-[5,6,7,9-тетрагидро-1,2,3,10-тетратметокси 9-оксобензо[а]гептален-7-ил], (S)-ацетамид; молекулярная формула: $C_{22}H_{25}NO_6$; номер CAS: 64-86-8.

Колхицин представляет собой противовоспалительное лекарственное средство издавна используемое в медицине, применяемое для симптоматического лечения воспалительных заболеваний, особенно подагры. Это натуральное вещество, которое можно экстрагировать из двух растений семейства лилейные, *Colchicum autumnale* и *Gloriosa superba*. Колхицин является гетеротрициклическим алкалоидом и имеет молекулярную массу 399,437 г/моль. Активный ингредиент колхицин, а также его таблетированная форма перечислены в различных национальных и международных фармакопеях, таких как Фармакопея США (USP).

Положительный эффект его растительного источника при лечении ревматизма и отеков был впервые описан уже около 1500 г. до н. в Египте. Его использование при подагре было впервые описано около 1500 лет назад (Graham and Roberts, 1953, Ann. Rheum. Dis. 12(1): 16-9). В настоящее время терапевтическая ценность колхицина хорошо известна при ряде воспалительных заболеваний и одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для профилактики и лечения острых вспышек подагры и FMF. Другие важные и признанные, хотя и не по назначению, применения колхицина представляет собой болезнь Бехчета и рецидивирующий перикардит. По всем известным показаниям колхицин обычно вводят перорально в виде твердых таблеток в количестве 0,5-0,6 мг/таблетка, например Европа и США соответственно. Фармакотерапевтический механизм действия колхицина при различных расстройствах до конца не изучен, хотя известно, что лекарственное средство накапливается преимущественно в лейкоцитах, в частности в нейтрофилах, что, как полагают, важно для терапевтического эффекта колхицина. Считается, что три основных взаимодействия колхицина со специфическими белками модулируют его фармакокинетику: тубулин, цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и P-гликопротеин. Предполагается, что большинство терапевтических эффектов колхицина связаны с его способностью связываться с β -тубулином, тем самым ингибируя самосборку и полимеризацию микротрубочек. Наличие тубулина имеет важное значение для нескольких клеточных функций, таких как митоз. Следовательно, колхицин эффективно функционирует как "митотический яд" или яд веретена деления. Ингибируя самосборку микротрубочек, колхицин влияет на многие клеточные функции, участвующие в иммунном ответе, такие как модуляция продукции хемокинов и простаноидов, и ингибирование молекул адгезии нейтрофильных и эндотелиальных клеток. В конечном итоге колхицин уменьшает дегрануляцию нейтрофилов, хемотаксис и фагоцитоз, тем самым уменьшая возникновение и усиление воспаления. Колхицин также ингибирует отложение кристаллов мочевой кислоты (процесс, важный для возникновения подагры), которое усиливается низким pH в тканях, вероятно, за счет ингибирования окисления глюкозы и последующего снижения содержания молочной кислоты в лейкоцитах (Imazio et al., Eur. Heart J., 30(5):532-9, 2009; Chu et al., Eur. J. Intern. Med., 21(6):503-8, 2010; Stanton et al., Med. Res. Rev., 31 (3):443-81, 2011). Считается, что при лечении перикардита колхицин оказывает свое терапевтическое действие, подавляя острое воспаление перикарда. Однако точные клеточные и молекулярные механизмы того, как колхицин снимает боль и воспаление при остром перикардите и предотвращает рецидивы, до конца не изучены.

Колхицин в контексте данного изобретения может быть использован для ингибирования, задержки или уменьшения роста опухоли, или метастазов опухоли, или роста опухоли и метастазов опухоли, у субъекта, у которого диагностирован рак и/или который страдает от рака.

III. Составы с замедленным высвобождением.

В данном документе раскрыты варианты осуществления, в которых предложен состав колхицина с замедленным высвобождением для ингибирования, замедления или уменьшения роста опухоли или метастазов у нуждающегося в этом субъекта, например у субъекта, у которого диагностирован рак и/или

который страдает от рака, в которых колхицин высвобождается из состава при устойчивой скорости по заранее определенному или желаемому профилю высвобождения. Такая скорость высвобождения достигается путем включения в композицию компонента с замедленным высвобождением и необязательного компонента с немедленным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления состав колхицина, описанный в данном документе, составлен в виде лекарственной формы, выбранной из таблетки, пилюли, капсулы, таблетки в форме капсулы, троше, саше, облатки, мешочка, капель или любой другой формы, подходящей для перорального применения.

В одном варианте осуществления колхицин, как описано в данном документе, то есть, в частности, в форме (фармацевтической) композиции, вводят в форме препарата с замедленным высвобождением. Под другими выражениями, такими как "замедленное высвобождение", "контролируемое высвобождение", "модифицированное высвобождение", "отсроченное высвобождение", "препарат" или "состав", подразумевается, что они имеют то же значение, что и "препарат с замедленным высвобождением". Такие препараты, в принципе, могут быть в любой форме, доступной для специалиста в данной области техники, и включают, без ограничения, фармацевтические формы для перорального (твердая, полутвердая, жидкая), кожного (кожная), сублингвального, парентерального (инъекция), офтальмологического (глазные капли, гель или мазь) или ректального (суппозиторийное) введения при условии длительного высвобождения.

В соответствии с вариантами осуществления, описанными в данном документе, препараты с замедленным высвобождением охватывают все фармацевтические формы, которые создают стабильный профиль высвобождения лекарственного средства, делающий лекарственное вещество доступным в течение продолжительного периода времени после применения у субъекта. В некоторых вариантах осуществления такой расширенный период времени находится в пределах от 10, 20, 30, 40, 50 или 60 мин до около 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 ч. В других вариантах осуществления, описанных в данном документе, замедленное высвобождение функционально определяется как высвобождение сверх 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 99 процентов (%) колхицина через около 10, 20, 30, 40, 50 или 60 мин и около 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, или 24 ч. Используемая в данном документе фраза "замедленное высвобождение" также определяется как обеспечение доступности колхицина для субъекта независимо от его поглощения, поскольку некоторое количество колхицина может никогда не всасываться субъектом. Различные лекарственные формы с пролонгированным высвобождением легко разрабатываются специалистом в данной области техники, как описано в данном документе, для достижения доставки и замедленного высвобождения колхицина в печень и/или в тонкий и толстый кишечник, только в тонкий кишечник или только в толстый кишечник.

В некоторых вариантах осуществления препараты с замедленным высвобождением не зависят от pH. Это позволяет таким препаратам эффективно растворяться практически в любой среде. В других вариантах осуществления препараты с замедленным высвобождением зависят от pH. Это позволяет достичь высвобождения в каком-либо обычно предсказуемом или целевом месте в нижнем кишечном тракте, более дистальном по сравнению с тем, которое было бы достигнуто, если бы не было никаких изменений отсроченного высвобождения. Одним из способов достижения замедленного высвобождения активного агента *in vivo* является, например, нанесение одного или более покрытий на поверхность активного агента, если активный агент находится в форме пилюли, гелевой капсулы, капсулы или таблетки, и тому подобного. В одном варианте осуществления покрытия, наносимые на лекарственную форму, наносят до достаточной толщины, так что все покрытие не растворяется в желудочно-кишечных жидкостях при pH ниже около 5, но растворяется при pH около 5 и выше. Любой известный анионный полимер, обладающий зависимым от pH профилем растворимости, может быть использован и рассматривается в данном документе для применения в качестве энтеросолюбильного покрытия, как описано в данном документе, для достижения доставки активного(ых) агента(ов) в нижний отдел желудочно-кишечного тракта. Полимеры и их совместимые смеси используются для обеспечения покрытия для отсроченного или замедленного высвобождения активных ингредиентов, и некоторые из их свойств включают, без ограничения, шеллак, также называемый очищенным лаком, очищенный продукт, полученный из смолистого секрета насекомого. Это покрытие растворяется в средах с $\text{pH} > 7$.

В некоторых вариантах осуществления на препараты с замедленным высвобождением влияет присутствие алкоголя в организме. Присутствие алкоголя в теле субъекта может или будет изменять профиль растворения композиции, например, путем увеличения растворения композиции, и в некоторых случаях приведет к немедленному высвобождению всей дозы. Этот эффект известен как "сброс дозы" и зависит от растворимости в спирте материалов, включенных в композицию с активным агентом. Например, для препаратов с замедленным высвобождением, которые содержат более высокую дозу для медленного высвобождения в течение 24 ч, этот эффект может иметь проблемы с безопасностью и даже может представлять угрозу для жизни.

В некоторых вариантах осуществления для достижения равномерной или непрерывной скорости высвобождения препараты с замедленным высвобождением готовят с использованием гидрофильных матриц с временным высвобождением. Эти гидрофильные матрицы с временным высвобождением известны в области лекарственных форм. Например, одной такой гидрофильной матрицей является гидро-

ксиипропилметилцеллюлоза (НРМС или обычно называемая гипромеллозой). Гидрофильные матрицы обеспечивают начальное высвобождение лекарственного продукта в начальной фазе, главным образом, вызванное быстрым набуханием поверхности матричной таблетки в сочетании с процессом эрозии, приводящим к немедленному высвобождению лекарственного вещества, распределенного близко к поверхности таблетки. В одном варианте осуществления, около 50%, около 45%, около 40%, около 35%, около 30%, около 25%, около 20%, около 15% или около 10% лекарственного вещества немедленно высвобождается в зависимости от желаемый профиля высвобождения. В другом варианте осуществления, по меньшей мере, около 20% лекарственного вещества высвобождается немедленно. В другом варианте осуществления, по меньшей мере, около 20% лекарственного вещества высвобождается в течение первых 30 мин. Используемый в данном документе термин "около" или "приблизительно" относится к отклонению в 10% от указанных значений, например, 50%, 45%, 40% и т.д., или в случае диапазона значений означает 10% отклонение от нижнего и верхнего пределов таких диапазонов. Например, "около 50%" относится к диапазону от 45% до 55%. На начальном набухании поверхности таблетки начинается гелеобразование гидрофильной матрицы. Такое гелеобразование предотвращает немедленное растворение и разрушение ядра таблетки, тем самым позволяя основной части лекарственного вещества медленно растворяться с течением времени в этой гелевой структуре и диффундировать в раствор в соответствии с правилами закона Фика. Сама диффузия может инициироваться в этом подходе к составу, например, концентрацией НРМС и вязкостью образованного геля, определенной по молекулярной массе НРМС. Следовательно, профили высвобождения лекарственного средства можно изменять, варьируя различные степени вязкости НРМС или ее смесей. Все соответствующие составы и параметры процесса, обеспечивающие прогнозируемый профиль высвобождения, являются общеизвестными и могут быть скорректированы с использованием реальных технологий разработки, например, скрининг составов, дизайн статистических исследований.

В одном варианте осуществления вещество, ответственное за замедленное высвобождение композиции с контролируемым высвобождением, дополнительно смешивают со связующим веществом. Связующее вещество добавляется для увеличения механической прочности гранул и таблеток во время формирования или таблетирования. Связующие вещества могут быть добавлены в состав различными способами: (1) в виде сухого порошка, который смешивается с другими ингредиентами перед влажной агломерацией, (2) в виде раствора, который используется в качестве агломерационной жидкости во время влажной агломерации и упоминается как связующее вещество для раствора, и (3) в качестве сухого порошка, который смешивается с другими ингредиентами перед уплотнением. В этой форме связующее вещество называется сухим связующим веществом. Связующие вещества для раствора являются распространенным способом введения связующего вещества в гранулы. В некоторых вариантах осуществления связующее вещество, используемое в составе, находится в форме связующего сухого порошка. Неограничивающие примеры связующих веществ, пригодных для сердцевин, включают гидрогенизированное растительное масло, касторовое масло, парафин, высшие алифатические спирты, высшие алифатические кислоты, длинноцепочечные жирные кислоты, сложные эфиры жирных кислот, воскоподобные материалы, такие как жирные спирты, сложные эфиры жирных кислот, глицериды жирных кислот, гидрогенизированные жиры, углеводороды, обычные воски, стеариновая кислота, стеариловый спирт, гидрофобные и гидрофильные полимеры, имеющие углеводородные основные цепи, и их смеси. Конкретные примеры водорастворимых полимерных связующих веществ включают, без ограничения, модифицированный крахмал, желатин, поливинилпирролидон, производные целлюлозы (такие как, например, НРМС и гидроксипропилцеллюлоза (НРС)), поливиниловый спирт и их смеси. В одном варианте осуществления связующее вещество представляет собой НРМС. В другом варианте осуществления связующее вещество представляет собой НРМС 6 мПа·с. В другом варианте осуществления связующее вещество присутствует в количестве от около 1% до около 30% от массы состава.

В другом варианте осуществления композиция с замедленным высвобождением содержит разрыхлитель. Разрыхлитель относится к агенту, используемому в фармацевтическом препарате таблеток, который заставляет их распадаться и высвобождать лекарственные вещества при контакте с влагой. В одном варианте осуществления разрыхлитель является водорастворимым, чтобы поддерживать дезинтеграцию таблетки в желудке. Неограничивающие примеры разрыхлителей для применения в составе включают сахарозу, лактозу, в частности моногидрат лактозы, трегалозу, мальтозу, маннит и сорбит, кроскармеллозу натрия, кроссповидон, альгиновую кислоту, альгинат натрия, дивинилбензол метакриловой кислоты (DVB), кросс-килол связанный поливинилпирролидон (ПВП), микрокристаллическую целлюлозу, по-лакрилин калия, крахмалгликолят натрия, крахмал, прежелатинизированный крахмал и их смеси. По меньшей мере, в одном варианте осуществления разрыхлитель представляет собой одно или более из микрокристаллической целлюлозы, например, Avicel PH101, сшитого поливинилпирролидона, например, KOLLIDON® CL, сшитой натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, например, AC-DI-SOL™, крахмала или производных крахмала, таких как натрия крахмала гликолята, например, EXPLOTAB®, или комбинации с крахмалом, например PRIMOJEL™, набухающих ионообменных смол, таких как AMBERLITE™ IRP 88, формальдегид-казеина, например, ESMA SPRENG™ и их смесей.

В одном варианте осуществления моногидрат лактозы включен в качестве наполнителя в количестве от около 10% до около 80% или около 59% по массе таблетки. В одном варианте осуществления прежелатинизированный крахмал включен в качестве наполнителя в количестве от около 5% до около 50% или около 7,5% по массе таблетки.

В другом варианте осуществления композиция с замедленным высвобождением содержат замедляющий высвобождение агент для поддержания равномерной скорости высвобождения лекарственного средства. Примеры замедляющих агентов включают, без ограничения, простые эфиры целлюлозы, сложные эфиры целлюлозы, сополимеры акриловой кислоты, воски, смолы, сложные эфиры глицериновой жирной кислоты и сложные эфиры сахарозы и жирной кислоты. В одном варианте осуществления замедляющий агент представляет собой RETALAC® (Meggles), распыленную агломерированную смесь из 50 частей моногидрата лактозы и 50 частей НРМС. Вязкость НРМС, используемая в данном документе, может варьировать от 6 мПа·с до 100000 мПа·с. В одном варианте осуществления используемая вязкость НРМС составляет 4000 мПа·с. Регулирование количества замедляющего агента в композиции может при определенных обстоятельствах изменять скорость высвобождения лекарственного средства. В одном варианте осуществления замедляющий агент составов или композиций, описанных в данном документе, высвобождает колхицин непрерывным и равномерным образом и регулируется таким образом, что около 80% активного ингредиента высвобождается *in vitro* в течение заранее определенного периода времени. В качестве примера и никоим образом не ограничивая объем описанных композиций или составов, период времени составляет не более 24 ч, не более 16 ч, не более 12 ч, не более 8 ч, не более 6 ч, не более 4 ч, не более 3,5 ч или не более 1,5 ч в зависимости от желаемых атрибутов конечного продукта. Понятно, что скорость высвобождения может варьировать в зависимости от того, проводится ли эксперимент *in vitro* или *in vivo*. Следовательно, если желаемая скорость высвобождения составляет от около 1,5 до около 3,5 ч *in vitro* или от около 1,5 до около 6 ч *in vitro*, скорость высвобождения в условиях *in vivo*, в зависимости от условий эксперимента, может фактически отличаться. В одном варианте осуществления композиция с замедленным высвобождением, описанная в данном документе, высвобождает колхицин непрерывным и равномерным образом, так что около 80% активного ингредиента высвобождается *in vitro* в течение от около 1,5 до около 3,5 ч.

В другом варианте осуществления композиция с замедленным высвобождением содержит глидант. Глидант может быть использован для улучшения свойств порошка до и во время таблетирования и для уменьшения слеживаемости.

Подходящие глиданты включают, без ограничения, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, порошкообразную целлюлозу, тальк, трехосновный фосфат кальция и тому подобное. В одном варианте осуществления тальк включен в качестве глиданта в количестве от около 0,05% до около 5% или около 1 мас.% таблетки.

В другом варианте осуществления композиция с замедленным высвобождением содержит вещество, способствующее скольжению. Вещества, способствующие скольжению, могут быть добавлены в фармацевтические составы для уменьшения любого трения, которое возникает между твердым веществом и стенкой матрицы во время изготовления таблеток. Высокое трение во время таблетирования может вызвать ряд проблем, в том числе неадекватное качество таблеток (укупорка или даже дробление таблеток во время выброса и вертикальные царапины на краях таблеток) и даже может привести к остановке производства. Соответственно, вещества, способствующие скольжению добавляют к определенным составам таблеток, описанным в данном документе. Неограничивающие примеры веществ, способствующих скольжению, полезных для сердцевин, включают глицерилбегенат, стеариновую кислоту, гидрогенизированные растительные масла, такие как гидрогенизированное хлопковое масло (STEROTEX®), гидрогенизированное соевое масло (STEROTEX® HM) и гидрогенизированное соевое масло и касторовый воск (STEROTEX® K), стеариловый спирт, лейцин, полиэтиленгликоль (MW 1450, соответственно 4000 и выше), стеарат магния, моностеарат глицерина, полиэтиленгликоль, полимеры этиленоксида (например, доступные под зарегистрированным товарным знаком CARBOWAX® от Union Carbide, Inc., Данбери, штат Коннектикут, США), лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, олеат натрия, стеарилфумарат натрия, DL-лейцин коллоидный диоксид кремния, их смеси и другие, известные в данной области техники. В одном варианте осуществления стеариновая кислота включена в качестве вещества, способствующего скольжению в количестве от около 0,05% до около 5% или около 1% по массе таблетки.

В другом варианте осуществления подсластители используют в маскирующем вкус покрытии некоторых вариантов матричных лекарственных форм, включают, например, глюкозу (кукурузный сироп), декстрозу, инвертный сахар, фруктозу и их смеси (когда они не используются в качестве носителя); сахарин и его различные соли, такие как натриевая соль; дипептидные подсластители, такие как аспартам; дигидрохальконовые соединения, глицирризин; Stevia rebaudiana (стевииозид); хлорпроизводные или сахароза, такая как сукралоза; и сахарные спирты, такие как сорбит, маннит, ксилит и тому подобное. Также предполагаемые подсластители включают гидрогенизированные гидролизаты крахмала и синтетические подсластители, такие как 3,6-дигидро-6-метил-1-1-1,2,3-оксатиазин-4-1,2,2-диоксид, особенно калиевую соль (ацесульфам-К) и их натриевые и кальциевые соли. Подсластители можно использовать отдельно

или в любой их комбинации.

Композиции с контролируемым высвобождением, описанные в данном документе, в определенных вариантах осуществления, кроме того, содержат один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, таких как гранулирующие добавки или агенты, красители, ароматизаторы, регуляторы pH, антиадгезивы, глиданты и подобные наполнители, обычно используемые в фармацевтических композициях. В одном варианте осуществления преимущественно добавляют красящий эксципиент, поскольку он вызывает визуальные изменения, предотвращающие злоупотребление или ошибки при введении. Такие красящие агенты могут окрашивать одновременно жидкость или частицы, или один, независимо от другого. Среди подходящих красящих наполнителей можно привести следующие: индиготин, кошенильная карминовая кислота, желто-оранжевый S, аллура-красный AC, оксиды железа, кукурмин, рибофлавин, тартазин, хинолиновый желтый, азорубин, амарант, кармины, эритрозин, красный 2G, запатентованный синий V, сверкающий синий FCF, хлорофиллы, медные комплексы хлорофиллов, зеленый S, карамель, сверкающий черный BN, древесный уголь, коричневый FK и HT, каротиноиды, экстракты аннатто, экстракты паприки, ликопин, лютеин, кантаксантин, свекольный красный, антоцианы, карбонат кальция диоксид титана, алюминий, серебро, золото или литолрубин BK или любой другой краситель, пригодный для перорального применения.

В одном варианте осуществления состав с замедленным высвобождением является покрытым. Покрытия обеспечивают множество функций. В некоторых вариантах осуществления покрытия используются, например, для достижения замедленного высвобождения, устойчивости к кислоте, целевого высвобождения в нижнем желудочно-кишечном тракте (GI), предотвращения неприятного вкуса во рту. В некоторых вариантах осуществления покрытия могут использоваться для защиты активного фармацевтического ингредиента (АФИ)/таблетки от света и обеспечения лучшей механической стойкости. Конечно, специалисту в данной области техники понятно, что покрытие выполняет и другие функции, в зависимости от обстоятельств, и специалист в данной области техники знает цель нанесения покрытия на таблетки.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция и/или частицы твердого носителя покрыты одним или более энтеросолюбильными покрытиями, герметизирующими покрытиями, пленочными покрытиями, барьерными покрытиями, компрессионными покрытиями, быстро разрушающимися покрытиями или покрытиями, разрушаемыми ферментом. В одном варианте осуществления несколько покрытий наносят для желаемой производительности. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления один или более активных агентов, включенных в составы, описанные в данном документе, предназначены для немедленного высвобождения, импульсного высвобождения, контролируемого высвобождения, замедленного высвобождения, отсроченного высвобождения, целевого высвобождения, синхронизированного высвобождения или целевого отсроченного высвобождения. Фактически, в одном варианте осуществления состав содержит комбинации типичных фармацевтических активных веществ, например, псевдефедрина, и витаминов, например, витамина С, минералов, таких как, например, Са, Mg, Zn и К, или других добавок, например, зверобоя, эхинацеи, аминокислот и тому подобных. Для контроля высвобождения/абсорбции в некоторых вариантах осуществления твердые носители изготавливают из различных типов компонентов и уровней или толщин слоев с активным ингредиентом или без него. Такие разнообразные твердые носители в некоторых вариантах осуществления смешивают в лекарственной форме для достижения желаемой эффективности. Жидкие составы в некоторых вариантах осуществления доставляются и адаптируются для пероральной, назальной, буккальной, глазной, уретральной, трансмукозальной, вагинальной, местной или ректальной доставки, хотя пероральная доставка является наиболее распространенной.

При составлении микрочастиц или наночастиц профиль высвобождения лекарственного средства можно легко адаптировать, добавляя покрытие, например твердое или мягкое желатиновое покрытие, крахмальное покрытие, покрытие из смолы или полимера и/или целлюлозное покрытие. Хотя не ограничиваются микрочастицами или наночастицами (как, например, в микрокапсулах или нанокapsулах), такие лекарственные формы в некоторых вариантах осуществления дополнительно покрыты, например, герметизирующим покрытием, энтеросолюбильным покрытием, покрытием с пролонгированным высвобождением или покрытия с отложенным целевым высвобождением. Используемый в данном документе термин "энтеросолюбильное покрытие" относится к смеси фармацевтически приемлемых эксципиентов, которые наносят, комбинируют, смешивают или иным образом добавляют к носителю или композиции. В одном варианте осуществления покрытие наносят на активный фармацевтический агент, который спрессован, отформован или экструдирован и необязательно включает одно или более из желатина, пеллет, шариков, гранул или частиц носителя и/или композиции. В некоторых вариантах осуществления покрытие наносят посредством водной дисперсии или после растворения в подходящем растворителе. Носитель может быть или не быть полностью или частично биоразлагаемым.

В варианте осуществления полиметакрилатные акриловые полимеры используются в качестве покрывающих полимеров. По меньшей мере, в одном варианте осуществления покрытие представляет собой лак акриловой смолы, используемый в форме водной дисперсии, такой как продукты, коммерчески доступные от Rohm Pharma под торговым названием EUDRAGIT® или от BASF под торговым названием KOLLICOAT®. В других

вариантах осуществления EUDRAGIT® E100 используется в качестве покрывающего полимера, который представляет собой катионный сополимер на основе диметиламиноэтилметакрилата и нейтральных метакриловых эфиров, имеющих среднюю молекулярную массу, равную приблизительно 150000 г/моль. Различные полимеры покрытия в вариантах осуществления, описанных в данном документе, в некоторых случаях смешивают вместе в желаемом соотношении, чтобы в конечном итоге получить покрытие, имеющее желательный профиль растворения лекарственного средства. Способы нанесения покрытия включают, например, распыление раствора полимера на таблетки либо в устройстве для нанесения покрытия в поддоне, либо в устройстве для нанесения покрытий в псевдооживленном слое. Растворитель является органическим или водным, в зависимости от природы используемого полимера. В одном варианте осуществления изобретения растворитель представляет собой этиловый спирт. Способы нанесения покрытий хорошо известны в данной области техники.

Композиции или составы, описанные в данном документе, в некоторых вариантах осуществления составлены в виде пероральных дозированных форм с отсроченным высвобождением, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, то есть в виде пероральной дозированной формы фармацевтической композиции, как описано в данном документе, в которой используется энтеросолюбильное покрытие для обеспечения высвобождения в нижнем желудочно-кишечном тракте. Лекарственная форма с энтеросолюбильным покрытием обычно включает микрокапсулы, микропеллеты, микрошарики или микрогранулы активного ингредиента и/или других компонентов композиции, которые сами покрыты или не имеют покрытия. Дозированная форма с энтеросолюбильным покрытием для перорального применения может также представлять собой капсулы (с оболочкой или без), содержащие пеллеты, шарики или гранулы твердого носителя или композиции которые сами по себе могут иметь покрытие или могут его не иметь.

Носители для применения с описанными композициями и составами включают проницаемые и полупроницаемые матрицы или полимеры, которые контролируют характеристики высвобождения состава. Такие полимеры включают, например, целлюлозные ацилаты, ацетаты и другие полупроницаемые полимеры, такие как те, которые описаны в патенте США № 4285987 (включенный в данное описание в качестве ссылки), а также селективно проницаемые полимеры, образованные соосаждением поликатиона и полианиона, как раскрыто в патенте США № 3173876; 3276586; 3541005; 3541006 и 3546142 (соответствующие части включены в данный документ посредством ссылки).

Другие носители для использования с описанными композициями и составами включают, например, крахмал, модифицированный крахмал и производные крахмала, камеди, включая, без ограничения, ксантановую камедь, альгиновую кислоту, другие альгинаты, бентонит, вигум, агар, гуаровую камедь, камедь рожкового дерева, гуммиарабик, псиллиум айвы, семена льна, бамяя окра, арабиногалактин, пектин, трагакант, склероглюкан, декстран, амилозу, амилопектин, декстрин и т.д., сшитый поливинилпирролидон, ионообменные смолы, такие как полиметакрилат калия, каррагинан (и его производные), камедь карайи, биосинтетическая камедь и т.д. Другие полезные полимеры включают: поликарбонаты (линейные сложные полиэфиры угольной кислоты); микропористые материалы (бисфенол, микропористый поливинилхлорид), микропористые полиамиды, микропористые модакриловые сополимеры, микропористый стирол-акрил и его сополимеры; пористые полисульфоны, галогенированные поли(винилиден), полихлорэфиры, ацетальные полимеры, сложные полиэфиры, полученные этерификацией дикарбоновой кислоты или ангидрида с алкиленполиолом, поли(алкиленсульфиды), фенольные соединения, сложные полиэфиры, асимметричные пористые полимеры, сшитые олефиновые полимеры, гидрофильные микросферы гомополимеры, сополимеры или интерполимеры, имеющие пониженную объемную плотность, и другие подобные материалы, поли(уретан), поли(уретан) с поперечно-сшитой цепью, поли(имиды), поли(бензимидазолы), коллоиды, регенерированные белки, полутвердые сшитый поли(винилпирролидон).

Дополнительные добавки и их уровни, а также выбор материала или материалов первичного покрытия будут зависеть от следующих свойств: уровней pH в целевом сайте, необходимости сделать таблетку зависимой от pH или независимой от pH, растворимости в спирте, устойчивости к растворению и распаду в воде, желудок; непроницаемость для желудочного сока и лекарственного средства/носителя/фермента в желудке; способность быстро растворяться или распадаться в целевом сайте кишечника; физической и химической стабильности при хранении; нетоксичности; легкости нанесения в качестве покрытия (дружественный к подложке) и экономической практичности.

В дополнение к вышесказанному, ниже описаны различные составы, иллюстрирующие описанные композиции и составы и не ограничивающие объем данного изобретения. Таблетка или капсула с контролируемым высвобождением содержит колхицин в качестве ядра, покрытого слоем немедленного высвобождения. Двухслойная таблетка или капсула с контролируемым высвобождением, или подобная, содержит слой с замедленным высвобождением и слой с немедленным высвобождением. Таблетка с контролируемым высвобождением, содержащая более двух слоев, содержит: (i) один или два дополнительных слоя вещества, контролирующих замедленное высвобождение, и (ii) один или два дополнительных слоя немедленного высвобождения.

Согласно одному варианту осуществления композицию, содержащую колхицин, дополнительно покрывают по меньшей мере одним промежуточным слоем с замедленным высвобождением из слабо-растворимого промежуточного слоя для контроля высвобождения колхицина.

Традиционно, лекарственные формы с немедленным высвобождением колхицина (в основном таблетки, также инъекции или пероральные растворы) использовали для лечения подагры или FMF. Во всем

мире все одобренные лекарственные средства, содержащие колхицин, одобрены только для лечения подагры и/или FMF и являются таблетками с немедленным высвобождением. Колхицин может быть использован для профилактики некоторых других воспалительных заболеваний, таких как перикардит, PPS и, совсем недавно, пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Разница между лечением и профилактикой в отношении колхицина заключается в том, что при лечении необходимо лечить явное заболевание и/или продолжающееся воспаление. Таким образом, требуется высокий уровень колхицина, который обычно сопровождается нежелательными побочными эффектами, наиболее выраженными желудочно-кишечными инсультами, а также повышенным риском токсичности, связанной с колхицином. В профилактике не нужно подавлять продолжающееся воспаление, а необходимо подавлять вспышку воспаления. Таким образом, предположительно, необходимы и полезны более низкие и более устойчивые уровни колхицина. Как описано в данном документе, это достигается путем введения колхицина, приготовленного в виде препарата с замедленным высвобождением, как описано выше.

В случае ингибирования, задержки или уменьшения роста опухоли или метастазов у нуждающегося в этом субъекта, например, у субъекта, больного раком, более низкие или более высокие уровни колхицина могут быть необходимы для ингибирования активности интерлейкина (IL)-1 β . Система с замедленным высвобождением способствует более устойчивому уровню колхицина и снижает частоту нежелательных явлений.

Преимущество колхицина, вводимого в виде пролонгированного высвобождения, состоит, например, в сглаживании кривой уровня в сыворотке (более низкие, но более широкие пиковые уровни), которая снижает частоту серьезных нежелательных явлений, связанных с токсичностью колхицина, также в случае потенциальных взаимодействий с лекарственными средствами, тем самым повышая совместимость. Большая часть токсичности, связанной с колхицином, обусловлена тем фактом, что один или оба пути экскреции (печень и почка) снижают свою активность либо при взаимодействии с другими лекарственными средствами, либо при заболевании, например почечной недостаточности. В случае более медленной и продолжительной абсорбции лекарственных средств (пролонгированного высвобождения) организм также имеет больше времени для выделения колхицина из системы. В этом случае менее вероятно, что уровни колхицина достигают токсических уровней в случае дефектного выведения (из-за взаимодействия с лекарственным средством или заболеванием). Другое потенциальное преимущество колхицина, вводимого в виде композиции с замедленным высвобождением, состоит в том, что уровни в плазме остаются более равномерно распределенными (то есть изменчивость уровней в плазме, такая как различия в C_{max} , T_{max} , AUC или других фармакокинетических параметров среди субъектов снижается), что приводит к меньшему количеству "не отвечающих" на лечение. Кроме того, введение колхицина в форме с замедленным высвобождением устойчиво к сбросу дозы, поэтому алкоголь не оказывает значительного влияния на растворение композиции.

Кроме того, поддержание высвобождения увеличивает время, в течение которого колхицин присутствует в крови на терапевтическом уровне. Это приводит к более эффективному подавлению прогрессирования заболевания и, следовательно, улучшению клинического исхода.

Кроме того, для профилактического применения, описанного в данном документе, колхицин не должен проникать глубоко в ткани (например, при подагре), он может быть активным в системе крови непосредственно (в сосудах), где он действует на бляшки и особенно на воспалительные клетки крови (нейтрофилы). Это означает, что меньший общий уровень колхицина и более низкие уровни в сыворотке могут быть терапевтическими. Можно избежать быстрых и высоких уровней колхицина, например, при лечении острой вспышки подагры. Таким образом, более низкие уровни колхицина, например от около 0,1 до около 0,75 мг составов с замедленным высвобождением, как описано выше (или даже менее частых доз), могут быть достаточными для достижения желаемого клинического результата.

В нормальной ситуации большая часть колхицина всасывается из тонкой кишки и проходит через печень (часть также выводится с мочой через почку). Там он метаболизируется, но довольно большая доля колхицина проходит через печень без метаболизма. Это означает, что он проходит через печень в желчь и оттуда выводится в толстую кишку (толстый кишечник). Там он может снова всасываться в организм, что приводит к характерному второму пику (на его долю приходится около 50% полностью абсорбированного колхицина, и считается, что он отвечает за желудочно-кишечные проблемы, такие как диарея). Если колхицин формулируется как препарат с замедленным высвобождением, как описано выше, более медленное высвобождение колхицина приводит к более медленной резорбции. Это приводит к более полному метаболизму колхицина в печени (потому что он меньше занят колхицином за раз) и, следовательно, к меньшей рециркуляции неметаболизированного колхицина. Это, следовательно, снижает частоту возникновения желудочно-кишечных проблем и повышает согласованность лечения. Колхицин, вводимый в форме с замедленным высвобождением в соответствии с композициями, описанными в данном документе, также может быть полезен в отношении других известных побочных/нежелательных эффектов, связанных с лечением/введением колхицина (специалист в данной области хорошо осведомлен о побочных эффектах, которые могут возникнуть при введении колхицина или лечении колхицином). Таким образом, введение колхицина в форме с замедленным высвобождением, как описано выше, приводит к повышению безопасности и улучшению безопасности.

IV. Способы приготовления состава с замедленным высвобождением.

Кроме того, в данном документе рассматриваются способы приготовления составов колхицина, содержащих компонент с замедленным высвобождением и необязательный компонент с немедленным высвобождением, в которых колхицин высвобождается из состава с постоянной скоростью по заранее определенному или желаемому профилю высвобождения.

В одном варианте осуществления композиции колхицина, описанные в данном документе, находятся в форме таблетки. Используемый в данном документе термин "таблетка" означает прессованную фармацевтическую лекарственную форму любой формы или размера. Описанные в данном документе таблетки получают из композиций, содержащих колхицин и фармацевтически приемлемый эксципиент. Любая из композиций колхицина, описанных в данном документе, может быть составлена и предполагается, что она будет составлена в форме любой другой дозированной формы, известной в данной области техники, в частности, любой пероральной дозированной формы, например капсулы.

В данном документе описаны композиции с контролируемым высвобождением для применения в пероральных лекарственных формах. Композиция включает смесь, содержащую НРМС в качестве гидрофильной матрицы, которая эффективна для обеспечения контролируемого высвобождения фармацевтически активного ингредиента.

Матричные системы хорошо известны в данной области техники. В типичной матричной системе лекарственное средство гомогенно диспергировано в полимере в сочетании с обычными эксципиентами. Эта смесь обычно сжимается под давлением для получения таблетки. АФИ высвобождается из таблетки путем диффузии и эрозии. Матричные системы подробно описаны в: (i) Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, Inc. New York, N.Y. (2000) и (ii) Treatise on Controlled Drug Delivery, Fundamentals, Optimization, Applications, Ed. A. Kydonieus, Marcel Dekker, Inc. New York, N.Y. (1992), содержание обоих включено в данное описание посредством ссылки.

Когда таблетка, капсула или пилюля подвергаются воздействию водной среды, такой как желудочно-кишечный тракт, поверхность таблетки смачивается, и полимер начинает частично гидратироваться, образуя внешний гелевый слой. Этот внешний гелевый слой становится полностью гидратированным и начинает разрушаться в водные жидкости. Вода продолжает проникать в ядро таблетки, позволяя сформироваться другому слою геля под растворяющимся внешним слоем геля. Эти последовательные концентрические гелевые слои обеспечивают равномерное высвобождение АФИ путем диффузии из гелевого слоя и воздействия посредством эрозии таблеток. В случае смесей по данному изобретению, когда они включены в матрицу прессованных таблеток, НРМС обеспечивает гидрофильную набухающую структуру, способную функционировать в качестве гелевого слоя. Таким образом, контролируется высвобождение препарата.

В соответствии с одним вариантом осуществления состав колхицина получают путем влажного или сухого гранулирования композиции колхицина, смешивания полученного гранулята с эксципиентами и затем прессования композиции в таблетки.

В одном варианте осуществления влажная грануляция используется для приготовления влажных гранул, содержащих колхицин. Гранулирующая жидкость используется в процессе влажной грануляции. В качестве гранулирующей жидкости могут быть использованы как водные, так и неводные жидкости. В одном варианте осуществления гранулирующая жидкость представляет собой водную жидкость или, более конкретно, очищенную или деионизированную воду. Количество используемой гранулирующей жидкости может зависеть от многих факторов, например, типа гранулирующей жидкости, количества используемой гранулирующей жидкости, типа используемого наполнителя, природы активного агента и загрузки активного агента.

В одном варианте осуществления частицы колхицина и подходящие эксципиенты смешивают с гранулирующей жидкостью в течение достаточно длительного периода, чтобы способствовать хорошему распределению всех исходных материалов и хорошей однородности содержания. Влажную грануляцию обычно проводят при температуре от около 20 до около 35°C или, более конкретно, при комнатной температуре (около 25°C). После влажной грануляции гранулят сушат при повышенных температурах с получением сухого гранулята. В одном варианте осуществления этап сушки выполняется в течение достаточно длительного периода, пока не будет достигнуто желаемое остаточное содержание влаги. В одном варианте осуществления это может быть около 45°C в течение около 12-48 ч. Следует понимать, что общее время выполнения процесса грануляции зависит от множества факторов, включая, помимо прочего, используемые растворители, размер серии, используемые инструменты и т.д.

Можно использовать любое оборудование для контакта гранулирующей жидкости с колхицином и эксципиентами, при условии равномерного распределения гранулирующей жидкости. Например, в одном варианте осуществления мелкомасштабное производство достигается путем смешивания и смачивания колхицина и наполнителей в растворах или чашах из нержавеющей стали, в то время как для больших количеств используют V-смесители с усилительными стержнями, планетарные смесители, роторные грануляторы, грануляторы с большим усилием сдвига и оборудование для грануляции в кипящем слое. В одном варианте осуществления гранулятор представляет собой гранулятор с большим усилием сдвига.

В одном варианте осуществления способ приготовления композиции колхицина включает влажное гранулирование колхицина с фармацевтически приемлемыми эксципиентами и гранулирование жидко-

сти для получения влажных гранул и смешивание гранул на следующей стадии со вторым эксципиентом для получения композиции колхицина. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемый эксципиент содержит связующее вещество и наполнитель. В одном варианте осуществления связующее вещество представляет собой НРМС. В одном варианте осуществления наполнитель представляет собой моногидрат лактозы и прежелатинизированный крахмал. В другом варианте осуществления очищенную воду используют в качестве гранулирующей жидкости. В одном варианте осуществления второй эксципиент, смешанный с гранулами, представляет собой наполнитель. В одном варианте осуществления наполнитель представляет собой моногидрат лактозы. Композиции колхицина в некоторых вариантах осуществления содержат от около 0,1 мас.% до около 10 мас.% или, более конкретно, от около 0,25 мас.% до около 0,75 мас.% колхицина в расчете на общую массу композиции колхицина.

В одном варианте осуществления способ получения композиции включает влажное гранулирование колхицина с фармацевтически приемлемым наполнителем для получения влажных гранул и смешивание гранул с наполнителем для получения композиции колхицина. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает сушку смеси. В другом варианте осуществления влажные гранулы сушат для получения высушенных гранул, а затем высушенные гранулы смешивают со связующим веществом, наполнителем или обоими для получения композиции. В другом варианте осуществления высушенные гранулы измельчают до получения измельченных гранул перед смешиванием измельченных высушенных гранул со связующим веществом, наполнителем или обоими. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает смешивание композиции колхицина с глидантом, вещества, способствующие скольжению или обоими для получения смеси или прессование смеси для получения таблетки. В одном варианте осуществления глидант представляет собой тальк. В другом варианте осуществления вещество, способствующее скольжению представляет собой стеариновую кислоту. В определенных вариантах осуществления способ дополнительно включает нанесение покрытия на таблетку.

В другом варианте осуществления способ изготовления таблетки колхицина включает влажное гранулирование колхицина с фармацевтически приемлемым эксципиентом для получения влажных гранул; высушивание влажных гранул с получением высушенных гранул; измельчение высушенных гранул с получением измельченных гранул; смешивание измельченных гранул с наполнителем для получения композиции; смешивание композиции с глидантом, веществом, способствующим скольжению или обоими для получения смеси; и прессование смеси для получения таблетки колхицина, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления влажные гранулы сушат для получения высушенных гранул перед смешиванием со вторым эксципиентом, например наполнителем. Влажные гранулы сушат любыми известными подходящими способами для удаления гранулирующей жидкости и образования высушенных гранул, содержащих колхицин и фармацевтически приемлемый эксципиент. Условия и продолжительность сушки зависят от таких факторов, как используемая жидкость и масса гранулирующих частиц. Примеры подходящих способов сушки включают, без ограничения, сушку на поддоне, принудительную воздушную сушку, микроволновую сушку, вакуумную сушку и сушку в кипящем слое.

После сушки высушенные гранулы могут быть смешаны непосредственно с эксципиентом, например, наполнителем, связующим веществом или веществом, способствующим скольжению, для дальнейшей обработки. В качестве альтернативы, высушенные гранулы необязательно могут быть подвергнуты дополнительным стадиям обработки перед смешиванием с эксципиентом. Например, высушенные гранулы могут иметь такой размер, чтобы уменьшить размер частиц перед смешиванием с эксципиентом. Примеры операций по калибровке включают измельчение или просеивание. Может быть использовано любое подходящее оборудование для уменьшения размера частиц.

Подходящие эксципиенты добавляют внегранулярно в некоторых вариантах и смешивают с гранулами для образования композиций колхицина. Используемый в данном документе термин "внегранулярный" или "экстрагранулярно", означает, что указанный материал, например, подходящий эксципиент, добавлен или был добавлен в виде сухого компонента после влажной грануляции. В одном варианте осуществления наполнитель, связующее вещество, глидант и/или вещество, способствующее скольжению добавляют к гранулам внегранулярно и смешивают с образованием смеси. Смесь в некоторых вариантах осуществления инкапсулируется непосредственно в оболочки капсул, например, в твердые желатиновые оболочки, для образования составов капсул. В качестве альтернативы, смесь в некоторых вариантах осуществления прессуют в таблетки. В некоторых вариантах осуществления гранулы представляют собой высушенные гранулы или измельченные высушенные гранулы.

Смешивание выполняется в течение времени, достаточного для получения однородных смесей или смесей. Смешивание достигается перемешиванием, скалыванием, встряхиванием, переворачиванием, раскатыванием или любым другим способом для получения однородной смеси. В некоторых вариантах осуществления компоненты, подлежащие смешиванию, объединяют в условиях низкого сдвига в подходящем устройстве, таком как V-смеситель, коробочный смеситель, двухконусный смеситель или любое другое подобное устройство, способное функционировать в условиях низкого сдвига.

Затем гомогенные смеси прессуют с использованием любого метода, подходящего в промышленности. Механическая сила сжатия будет определять физические свойства таблеток, особенно прочность на

раздавливание получаемой таблетки. Механическая прочность взаимодействует с начальным набуханием таблетки и скоростью разбухания ядра таблетки. Этот эффект хорошо известен в данной области техники и может регулироваться и контролироваться в течение жизненного цикла продукта. Для композиции с замедленным высвобождением колхицина описанной в данном документе, используемые значения прочности на сжатие могут составлять от около 30 Н до около 130 Н. В одном варианте осуществления прочность на сжатие может составлять около 100 Н. В другом варианте осуществления прочность на сжатие составляет около $100 \text{ Н} \pm 15 \text{ Н}$.

Таблетки колхицина, полученные описанными выше способами, обладают приемлемыми физическими характеристиками, включая хорошую ломкость и твердость. Согласно рекомендациям Европейской Фармакопеи (EP) и USP, раскрытые в данном описании таблетки колхицина имеют хрупкость в диапазоне от около 0% до менее чем около 1%.

Как уже отмечалось выше, в некоторых вариантах осуществления таблетки колхицина покрыты оболочкой. Нанесение покрытия на таблетку осуществляется любым известным способом. Покрытие для таблетки колхицина, раскрытой в данном документе, представляет собой любое подходящее покрытие, такое как, например, функциональное или нефункциональное покрытие или множество функциональных или нефункциональных покрытий. Используемая в данном документе фраза "функциональное покрытие" включает покрытие, которое модифицирует свойства высвобождения всего состава, например покрытие с замедленным высвобождением. Используемая в данном документе фраза "нефункциональное покрытие" включает в себя покрытие, которое не является функциональным покрытием, например косметическое покрытие. Нефункциональное покрытие может оказывать некоторое влияние на высвобождение активного агента из-за первоначального растворения, гидратации, перфорации покрытия и т.д., но не должно рассматриваться как существенное отклонение от композиции без покрытия.

В одном варианте осуществления композиция колхицина содержит колхицин, связующее вещество, наполнитель, замедляющий агент, глйдант и вещество, способствующее скольжению. В одном варианте осуществления композиция колхицина содержит от около 0,25 до около 0,75 мг колхицина; от около 10 до около 80 мг моногидрата лактозы; от около 5 до около 50 мг прежелатинизированного крахмала; от около 1 до около 30 мг НРМС 6 мПа·с; от около 5 до около 40 мг RETALAC® (соединение моногидрата лактозы и НРМС 4000 мПа·с 50/50 мас./мас.%); от около 0,5 до около 5 мг талька; и от около 0,5 до около 5 мг стеариновой кислоты. В одном варианте осуществления композиция колхицина содержит около 0,5 мг колхицина, около 59 мг моногидрата лактозы; около 7,5 мг прежелатинизированного крахмала; около 1 мг НРМС 6 мПа·с; около 30 мг RETALAC® (соединение моногидрата лактозы и НРМС 4000 мПа·с 50/50 мас./мас.%); около 1 мг талька; и около 1 мг стеариновой кислоты. Лекарственная форма колхицина имеет общую массу около 100 мг. Композиция колхицина может быть в форме таблетки.

V. Способы лечения с использованием колхицина с замедленным высвобождением в качестве единственного агента или в комбинации с по меньшей мере одной иммуномодулирующей терапией.

В данном документе также описаны способы ингибирования, задержки или уменьшения роста опухоли, или метастазов опухоли у нуждающегося в этом субъекта, например, у субъекта, больного раком, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества препарата колхицина, как описано в данном документе, в которых колхицин высвобождается из препарата с постоянной скоростью по заранее определенному или желаемому профилю высвобождения. Способы, описанные в данном документе, обладают гибкостью, позволяющей избирательно регулировать фармакокинетику вводимых композиций в зависимости от природы состояния и потребностей субъектов благодаря специально разработанной конструкции композиции колхицина, описанной в данном документе, которая содержит компонент с замедленным высвобождением и необязательный компонент немедленного высвобождения и профили высвобождения обоих компонентов могут быть выборочно изменены во время процесса подготовки, как описано выше, чтобы соответствовать предварительно определенному профилю высвобождения.

В одном варианте осуществления лечение включает применение или введение состава колхицина, как описано в данном документе субъекту, который имеет рак или имеет риск развития рака. В другом варианте осуществления также подразумевается, что лечение включает применение или введение фармацевтической композиции, содержащей состав колхицина, субъекту, у которого есть риск развития рака.

Колхицин представляет собой противовоспалительное средство, известное как препарат выбора для лечения подагры. Было показано, что противовоспалительное действие колхицина опосредовано ингибированием высвобождения провоспалительных цитокинов IL-1 и IL-1 β . Кроме того, ограничивая метаболический путь NF- κ B и блокируя митоз клеток, колхицин может оказывать ингибирующее влияние на онкогенез. Добавление колхицина к стимулированным липополисахаридом человека (LPS) мононуклеарным клеткам периферической крови (МПКК) оказывало разрушающее действие на микротрубочки клеток с последующим повышением IL-1 β и снижением высвобождения ФНО- α . В недавнем исследовании было показано, что колхицин, добавленный в сокультуры МПКК с клетками рака толстой кишки HT-29 или RKO человека, обеспечивал продуцирование IL-1 β и ингибирование высвобождение фактора

некроза опухоли (ФНО)- α и IL-10 у PBMC, стимулированных раковыми клетками. Вполне возможно, что колхицин может воздействовать на развитие опухоли путем модуляции иммунного баланса между иммунными и раковыми клетками с последующим вмешательством в выработку воспалительных цитокинов активируемыми раковыми клетками МКПК. Подобные перекрестные помехи опухолевых клеток-макрофагов наблюдались в других исследованиях.

ФНО- α , высвобождаемый из клеток рака толстой кишки, стимулировал продуцирование ФНО- α и колониестимулирующего фактора (КСФ)-1 макрофагами мыши, что указывает на наличие иммунной межклеточной связи между этими типами клеток. Кроме того, было показано, что моноциты, взаимодействующие с раковыми клетками, дифференцируются в ассоциированные с опухолью макрофаги, которые могут быть связаны с ангиогенезом и метастазированием.

По показаниям и по информации, полученной от субъектов, не все опухоли содержат иммунные клетки. Типы опухолей, которые в среднем содержат большую концентрацию инфильтрирующих лейкоцитов, включают: меланому, колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого и плоскоклеточный рак головы и шеи. Считается, что в этих опухолях лимфоцитарный инфильтрат отражает то, насколько инородна или "видима" опухоль для иммунной системы, которая, в свою очередь, связана со степенью "нарушения регуляции" или "абerrации" внутри опухоли. Тем не менее, несмотря на эффективное привлечение иммунных клеток к опухоли, они, как правило, не поддаются иммуноопосредованной регрессии. Считается, что это является эффектом механизмов подавления или резистентности, принятых опухолью. Эти механизмы, как правило, включают активность клеток-супрессоров, полученных из миелоидных клеток (MDSC), макрофагов M2, регуляторных Т-клеток и дендритных клеток, в отношении дефектной презентации антигена, продукции супрессивных цитокинов, нарушенной костимуляции для эффекторных Т-клеток и потери антигена.

Было показано, что в опухолях с большим количеством инфильтрирующих лейкоцитов новый класс терапевтических средств, называемых ингибиторами контрольных точек, высвобождает или удаляет супрессивные иммунные элементы, включая регуляторные Т-клетки. Ведущий класс этих молекул нацелен на белки PD1, PDL1 или CTLA4, хотя есть и другие одобренные и еще многие другие на различных этапах клинического одобрения по всему спектру супрессивных механизмов.

"Нарушение регуляции" в опухолях с высоким содержанием лимфоцитов сильно коррелирует с общим количеством генетических мутаций, которые таит в себе опухоль, что, в свою очередь, приводит к выработке дефектных и новых (чужеродных) белков, которые служат антигенами, которые запускают иммунный ответ. В очень упрощенном смысле: высокая опухолевая нагрузка $\rightarrow$ образование опухоли $\rightarrow$ повышенная антигенность $\rightarrow$ увеличенный лимфоцитарный инфильтрат $\rightarrow$ индукция устойчивости отмечена продукцией супрессивных цитокинов, таких как IL-10.

Учитывая противовоспалительный эффект колхицина, колхицин, как было опубликовано, вероятно, наиболее эффективен в сценарии, описанном выше, включая снижение IL-10.

Выявление опухолей с высокой лимфоцитарной нагрузкой может быть затруднено при отсутствии биопсии. Однако субъекты с синдромом Линча (также известным как наследственный неполипозный колоректальный рак), как известно, имеют мутации зародышевой линии в критических генах восстановления несоответствия, которые предрасполагают их к опухолям с высокой мутационной нагрузкой. В частности, известно, что синдром Линча влияет на 1 из 400 человек и повышает риск развития у них следующих раковых заболеваний: колоректального рака - вероятность заболевания на протяжении всей жизни составляет 70%, средний возраст возникновения 44-61; рака желудка - вероятность заболевания в течение жизни составляет 10%, средний возраст начала болезни 56 лет; рака эндометрия - вероятность заболевания в течение жизни составляет 40%, средний возраст возникновения 48-62; рака яичника - вероятность заболевания в течение жизни составляет 10%, средний возраст начала болезни 42 года.

Действительно, одна из диагностик синдрома Линча у субъектов включает генетическое тестирование для явления, называемого микросателлитной нестабильностью (или MSI+), характеризующегося проскальзыванием небольших tandemных повторяющихся элементов в геноме, свидетельствующих о широко распространенной, чрезмерной мутационной нагрузке. Приблизительно 95% опухолей синдрома Линча являются MSI+. В мае 2017 года FDA одобрило использование Пембролизумаба для субъектов с опухолями MSI+, представляя первое такое одобрение, основанное на биомаркере, а не на показании. Другими словами, пембролизумаб одобрен для применения при любой опухоли MSI+.

Синдром Линча может быть диагностирован во время лечения или как часть семейного генетического скрининга. Следовательно, существует возможность для лечения субъектов либо для острой оценки способности колхицина усиливать ингибиторы контрольных точек, таких как ипилимумаб, пембролизумаб и ниволумаб, либо для профилактики, где его можно использовать в качестве единственного средства в нетоксичной дозе, известной для подавления воспаления.

В качестве альтернативы, не желая быть связанными какой-либо конкретной внутренней целью или теорией биологического механизма, колхицин может проявлять свою противоопухолевую активность благодаря своему ингибирующему действию на опосредованную IL-1b активность. Недавнее исследование показало значительное снижение заболеваемости и смертности от опухоли у субъектов, получавших

селективное моноклональное антитело, ингибирующее IL-1b. Эффект был особенно выражен при заболеваемости раком легкого. Это исследование показывает, что ингибирование передачи сигналов IL-1b (в опухолевых клетках, иммунных клетках или неиммунных клетках) может быть защитным, по меньшей мере, в определенных опухолях и в определенных стадиях опухоли.

В качестве альтернативы, и опять же, без намерения быть связанными какой-либо конкретной теорией, некоторая противоопухолевая активность колхицина может происходить от прямого воздействия колхицина, связывающегося с опухолевыми клетками. Известно, что колхицин усваивается особенно быстрорастущими клетками. Колхицин может ингибировать деление опухолевых клеток путем ингибирования функции микротрубочек.

Следовательно, колхицин предполагается использовать в данном документе для ингибирования, задержки или снижения роста опухоли или метастазов у нуждающегося в таком ингибировании задержке или уменьшении субъекта, например, у субъекта с раком. Рак включает, без ограничения карциному, лимфому, бластому, саркому, лейкоз, плоскоклеточный рак, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, аденокарциному легкого, плоскоклеточную карциному легкого, рак брюшины, гепатоцеллюлярный рак, рак желудочно-кишечного тракта, рак желудка, рак поджелудочной железы, нейроэндокринный рак, глиобластому, рак шейки матки, рак яичника, рак печени, рак мочевого пузыря, рак головного мозга, гепатому, рак молочной железы, рак толстой кишки, колоректальный рак, карциному эндометрия или матки, рак пищевода, рак слюнной железы, рак почки, рак печени, рак предстательной железы, рак вульвы, рак щитовидной железы, рак головы и шеи и их комбинацию. В частности, в контексте данного изобретения колхицин используется для ингибирования, задержки или уменьшения роста опухоли или метастазов у субъекта, имеющего рак легкого.

В соответствии с данным изобретением состав колхицина, описанный в данном документе, используется для стимулирования положительного терапевтического ответа в отношении роста опухоли и/или метастазов. Используемая в данном документе фраза "положительный терапевтический ответ" в отношении лечения рака подразумевает улучшение заболевания в связи с противоопухолевой активностью этих связывающих молекул, например антител или их фрагментов, и/или облегчение симптомов, связанных с заболеванием. В частности, способы, предложенные в данном документе, направлены на ингибирование, предотвращение, уменьшение, облегчение, задержку или сокращение роста опухоли и/или развития метастазов первичных опухолей у субъекта. То есть может наблюдаться профилактика дистального разрастания опухоли. Так, например, улучшение при заболевании можно охарактеризовать как полный ответ. Используемое в данном документе выражение "полный ответ" означает отсутствие клинически обнаруживаемых метастазов с нормализацией любых ранее аномальных рентгенографических исследований, например, на месте первичной опухоли или наличие метастазов опухоли в костном мозге. В качестве альтернативы, улучшение заболевания может быть классифицировано как частичный ответ. Используемая в данном документе фраза "частичный ответ" подразумевает по меньшей мере уменьшение на около 50% всех измеряемых метастазов (т.е. количества опухолевых клеток, присутствующих у субъекта на удаленном участке от первичной опухоли). В качестве альтернативы, улучшение заболевания может быть классифицировано как выживание без рецидивов или "выживание без прогрессирования". Используемая в данном документе фраза "безрецидивная выживаемость" означает время рецидива опухоли в любом месте. Используемая в данном документе фраза "выживание без прогрессирования" означает время до того, как может быть обнаружен дальнейший рост опухоли в контролируемом участке.

Ингибирование, задержку или уменьшение метастазов обычно оценивают с использованием методов скрининга, таких как визуализация, например, визуализация флуоресцентных антител, визуализация с помощью сканирования костей и биопсия опухолей, включая аспирацию костного мозга (ВМА) или иммуногистохимию. В дополнение к этим положительным терапевтическим реакциям субъект, подвергающийся лечению молекулой колхицина по данному изобретению, может испытывать положительный эффект улучшения симптомов, связанных с заболеванием.

Клинический ответ может быть оценен с использованием методов скрининга, таких как магнитно-резонансная томография (МРТ), рентгенография, компьютерная томография (КТ), проточная цитометрия или сортировка флуоресцентно-активированных клеток (FACS), гистология, общая патология и химия крови, включая, без ограничения, изменения, обнаруживаемые с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), радиоиммуноанализа (РИА), хроматографии и тому подобного.

В другом варианте осуществления композиция колхицина, описанная в данном документе, пригодна для предотвращения роста опухоли и/или метастазов. Используемый в данном документе термин "профилактика" хорошо известен в данной области техники. Например, субъект, предположительно склонный страдать от расстройства или заболевания, как определено в данном документе, может, в частности, получить пользу от предотвращения расстройства или заболевания. Субъект может иметь склонность или предрасположенность к расстройству или заболеванию, включая, без ограничения, наследственную предрасположенность. Такая предрасположенность может быть определена стандартными анализами с использованием, например, генетических маркеров или фенотипических показателей. Следует понимать, что расстройство или заболевание, подлежащее профилактике в соответствии с данным изобретением, не было диагностировано или не может быть диагностировано у субъекта, например, субъект

не проявляет каких-либо клинических или патологических симптомов. Таким образом, термин "профилактика", используемый в данном документе, включает применение соединений по данному изобретению до того, как какие-либо клинические и/или патологические симптомы будут диагностированы или определены или могут быть диагностированы или определены лечащим врачом. Профилактика включает, без ограничения, предотвращение возникновения заболевания или состояния у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, но еще не испытывает или не проявляет симптомов заболевания (профилактическое лечение).

Колхицин также необязательно используют в комбинации по меньшей мере с одной другой иммуномодулирующей терапией, как описано в данном документе, для ингибирования, задержки или уменьшения роста опухоли или метастазов у нуждающегося в таком ингибировании задержке или уменьшении субъекта, например, у субъекта с раком.

В одном варианте осуществления иммуномодулирующая терапия включает одно или более из противораковых вакцин, иммуностимулирующих агентов, адоптивных Т-клеток или терапии антителами и ингибиторами иммунной блокады контрольных точек (Lizee et al., *Annu. Rev. Med.*, 64:71-90, 2013).

Противораковой вакцины. Противораковые вакцины активируют иммунную систему организма и естественную устойчивость к ненормальным клеткам, таким как рак, что приводит к искоренению или контролю заболевания. Противораковые вакцины, как правило, содержат опухолевый антиген в иммунной композиции, которая активирует специфические к антигену опухоли вспомогательные клетки и/или CTL и В-клетки. Вакцины могут быть в различных составах, включая, без ограничения, дендритные клетки, особенно аутологичные дендритные клетки, пульсирующие с опухолевыми клетками или опухолевыми антигенами, гетерологичные опухолевые клетки, трансфицированные иммуностимулирующим агентом, таким как ГМ-КСФ, рекомбинантный вирус или белки или пептиды, которые обычно вводят вместе с сильным иммунным адъювантом, таким как CpG.

Имуностимулирующие агенты. Имуностимулирующие агенты действуют для увеличения или усиления иммунного ответа на опухоли, который подавляется у многих субъектов с раком посредством различных механизмов. Иммуномодулирующая терапия может быть направлена на лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки, естественные клетки-киллеры (NK-клетки) или подмножества этих клеток, такие как цитотоксические Т-лимфоциты (CTL) или натуральные Т-киллеры (NKT). Из-за взаимодействующих иммунных каскадов воздействие на один набор иммунных клеток часто будет усиливаться путем распространения на другие клетки, например усиление активности антигенпрезентирующих клеток способствует ответу Т- и В-лимфоцитов. Примеры иммуностимулирующих агентов включают, без ограничения, HER2, цитокины, такие как Г-КСФ, ГМ-КСФ и IL-2, фракции клеточных мембран бактерий, гликолипиды, которые связываются с CD1d для активации клеток NKT, олигонуклеотиды CpG.

Макрофаги, миелофагоцитарные клетки иммунной системы, являются фундаментальной частью врожденных защитных механизмов, которые могут стимулировать специфический иммунитет, индуцируя рекрутирование и активацию Т-клеток. Несмотря на это, их присутствие в микроокружении опухоли было связано с усилением прогрессирования опухоли и, как было показано, способствует росту и распространению раковых клеток, ангиогенезу и иммуносупрессии. Ключевыми участниками процесса формирования их фенотипа являются сигналы микроокружения, которым подвергаются макрофаги, которые избирательно настраивают свои функции в пределах функционального спектра, охватывающего крайности M1 (ингибирующий опухоль макрофаг) и M2 (способствующий опухоли макрофаг). (Sica et al., *Seminars in Cancer Biol.*, 18:349-355, 2008). Увеличение числа макрофагов во время рака обычно коррелирует с плохим прогнозом. (Quails and Murray, *Curr. Topics in Develop. Biol.*, 94:309-328, 2011). Из множества уникальных типов стромальных клеток, характерных для солидных опухолей, связанные с опухолью макрофаги (TAM) являются значимыми для ускорения развития опухоли. Ориентация молекулярных путей, регулирующих поляризацию TAM, имеет большие перспективы для противораковой терапии. (Ruffell et al., *Trends in Immunol.*, 33:119-126, 2012).

Адоптивный перенос клеток. Адоптивный перенос клеток использует цитотоксические ответы на основе Т-клеток, чтобы атаковать раковые клетки.

Аутологичные Т-клетки, которые имеют естественную или генно-инженерную реактивность к раку субъекта, создаются и размножаются *in vitro*, а затем переносятся обратно субъекту с раком. Одно исследование продемонстрировало, что адоптивный перенос расширенных аутологичных инфильтрирующих опухоль лимфоцитов *in vitro* является эффективным лечением для пациентов с метастатической меланомой. (Rosenberg et al., *Nat. Rev. Cancer*, 8(4):299-308, 2008). Это может быть достигнуто путем взятия Т-клеток, обнаруженных в резецированной опухоли субъекта. Эти Т-клетки называются инфильтрирующими опухоль лимфоцитами (TIL), и предполагается, что они попадают в опухоль из-за их специфичности к опухолевым антигенам. Такие Т-клетки можно индуцировать для размножения *in vitro* с использованием высоких концентраций IL-2, анти-CD3 и аллореактивных питающих клеток. Эти Т-клетки затем переносятся обратно субъекту вместе с экзогенным введением IL-2 для дальнейшего усиления их противораковой активности. В других исследованиях аутологичные Т-клетки были трансдуцированы химерным рецептором антигена, который делает их реактивными по отношению к опухолевому антигену-мишени (Liddy et al., *Nature Med.*, 18:980-7, 2012 и Grupp et al., *New England J. Med.*, 368:1509-18, 2013).

Другие терапии адоптивного переноса клеток используют аутологичные дендритные клетки, подвергающиеся действию естественных или модифицированных опухолевых антигенов *ex vivo*, которые повторно вводят субъекту. PROVENGE® представляет собой такую одобренную FDA терапию, при которой аутологичные клетки инкубируют со слитым белком фосфатазы простатической кислоты и ГМ-КСФ для лечения субъектов с опухолями предстательной железы. Предполагается, что ГМ-КСФ способствует дифференцировке и активности антигенпрезентирующих дендритных клеток (Small et al., *J. Clin. Oncol.*, 18:3894-903, 2000 и патент США № 7414108).

Блокада иммунных контрольных точек. Терапия иммунных контрольных точек повышает иммунитет Т-клеток, устраняя отрицательный контроль обратной связи, который ограничивает продолжающиеся иммунные ответы. Эти виды терапии нацелены на ингибиторные пути в иммунной системе, которые имеют решающее значение для модуляции продолжительности и амплитуды физиологических иммунных ответов в периферических тканях, чтобы минимизировать повреждение коллатеральных тканей. Опухоли могут развиваться, чтобы использовать определенные пути иммунных контрольных точек в качестве основного механизма иммунной устойчивости к Т-клеткам, специфичным для опухолевых антигенов. Поскольку многие иммунные контрольные точки инициируются взаимодействиями лиганд-рецептор, эти контрольные точки могут блокироваться антителами к рецептору или лиганду или могут модулироваться растворимыми рекомбинантными формами лигандов или рецепторов. Нейтрализация иммунных контрольных точек позволяет опухолевым Т-клеткам продолжать функционировать в микро-среде иммуносупрессивной опухоли. Примерами терапии блокады иммунной контрольной точки являются те, которые нацелены на цитотоксический ассоциированный с Т-лимфоцитами антиген 4 (CTLA-4), PD-1, его лиганд PD-L1, LAG3 и B7-H3.

Циклофосфамид. Циклофосфамид, широко используемый химиотерапевтический агент, может усиливать иммунные реакции. Циклофосфамид дифференциально подавляет функцию регуляторных Т-клеток (T_{reg}) относительно эффекторных Т-клеток. T_{reg} важны в регулировании противоопухолевых иммунных ответов. Проникающие в опухоли T_{reg} ранее ассоциировались с плохим прогнозом. В то время как агенты, которые специфически нацелены на T_{reg} , в настоящее время недоступны, циклофосфамид появился в качестве клинически выполнимого агента, который может преимущественно подавлять T_{reg} по сравнению с другими Т-клетками и, следовательно, позволяет более эффективно индуцировать противоопухолевые иммунные ответы.

В другом варианте осуществления терапию молекулой колхицина можно комбинировать с низкой дозой химиотерапии или лучевой терапией. Хотя стандартная химиотерапия часто является иммунодепрессивной, было показано, что низкие дозы химиотерапевтических агентов, таких как циклофосфамид, доксорубин и паклитаксел, усиливают реакцию на вакцинную терапию рака (Machiels et al., *Cancer Res.*, 61:3689-3697, 2001). В некоторых случаях химиотерапия может дифференциально инактивировать Т-регуляторные клетки (T_{reg}) и MDSC, которые негативно регулируют иммунные ответы в опухолевой среде. Лучевая терапия, как правило, используется для использования прямого канцерогенного действия ионизирующего излучения.

Действительно, высокая доза облучения, подобно химиотерапии, может быть иммунодепрессивной. Однако многочисленные наблюдения предполагают, что при соответствующих условиях фракционирования и секвенирования дозы лучевой терапии могут усиливать специфические для опухоли иммунные реакции и эффекты иммуномодулирующих агентов. Одним из нескольких механизмов, которые способствуют этому эффекту, является перекрестная презентация дендритными клетками и другими антиген-презентирующими клетками опухолевых антигенов, высвобождаемых вызванной радиацией гибелью опухолевых клеток (Higgins et al., *Cancer Biol. Ther.*, 8:1440-1449, 2009). По сути, лучевая терапия может вызвать вакцинацию *in situ* против опухоли (Ma et al., *Semin Immunol.*, 22:113-124, 2010) и может быть усилена в сочетании с терапией колхицином.

В одном варианте осуществления иммуномодулирующая терапия может представлять собой иммуномодулирующее средство, включая, без ограничения, интерлейкины, такие как IL-2, IL-7, IL-12; цитокины, такие как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), интерфероны; различные хемокины, такие как CXCL13, CCL26, CXCL7; антагонисты иммунных контрольных точек, такие как анти-CTLA-4, анти-PD-1, анти-PD-L1, анти-LAG3 и анти-B7-H3; синтетический цитозин фосфат-гуанозин (CrG), олигонуклеотиды, глюкоканы, модуляторы регуляторных Т-клеток (T_{reg}), такие как циклофосфамид, или другие иммуномодуляторы. В одном варианте осуществления иммуномодулятор представляет собой агонист антитела к 4-1BB (CD137). Как недавно сообщалось, такие агонистические антитела к 4-1BB могут обеспечивать новый класс Т-клеток KLRG1+, которые обладают высокой цитотоксичностью для опухолей (Curran et al., *J. Exp. Med.*, 210:743-755, 2013). Во всех случаях дополнительную иммуномодулирующую терапию вводят до, во время или после молекулы колхицина. Когда комбинированная терапия включает введение молекулы колхицина в сочетании с введением другого иммуномодулирующего агента, способы по изобретению включают совместное введение с использованием отдельных составов или одного фармацевтического состава с одновременным или последовательным введением в любом порядке.

В одном варианте осуществления иммуномодулирующая терапия представляет собой агент для противораковой терапии, включая, без ограничения, операцию или хирургические процедуры, например,

спленэктомии, гепатэктомии, лимфаденэктомии, лейкофоре́з, трансплантацию костного мозга и т.п.; лучевую терапию; химиотерапию, возможно в сочетании с аутологичной трансплантацией костного мозга или другой терапией рака; где дополнительная терапия рака назначается до, во время или после терапии колхицином. Когда комбинированные методы лечения включают введение колхицина, как описано в данном документе, в сочетании с введением другого терапевтического агента, способы, описанные в данном документе, включают совместное введение с использованием отдельных составов или одного фармацевтического состава, с одновременным или последовательным введением в любом порядке.

В одном варианте осуществления лечение включает применение или введение колхицина, как описано в данном документе, в качестве единственного агента или в комбинации с по меньшей мере одной другой иммуномодулирующей терапией субъекту, или применение или введение колхицина в качестве единственного агента или в комбинации с по меньшей мере одной другой иммуномодулирующей терапией для выделенной ткани или клеточной линии от субъекта, где у субъекта имеется или имеется риск развития метастазов раковых клеток. В другом варианте осуществления лечение также включает применение или введение фармацевтической композиции, содержащей колхицин, в комбинации с по меньшей мере одной другой иммуномодулирующей терапией, или применение или введение фармацевтической композиции, содержащей колхицин и по меньшей мере одну другую иммуномодулирующую терапию в выделенную ткань или клеточную линию от субъекта, где субъект имеет или имеет риск развития метастазов раковых клеток.

Колхицин в качестве отдельных агентов или в сочетании с по меньшей мере одной другой иммуномодулирующей терапией полезен для лечения различных злокачественных и незлокачественных опухолей. Используемая в данном документе фраза "противоопухолевая активность" предназначена для обозначения снижения скорости продукции или накопления IL-1 β , связанного непосредственно с опухолью или опосредованно со стромальными клетками среды опухоли, и, следовательно, снижения скорости роста существующей опухоли или опухоли, возникающей во время терапии, и/или разрушение существующих неопластических (опухолевых) клеток или новообразованных опухолевых клеток, и, следовательно, уменьшение общего размера опухоли и/или количества метастатических участков во время терапии. Например, терапия колхицином в качестве единственного агента или в сочетании с по меньшей мере одной другой иммуномодулирующей терапией вызывает физиологический ответ, например уменьшение метастазов, что является полезным для лечения болезненных состояний, связанных с клетками, экспрессирующими IL-1 β у субъекта.

В одном варианте осуществления применение колхицина в качестве отдельного агента или в комбинации с по меньшей мере одной другой иммуномодулирующей терапией в качестве лекарственного средства рассматривается в данном документе при лечении или профилактике рака или для применения в предраковых состояниях или поражениях для ингибирования, уменьшения, предотвращения, задержки или минимизации роста или метастазов опухолевых клеток.

В соответствии со способами, описанными в данном документе, колхицин в качестве единственного агента или в комбинации с по меньшей мере одной другой иммуномодулирующей терапией используют для стимулирования положительного терапевтического ответа в отношении злокачественной клетки человека. Используемая в данном документе фраза "положительный терапевтический ответ" в отношении лечения рака предназначена для обозначения улучшения заболевания в связи с противоопухолевой активностью этих связывающих молекул, например антител или их фрагментов, и/или облегчение симптомов, связанных с заболеванием. В частности, способы, предложенные в данном документе, направлены на ингибирование, предотвращение, уменьшение, облегчение, задержку или сокращение роста опухоли и/или развития метастазов первичных опухолей у субъекта. То есть может наблюдаться профилактика дистального разрастания опухоли. Так, например, улучшение заболевания в некоторых случаях характеризуется как полный ответ. Используемая в данном документе фраза "полный ответ" означает отсутствие клинически обнаруживаемых метастазов с нормализацией любых ранее аномальных рентгенографических исследований, например, на месте первичной опухоли или наличие метастазов опухоли в костном мозге. В качестве альтернативы, улучшение заболевания может быть классифицировано как частичный ответ. Используемая в данном документе фраза "частичный ответ" подразумевает по меньшей мере уменьшение на около 50% всех измеряемых метастазов (т.е. количества опухолевых клеток, присутствующих у субъекта на удаленном участке от первичной опухоли). В качестве альтернативы, улучшение заболевания может быть классифицировано как выживание без рецидивов или "выживание без прогрессирования". Используемая в данном документе фраза "безрецидивная выживаемость" предназначена для обозначения времени рецидива опухоли в любом месте. "Выживание без прогрессирования" означает время до того, как может быть обнаружен дальнейший рост опухоли в контролируемом участке.

Ингибирование, задержку или уменьшение метастазов обычно можно оценить с использованием методов скрининга, таких как визуализация, например, визуализация флуоресцентных антител, визуализация с помощью сканирования костей и биопсия опухолей, включая аспирацию костного мозга (ВМА) или иммуногистохимию. В дополнение к этим положительным терапевтическим реакциям субъект, подвергающийся лечению колхицином по данному изобретению, может испытывать положительный эффект

улучшения симптомов, связанных с заболеванием.

Клинический ответ может быть оценен с использованием методов скрининга, таких как магнитно-резонансная томография (МРТ), рентгенография, компьютерная томография (КТ), проточная цитометрия или сортировка флуоресцентно-активированных клеток (FACS), гистология, общая патология и химия крови, включая, без ограничения, изменения, обнаруживаемые с помощью ИФА, РИА, хроматографии и тому подобного.

В одном варианте осуществления применение колхицина осуществляется в фиксированной (в пределах одного и того же фармацевтического препарата) или в нефиксированной (в другом фармацевтическом препарате) комбинации. Под "фиксированной комбинацией", используемой в данном документе, следует понимать как комбинацию активных ингредиентов, которые объединены в фиксированных дозах в одном и том же носителе (единая формула), которая доставляет их вместе к месту применения. Фиксированная комбинация означает, например, в одной таблетке, растворе, креме, капсуле, геле, натирке, мази, пластыре, суппозитории или трансдермальной системе доставки. Термин "нефиксированная комбинация", используемый в данном документе, следует понимать как означающий, что активные ингредиенты/компоненты находятся в более чем одной несущей среде, например таблетке, растворе, креме, капсуле, натирке, мази, пластыре, суппозитории или системе трансдермальной доставки. Каждая из несущих сред может содержать желаемую фармацевтическую композицию или активный компонент.

VI. Фармацевтические композиции и способы введения.

Способы приготовления и введения композиции колхицина, описанной в данном документе, нуждающемуся в этом субъекту хорошо известны или легко определены специалистами в данной области техники. Путь введения композиции колхицина может быть, например, пероральный, парентеральный, ингаляционный или местный. Используемый в данном документе термин "парентеральное" включает, например, внутривенное, внутриартериальное, внутривнутрибрюшинное, внутримышечное, подкожное, ректальное или вагинальное введение. Хотя все эти формы введения явно рассматриваются как находящиеся в пределах объема данного изобретения, примером формы для введения может быть раствор для инъекции, в частности для внутривенной или внутриартериальной инъекции или капельного введения. Подходящая фармацевтическая композиция для инъекций может содержать буфер, например ацетатный, фосфатный или цитратный буфер, поверхностно-активное вещество, например полисорбат, необязательно стабилизирующий агент, например человеческий альбумин и т.д. Колхицин в виде отдельного агента или в комбинации с по меньшей мере одной другой иммуномодулирующей терапией может быть доставлен непосредственно в участок неблагоприятной клеточной популяции, тем самым увеличивая воздействие на пораженную ткань терапевтического агента.

Колхицин, когда он используется в качестве композиции в контексте данного изобретения, в некоторых случаях содержит один или более фармацевтически приемлемых носителей и, таким образом, его получают в форме местного препарата для композиции, которую следует вводить. Фармацевтически приемлемый носитель, необязательно, включает физиологический раствор, стерильную воду, задерживающую жидкость, буферный солевой раствор, раствор декстрозы, раствор мальтодекстрина, глицерин, этанол и смеси одного или более из них, а также необязательно содержит добавку, такую как антиоксидант, буфер, бактериостатический агент или тому подобное, если необходимо. Кроме того в некоторых вариантах осуществления добавляют разбавитель, диспергатор, поверхностно-активное вещество, связующее вещество и вещество, способствующее скольжению, добавляемые при приготовлении композиции, например, в форме местного состава, такого как мазь, лосьон, крем, гель, кожная эмульсия, кожная суспензия, пластырь или спрей.

Неограничивающие примеры введения соединения и/или композиций, описанных в данном документе, включают таблетки с покрытием и без покрытия, мягкие желатиновые капсулы, твердые желатиновые капсулы, пастилки, троше, растворы, эмульсии, суспензии, сиропы, эликсиры, порошки и гранулы для разведения, диспергируемые порошки и гранулы, лечебные жевательные резинки, жевательные таблетки и шипучие таблетки. Композицию согласно данному изобретению можно вводить в любой фармацевтической форме для перорального введения, например, твердой, полутвердой, жидкой, дермальной, например кожного пластыря, сублингвальной, парентеральной, например инъекции, офтальмологической формы, например, глазных капель, геля или мази, или ректальной формы, например, суппозитория. В одном варианте осуществления композиция составлена в виде таблетки, капсулы, суппозитория, кожного пластыря или сублингвального препарата.

Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, содержат фармацевтически приемлемые носители, включая, например, ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, частичные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, воды, солей или электролитов, таких как протаминсульфат, динатрийгидрофосфат, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, целлюлоза вещества на основе полиэтиленгликоля, натрий-карбоксиметилцеллюлозы, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропилен-блочные полимеры, полиэтиленгликоль и жиропотный воск.

Препараты для парентерального введения включают в себя стерильные водные или неводные растворы, суспензии и эмульсии. Примеры неводных растворителей включают пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла такие, как оливковое масло, и такие инъекционные органические сложные эфиры, как этилолеат. Водный носитель включает, например, воду, спиртово/водный раствор, эмульсии или суспензии, включая солевой раствор и забуференные среды. В данном изобретения фармацевтически приемлемые носители включают, без ограничения, 0,01-0,1 М или 0,05 М, фосфатный буфер или 0,8% физиологический раствор. Другие распространенные парентеральные носители включают, без ограничения, растворы фосфата натрия, декстрозу Рингера, декстрозу и хлорид натрия, лактат Рингера или жирные масла. К внутривенным носителям относятся, без ограничения, растворы для восполнения жидкости и питательных веществ, растворы для восполнения электролитов, например такие, которые основаны на декстрозном растворе Рингера и т.п. Консерванты и другие добавки также присутствуют в некоторых вариантах осуществления, и представляют собой такие как, например, антимикробные средства, антиоксиданты, хелатообразующие агенты и инертные газы и тому подобное.

Более конкретно, фармацевтические композиции, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы (в случае водорастворимости) или дисперсии и стерильные порошки для приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий для немедленного приема. Во таких случаях композиция должна быть стерильной и должна быть жидкой до такой степени, что она должна легко выходить из шприца. Описанные в данном документе композиции или составы должны быть стабильны в условиях производства и хранения и предпочтительно должны быть защищены от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. В некоторых вариантах осуществления носителем может быть растворитель или дисперсная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и тому подобное) и их подходящие смеси. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем применения материалов для покрытия, таких как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий и путем применения поверхностно-активных веществ. Подходящие составы для применения в терапевтических способах, раскрытых в данном документе, описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., 16th ed., 1980).

Предупреждение действия микроорганизмов достигают посредством различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и т.п. Во многих случаях будет предпочтительно включать в композицию изотонические агенты, например сахара, полиспирты, такие как маннит, сорбит или хлорид натрия. Длительное всасывание инъекционных композиций обеспечивают путем включения в композицию вещества, которое замедляет всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

В любом случае, стерильные инъекционные растворы рассматриваются в данном документе и в некоторых случаях их готовят путем включения активного соединения, например, колхицина, в необходимом количестве в подходящий растворитель с одним ингредиентом или комбинацией ингредиентов, перечисленных в данном документе, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрацией. В общем случае дисперсии готовят путем включения активного соединения в стерильный базовый раствор, который содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных инъекционных растворов предпочтительными способами приготовления являются вакуумная сушка и сублимационная сушка, которые приводят к получению порошка активного ингредиента плюс любой дополнительный активный ингредиент из его ранее стерильно-профильтрованного раствора. Препараты для инъекций обрабатывают, разливают в контейнеры, такие как ампулы, пакеты, бутылки, шприцы или флаконы, и герметизируют в асептических условиях в соответствии со способами, известными в данной области техники. Кроме того, препараты могут быть упакованы и продаваться в форме набора. Такие изделия могут иметь этикетки или вкладыши в упаковку, указывающие на то, что соответствующие композиции пригодны для лечения субъекта, страдающего или предрасположенного к заболеванию или расстройству.

Парентеральные препараты в некоторых вариантах осуществления представляют собой разовую болюсную дозу, инфузию или нагрузочную болюсную дозу с последующей поддерживающей дозой. Эти композиции в таких вариантах осуществления вводят через определенные фиксированные или переменные интервалы, например, один раз в сутки или "по мере необходимости".

Определенные фармацевтические композиции, рассматриваемые в данном документе, вводят перорально в приемлемой дозированной форме, включая, например, капсулы, таблетки и водные суспензии или растворы. Определенные фармацевтические композиции также вводят с помощью назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции получают в виде растворов в физиологическом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для повышения биодоступности, и/или других принятых солюбилизующих или диспергирующих агентов.

Количество композиции колхицина, которую нужно объединить с материалами носителя для получения разовой дозированной формы, будет варьировать в зависимости от хозяина, которого лечат, и конкретного способа введения. Композицию вводят в виде разовой дозы, многократных доз или в течение установленного периода времени в виде инфузии. Схемы дозирования корректируют, чтобы обеспечить

оптимальный необходимый ответ, например, терапевтический или профилактический ответ.

Композиции, описанные в данном документе, в некоторых вариантах осуществления вводят в диапазоне доз, который варьирует в зависимости от массы тела субъекта, возраста, пола, состояния здоровья, диеты, времени введения, способа введения, скорости экскреции и тяжести заболевания. Соединения, описанные в данном документе, как соединения *per se* при их применении в качестве фармакофоров или в качестве фармацевтических композиций вводят субъекту в подходящей дозе. Режим дозирования будет определяться лечащим врачом на основе различных клинических факторов. Как известно в медицине, дозы для любого субъекта зависят от многих факторов, включая размеры субъекта, площадь поверхности тела, возраст, конкретное вводимое соединение, пол, время и путь введения, общее состояние здоровья и другие вводимые одновременно препараты. Как правило, режим регулярного введения фармацевтической композиции, содержащей определенные здесь композиции, должен быть, например, в диапазоне, как описано ниже. Прогресс затем отслеживают путем периодической оценки.

Композиции, описанные в данном документе, в некоторых вариантах осуществления вводят с разовой дозой или с 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дозами, если желательно. Композицию вводят 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз в сутки. В одном варианте осуществления колхицин, описанный в данном документе, вводят один раз в сутки. В другом варианте осуществления колхицин вводят один раз в сутки в виде разовой дозы.

Композиции, описанные в данном документе, в некоторых вариантах осуществления вводят регулярно в течение длительных периодов времени. В одном варианте осуществления композицию можно вводить регулярно в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более лет. В другом варианте осуществления композицию можно вводить регулярно в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более месяцев. В других вариантах осуществления композицию можно вводить регулярно в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более недель. Используемый в данном документе термин "регулярно" относится к введению композиции через регулярные промежутки времени или через определенные промежутки времени. Например, в некоторых вариантах осуществления композицию вводят субъекту один раз в сутки в течение трех (3) лет. В других вариантах осуществления композицию вводят субъекту один раз в двое суток в течение пяти (5) лет. Следует понимать, что частота введения будет варьировать в зависимости от ряда факторов, включая, без ограничения, тяжесть заболевания, общее состояние здоровья субъекта, любые дополнительные лекарственные средства, принимаемые субъектом, и от того, предназначено ли проводимое лечение для профилактики или нет. Следует также понимать, что частоту введения раскрытых композиций можно регулировать в любой момент во время режима лечения.

Количество/концентрация/доза композиции по данному изобретению может составлять от 0,1 мг до 5,0 мг, от 0,1 мг до 2,0 мг, от 0,1 мг до 1,5 мг, от 0,1 мг до 1,0 мг, от 0,1 мг до 0,75 мг, от 0,1 мг до 0,5 мг, от 0,25 мг до 5,0 мг, от 0,25 мг до 2,0 мг, от 0,25 мг до 1,5 мг, от 0,25 мг до 1,0 мг, от 0,25 мг до 0,75 мг или от 0,25 мг до 0,5 мг. В одном варианте осуществления композицию вводят в суточной дозе колхицина от около 0,1 мг до около 0,75 мг или от около 0,1 мг до около 0,5 мг. В другом варианте осуществления композицию вводят в суточной дозе колхицина от около 0,25 мг до около 0,75 мг или от около 0,25 мг до около 0,5 мг. В одном варианте осуществления композицию вводят в суточной дозе около 0,5 мг колхицина.

В одном варианте осуществления количество/концентрацию колхицина, используемые в данном документе, вводят в первые сутки введения в более высокой дозе (концентрация/количество) по сравнению с введением колхицина на следующие сутки введения (поддерживающее введение/поддерживающая вводимая доза). В других вариантах осуществления введение такой уменьшенной дозы (поддерживающей дозы) начинается через 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 суток после первоначального введения более высокой дозы. В случае, когда курс лечения является таким, как описано выше, более высокая доза/количество/концентрация колхицина, например в первые сутки введения любой, как описано выше, при условии, что поддерживающая доза (доза/количество/концентрация колхицина в сутки, следующие за более высокой дозой/количеством/концентрацией) ниже, чем начальная доза/количество/концентрация колхицина, например, в первые сутки введения. В одном варианте осуществления композиции, описанные в данном документе, вводят с дозой колхицина от около 1,0 мг до около 2,0 мг в первые сутки, например, в виде разовой дозы, и поддерживающей дозы колхицина на следующие сутки введения составляет от около 0,5 мг до около 1,0 мг.

Описанные в данном документе составы колхицина в различных вариантах осуществления вводят субъекту в соответствии с вышеупомянутыми способами лечения в количестве, достаточном для получения терапевтического эффекта. Состав колхицина вводят в обычной лекарственной форме, полученной путем объединения описанных в данном документе составов колхицина с традиционным фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем в соответствии с известными методиками. Специалисту в данной области техники будет понятно, что форма и характер фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя диктуется количеством активного ингредиента, с которым он должен комбинироваться, путем введения и другими хорошо известными переменными.

Используемая в данном документе фраза "терапевтический эффективная доза или количество" или "эффективное количество" предназначена для обозначения количества препарата колхицина, которое

при введении вызывает положительный терапевтический ответ в отношении лечения субъекта с заболеванием, подлежащего лечению, например, улучшение состояния заболевания может свидетельствовать, например, отсроченное появление клинических симптомов заболевания или состояния, уменьшение тяжести некоторых или всех клинических симптомов заболевания или состояния, более медленное прогрессирование заболевания или состояния, улучшение общего состояния здоровья или самочувствия субъекта или другими параметрами, хорошо известными в данной области техники, которые специфичны для конкретного заболевания.

Терапевтически эффективные дозы раскрытых композиций для ингибирования, задержки или уменьшения метастазов варьируют в зависимости от многих различных факторов, включая способы введения, сайт-мишень, физиологическое состояние субъекта, является ли субъект человеком или животным, другие вводимые лекарственные средства, и является ли лечение профилактическим или терапевтическим. В определенных вариантах осуществления субъект представляет собой человека, но также можно лечить отличных от человека млекопитающих, включая трансгенных млекопитающих. Лечебные дозы могут быть подобраны с использованием рутинных методов, известных специалистам в данной области техники, для оптимизации безопасности и эффективности.

Количество колхицина, вводимого в виде отдельного агента или в комбинации с по меньшей мере одной другой иммуномодулирующей терапией, легко определяется специалистом в данной области техники без чрезмерных экспериментов с учетом данного изобретения. Факторы, влияющие на способ введения и соответствующее количество колхицина, вводимого в виде отдельного средства или в комбинации с по меньшей мере одной другой иммуномодулирующей терапией, включают, без ограничения, степень тяжести заболевания, историю болезни, потенциал для метастазов, а также возраст, рост, массу, здоровье и физическое состояние человека, проходящего терапию. Точно так же количество колхицина в виде отдельного агента или в комбинации по меньшей мере с одной другой иммуномодулирующей терапией, которая будет вводиться, будет зависеть от способа введения и от того, подвергнется ли субъект разовой или многократным дозам этого агента.

Также в данном документе раскрыто и рассматривается применение составов колхицина, описанных в данном документе, при изготовлении лекарственного средства для лечения субъекта с раком, причем лекарственное средство используется субъектом, который необязательно предварительно лечился или одновременно лечится, по меньшей мере, одной другой терапией. Используемый в данном документе термин "предварительно леченный" или "предварительное лечение" предназначен для обозначения того, что субъект получил один или более других способов лечения до получения лекарственного средства, содержащего состав колхицина. "Предварительно леченный" или "предварительное лечение" включает субъектов, которых лечили по меньшей мере одной другой терапией в течение 2 лет, в течение 18 месяцев, в течение 1 года, в течение 6 месяцев, в течение 2 месяцев, в течение 6 недель, в течение 1 месяца, в течение 4 недель в течение 3 недель, в течение 2 недель, в течение 1 недели, в течение 6 суток, в течение 5 суток, в течение 4 суток, в течение 3 суток, в течение 2 суток или даже в течение 1 суток до начала лечения лекарственным средством, содержащим состав колхицина. Используемый в данном документе термин "одновременная" или "сопутствующая" предназначен для обозначения того, что субъект получает одну или более других терапий, в то же время получая лекарственное средство, содержащее композицию колхицина. Нет необходимости, чтобы субъект был ответчиком на предварительное лечение предшествующей терапией или терапиями или ответчиком на одновременную терапию или терапии. Таким образом, субъект, который получает лекарственное средство, содержащее композицию колхицина, мог ответить или не смог ответить на предварительное лечение предшествующей терапией или на одну или более предшествующих терапий, причем предварительное лечение включает множественную терапию. Примеры других противораковых терапий, в рамках которых субъект мог получить предварительное лечение до приема лекарственного средства, содержащего колхицин в качестве монотерапии или в комбинации с по меньшей мере одной другой иммуномодулирующей терапией, включают, без ограничения, хирургическое вмешательство; лучевую терапию; химиотерапию, необязательно в комбинации с аутологичным трансплантатом костного мозга, причем подходящие химиотерапевтические агенты включают, без ограничения, ранее перечисленные в данном документе; другую противораковую терапию моноклональными антителами; противораковую терапию низкомолекулярными веществами, включая, без ограничения, малые молекулы, перечисленные в данном документе выше; вакцинную/иммунотерапевтическую терапию рака; стероидную терапию; другую терапию рака; или любую их комбинацию.

Все ссылки, процитированные выше, а также все ссылки, цитируемые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Хотя представленные в данном документе композиции, составы, способы и применения были проиллюстрированы и описаны подробно, выше, такие иллюстрация и описание следует рассматривать как иллюстративные или примерные, а не ограничивающие. Понятно, что изменения и модификации могут быть осуществлены специалистами в пределах объема и духа следующей формулы изобретения. В частности, данное раскрытие предусмотрено и предназначено для охвата дополнительных вариантов осуществления с любой комбинацией признаков из различных вариантов осуществления, описанных выше и ниже.

Композиции, составы, способы и применения в данном документе дополнительно описаны посредством следующих иллюстративных неограничивающих примеров, которые обеспечивают лучшее понимание этих элементов и их многочисленных преимуществ. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что методики, раскрытые в следующих примерах, представляют методики, которые хорошо функционируют в практике концепций, раскрытых в данном документе, и, таким образом, рассматриваются как составляющие различные способы их применения. Однако специалистам в данной области техники в свете настоящего раскрытия должно быть понятно, что в конкретных раскрытых вариантах осуществления может быть выполнено множество изменений, и все же может быть получен тот же или аналогичный результат без отклонения от сущности и объема композиций, составов, способов и применений, описанных в данном документе.

Примеры

Пример 1. Таблетки с замедленным высвобождением колхицина.

Данный пример иллюстрирует таблетку с замедленным высвобождением колхицина. В таблетке используются ингредиенты и концентрации, приведенные в табл. 1 ниже.

Таблица 1

Ингредиент	мг/таблетка	Таблетка %	Функция
Колхицин	0,500	0,5	Активный фармацевтический ингредиент (АФИ)
Моногидрат лактозы	59,00	59,0	Наполнитель
Прежелатинизированный крахмал	7,50	7,5	Наполнитель
HPMC 6 мПа•с	1,000	1,0	Связующее вещество
Очищенная вода ¹	в достаточном количестве	в достаточном количестве	Разбавитель для АФИ и связующего вещества
Моногидрат лактозы	10,00	10,00	Наполнитель
RETALAC®(моногидрат лактозы и HPMC 4000 мПа•с 50/50 % мас./ мас.)	20,00	20,00	Замедляющий агент
Тальк	1,00	1,0	Глидант
Стеариновая кислота 50	1,00	1,0	Вещество, способствующее скольжению
Общая масса таблетки [мг]:	100,00		¹ Удалено в процессе

Концентрации могут быть изменены, чтобы изменить некоторые свойства составов, например, профиль растворения. В табл. 2 показаны диапазоны для каждого ингредиента.

Таблица 2

Ингредиент	Диапазон	Функция
Колхицин	0,5-0,75	Активный фармацевтический ингредиент (АФИ)
Моногидрат лактозы	10-80	Агент для распушивания
Прежелатинизированный крахмал	5-50	Агент для распушивания
HPMC 6 мПа•с	1-30	Связующее вещество
Очищенная вода ¹	в достаточном количестве	Разбавитель для АФИ и связующего вещества
Моногидрат лактозы	10-30	Агент для распушивания
RETALAC®(моногидрат лактозы и HPMC 4000 мПа•с 50/50 % мас./ мас.)	5-40	Замедляющий агент
Тальк	0,5-5	Глидant
Стеариновая кислота 50	0,5-5	Вещество, способствующее скольжению
Общая масса таблетки [мг]:		¹ Удалено в процессе

Пример 2. Способ изготовления таблетки с замедленным высвобождением колхицина.

Вышеуказанные ингредиенты используются для изготовления таблетки для следующих направлений работы.

Гранулирование. Гранулирование проводили в смесителе Kenwood. Колхицин и HPMC 6 мПа•с сначала взвешивали и по отдельности растворяли в очищенной воде. Этот раствор HPMC 6мПа•с заливали в смеситель, содержащий лактозу, в течение 1,5 мин с последующим перемешиванием в течение 3 мин. Затем растворенный колхицин опрыскивали наполнителем, например моногидратом лактозы, при непрерывном перемешивании в течение 15 мин. Эти шаги были выполнены при комнатной температуре. Затем влажный гранулят пропускали через ручное сито с размером ячеек, равным 1,0 мм. Затем его сушили в сушильном шкафу (Haerhaus Group, Ханау, Германия) при 45°C в течение 26 ч до остаточной

влажности 0,53% и пропускали через приспособление для встряхивания сит 0,8 мм (Erweka AR 400). Затем тестировали параметры плотности (Engelmann). Объемная плотность 0,53 г/мл, уплотненная объемная плотность 0,67 г/мл, отношение Хауснера: 1,26. Реология: Время пропускания: 4 с; угол наклона: 23,8°.

Смешивание. После процесса грануляции гранулят смешивали с наполнителем, например моногидратом лактозы, замедляющим агентом, например, RETALAC®, и другими наполнителями, например, усилителем потока, глидантами и/или веществами, способствующими скольжению, для поддержки процесса прессования таблеток. Для этого данные ингредиенты помещали вручную через сито 0,8 мм и смешивали с гранулятом в кубическом смесителе (Erweka GmbH, Хойзенштамм, Германия) в течение 10 мин. В одном варианте осуществления используемым глидантом может быть тальк. В другом варианте осуществления используемое вещество, способствующее скольжению, может быть стеариновой кислотой. Затем гранулят смешивают с использованием подходящего миксера.

Прессование таблеток: Для формирования таблеток необходимо усилие прессования. Механическая сила будет определять физические свойства таблеток, особенно прочность на раздавливание получаемой таблетки. Механическая прочность взаимодействует с начальным набуханием таблетки и скоростью разбухания ядра таблетки. Этот эффект хорошо известен в данной области техники и может регулироваться и контролироваться в течение жизненного цикла продукта.

Таблетирование проводили на таблеточном прессе Korsch (ЕК 0) с круглым таблеточным инструментом, двояковыпуклым, диаметром 6 мм. Средняя твердость таблетки составляла приблизительно 100 Н ±15 Н. Измеренная масса таблеток составляла около 100 мг, рыхлость не измеряли. Прочность на разрыв и твердость измеряли с помощью Erweka Multicheck. Ломкость измеряли с помощью Erweka Friabilator и аналитических весов Mettler. Размеры измеряли с помощью штангенциркуля Mitutoyo.

Пример 3. Измерение профилей растворения.

Составы колхицина с замедленным высвобождением.

Растворение препарата колхицина с замедленным высвобождением измеряли в различные моменты времени. Композиции растворяли в 500 мл воды при 37°C и непрерывно перемешивали в течение 6 ч. Образцы отбирали в несколько временных точек для изучения кинетики процесса растворения лекарственного вещества в системе гидрофильной матрицы. Содержание колхицина в образцах анализировали методом ВЭЖХ.

Несколько серий были протестированы для определения оптимального профиля растворения для составов с замедленным высвобождением. Высвобождение может быть изменено как при помощи концентрации НРМС или с использованием различных классов вязкости НРМС, например, 1000 мПа·с или с 10000 мПа·с. В испытанных ниже сериях степень вязкости оставалась постоянной, однако концентрация НРМС 4000 мПа·с в таблетке была изменена.

В табл. 3 ниже приведены различные протестированные композиции.

Таблица 3

Название материала	Масса [%]	Масса на табл. [мг]	На серию [г]	-0,5 %	+0,5 %
Гранулят-основа: (общий для 3 смешанных таблеток)					
Колхицин PE	0,500	0,500	7,50	7,46	7,54
Моногидрат лактозы EP	59,000	59,000	885,00	880,6	889,4
Прежелатинизированный крахмал USP	7,500	7,500	112,50	111,94	113,06
FB HPMC 6 мПа•с EP/JP/USP	1,000	1,000	15,00	14,93	15,08
Вода очищенная * для Колхицин	0,000	4,000	60,00	59,70	60,30
Вода очищенная * Для HPMC	0,000	8,300	124,50	123,88	125,1
Серия 1: Таблеточная смесь 10 % RETALAC® (прочность на сжатие = 100 Н):					
Моногидрат лактозы EP (наполнитель до 100 мг на таблетку)	20,000	20,000	80,0	79,6	80,4
PE RETALAC® (50 % лактоза/ 50 % HPMC 4000 мПа•с)	10,000	10,000	40,00	39,8	40,2
Тальк EP/JP	1,000	1,000	4,00	3,98	4,02
Стеариновая кислота 50 EP	1,000	1,000	4,00	3,98	4,02
Общая масса таблетки:	100,000	100,000			
Серия 2: Таблеточная смесь 15 % RETALAC® (прочность на сжатие = 100 Н):					
Моногидрат лактозы EP (наполнитель до 100 мг на	15,000	15,000	60,00	59,7	60,3

таблетку)					
PE RETALAC® (50 % лактоза/ 50 % НРМС 4000 мПа•с)	15,000	15,000	60,00	59,7	60,3
Тальк ЕР/JP	1,000	1,000	4,00	3,98	4,02
Стеариновая кислота 50 ЕР	1,000	1,000	4,00	3,98	4,02
Общая масса таблетки:	100,000	100,000			
Серия 3: Таблеточная смесь 20 % RETALAC® (прочность на сжатие = 100 Н):					
Моногидрат лактозы ЕР (наполнитель до 100 мг на таблетку)	10,000	10,000	40,00	79,6	80,4
PE RETALAC® (50 % лактоза/ 50 % НРМС 4000 мПа•с)	20,000	20,000	80,00	79,6	80,4
Тальк ЕР/JP	1,000	1,000	4,00	3,98	4,02
Стеариновая кислота 50 ЕР	1,000	1,000	4,00	3,98	4,02
Общая масса таблетки:	100,000	100,000			
Серия 4: Таблеточная смесь 30 % RETALAC® (прочность на сжатие = 50 Н и 130 Н):					
Моногидрат лактозы ЕР (наполнитель до 100 мг на таблетку)	0,000	0,000	00,00	0,0	0,0
PE RETALAC® (50 % лактоза/ 50 % НРМС 4000 мПа•с)	30,000	30,000	120,00	119,40	120,60
Тальк ЕР/JP	1,000	1,000	4,00	3,98	4,02
Стеариновая кислота 50 ЕР	1,000	1,000	4,00	3,98	4,02
Общая масса таблетки:	100,000	100,000			
Серия 5: Таблеточная смесь 0 % RETALAC® (прочность на сжатие = 100 Н):					
Моногидрат лактозы ЕР (наполнитель до 100 мг на таблетку)	30,000	30,000	120,00	119,40	120,60

PE RETALAC® (50 % лактоза/ 50 % НРМС 4000 мПа•с)	0,000	00,000	00,00	0,0	0,0
Тальк EP/JP	1,000	1,000	4,00	3,98	4,02
Стеариновая кислота 50 EP	1,000	1,000	4,00	3,98	4,02
Общая масса таблетки:	100,000	100,000			

Профили растворения различных серий представлены в табл. 4-6 и на фиг. 1-4. В частности, профиль растворения для серий 1-3 представлен в табл. 4 и на фиг. 1. Профиль для серии 1 демонстрирует около 92% высвобождения в течение около 30 мин с последующим постоянным высвобождением. Полное растворение произошло через 2 ч.

Серия 2 демонстрирует около 83% высвобождения в течение около 30 мин с последующим постоянным высвобождением. Полное растворение произошло через 2 ч. Серия 3 демонстрирует около 74% высвобождения в течение около 30 мин с последующим постоянным высвобождением.

Полное растворение произошло через 2 ч.

Таблица 4

		Час	Час	Час	Час	Час
Концентрация агента, замедляющего реакцию	Образец	0	0,5	1	2	4
10 % RETALAC®	1.		90,6	98,1	99,1	98,9
	2.		93,7	97,6	97,5	97,6
	3.		98,6	99,3	99,5	99,8
	4.		93,7	97,5	98,1	98,2
	5.		89,9	93,7	93,7	93,8
	6.		89,6	97,2	97,5	97,6
	Среднее значение	0	92,7	97,2	97,6	97,7
15 % RETALAC®	1.		75,1	89,2	95,9	96,0
	2.		74,5	91,3	95,0	94,9
	3.		85,7	99,1	100,3	100,2
	4.		86,9	98,2	100,1	99,3
	5.		84,7	93,9	94,6	94,3
	6.		90,7	96,0	95,7	96,1

	Среднее значение	0	82,9	94,6	96,9	96,8
20 % RETALAC®	1.		68,1	87,7	97,8	97,8
	2.		62,0	83,2	95,2	96,3
	3.		85,4	95,2	98,2	98,3
	4.		76,6	94,7	97,2	96,9
	5.		71,8	94,5	103,5	103,1
	6.		80,6	95,4	99,0	98,9
	Среднее значение	0	74,1	91,8	98,5	98,6

Профиль растворения для серии 4 представлен в табл. 5 и на фиг. 2. Серия 4А демонстрирует около 30% высвобождения в течение около 30 мин с последующим постоянным высвобождением. Полное растворение произошло через 6 ч. Серия 4В демонстрирует около 23% высвобождения в течение около 30 мин с последующим постоянным высвобождением. Полное растворение произошло в течение 6 ч. В этом примере разница в твердости таблеток приводит к разнице в скоростях высвобождения. На фиг. 3 представлены профили растворения для серий 1-4.

Таблица 5

		Час	Час	Час	Час	Час
Концентрация агента, замедляющего реакцию	Образец	0,5	1	2	4	6
(А) 30 % RETALAC® твердость 50 Н	№ 1	30,5	47,1	70,7	96,5	96,9
	№ 2	34,5	49,3	70,6	95	98
	№ 3	27,8	42,6	64,6	90,9	95,8
		30,9	46,3	68,6	94,1	96,9
(В) 30 % RETALAC® твердость 130 Н	№ 4	22,5	37,1	54,9	81,2	92,5
	№ 5	25,9	42	67,1	94,5	108,7
	№ 6	23,3	36,5	57,8	87,9	101,8
		23,9	38,5	59,9	87,9	101,0

Профиль растворения для серии 5 представлен в табл. 6 и на фиг. 4. Серия 5 представляет версию композиции с немедленным высвобождением. Профиль для серии 5 демонстрирует 90% высвобождения в течение 5 мин. Полное растворение произошло в течение 2 ч.

Таблица 6

		мин	мин	мин	мин	мин	мин	мин
Концентрация агента, замедляющего реакцию	Образец	0	5	15	30	45	60	120
0 % RETALAC®	1.		92,2	96,8	96,8	96,9	97,2	
	2.		96,7	100,6	99,9	100,3	100,7	
	3.		94,7	100,8	100,5	100,9	101,1	
	4.		86,5	92,7	92,9	93,1	93,3	
	5.		85,6	91	91,7	91,4	91,8	
	6.		84,5	88,1	87,1	87,1	87,5	
	Среднее значение	0	90,0	95,0	94,8	95,0	95,0	100

В табл. 7 ниже приведена другая серия, серия 6, которая была протестирована.

Таблица 7

Название материала	Масса [%]	Масса на табл. [мг]	На серию [г]	Диапазон для вариации	Допуск взвешивания
Колхицин РЕ	0,550	0,550	5,5		0,5%

Моногидрат лактозы EP	58,950	58,950	589,50			1%
Прежелатинизирован ный крахмал USP	7,500	7,500	75,00			1%
FB HPMC 6 мПа•с EP/JP/USP	1,000	1,000	10,00			1%
Вода очищенная * для Колхицин	0,000	4,000	40,00			1%
Вода очищенная * Для HPMC	0,000	8,300	83,00			1%
Таблеточная смесь 25 % RETALAC® (прочность на сжатие = 55 Н):						
Моногидрат лактозы EP (наполнитель до 100 мг на таблетку)	5,00	5,00	50,00	2,5%	10%	1%
PE RETALAC® (50 % лактоза/ 50 % HPMC 4000 мПа•с)	25,00	25,00	250,00	20%	27,5%	1%
Тальк EP/JP	1,000	1,000	10,00			1%

Стеариновая кислота 50 EP	1,000	1,000	10,00			1%
Общая масса таблетки:	100,000	100,000	1,000,00			
Родственные примеси	NMT 2,5 %					
N-деацетил-N-формил -колхицин (прим. А)	NMT 1 %					
неизвестные примеси	NMT 3,5 %					
Всего примесей						

Профиль растворения для серии 6 представлен в табл. 7 и на фиг. 5А. Серия 6 представляет версию композиции с замедленным высвобождением. Профиль для серии 6 на фиг. 5А демонстрирует около 45% высвобождения в течение 30 мин, около 65% высвобождения за 60 мин и около 80% высвобождения за 90 мин. Полное растворение произошло в течение около 2 ч.

Серии 4 была дополнительно модифицирована путем изменения концентрации замедляющего агента (то есть RETALAC®) в композиции (RETALAC® 0%, 23,3%, 26,6% или 30%). Профили растворения четырех композиций показаны на фиг. 6. Как показано на фиг. 6, композиция с 23,3% RETALAC® демонстрирует около 65% высвобождения в течение 30 мин, около 80% высвобождения в течение 60 мин и около 90% высвобождения в течение 90 мин. Полное растворение происходит в течение около 120 мин. Как дополнительно показано на фиг. 6, композиция с 26,6% RETALAC® демонстрирует около 55% высвобождения в течение 30 мин, около 75% высвобождения в течение 60 мин и около 85% высвобождения в течение 90 мин. Полное растворение происходит в течение около 180 мин. Как дополнительно показано на фиг. 6, композиция с 30% RETALAC® демонстрирует около 40% высвобождения в течение 30 мин, около 55% высвобождения в течение 60 мин и около 70% высвобождения в течение 90 мин. Полное растворение происходит за более чем 180 мин. Как дополнительно показано на фиг. 6, композиция с 0% RETALAC®, то есть композиция с немедленным высвобождением, демонстрирует полное растворение в течение около 15 мин. На фиг. 7А, фиг. 7В, фиг. 7С, фиг. D и фиг. 8 показаны уровни колхицина в плазме (нг/мл) как функцию времени (ч) для составов колхицина согласно фиг. 6.

Как упоминалось ранее, профиль высвобождения композиции с замедленным высвобождением может быть изменен на конкретное или желаемое целевое высвобождение путем регулирования количества замедляющего агента, то есть RETALAC®, а также твердости таблетки. Высвобождение зависит от множества факторов, включая эрозию наружного слоя колхицина, то есть части с немедленным высвобождением, а также диффузию внутреннего слоя колхицина, то есть части с замедленным высвобождением. Поскольку процентное содержание колхицина в составе с замедленным высвобождением низкое, а таблетки малы, этот баланс между эрозией и диффузией очень чувствителен и должен быть настроен для достижения очень специфического профиля растворения.

Пример 4. Терапевтические эффекты колхицина у субъектов с раком.

Чтобы оценить терапевтические эффекты состава с замедленным высвобождением у субъектов с раком или у субъектов с повышенным риском развития рака, было проведено проспективное рандомизированное исследование с маскированием конечных точек от наблюдателя, чтобы определить, обеспечивает ли добавление 0,5 мг/сутки колхицина в стандартную противораковую терапию ингибирование, задержку или уменьшение роста опухоли или метастазов у субъекта, больного раком.

Достаточное количество субъектов с раком или с риском развития рака было рандомизировано для длительного приема низкодозированного колхицина с замедленным высвобождением или только для стандартной терапии. Распространение рака, заболеваемость и смертность анализировались через регулярные интервалы, у пациентов в группе колхицина распространенность и смертность от рака значительно ниже, чем у пациентов, не получавших колхицин.

Пример 5. Противоопухолевые эффекты колхицина у животных.

В данное исследование включено достаточное количество образцов подходящих видов животных с использованием обычно используемых моделей опухолей. Терапевтически эффективное количество колхицина вводили испытуемым животным. Плацебо вводили контрольной группе. Рост опухоли индуцировали у всех животных. У животных, получавших колхицин, рост опухоли предотвращался и/или уменьшался по сравнению с контрольной группой.

Пример 6. Противоопухолевые эффекты колхицина *in vitro*.

Подходящая модель *in vitro* для изучения противоопухолевого действия лекарственных средств использовалась для данного теста. Такой тест может включать обычно используемые линии опухолевых клеток с или без комбинации с культивируемыми МКПК. Колхицин ингибирует или уменьшает рост опухолевых клеточных линий после инкубации с терапевтически эффективным количеством колхицина и/или культивирования с МКПК, предварительно обработанных терапевтически эффективным количеством колхицина.

Различные модификации и другие варианты осуществления вариантов осуществления, изложенных в данном документе, будут приходить на ум специалисту в данной области техники, к которому относятся эти варианты осуществления, используя преимущества идей, представленных в предшествующем описании и связанных графических материалах. Следовательно, следует понимать, что раскрытые в настоящее время признаки не должны ограничиваться раскрытыми конкретными вариантами осуществления и что модификации и другие варианты осуществления предназначены для включения в объем прилагаемой формулы изобретения и списка вариантов осуществления, раскрытых в данном документе. Хотя в данном документе используются конкретные термины, они используются только в общем и описательном смысле, а не в целях ограничения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ ингибирования, задержки или уменьшения роста опухоли или метастазов, или как роста опухоли, так и метастазов у субъекта, у которого диагностирован рак или который страдает от рака, включающий введение субъекту состава с замедленным высвобождением, содержащего:

(a) гранулы, содержащие от 0,1 до 0,60 мг колхицина или его фармацевтически приемлемой соли;
(b) связующее вещество, представляющее собой гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC) 6 мПа·с в количестве от 1 до 30 мас.% состава;

(c) замедляющий агент в количестве от 5 до 40 мас.% состава, где замедляющий агент представляет собой распыленную агломерированную смесь из равных массовых частей HPMC со степенью вязкости 4000 мПа·с и моногидрата лактозы; и

(d) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, смешанный с гранулами, где состав с замедленным высвобождением представляет собой таблетку.

2. Способ по п.1, в котором колхицин вызывает противоопухолевые ответы.

3. Способ по п.1, в котором колхицин ингибирует опосредованную IL-1 β передачу сигналов.

4. Способ по п.1, в котором колхицин ингибирует активацию воспаления.

5. Способ по п.1, в котором колхицин ингибирует высвобождение ФНО- α и IL-10.

6. Способ по п.1, в котором ингибирование, задержка или уменьшение метастазов происходит независимо от ингибирования, задержки или уменьшения роста первичной опухоли.

7. Способ по п.1, в котором колхицин включен в количестве от около 0,5 до около 0,6 мг.

8. Способ по п.1, в котором колхицин включен в количестве 0,55 мг.

9. Способ по п.1, в котором рак представляет собой одно или более из карциномы, лимфомы, бластомы, саркомы, лейкоза, плоскоклеточного рака, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, аденокарциномы легкого, плоскоклеточной карциномы легкого, рака брюшины, гепатоцеллюлярного рака, рака желудочно-кишечного тракта, рака желудка, рака поджелудочной железы, нейроэндокринного рака, глиобластомы, рака шейки матки, рака яичников, рака печени, рака мочевого пузыря, рака головного мозга, гепатомы, рака молочной железы, рака толстой кишки, колоректального рака, карциномы эндометрия или матки, рака пищевода, рака слюнной железы, рака почки, рака печени, рака предстательной железы, рака вульвы, рака щитовидной железы и рака головы и шеи.

10. Способ ингибирования, задержки или уменьшения роста опухоли или метастазов, или как роста опухоли, так и метастазов у субъекта, у которого диагностирован рак или который страдает от рака, включающий введение субъекту состава с замедленным высвобождением, содержащего:

(a) гранулы, содержащие от 0,1 до 0,60 мг колхицина или его фармацевтически приемлемой соли;
(b) связующее вещество, представляющее собой гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC) 6 мПа·с в количестве от 1 до 30 мас.% состава;

(c) замедляющий агент в количестве от 5 до 40 мас.% состава, где замедляющий агент представляет собой распыленную агломерированную смесь из равных массовых частей HPMC со степенью вязкости 4000 мПа·с и моногидрата лактозы;

(d) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, смешанный с гранулами; и

(e) эффективное количество по меньшей мере одного другого иммуномодулирующего агента, где состав с замедленным высвобождением представляет собой таблетку.

11. Способ по п.10, в котором колхицин вызывает противоопухолевые ответы.

12. Способ по п.10, в котором колхицин ингибирует опосредованную IL-1 β передачу сигналов.

13. Способ по п.10, в котором колхицин ингибирует высвобождение ФНО- α и IL-10.

14. Способ по п.10, в котором колхицин ингибирует активацию воспаления.

15. Способ по п.10, в котором ингибирование, задержка или уменьшение метастазов происходит независимо от ингибирования, задержки или уменьшения роста первичной опухоли.

16. Способ по п.10, в котором колхицин включен в количестве от около 0,5 до около 0,6 мг.

17. Способ по п.10, в котором колхицин включен в количестве 0,55 мг.

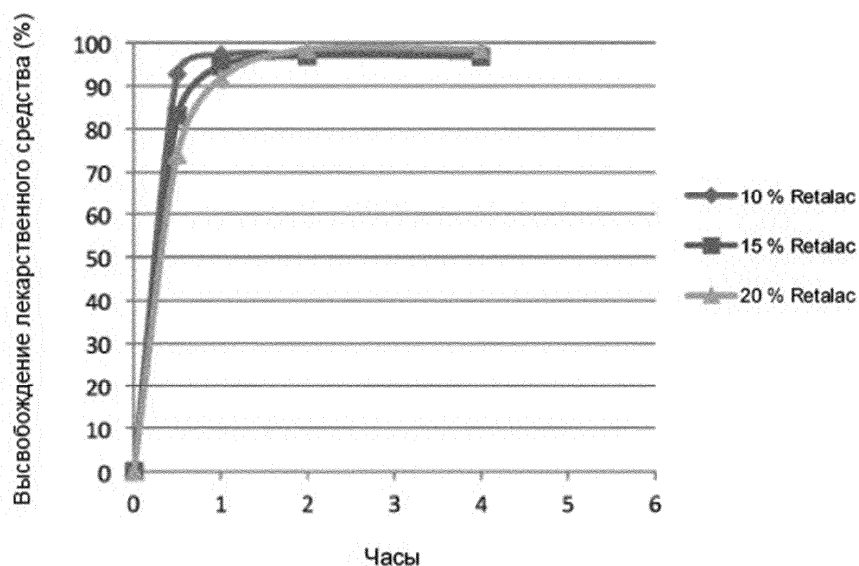
18. Способ по п.10, в котором рак представляет собой одно или более из карциномы, лимфомы, бластомы, саркомы, лейкоза, плоскоклеточного рака, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, аденокарциномы легкого, плоскоклеточной карциномы легкого, рака брюшины, гепатоцеллюлярного рака, рака желудочно-кишечного тракта, рака желудка, рака поджелудочной железы, нейроэндокринного рака, глиобластомы, рака шейки матки, рака яичников, рака печени, рака мочевого пузыря, рака головного мозга, гепатомы, рака молочной железы, рака толстой кишки, колоректального рака, карциномы эндометрия или матки, рака пищевода, рака слюнной железы, рака почки, рака печени, рака предстательной железы, рака вульвы, рака щитовидной железы и рака головы и шеи.

19. Способ по п.10, в котором иммуномодулирующий агент представляет собой один или более из интерлейкинов, цитокинов, хемокинов и антагонистов блокад иммунных контрольных точек.

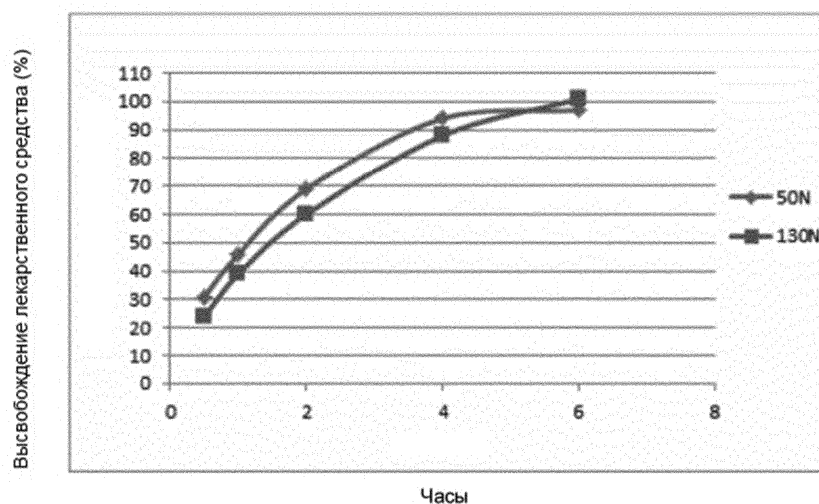
20. Способ по п.10, в котором введение указанного состава с замедленным высвобождением осуществляют в комбинации с терапией рака.

21. Способ по п.20, в котором терапия рака представляет собой одну или более из хирургического вмешательства или хирургических процедур, лучевой терапии и химиотерапии.

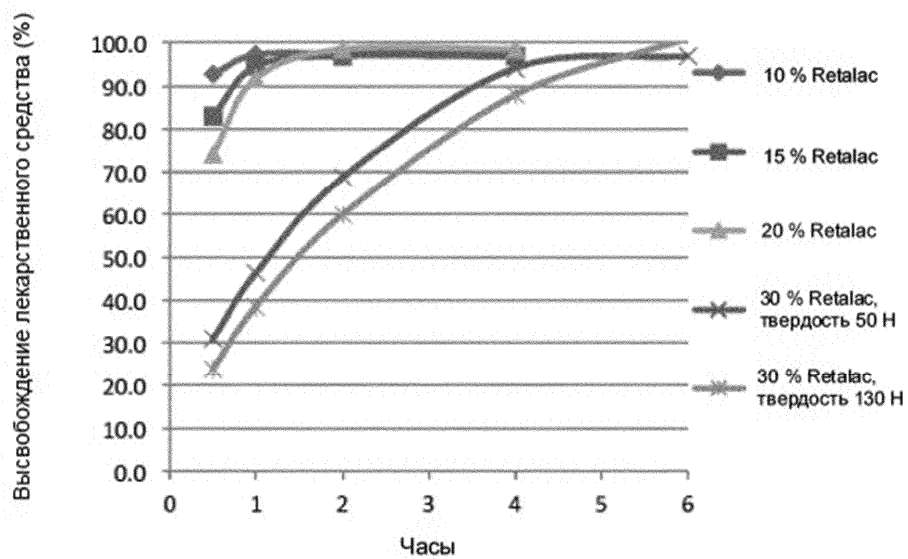
22. Способ по п.20 или 21, в котором состав с замедленным высвобождением и терапию рака вводят отдельно или одновременно.



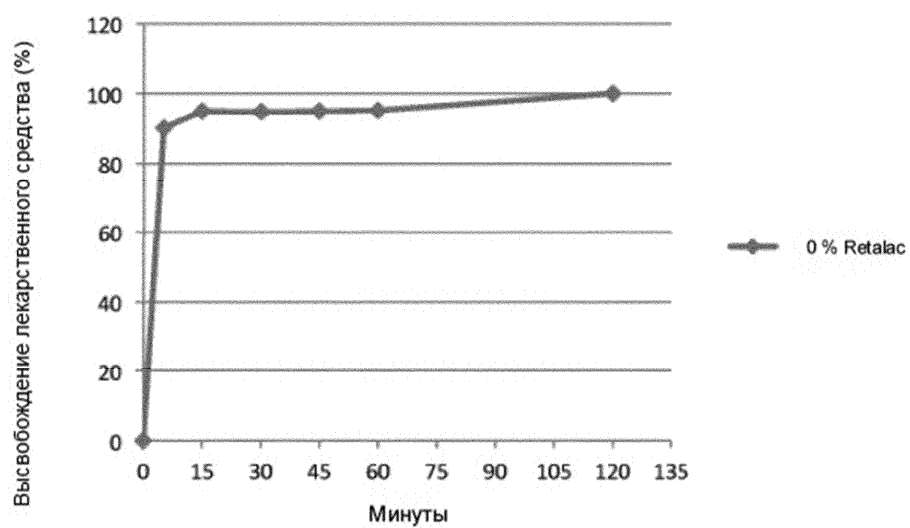
Фиг. 1



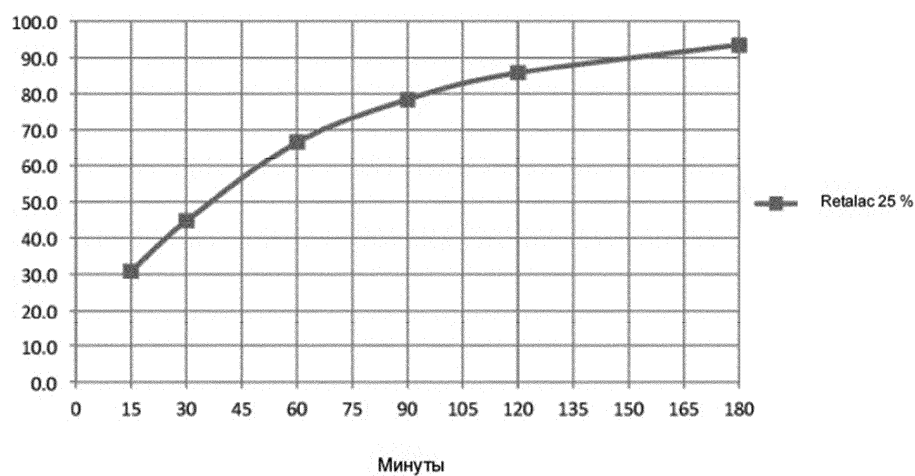
Фиг. 2



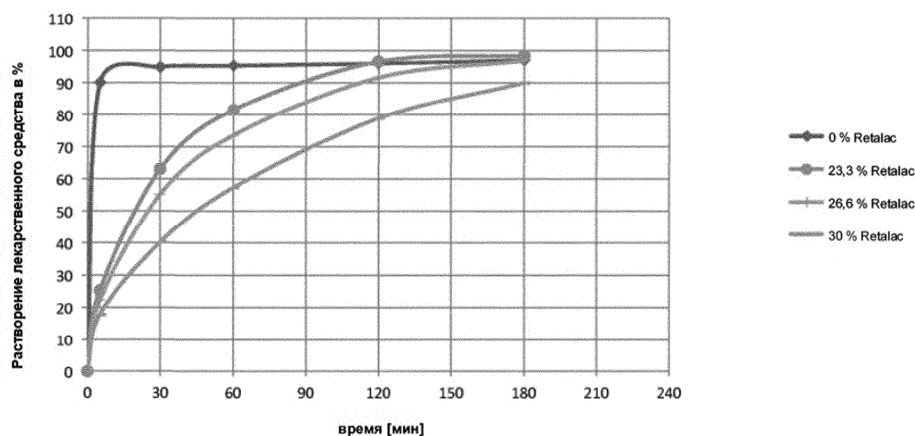
Фиг. 3



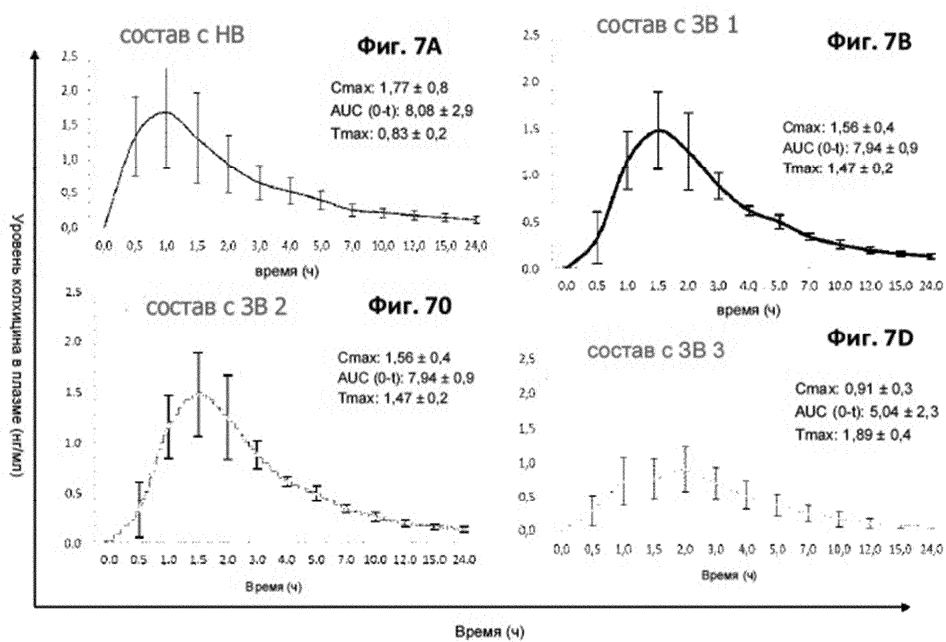
Фиг. 4



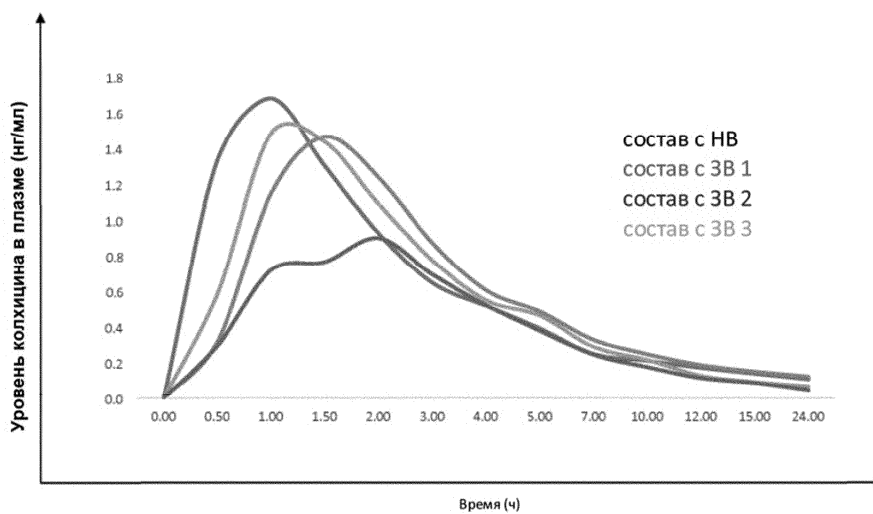
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7A-7D



Фиг. 8

