



УКРАЇНА

(19) UA (11) 87877 (13) C2
(51) МПК (2009)
A61K 31/495
A61K 31/351
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПЕГИЛЬОВАНИЙ ЛІПОСОМАЛЬНИЙ ДОКСОРУБІЦИН В КОМБІНАЦІЇ З ЕКТЕЇНАСЦИДИНОМ 743 (ECTEINESCIDIN 743)

1

(21) a200705818
(22) 26.10.2005
(24) 25.08.2009
(86) PCT/GB2005/050189, 26.10.2005
(31) 60/622,163
(32) 26.10.2004
(33) US
(46) 25.08.2009, Бюл.№ 16, 2009 р.
(72) ЖИЛЛЬ ЕРАР, US, СТЕРНАС ЛАРС-АКСЕЛЬ, US, ТРИФАН ОВІД, US, ВАН ДЕ ВЕЛЬДЕ ХЕЛЬГІ, BE, ТАЙТЕЛЬБАУМ ЕЙПРІЛ, US
(73) ФАРМА МАР С.А., СОСЬЄДАД УНІПЕРСОНАЛЬ, ES, ОРТО БАЙОТЕК ПРОДАКТС Л.П., US
(56) UA 2003065206 A 15.09.2003
LAVERDIERE CAROLINE ET AL: "Phase II study of ecteinascidin 743 in heavily pretreated patients with recurrent osteosarcoma" CANCER, AMERICAN CANCER SOCIETY, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 98, no. 4, 15 August 2003 (2003-08-15), pages 832-840, XP002314512
TAKAHASHI N ET AL: "Sequence-dependent enhancement of cytotoxicity produced by ecteinascidin 743 (ET-743) with doxorubicin or paclitaxel in soft tissue sarcoma cells" CLINICAL CANCER RESEARCH, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 7, no. 10, October 2001 (2001-10), pages 3251-3257, XP002314514
INTERNET ARTICLE, [Online] 10 October 2004 (2004-10-10), pages 1-16, XP002389462 Retrieved from the Internet: URL: http://web.archive.org/web/20041009180801/www.doxil.com/05_shared_pages/01_prescribing_info.html [retrieved on 2006-07-10]
F. Caponigro et al: "Phase I study of Caelyx (doxorubicin HCl, pegylated liposomal) in recurrent or metastatic head and neck cancer", ANNALS OF ONCOLOGY, Vol. 11, pages 399-342, 2000
(57) 1. Спосіб лікування організму людини від ракового захворювання, який включає введення терапевтично ефективної кількості пегильованої ліпосомальної форми антрацикліну доксорубіцину (PLD), в комбінації з терапевтично ефективною кількістю ET-743.

2

2. Спосіб за п. 1, де вказані терапевтично ефективні кількості ET-743 і PLD вводять як частину одного і того ж лікарського засобу.
3. Спосіб за п. 1, де вказані терапевтично ефективні кількості ET-743 і PLD надають у вигляді окремих лікарських засобів для введення в різний час.
4. Спосіб за п. 3, де вказану терапевтично ефективну кількість PLD вводять перед введенням вказаної терапевтично ефективної кількості ET-743.
5. Спосіб за п. 2, де вказані терапевтично ефективні кількості PLD і ET-743 вводять шляхом внутрішньовенної ін'єкції.
6. Спосіб за п. 3, де вказані терапевтично ефективні кількості PLD і ET-743 вводять шляхом внутрішньовенної ін'єкції.
7. Спосіб за п. 4, де вказані терапевтично ефективні кількості PLD і ET-743 вводять шляхом внутрішньовенної ін'єкції.
8. Спосіб за п. 7, де час інфузії для внутрішньовенної ін'єкції складає аж до 6 годин для вказаної терапевтично ефективної кількості PLD і аж до 24 годин для вказаної терапевтично ефективної кількості ET-743.
9. Спосіб за п. 8, де час інфузії для внутрішньовенної ін'єкції складає 1-2 години для вказаної терапевтично ефективної кількості PLD і близько 3 годин для вказаної терапевтично ефективної кількості ET-743.
10. Спосіб за п. 7, де інфузії проводять з інтервалом від 3 до 4 тижнів.
11. Спосіб за п. 8, де інфузії проводять з інтервалом від 3 до 4 тижнів.
12. Спосіб за п. 9, де інфузії проводять з інтервалом від 3 до 4 тижнів.
13. Спосіб за будь-яким з пп. 1-12, де терапевтично ефективну кількість PLD вводять в дозі до 50 мг/м² з подальшим введенням терапевтично ефективної кількості ET-743 в дозі до 1,3 мг/м².
14. Спосіб за п. 13, де вказану терапевтично ефективну кількість PLD вводять в дозі 30-40 мг/м² за час інфузії 1-2 години з подальшим введенням терапевтично ефективної кількості ET-743 в дозі приблизно 1,1 мг/м² за час інфузії близько 3 годин.
15. Спосіб за п. 14, де вказану терапевтично ефективну кількість PLD вводять в дозі приблизно 30

(13) C2

(11) 87877

(19) UA

мг/м² за час інфузії близько 1 години з подальшим введенням вказаної терапевтично ефективної кількості ET-743 в дозі приблизно 1,1 мг/м² за час інфузії близько 3 годин.

16. Спосіб за п. 13, де пацієнт страждає раковим захворюванням, вибраним з саркоми м'яких тканин і раку голови та шиї.

17. Спосіб за п. 13, де пацієнт має рак яєчників.

18. Спосіб за п. 14, де пацієнт страждає раковим захворюванням, вибраним з саркоми м'яких тканин і раку голови та шиї.

19. Спосіб за п. 14, де пацієнт має рак яєчників.

20. Спосіб за п. 15, де пацієнт страждає раковим захворюванням, вибраним з саркоми м'яких тканин та раку голови та шиї.

21. Спосіб за п. 15, де пацієнт має рак яєчників.

22. Застосування ET-743 для одержання лікарського засобу для ефективного лікування організму людини від ракового захворювання за допомогою комбінованої терапії з використанням ET-743 з пегільованою ліпосомальною формою антрацикліну доксорубіцину (PLD).

23. Застосування PLD для одержання лікарського засобу для ефективного лікування організму людини від ракового захворювання за допомогою комбінованої терапії з використанням PLD з ET-743.

24. Застосування за п. 22, де комбінація ET-743 з PLD є синергічною.

25. Застосування за п. 23, де комбінація ET-743 з PLD є синергічною.

26. Застосування за будь-яким з пп. 22-25, де ET-743 утворює частину того ж лікарського засобу або надається у вигляді окремого лікарського засобу для введення в один і той же час або в різний час з PLD.

27. Застосування за п. 26, де пацієнт страждає раковим захворюванням, вибраним з саркоми м'яких тканин, раку яєчників і раку тканин голови і шиї.

28. Композиція для лікування організму людини від ракового захворювання, що містить ET-743 і PLD, яка є ефективною при зниженій токсичності в порівнянні з токсичністю, що спостерігається при використанні комбінації ET-743 і доксорубіцину.

29. Медичний набір для введення ET-743 в комбінації з PLD, який включає ET-743 в лікарських формах щонайменше для одного циклу, де лікарська форма містить відповідну кількість ET-743 для встановленого лікування і фармацевтично прийнятний носій, і друковані інструкції з прийому ET-743 відповідно до режиму дозування.

30. Спосіб підвищення протипухлинної ефективності ET-743 при лікуванні організму людини від ракового захворювання, який включає введення терапевтично ефективної кількості ET-743 в комбінації з терапевтично ефективною кількістю PLD.

31. Спосіб максимального збільшення переносимої дози ET-743 при лікуванні організму людини від ракового захворювання, який включає введення терапевтично ефективної кількості ET-743 в комбінації з пегільованою ліпосомальною формою антрацикліну доксорубіцину (PLD).

32. Медичний набір для введення ET-743 в комбінації з PLD, який включає доставку ET-743 в лікарських формах, де кожна з вказаних лікарських форм містить кількість ET-743 для його терапевтично ефективного введення в комбінації з PLD.

33. Медичний набір для введення PLD в комбінації з ET-743, який включає доставку PLD в лікарських формах, де кожна з вказаних лікарських форм містить кількість PLD для його терапевтично ефективного введення в комбінації з ET-743.

34. Медичний набір для введення ET-743 в комбінації з PLD, який включає як доставку ET-743 згідно з п. 32, так і PLD згідно з п. 33.

35. Медичний набір за п. 32 або п. 34, який додатково містить інструкції по введенню ET-743 відповідно до режиму дозування.

36. Медичний набір за п. 33 або п. 34, який додатково містить інструкції по введенню PLD відповідно до режиму дозування.

37. Комбінація для лікування організму людини від ракового захворювання, яка містить терапевтично ефективні кількості ET-743 і PLD, які є частиною одного лікарського засобу або надаються у вигляді окремих лікарських засобів для введення в один і той же час або в різний час.

38. Комбінація за п. 37, де вказані терапевтично ефективні кількості ET-743 і PLD надаються у вигляді окремих лікарських засобів для введення в один і той же час або в різний час.

39. Комбінація за п. 38, де вказані терапевтично ефективні кількості ET-743 і PLD надаються у вигляді окремих лікарських засобів для введення в різний час.

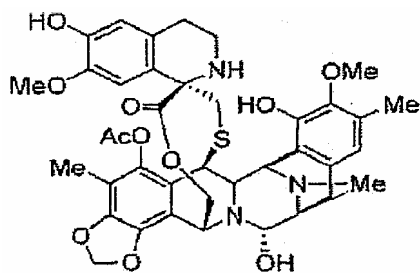
40. Комбінація за п. 39, де вказану ефективну кількість PLD вводять перед введенням вказаної терапевтично ефективної кількості ET-743.

41. Комбінація за будь-яким з пп. 37-40, де вказані терапевтично ефективні кількості PLD і ET-743 вводять шляхом внутрішньовенної ін'єкції.

Даний винахід належить до лікування ракових захворювань і, зокрема, ефективного лікування ракових пухлин у людей з використанням ектеїнасцидину 743 (ET-743) в комбінації з іншим лікарським засобом.

Ектеїнасцидин 743 (ET-743) являє собою протираковий засіб, одержаний з морського джерела.

Ектеїнасцидин 743 (ET-743) являє собою алкалоїд тетрагідроізохіноліну, виділений з морського оболонковика *Ecteinascidia turbinate*, який має наступну структуру:

**ET-743**

ET-743, його хімічний склад, механізм дії і доклінічні і клінічні розробки можна знайти в Kesteren, Ch. Van et al., 2003, *Anti-Cancer Drugs*, 14 (7), сторінки 487-502: «Yondelis (trabectedin, ET-743): the development of an anticancer agent of marine origin», і наведених там посиланнях.

ET-743 має потужну антинеопластичну активність відносно різних пухлинних ксенотрансплантатів людини, вирощених у безтимусних мишей, включаючи меланому і карциному яєчників і грудей.

В I фазі клінічних випробувань ET-743, були одержані обнадійливі результати у пацієнтів, страждаючих саркомою і карциномою грудей і яєчників. Таким чином, цей новий лікарський засіб в цей час інтенсивно вивчається в деяких клінічних випробуваннях II фази у онкологічних пацієнтів, які страждають на ряд неопластичних захворювань.

ET-743 спричиняє мієлотоксичний і гепатотоксичний побічний ефекти. Пацієнти, які одержують ET-743 пролонгованою інфузією понад 24-72 години, зазнавали мієлосупресії і, часто, гострий, хоч оборотний, підйом трансаміназ і субклінічний холангіт, які характеризуються збільшеннями лужної фосфатази (ALP) і/або білірубину, дивись, наприклад, Ryan D.P. et al, 2001 *Clin Cancer Res* 7, 231: «Phase I and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 administered as a 72-hour continuous intravenous infusion in patients with solid malignancies»; Puchalski T.A. et al., 2002, *Cancer Chemother Pharmacol* 50: 309: «Pharmacokinetics of ecteinascidin 743 administered as a 24-h continuous intravenous infusion to adult patients with soft tissue sarcomas: associations with clinical characteristics, pathophysiological variables and toxicity»).

Доклінічні дослідження гострої токсичності, що проводяться на мишах, щурах, собаках і мавпах, узгоджено продемонстрували печінкову токсичність як важливий побічний ефект ET-743, доведений збільшенням в плазмі рівнів специфічних печінкових ферментів і патологічними виявами холангіту. Останнім часом природа і ступінь гепатобілярних змін, викликаних ET-743 у самиць щурів, видів, які найбільш схильні до гепатотоксичної дії ET-743, були охарактеризовані за допомогою гістопатологічного, електронно-мікроскопічного, імуногістохімічного аналізу, біохімічного аналізу плазми і ДНК мікрочипів, дивись Donald S. et al., 2002, *Cancer Research*, 62: 4256 «Hepatobiliary damage and changes in hepatic gene expression caused by the antitumor drug ecteinascidin 743 (ET-743) in the female rat».

Крім того, було показано, що премедикація високою дозою дексаметазону усуває ET-743-

опосередковану гепатотоксичність в цій тваринній моделі, не перешкоджаючи його протипухлинній активності, дивись Donald S. et al, 2003, *Cancer Research*, 63: 5903-5908: «Complete protection by high-dose dexamethasone against the hepatotoxicity of the novel antitumor drug ecteinascidin-743 (ET-743) in the rat» і WO 0236135. Захист за допомогою премедикації дексаметазоном супроводився різким зниженням рівнів ET-743 в печінці, приблизно означаючи підвищений печінковий кліренс ET-743, можливо, за допомогою індукованих метаболічних ферментів, як механізму, за допомогою якого виявляється сприятлива дія дексаметазону, тобто шляхом підвищення швидкості метаболічної детоксикації ET-743.

Доксорубіцин являє собою цитотоксичний антрацикліновий антибіотик, виділений з *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Відомо, що при введенні в чистому вигляді доксорубіцин передусім викликає мієлотоксичність.

Композиції і застосування ET-743 з іншими лікарськими засобами для лікування ракових захворювань описані в WO 0236135, опублікованій 10 травня 2002 і включеній в опис як особливе посилення. *In vitro* дослідження вказували на надсумарні ефекти для комбінацій ET-743 з деякими іншими лікарськими засобами. Зокрема, синергічні ефекти були показані *in vitro* відносно сарком людини. Були досліджені композиції і застосування ET-743 з антрацикліном доксорубіцином. У цьому дослідженні токсичність комбінацій детально не розглядалася.

Подальше керівництво з дозувань, схем лікування і введення ET-743 окремо або в комбінації дано в WO 0069441, WO 0236135, WO 03039571 і PCT/GB2004/002319, які включені в опис як посилення в повному об'ємі.

Як і раніше існує необхідність в забезпеченні додатковими лікарськими засобами, які дають можливість проводити ефективне лікування свавців, зокрема людей, з використанням ET-743, зменшуючи або усуваючи його побічні токсичні ефекти і зводячи до мінімуму подальші негативні ефекти.

На Фіг.1 показана середня концентрація ET-743 в плазмі (також званого в прикладах трабектедин) як функція часу після початку інфузії, де Фіг.1А стосується результатів, одержаних в даному дослідженні, а Фіг.1В стосується результатів, представлених Van Kestem et al. («Clinical Pharmacology of the novel marine-derived anticancer agent Ecteinascidin 743 administered as a 1- and 3-hour infusion in a phase I study; *Anticancer Drugs*; 13(4); 381-393; 2002»).

Винахід належить до комбінованих продуктів, комбінованого медикаментозного лікування і способів лікування пацієнтів, які мають ракові захворювання, з меншою кількістю або з менш важкими небажаними токсичними ефектами.

Відповідно до одного аспекту, винахід належить до способу лікування організму людини від ракового захворювання, який включає в себе введення ефективної терапевтичної кількості пегільованої ліпосомальної форми антрацикліну доксорубіцину («PLD»), в комбінації з ефективною

терапевтичною кількістю ET-743. Переважно, ссавцем є людина.

Несподівано було виявлено, що комбінація ET-743 і PLD може приводити до більш високої протипухлинної ефективності, в той же час вона має знижену мієлотоксичність і знижену кардіотоксичність. Крім того, комбінація ET-743 з PLD є синергічною.

PLD може являти собою доксорубіцину гідрохлорид (HCl) в пегільованій ліпосомальній формі. Інкапсулювання в ліпосоми робить його стабільним для внутрішньовенного введення. Ліпосоми являють собою мікроскопічні везикули, що складаються з фосфоліпідного бішару, який здатний інкапсулювати активні лікарські засоби. «Пегілювання» - це процес, при якому ліпосоми утворюються за допомогою зв'язаних метоксиполіетиленгліколем (MPEG). Ліпосомальне інкапсулювання може суттєво впливати на функціональні властивості лікарського засобу, в порівнянні з такими неінкапсульованого лікарського засобу. Крім того, різні ліпосомальні лікарські продукти можуть відрізнятися один від одного за хімічним складом і фізичною формою ліпосом. Такі відмінності можуть суттєво впливати на функціональні властивості ліпосомальних лікарських продуктів. Doxil™ є прикладом комерційно доступної форми пегільованого ліпосомального доксорубіцину.

Комбінація PLD і ET-743, зі зниженою мієлотоксичністю і зниженою кардіотоксичністю є ефективною в порівнянні з токсичностями, які спостерігаються при використанні комбінації доксорубіцину і ET-743.

Більш висока протипухлинна ефективність спостерігається в порівнянні з лікуванням, в якому використовується тільки ET-743. Було виявлено, що комбінація PLD і ET-743 переносима в тій мірі, при якій обидва лікарських засоби можна вводити в повних, або близьких до повних, терапевтичних дозах протягом тривалих періодів часу.

У одному аспекті, даний винахід належить до композиції для лікування людини від ракової пухлини, що містить ET-743 і PLD, яка ефективна при зниженій токсичності в порівнянні з токсичністю, що спостерігається при використанні комбінації доксорубіцину і ET-743. Зокрема, комбінація ET-743 і PLD демонструє знижену мієлотоксичність і знижену кардіотоксичність.

У іншому аспекті, даний винахід належить до медичного набору для введення ET-743 в комбінації з PLD, що включає введення ET-743 в лікарських формах щонайменше на один цикл, де лікарська форма містить відповідну кількість ET-743 для встановленого лікування і фармацевтично прийнятний носій, і друковані інструкції з прийому ET-743 відповідно до схеми дозування.

У іншому аспекті, винахід належить до застосування ET-743 для одержання лікарського засобу для ефективного лікування організму людини від ракового захворювання за допомогою комбінованої терапії з використанням ET-743 з PLD.

Термін «комбінація», що використовується по всьому тексту опису, охоплює введення терапевтичних агентів в одному або окремих фармацевтичних складах, і в один і той же або в різний час.

У додатковому аспекті винахід належить до застосування PLD для одержання лікарського засобу для ефективного лікування організму людини від ракового захворювання шляхом комбінованої терапії з використанням PLD з ET-743. Це лікування є ефективним зі зниженою мієлотоксичністю і кардіотоксичністю, а також відрізняється відсутністю при цьому як запалення слизової оболонки, так і алопеції.

У додатковому аспекті даний винахід належить до способу підвищення протипухлинної ефективності ET-743 при лікуванні організму людини від ракового захворювання, який включає введення ефективної терапевтичної кількості ET-743 в комбінації з ефективною терапевтичною кількістю PLD.

Винахід також належить до способу лікування організму людини від ракового захворювання, який включає введення ефективної терапевтичної кількості PLD в комбінації з ефективною терапевтичною кількістю ET-743. Переважно ссавцем є людина.

Термін «ET-743» охоплює будь-яку фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, гідрат або будь-яку іншу сполуку, яка при введенні реципієнту може давати (прямо або опосередковано) описану сполуку. Однак, буде зрозуміло, що фармацевтично неприйнятні солі також підпадають під об'єм винаходу, оскільки вони можуть бути використані для одержання фармацевтично прийнятних солей. Одержання солей, проліків і похідних можна здійснити способами, відомими в даній галузі.

ET-743 постачають і зберігають у вигляді стерильного ліофілізованого продукту, що складається з ET-743 і ексципієнта в складі, придатному для терапевтичного застосування, зокрема в складі, що містить маніт і фосфатну сіль, забуферену до відповідного pH.

Введення композицій за цим способом здійснюють шляхом внутрішньовенної ін'єкції. Введення можна проводити безперервно або періодично в межах максимальної переносимої дози (MTD). По всьому тексту опису MTD належить до найвищої дози, при якій менше однієї третини пацієнтів в дозозалежній групі зазнавали токсичності, що обмежує дозу (DLT).

ET-743 і PLD можна вводити як окремі лікарські засоби для введення в один і той же час або в різний час. Переважно, ET-743 і PLD вводять як окремі лікарські засоби для введення в різний час. При роздільному введенні і в різний час, першим можна вводити або ET-743, або PLD; однак, переважно вводити PLD з подальшим введенням ET-743.

Звичайний час інфузії складає до 72 годин, більш переважно 1-24 години, найбільш переважно 1-6 годин. У тих випадках, коли PLD і ET-743 застосовують у вигляді окремих лікарських засобів для введення в різний час, час інфузії для кожного може розрізнятися.

Час інфузії для PLD в основному складає до 6 годин, більш переважно 1-3 години, найбільш переважно 1-2 години. Час інфузії для ET-743 в основному складає до 24 годин, більш переважно

близько 1, близько 3 або близько 24 годин. Особливо бажаний короткий час інфузії, який дозволяє проводити лікування без нічного перебування в стаціонарі.

Буде зрозуміло, що точне дозування композицій за цим аспектом винаходу буде залежати від конкретного складу, способу застосування і конкретного *situs*, організму і пухлини, що піддаються лікуванню. Потрібно брати до уваги інші фактори, такі як вік, маса тіла, стать, раціон харчування, час введення, швидкість екскреції, стан організму, комбінації лікарських засобів, чутливість реакції і тяжкість захворювання. Всі дози виражають в міліграмах (мг) на квадратний метр (m^2) площі поверхні тіла. Оскільки в способі за винаходом PLD і ET-743 використовують в комбінації, дозу кожного встановлюють так, щоб забезпечити оптимальну клінічну відповідь.

У способі за даним винаходом використовують дози PLD до $50\text{мг}/m^2$, більш переважно $25\text{--}45\text{мг}/m^2$, найбільш переважно $30\text{--}40\text{мг}/m^2$ і ще більш переважно близько $30\text{мг}/m^2$. Дози ET-743 застосовують до $1,3\text{мг}/m^2$, більш переважно $0,4\text{--}1,2\text{мг}/m^2$, найбільш переважно близько $1,1\text{мг}/m^2$.

Відповідно до переважного варіанта здійснення цього аспекту винаходу $25\text{--}45\text{мг}/m^2$ PLD вводять внутрішньовенно з подальшим введенням до $1,3\text{мг}$ ET-743, який також вводиться внутрішньовенно. Більш переважно, вводять близько $30\text{мг}/m^2$ PLD з подальшим введенням близько $1,1\text{мг}/m^2$ ET-743. PLD переважно вводять за час інфузії до 6 годин, більш переважно 1-2 години, найбільш переважно 1 година. ET-743 переважно вводять за час інфузії близько 1, близько 3 або близько 24 годин.

У застосовуваному способі за винаходом введення комбінації проводять циклами. Внутрішньовенні інфузії PLD і ET-743 проводять пацієнтам звичайно кожні 3 тижні, з урахуванням фази спокою в кожному циклі, в якому пацієнти відновлюються. Переважна тривалість кожного циклу звичайно від 3 до 4 тижнів; за необхідності можуть бути проведені множинні цикли. При необхідності проводять затримки дози і/або зниження дози і коректування схем введення, в залежності від індивідуальної переносимості лікування кожним пацієнтом.

Відповідно до особливо переважного варіанта здійснення, кожні 3 тижні пацієнту вводять близько $30\text{мг}/m^2$ PLD за час інфузії близько 1 години з подальшим введенням близько $1,1\text{мг}/m^2$ ET-743 за час інфузії близько 3 годин.

Використовуючи режим дозування, відповідний режиму дозування, який використовується в цих переважних варіантах здійснення, було виявлено, що ця комбінація добре переноситься, коли обидва лікарських засоби вводять в повних, або близьких до повних, терапевтичних дозах протягом тривалих періодів часу.

Відомо, що повна доза ET-743 становить $1,3\text{мг}/m^2$ при введенні одного засобу за 3 години. Повна доза PLD, що використовується в цей час в клінічній практиці, становить $10\text{мг}/m^2$ на тиждень при введенні у вигляді окремого засобу.

Наступні фігури вказують на те, що застосування PLD в комбінації з ET-743 дозволяє перене-

сти підвищену дозу ET-743, в порівнянні з використанням доксорубіцину. І фаза вивчення підвищення дози доксорубіцину ($60\text{мг}/m^2$) в комбінації з ET-743, що вводиться за 3 години, могла тільки підтвердити дозу ET-743 $0,7\text{мг}/m^2$. В І фазі вивчення підвищення дози $30\text{мг}/m^2$ PLD в комбінації з ET-743, що вводиться за 3 години, ET-743 можна було підвищити до $1,1\text{мг}/m^2$.

Таким чином, в іншому аспекті даний винахід належить до способу максимального збільшення переносимої дози ET-743 при лікуванні організму людини від ракового захворювання, який включає в себе введення ефективної терапевтичної кількості ET-743 в комбінації з пегільованою ліпосомальною формою доксорубіцину.

Таким чином, комбінація ET-743 і PLD дає можливість проводити ефективну протираккову терапію у людей зі зниженою мієлотоксичністю і кардіотоксичністю. В І фазі випробувань з використанням ET-743 разом з PLD, вимірювані реакції представили підтвердження клінічної ефективності для пацієнтів з саркомою м'яких тканин і раком яєчників і раком тканин голови і шиї.

Помітно знижена кардіотоксичність демонструвала способи, за допомогою яких можна довготривало вводити комбінації для використання в цьому аспекті винаходу. Крім того, ці комбінації відрізняються відсутністю при їх застосуванні як запалення слизової оболонки, так і алопеції.

У Прикладі 1 показані результати дослідження оцінки MTD ET-743 в комбінації з $30\text{мг}/m^2$ PLD, разом з результатами випробувань І фази. У ході лікування була встановлена MTD ET-743 в комбінації з $30\text{мг}/m^2$ PLD в значенні $1,1\text{мг}/m^2$.

Таким чином, цей винахід, отже, належить до способів лікування, застосування сполук для одержання композиції для лікування ракового захворювання і пов'язаних з ними варіантів здійснення. Даний винахід також поширюється на композиції за винаходом для застосування в способі лікування.

Даний винахід також належить до фармацевтичних препаратів, що включають фармацевтично прийнятний носій, які включають як активний інгредієнт сполуку або сполуки за винаходом, а також до способів їх одержання.

Наступний приклад додатково ілюструє винахід. Цей приклад не треба інтерпретувати як обмеження об'єму винаходу.

Для представлення більш короткого опису, деякі кількісні вирази, наведені тут, не супроводжуються поняттям «приблизно». Зрозуміло, що, чи використовується поняття «приблизно» явним чином, чи ні, мається на увазі, що кожне наведене кількісне значення належить до фактично існуючої заданої величини, а також мається на увазі, що належить до наближення до цієї заданої величини, яка була б відповідним чином одержана на основі звичайних знань в цій галузі, включаючи еквіваленти і наближення внаслідок експериментальних умов і/або умов вимірювання для такої заданої величини.

Приклади

По всьому тексту Прикладу Ecteinascidin 743 (ET-743) також називається трабектедин.

Приклад 1

Проводили I фазу випробування, комбінуючи PLD і трабектедин. Метою дослідження було визначення максимально переносимої дози (MTD) трабектедину в комбінації з 30мг/м² PLD, яка вводиться кожні 21 день. Додатковими цілями було оцінити профіль безпеки цієї комбінації лікарських засобів і оцінити фармакокінетичні параметри трабектедину і PDL, представлених в комбінації. Максимально переносима доза (MTD) належить до найвищої дози, при якій менше однієї третини пацієнтів в групі за рівнем дози зазнавали токсичності, що обмежує дозу (DLT).

Автори винаходу планували випробування для пошуку дози з фіксованою дозою PLD 30мг/м², що вводиться внутрішньовенно за одну годину, за якою відразу іде одна з шести доз трабектедину (0,4, 0,6, 0,75, 0,9, 1,1 і 1,3мг/м²), що вводиться внутрішньовенно за 3 години. Це лікування повторювали кожні 21 день.

Критерії включення в дослідження включали печінкові проби без патології, раніше обмежений вплив доксорубіцину (доза менше 250мг/м²), нормальну серцеву функцію і загальний стан хворого (PS) за шкалою Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) в балах 0 або 1.

Лікування проводили у тридцяти пацієнтів, 14 з саркомами, 2 з раком яєчників, 2 з раком підшлункової залози, 2 з карциномою голови і шиї, 1 з раком сечового міхура, 1 з раком грудей, 1 з раком шлунка, 1 з недрібноклітинною карциномою легень (NSCLC), 1 з дрібноклітинною карциномою легень (SCLC) і ще 5 з іншими типами злоякісних захворювань (Таблиця 1).

Таблиця 1

Вихідні характеристики захворювання

Час до 1 дози з моменту встановлення діагнозу, міс.	
N	30
Середнє (SD)	37,4 (43,8)
Медіана	25,5
Розкид	1,2-216,0
Час до 1 дози з моменту останньої хіміотерапії, міс.	
N	22
Середнє (SD)	3,54 (3,0)
Медіана	2,6
Розкид	0,9-12,8
Гістологія	
N	30
Сечовий міхур	1
Груди	1
Голова і шия	2
NSCLC	1
Яєчник	2
Підшлункова залоза	2
Саркома	14
Шлунок	1
SCLC	1
Інші	5

Дев'ять пацієнтів з 30 мали загальний стан (PS) 0 (повністю активні, здатні виконувати всю діяльність, здійснювану до захворювання, без обмеження). У Таблиці 2 представлені демографічні дані пацієнтів, які проходили лікування:

Таблиця 2

Демографічні дані

	Усього
Стать, n (%)	
N	30
Жінки	17 (57)
Чоловіки	13 (43)
Раса, n (%)	
N	30
Чорна	1 (3)
Біла	29 (97)
Вік в роках	
N	30
Категорія, n (%)	
18-60	25 (83)
>60	5 (17)
Середнє (SD)	51,5 (13,8)
Медіана	53,0
Розкид	20-78
Початковий бал за шкалою ECOG, n (%)	
N	30
0	9 (30)
1	21 (70)

Пацієнтів заздалегідь інтенсивно лікували: 23/30 раніше одержували 1-5 циклів хіміотерапії (в середньому 3), 15/30 раніше одержували променеву терапію, і 27/30 була зроблена хірургічна операція (Таблиця 3).

Таблиця 3

Попереднє лікування

	N=30
Попереднє системне лікування, n (%)	
Не було	7 (23)
Було	23 (77)
Попереднє хірургічне лікування, n (%)	
Не було	3 (10)
Було	27 (90)
Попередня променева терапія, n (%)	
Не було	15 (50)
Була	15 (50)

У Таблицях 4a і 4b показане число (N) пацієнтів, які піддавалися впливу кожної дози ET-743, тривалість лікування і інтенсивність дози.

Таблиця 4а

Лікувальний вплив: тривалість лікування і інтенсивність дози

	ET743 0,4мг/м ² (N=3)	ET743 0,6мг/м ² (N=3)	ET743 0,75мг/м ² (N=3)
Загальна тривалість лікування, тижні			
Середнє (SD)	39,4 (37,4)	31,5 (37,1)	24,2 (31,7)
Медіана	24,0	14,4	6,0
Розкид	12,1-82,0	6,0-74,0	5,9-60,9
Загальна кількість циклів			
Середнє (SD)	13,0 (12,3)	10,0 (12,2)	7,7 (9,8)
Медіана	8,0	4,0	2,0
Розкид	4-27	2-24	2-19
Сумарна відносна інтенсивність дози ET-743			
Середнє (SD)	1,1 (0,2)	0,9 (0,1)	1,0 (0,0)
Медіана	1,0	1,0	1,0
Розкид	1,0-1,3	0,8-1,0	0,9-1,0
Сумарна відносна інтенсивність дози PLD			
Середнє (SD)	0,9 (0,1)	0,9 (0,1)	0,9 (0,2)
Медіана	1,0	1,0	1,0
Розкид	0,8-1,0	0,8-1,0	0,7-1,0

Таблиця 4б

Лікувальний вплив: тривалість лікування і інтенсивність дози

	E1743 0,9мг/м ² (N=3)	ET743 1,1мг/м ² (N=12)	ET743 1,3мг/м ² (N=6)	Усього (N=30)
Загальна тривалість лікування, тижні				
Середнє (SD)	6,0 (0,0)	14,6 (11,1)	25,7 (11,3)	21,1 (20,5)
Медіана	6,0	11,1	25,5	13,0
Розкид	6,0-6,0	3,0-42,0	7,1-39,9	3,0-82,0
Загальна кількість циклів				
Середнє (SD)	2,0 (0,0)	4,8 (3,8)	8,2 (3,8)	6,8 (6,7)
Медіана	2,0	3,5	8,0	4,0
Розкид	2-2	1-14	2-13	1-27
Сумарна відносна інтенсивність дози ET-743				
Середнє (SD)	1,1 (0,0)	0,9 (0,1)	0,8 (0,1)	0,9 (0,1)
Медіана	1,0	0,9	0,7	1,0
Розкид	0,9-1,0	0,8-1,0	0,7-1,0	0,7-1,3
Сумарна відносна інтенсивність дози PLD				
Середнє (SD)	1,0 (0,0)	0,9 (0,1)	0,8 (0,1)	0,9 (0,1)
Медіана	1,0	0,9	0,7	0,9
Розкид	0,9-1,0	0,7-1,0	0,7-0,9	0,7-1,0

При лікуванні самі тяжкі прояви токсичності лікарського засобу 3 і 4 ступеня були мінімальними, обмеженими нейтропенією і підвищенням рівня трансаміназ. У Таблицях 5а і 5б показана частота виникнення несприятливих реакцій 3/4 ступеня, пов'язаних з прийомом лікарського засобу, мініма-

льно у 5% пацієнтів. Включені несприятливі реакції, про які повідомлялося в будь-який час від першої терапевтичної дози до 30 днів після останньої терапевтичної дози. Для визначення ступеня токсичності використовують загальноприйняті критерії NCI (Національного інституту раку).

Таблиця 5a

Несприятливі реакції, пов'язані з прийомом лікарського засобу

	ET743 0,4мг/м ² (N=3)	ET743 0,6мг/м ² (N=3)	ET743 0,75мг/м ² (N=3)
Загальне число пацієнтів з несприятливими реакціями, пов'язаними з прийомом лікарського засобу, 3/4 ступеня	0	1	0
Печінка і біліарна система	0	0	0
Підвищена аланін аміотрансфераза	0	0	0
Підвищена сироваткова глутамат-оксалацетат трансаміназа	0	0	0
Інші	0	1	0
Долонно-підшовна еритроцитоз	0	0	
Алергічна реакція	0	0	0
Нудота	0	1	0

Таблиця 5b

Несприятливі реакції, пов'язані з прийомом лікарського засобу

	ET743 0,9мг/м ² (N=3)	ET743 1,1мг/м ² (N=12)	ET743 1,3мг/м ² (N=6)	Усього (N=30)
Загальне число пацієнтів з несприятливими реакціями, пов'язаними з прийомом лікарського засобу, % ступеня	0	10	6	17
Печінка і біліарна система	0	6	3	9
Підвищена аланін аміотрансфераза	0	6	3*	9
Підвищена сироваткова глутамат-оксалацетат трансаміназа	0	1	2*	3
Інші	0	4	2	7
Долонно-підшовна еритроцитоз	0	2	2	4
Алергічна реакція	0	2	0	2
Нудота	0	1	0	2

* DLT (токсичність, що обмежує дозу): 2 пацієнта зазнавали 4 ступеня підйому аланін аміотрансферази під час циклу 1.

Крім того, в Таблицях 6a і 6b представлені тяжкі несприятливі реакції, пов'язані з прийомом лікарського засобу.

Таблиця 6a

Тяжкі несприятливі реакції, пов'язані з прийомом лікарського засобу

	ET743 0,4мг/м ² (N=3)	ET743 0,6мг/м ² (N=3)	ET743 0,75мг/м ² (N=3).
Загальне число пацієнтів з тяжкими несприятливими реакціями	0	0	0
Нудота/Блювання	0	0	0

Таблиця 6b

Тяжкі несприятливі реакції, пов'язані з прийомом лікарського засобу

	ET743 0,9мг/м ² (N=3)	ET743 1,1мг/м ² (N=12)	ET743 1,3мг/м ² (N=6)	Усього (N=30)
Загальне число пацієнтів з тяжкими несприятливими реакціями	0	1	0	1
Нудота/Блювання	0	1	0	1

З 18 пацієнтів, яким відмінили лікування, тільки один пацієнт закінчив лікування через несприя-

тливую реакцію, пов'язану з прийомом лікарського засобу (Таблиці 7a і 7b).

Таблиця 7a

Відміна лікування пацієнту/Причини припинення лікування

	ET743 0,4мг/м ² (N=3)	ET743 0,6мг/м ² (N=3)	ET743 0,75мг/м ² (N=3).
Ongoing (Cycles)	1 (27+)	1 (24+)	1 (19+)
Закінчено	2	2	2
Летальний кінець	0	0	0
Несприятливі реакції, пов'язані з прийомом лікарського засобу (долонно-підшовний синдром)	0	0	0
Прогресування захворювання	2	1	2
Вибір пацієнта	0	1	0

Таблиця 7b

Відміна лікування пацієнту/Причини припинення лікування

	ET743 0,9мг/м ² (N=3)	ET743 1,1мг/м ² (N=12)	ET743 1,3мг/м ² (N=6)	Усього (N=30)
Ongoing (Cycles)	0	6 (8+)	3 (13+)	12
Закінчено	3	6	3	18
Летальний кінець	0	0	1	1
Несприятливі реакції, пов'язані з прийомом лікарського засобу (долонно-підшовний синдром)	0	1	0	1
Прогресування захворювання	3	5	2	15
Вибір пацієнта	0	0	0	1

У п'яти пацієнтів, трьох з саркомою м'яких тканин і по одному з раком яєчників і раком тканин голови і шиї, була часткова відповідь. Чотирнадцять (14) додаткових пацієнтів (п'ять з саркомою і по одному з карциноідною пухлиною, раком підшлункової залози, сечового міхура, тканин голови і шиї, щитовидної залози, грудей, шлунка, дрібноклітинним раком легень і раком яєчників) мали стабільне захворювання протягом >3 місяців (Таблиця 8a і 8b).

Таблиця 8a

Найкраща сумарна відповідь

Найкраща відповідь	ET743 0,4мг/м ² (N=3)	ET743 0,6мг/м ² (N=3)	ET743 0,75мг/м ² (N=3)
Часткова відповідь	1 Саркома	0	0
Стабільне захворювання	1 Підшлункової залози 1 Карциноїдна пухлина	1 Саркома 1 Міхур 1 Тканини голови і шиї	1 Щитовидної залози

Таблиця 8b

Найкраща сумарна відповідь

Найкраща відповідь	ET743 0,9мг/м ² (N=3)	ET743 1,1мг/м ² (N=12)	ET743 1,3мг/м ² (N=6)
Часткова відповідь	0	1 Саркома (Незріла нейроектодермальна пухлина)	1 Папілярно-серозна аденокарцинома 1 Саркома 1 Тканини голови і шиї
Стабільне захворювання	0	3 Саркома 1 Грудей 1 Шлунка 1 Дрібноклітинний рак легень	1 Яєчників 1 Саркома

Супутнє введення PLD не здійснювало впливу на фармакокінетичні параметри (PK) трабектедину. Виходячи з попереднього фармакокінетичного аналізу величини C₁ трабектедину (системний кліренс після внутрішньовенної дози), T_{1/2} (період

напіввиведення) і V_{ss} (виражений об'єм розподілу в рівноважному стані) знаходяться в межах діапазону, що спостерігається при введенні одного трабектедину (дані гістологічного контролю) (Фіг.1, Таблиця 9).

Таблиця 9

Середні значення фармакокінетичних параметрів трабектедину в некомпартментному аналізі

	Доза мг/м ²	N	C _{max} (нг/мл)	AUC _∞ (нг·год./мл)	Cl (л/год./м ²)	V _{ss} (л/м ²)	T _{1/2} (год.)
PLD 30 мг/м ²	0,9	3	6	39	23	1425	93
годинна інфузія +ET-743	1,1	3	6	42	26	1113	65
3-годинна інфузія	1,3	2	7	31	44	962	47

З цього дослідження автори винаходу роблять висновок про те, що MTD трабектедину становить 1,1мг/м² при введенні в комбінації з 30мг/м² PLD. Було показано, що ця комбінація добре переноситься, коли обидва лікарських засоби вводять в повних (або близьких до повних) терапевтичних

дозах протягом тривалих періодів часу. Рекомендована доза в цьому комбінованому лікуванні становить 1,1мг/м² трабектедину плюс 30мг/м² PDL.

Крім того, було показано, що супутнє введення PDL явним чином не впливало на фармакокінетичні параметри трабектедину.