



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **99914** (13) **C2**  
(51) МПК (2012.01)  
**A61K 31/55** (2006.01)  
**A61P 31/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2009 12956</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Ліу Йонгге (US), Камбаясі Юнічі (JP/US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>12.05.2008</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>ОЦУКА ФАРМАС'ЮТИКЕЛ КО., ЛТД., 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda- ku, Tokyo 1018535, Japan (JP)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>25.10.2012</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Шевеля Людмила Михайлівна, реєстр. №90</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>60/938,089</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>US 5744455 A, 28.04.1998 Gheorghide et al. Vassopresin V2-Receptor Blockade with Tolvaptan in patients with chronic heart failure., Circulation, 2003, Vol 107, pp. 2690-2696, Abstract</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>15.05.2007</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>11.01.2010, Бюл.№ 1</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.10.2012, Бюл.№ 20</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/US2008/063374, 12.05.2008</b>		

**(54) СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ АНТАГОНІСТІВ ВАЗОПРЕСИНУ ІЗ ЗАСОБАМИ АНТРАЦИКЛІНОВОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ КАРДІОТОКСИЧНОСТІ****(57) Реферат:**

Винахід стосується способів зниження кардіотоксичності при антрацикліновій хіміотерапії, який включає в себе застосування терапевтично ефективної кількості композиції, яка містить сполуку антагоніста вазопресину або її фармацевтично прийнятну сіль як активний інгредієнт, яка застосовується одночасно або до застосування антрацикліну.

**UA 99914 C2**

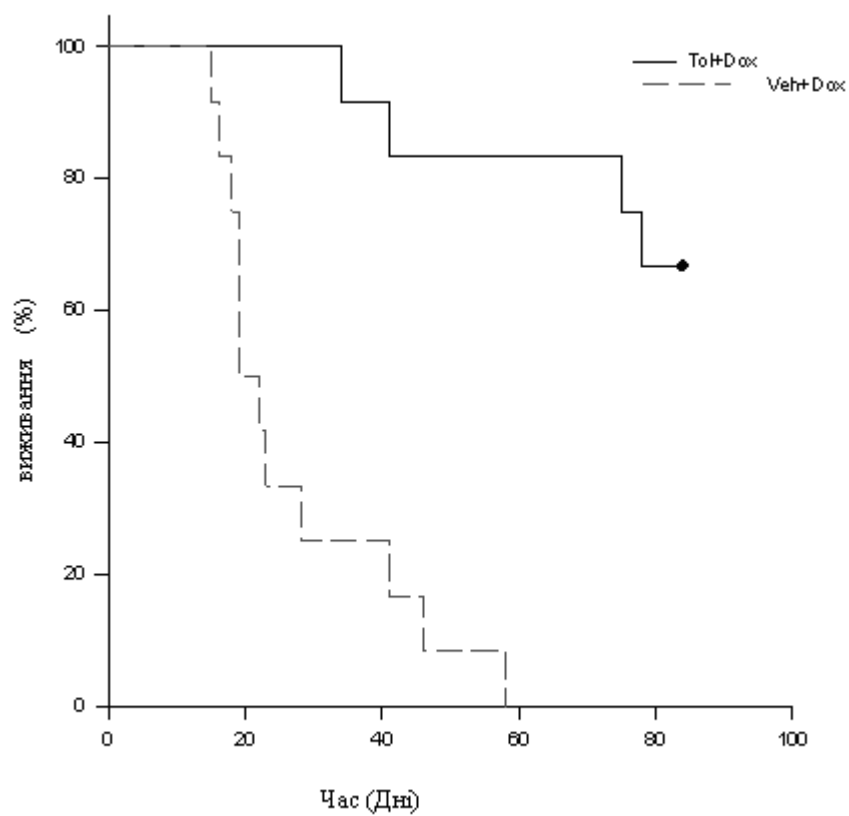


Fig.1

## Галузь техніки

[01] Даний винахід стосується способу застосування антагоністів вазопресину для зниження кардіотоксичності та/або покращення виживаність у пацієнтів, яких лікують засобами хіміотерапії антрацикліну, як от доксорубіцин (Адріаміцин®), який включає в себе введення пацієнту терапевтично ефективної кількості композиції, що містить у якості діючого інгредієнтасполуку антагоніста вазопресину, одночасно або до застосування антрацикліну, та композицій, придатних для цього.

## Попередній рівень техніки

[02] Засоби антрацикліну є протипухлинними і застосовуються у хіміотерапії для лікування широкого спектру гематогенних та твердих людських злоякісностей, включаючи рак грудів та лейкемію. Але, застосування антрациклінів, як от доксорубіцин (Адріаміцин®) є обмеженим by cumulative та залежним від дози myocardial damage, яке може призводити до застійної серцевої недостатності (ЗСН).<sup>1</sup>, <sup>2</sup> Вважається, що у до 20 % пацієнтів, лікованих доксорубіцином, може розвиватись ЗСН.<sup>3</sup>

[03] Додатково до сукупної дози, вік, комбінація терапії, гіпертензія, захворювання печінки, опромінення грудної стінки від попереднього лікування раку та раніше перенесені кардіо захворювання є додатковими факторами ризику для викликаних доксорубіцином ЗСН.<sup>4</sup>

[04] Незважаючи на свою відому кардіотоксичність, доксорубіцин є одним з найбільш широко застосованих засобів хіміотерапії завдяки своїй ефективності продовження життя пацієнтів з раком. Відомо, що більш ніж 50 % довгий час живучих із раком у початковій стадії лікувалися доксорубіцином або іншим антрацикліном.<sup>5</sup> Але, багато з тих, хто вижив і лікувався доксорубіцином, мають довгострокові проблеми, що часто виражаються як кардіо захворювання. Вони часто присутні, як зміни на ЕКГ та аритмії, або як кардіоміопатія, що призводить до ЗСН, а також підвищений ризик раптової смерті та смерті від кардіологічних захворювань.<sup>6</sup>

[05] Викликана доксорубіцином кардіотоксичність має відношення до сукупної життєвої дози доксорубіцину пацієнта. ЗСН характеризується зниженням здатності серця прокачувати кров, що виражається у затримці рідини та шкідливій нейро-гормональній стимуляції. Залишаючись нелікованими, пацієнти з ЗСН мають дуже високий рівень смертності. Механізм, що лежить в основі цієї викликанної доксорубіцином кардіотоксичності, є неясним. Єдиною ефективною стратегією зниження кардіотоксичності доксорубіцину є обмеження впливу доксорубіцину. Але це також обмежує ефективність доксорубіцину для лікування раку.

[06] Дексразоксан (Цинекард®) зараз є єдиним прийнятим лікуванням для зниження викликанної антрацикліном кардіотоксичності з дуже обмеженими перевагами.<sup>6-8</sup> Тому, терміновою і незадовільною медичною потребою є розроблення лікування, яке здатне знижувати викликану доксорубіцином кардіотоксичність. Зниження токсичності також призводить до безпечного введення вищої дози доксорубіцину пацієнтам з раком.

[07] Вазопресин також відомий як антидиуретичний гормон (АДГ)) - це малий дев'яти-амінокислотний пептид, що синтезується у супраоптику гіпоталамуса та паравентрикулярному ядрі та зберігається у задньому відділі гіпофізу. Його випуск регулюється осмолярністю плазми та об'ємом/тиском крові.<sup>9</sup> Вазопресин викликає звуження кровеносних судин через рецептори V1 у гладких м'язів судин та затримку води через рецептори V2 у збірних трубках нирок.<sup>10</sup>

[08] У пацієнтів з раком часто підвищується рівень вазопресину.<sup>11-14</sup> У пацієнтів з раком також дуже поширеною є гіпонатріємія, завдяки ненормально високому рівню вазопресину. <sup>12</sup>, <sup>15</sup> Крім того, виский рівень вазопресину у сироватці співвідноситься з низьким рівнем виживаності пацієнтів з мілко клітинним раком легенів, <sup>16</sup> показуючи визначальну роль вазопресину у пацієнтів з раком.

[09] Дослідження показали, що доксорубіцин може підвищувати рівень вазопресину. У щурів, яких піддали дії доксорубіцину, підвищується виділення вазопресину та аквапорину-2 водного каналу, який транспортує воду зі збіральної трубочки у нирці до кровотоку.<sup>17</sup> Крім того, кролики, яких піддали дії доксорубіцину, мають підвищену чутливість до вазопресину.<sup>18</sup>

[10] Сукупні докази стверджують, що вазопресин може грати важливу роль у розвитку та прогресуванні ЗСН: Рівень вазопресину та аквапорину-2 водного каналу підвищується при ЗСН<sup>19-22</sup> та антагоністи V2 мають переваги у зменшенні гіперемії та покращенні симптомів у пацієнтів з ЗСН.<sup>23, 24</sup> Затримка води та системний набряк є ознаками ЗСН.

[11] Раніше, у деяких роботах досліджувався потенціал антагоністів вазопресину для зниження викликаних доксорубіцином кардіо захворювань та сприяння виживанню у експериментальних тварин. Було встановлено, що антагоністи вазопресину можуть полегшувати симптоми ЗСН<sup>18</sup>, викликаних ін'єкціями доксорубіцину. Але, у попередніх дослідженнях, OPC-31260, антагоніст рецептора вазопресину V2, призводив до незначного, але

несуттєвого зниження рівня смертності у щурів, яких піддали впливу доксорубіцину. 25 Тобто, хоча ці дослідження демонструють переваги антагоністів вазопресину у лікуванні викликаной доксорубіцином токсичності, ефект є незначним. У цих попередніх дослідженнях, антагоністи вазопресину приймають декілька тижнів після застосування доксорубіцину. Таким чином, до

10 початку терапії антагоністом вазопресину вже може виникнути важке міокардіальне захворювання. Віажливо, що у цих попередніх дослідженнях моделі могли не точно відтворювати підвищений рівень вазопресину, як у пацієнтів з раком, оскільки застосовувались тільки нормальні здорові щурі. Експериментальна модель з підвищеним рівнем вазопресину може бути ідеальною для оцінки терапевтичного потенціалу антагоністів V2.

10 Розкриття винаходу

[12] Даний винахід встановлює, що сполуки антагоністів вазопресину є ефективними для зниження кардіотоксичності та/або покращення виживаність пацієнтів, лікованих антрациклінами, як от доксорубіцин, лікування хіміотерапією, якщо антагоністи вазопресину застосовуються одночасно або до застосування антрацикліном.

15 [13] Таким чином, даний винахід стосується способу зниження кардіотоксичності та/або покращення виживаність, який включає в себе застосування сполук антагоністів вазопресину одночасно або до застосування засобу антрацикліну, як от доксорубіцин, пацієнтами, які потребують такого лікування. Способи та композиції за даним винаходом можуть застосовуватись для зниження викликаних хіміотерапією бічних ефектів, як от кардіологічні захворювання, особливо серцеві розлади. Способи та композиції за даним винаходом можуть також застосовуватись для покращення виживаність пацієнтів з терапією доксорубіцином.

20 [14] Даний винахід також встановлює, що вазопресин також підвищує рівень смертності у пацієнтів, лікованих антрациклінами, як от доксорубіцин. Таким чином, сполуки антагоністів вазопресину можуть бути особливо корисними та ефективними для пацієнтів, лікованих доксорубіцином з підвищеним рівнем вазопресину.

25 [15] Таким чином, даний винахід містить наступні різні варіанти здійснення.

[16] У першому варіанті здійснення, даний винахід забезпечує спосіб зниження кардіотоксичності та/або покращення виживаність після протиракового лікування антрацикліном, який включає в себе введення пацієнту, який потребує такого лікування, 30 терапевтично ефективної кількості композиції, яка містить сполуку антагоністу вазопресину або її фармацевтично прийнятну сіль у якості діючого інгредієнта одночасно або до застосування засобу антрацикліну.

[17] У другому варіанті здійснення, даний винахід забезпечує спосіб згідно з першим варіантом здійснення, для зниження кардіотоксичності.

35 [18] У третьому варіанті здійснення, даний винахід забезпечує спосіб згідно з першим варіантом здійснення для покращення виживаність.

[19] У четвертому варіанті здійснення, даний винахід забезпечує спосіб згідно з першим варіантом здійснення, у якому антагоніст вазопресину - це сполука, представлена формулою (I) або її фармацевтично прийнятна сіль.

40 [20] У п'ятому варіанті здійснення, даний винахід забезпечує спосіб згідно з першим варіантом здійснення, у якому антагоніст вазопресину обраний з групи, яка складається, але цим не обмежується, з наступного: толваптан, мозаваптан, коніваптан, ліксіваптан, сатаваптан, RWJ-351647, RWJ-339489, SSR-149415, YM-222546, YM-471, YM-35471, YM-218, FR-218944, JNJ-17079166, JNJ-17308616, VMAX-367, VMAX-382, VMAX-372, ORG-52186, SRX-251 та їх фармацевтично прийнятні солі.

45 [21] У шостому варіанті здійснення, даний винахід забезпечує спосіб згідно з першим варіантом здійснення, у якому антагоніст вазопресину - це V2 селективний антагоніст вазопресину або V1/V2 антагоніст вазопресину.

50 [22] У сьомому варіанті здійснення, даний винахід забезпечує спосіб згідно з першим варіантом здійснення, у якому антрациклін одночасно складається з даунорубіцину, доксорубіцину, епірубіцину, та ідарубіцину.

[23] У восьмому варіанті здійснення, даний винахід забезпечує спосіб згідно з першим варіантом здійснення, у якому антагоніст вазопресину - це толваптан.

55 [24] У дев'ятому варіанті здійснення, даний винахід забезпечує спосіб згідно з першим варіантом здійснення, у якому антагоніст вазопресину - це гідрохлорид мозаваптану.

[25] У десятому варіанті здійснення, даний винахід забезпечує спосіб згідно з першим варіантом здійснення, у якому антагоніст вазопресину - це гідрохлорид коніваптану.

[26] У одинадцятому варіанті здійснення, даний винахід забезпечує спосіб згідно з першим варіантом здійснення, у якому антагоніст вазопресину - це ліксіваптан.

[27] У дванадцятому варіанті здійснення, даний винахід забезпечує спосіб згідно з першим варіантом здійснення, у якому антагоніст вазопресину - це сатаваптан.

5 [28] У тринадцятому варіанті здійснення, даний винахід забезпечує спосіб згідно з першим варіантом здійснення, у якому антагоніст вазопресину - це толваптан та антрациклін - це доксорубіцин.

[29] У чотирнадцятому варіанті здійснення, даний винахід забезпечує спосіб згідно з першим варіантом здійснення, у якому антагоніст вазопресину - це толваптан та антрациклін - це даунорубіцин.

10 [30] У п'ятнадцятому варіанті здійснення, даний винахід забезпечує спосіб згідно з першим варіантом здійснення, у якому антагоніст вазопресину - це толваптан та антрациклін - це епірубіцин.

[31] У шістнадцятому варіанті здійснення, даний винахід забезпечує спосіб згідно з першим варіантом здійснення, у якому антагоніст вазопресину - це толваптан та антрациклін - це ідарубіцин.

15 [32] У сімнадцятому варіанті здійснення, даний винахід забезпечує фармацевтичну композицію, яка містить сполуку антагоніста вазопресину або її фармацевтично прийнятну сіль для зниження кардіотоксичності та/або покращення виживаність при антрацикліновій хіміотерапії для введення одночасно або до введення антрацикліну.

20 [33] У вісімнадцятому варіанті здійснення, даний винахід забезпечує фармацевтичну композицію, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки антагоніста вазопресину або її фармацевтично прийнятну сіль та терапевтично ефективну кількість антрацикліну.

[34] У дев'ятнадцятому варіанті здійснення, даний винахід забезпечує застосування сполуки антагоніста вазопресину або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення медикаменту для зниження кардіотоксичності та/або покращення виживаність при антрацикліновій хіміотерапії для введення одночасно або до введення антрацикліну.

25 Короткий опис креслень

[35] Фігура 1 показує аналіз виживаності Каплана-Мейєра по тесту Log-Rank для щурів, лікованих толваптаном.

30 [36] Фігура 2 – це графік, який показує результати лікування толваптаном, що розпочалося після завершення застосування доксорубіцину.

[37] Фігура 3 показує протокол для дослідження DDAVP (агоніст вазопресину [деаміно-Cys1, D-Arg8]- вазопресин) за Прикладом 2.

[38] Фігура 4 показує аналіз виживаності Каплана-Мейєра по тесту Log-Rank для щурів, лікованих доксорубіцином.

35 [39] Фігура 5 показує протокол застосування ліків та протокол зразків крові для визначення концентрації доксорубіцину за Прикладом 3.

[40] Фігура 6 - це графік, який показує результати дії толваптану на концентрацію доксорубіцину у плазмі.

40 [41] Фігура 7 - це графік, який показує дію толваптану на мієлопригнічуючу дію доксорубіцину.

[42] Фігура 8 - це графік, який показує процент фракціонального скорочення лівого шлуночка після лікування толваптаном на моделі з внутрішньовенними ін'єкціями.

[43] Фігура 9 - це графік, який показує фракцію викиду лівого шлуночка після лікування толваптаном на моделі з внутрішньовенними ін'єкціями.

45 [44] Фігура 10 - це графік, який показує встановлений кінцево-діастолічний об'єм/вагу лівого шлуночка у щурів, лікованих доксорубіцином.

[45] Фігура 11 - це графік, який показує встановлений кінцево-діастолічний діаметр/вагу лівого шлуночка у щурів, лікованих доксорубіцином.

[46] Фігура 12 показує покращення індекса скорочуваності у щурів, лікованих толваптаном.

50 [47] Фігура 13 показує протокол досліджень за Прикладом 5 для визначення, чи погіршує агоніст V2 токсичність доксорубіцину.

[48] Фігура 14 показує аналіз виживаності Каплана-Мейєра для щурів, лікованих толваптаном з підвищеним виділенням вазопресину.

Детальний опис винаходу

55 [49] Засоби антрацикліну є протипухлинними засобами, що застосовуються у хіміотерапії для лікування широкого спектру гематогенних та твердих людських злоякісностей, включаючи рак груді та лейкомію. Але, корисність антрациклінів, як от доксорубіцину (Адріаміцин®), є обмеженою через сукупне та залежне від дози пошкодження міокарду.2 Викликана доксорубіцином токсичність часто проявляє себе у змінах на ЕКГ та у аритміях, або як

кардіоміопатія, що призводить до ЗСН, а також як підвищений ризик раптової смерті та смерті через кардіо причини.6

[50] Способи за даним винаходом застосовуються для лікування особи, хворої на будь-яку неоплазію/рак. Неопластичні клітини, які убивають способами за даним винаходом, включають в себе клітини новоутворень, неоплазм, карциноми, саркоми, папіломи, лейкемії, лімфоми, і тому подібних. Тверді новоутворення являють собою особливий інтерес.

[51] У даному описі, термін "рак" охоплює будь-яку клітину або клітини, механізми нормального контролю росту яких порушені, і тому забезпечується можливість неконтрольованої проліферації клітин. Термін "рак" включає в себе доброякісні та злоякісні неопластичні клітини/новоутворення у нервовій системі та периферії, де периферія означає усі інші частини тіла зовні мозку або спинного мозку.

[52] Термін "пацієнт" у цьому описі означає особу, яка має рак, як от лейкемія, лімфоми, рак грудів, рак матки, рак яєчників або рак легенів, та яку лікують засобом антрацикліну.

[53] Даний винахід також забезпечує спосіб попередження та/або лікування пошкодження кардіо тканин свавця як от кардіотоксичність, викликана протипухлинними антрациклінами, як от доксорубіцин.

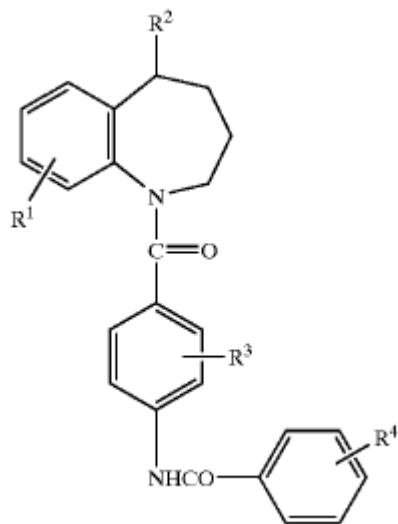
[54] Термін "Кардіотоксичність" у цьому описі охоплює клінічну серцеву недостатність, клінічну кардіотоксичність, як от гостра серцева недостатність та закупорка серцевих судин та/або кардіо аритмія та невстановлена клінічним спостереженням кардіотоксичність, як така, що виявляється при патологічних змінах при кардіо біопсії та/або хімії крові або зниження шлуночкових фракцій викиду.

[55] Способи за даним винаходом можуть також бути застосованими для підвищення виживаності пацієнтів під час та після проти-ракового лікування.

[56] У першому варіанті здійснення за даним винаходом, діючий інгредієнт у способі зниження викликаного лікуванням антрацикліном кардіотоксичності за даним винаходом - це сполука антагоніста вазопресину. Сполуки антагоністів вазопресину за даним винаходом включають в себе, але цим не обмежуються, толваптан, мозаваптан, коніваптан, ліксіваптан, сатаваптан, RWJ-351647, RWJ-339489, SSR-149415, YM-222546, YM-471, YM-35471, YM-218, FR-218944, JNJ-17079166, JNJ-17308616, VMAX-367, VMAX-382, VMAX-372, ORG-52186, SRX-251, або їх фармацевтично прийнятні солі та сполуки бензоазепіну або їх солі, описані у WO 2007/074915, тощо.

[57] Сполуки антагоністів вазопресину за даним винаходом також включають сполуки бензазепіну, що мають активність як антагоністи вазопресину. Такі сполуки бензазепіну мають активність при рецепторах аргінін вазопресину (AVP) типу 1A (V1A) та типу 2 (V2), (тобто, V1/V2) або є селективними для рецепторів V2. Сполуки бензазепіну за даним винаходом включають, але цим не обмежуються, сполуки, що представлені наступною формулою (I):

Формула (I)



де R1 - це атом водню або атом галогену, R2 - це гідрокси група, або група формули: --NR5R6, де R5 та R6 є однаковими або різними і кожний є атом водню або нижча алкільна група, R3 - це атом водню, атом галогену, нижча алкільна група, або нижча алкокси група, R4 - це атом галогену, нижча алкільна група або нижча алкокси група, або її фармацевтично прийнятна сіль.

[58] У описі та формулі, групи у вищевказаній формулі (I) означають наступні групи.

[59] "Атом галогену" означає атом фтору, атом хлору, атом броду, або атом йоду. "Нижча алкільна група" означає а прямий ланцюг ог розгалужений ланцюг алкільної групи, що має 1-6 атомів вуглецю, як от метил, етил, пропил, ізопропил, бутил, трет-бутил, пентил, або гексил.

[60] "Нижча алкокси група" означає прямий ланцюг або розгалужений ланцюг алкокси групи, що має 1-6 атомів вуглецю, як от метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси, або гексилокси.

[61] Сполуки бензазепіну формули (I) та спосіб їх одержання розкриті у WO 91/05549, патент США № 5,258,510 та патент США № 5,753,677 а також у японському дублікаті JP-A-6-80641, кожна з яких включена шляхом посилань у сукупність цього опису.

[62] Сполуки бензазепіну формули (I) за даним винаходом можуть легко утворювати фармацевтично прийнятні кислі адитивні солі з фармацевтично прийнятними кислотами. Фармацевтично прийнятні кислоти включають в себе неорганічні кислоти, як от сірна кислота, соляна кислота, фосфорна кислота, бромисто-воднева кислота, тощо та органічні кислоти як от оцтова кислота, р-толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота, щавелева кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, яблучна кислота, винна кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота, бензойна кислота, тощо.

[63] Серед сполук бензазепіну формули (I), сполуки, що мають кислотну групу, можуть легко утворювати сіль з фармацевтично прийнятними основними сполуками. Основні сполуки включають гідроксиди металів, як от гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид літію, гідроксид кальцію, тощо; карбонати лужних металів або карбонати водню, як от карбонат калію, карбонат натрію, гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію, тощо; та алкоголяти лужних металів, як от метилат натрію, метилат калію, тощо.

[64] Сполуки антагоністів вазопресину формули (I) за даним винаходом застосовуються у формі звичайної фармацевтичної композиції. Композицію готують з використанням звичайних розчинників або носіїв, як от наповнювачі, загущувачі, зв'язувачі, зволожувальні засоби, дезінтегратори, поверхнево активні речовини, мастила, і тому подібні. Фармацевтичні композиції можуть бути обрані з-поміж різних форм у відповідності з бажаними властивостями, і бути у формі таблеток, пілюль, порошків, розчинів, суспензій, емільсій, гранул, капсул, суппозиторіїв, ін'єкцій (розчинів, суспензій, тощо), і тому подібного.

[65] Для того, щоб сформувати таблетки, застосовуються широко відомі фармацевтичні носії, як от носії (наприклад, лактоза, білий цукор, хлорид натрію, глюкоза, сечовина, крохмаль, ксилітол, маннітол, еритрітол, сорбітол, карбонат кальцію, каолін, кристалічна целюлоза, кремнієва кислота, тощо), зв'язувачі (наприклад, вода, етанол, пропанол, простий сироп, розчин глюкози, розчин крохмалю, розчин желатину, карбоксилметил целюлоза, шелак, метил целюлоза, фосфат калійю, полівінілпірролідон, тощо), дезінтегратори (наприклад, сухий крохмаль, альгінат натрію, порошок агару, ламінаран порошок, гідрокарбонат натрію, карбонат кальцію, ефіри жирних кислот поліоксиетилен сорбітану, лаурилсульфат натрію, стеариновий моногліцерин, крохмаль, лактоза, тощо), речовини, що пригнічують розпад (наприклад, білий цукор, стеарин, масло какао, гідрогеновані олії, тощо), речовини, що сприяють поглиннанню (наприклад, четвертинна основа аммонію, натрій лаурилсульфат, тощо), зволожуючі засоби (наприклад, гліцерин, крохмаль, тощо), абсорбенти (наприклад, крохмаль, лактоза, каолін, бентоніт, колоїдні силікати, тощо), змащувачі (наприклад, очищений тальк, стеарати, порошок борної кислоти, поліетилен гліколь, тощо), і тому подібні. Більш того, таблетки можуть також бути у формі звичайних таблеток з покриттям, як от таблетки з покриттям із цукру, таблетки з желатиновим покриттям, таблетки з шлунковим покриттям, покриті плівкою таблетки, або таблетки з подвійним або багатощаровим. У композиціях пілюль, можуть застосовуватись звичайні носії і включають в себе, наприклад, носії (наприклад, глюкоза, лактоза, крохмаль, масло какао, гідрогеновані рослинні олії, каолін, тальк, тощо), зв'язувачі (наприклад, порошок гуміарабіку, порошок трагаканту, желатин, етанол, тощо), дезінтегратори (наприклад, ламінаран, агар, тощо) і тому подібні. У композиціях для суппозиторіїв, можуть застосовуватись звичайні носії і включають в себе, наприклад, поліетилен гліколь, масло какао, вищі спирти, вищі спиртові ефіри, желатин, напів синтетичні гліцериди, і тому подібні. Капсули можуть бути приготовані шляхом загрузки суміші сполуки за даним винаходом та вищевказаних носіїв у тверді желатинові капсули, м'які капсули або капсули з гідроксипропилметил целюлози (капсули з HPMS) звичайним шляхом. У композиціях для ін'єкцій, розчини, емульсії та суспензії стерилізують та переважно роблять ізотонічними з кров'ю. У композиціях для цих розчинів, емульсій та суспензій, застосовуються звичайні розчинники, як от вода, етиловий спирт, макроголь, пропилен гліколь, етоксильований ізостеариловий спирт, поліоксиетильований ізостеариловий спирт, ефіри жирних кислот поліоксиетилен сорбітану, і тому подібні. У цих

випадках, фармацевтичні композиції можуть також бути об'єднані з хлоридом натрію, глюкозою, або гліцерином у кількості, яка є достатньою для того, щоб зробити їх ізотонічними, і можуть також бути об'єднані зі звичайними солубілізаторами, буферними речовинами, та анестетизуючими засобами. Більш того, фармацевтичні композиції можуть за бажанням включати в себе барвники, консерванти, аромати, присмаки, підсолоджувачі, та інші медикаменти, якщо бажано.

[66] Кількість сполук антагоністів вазопресину формули (I), які включені у фармацевтичну композицію за даним винаходом, може бути обрана з-поміж широкого ряду. Звичайно, кількість є переважно у інтервалі від 1 до 70 % ваги, більш переважно 5-50 % ваги, базуючись на вазі композиції.

[67] Зручний спосіб введення композицій за даним винаходом може бути визначений у відповідності з різними формами композицій, віком, статтю та іншими умовами пацієнтів, ступенем серйозності захворювання, і тому подібними. Наприклад, таблетки, пілюлі, розчини, суспензії, емульсії, гранули та капсули вводяться орально. Ін'єкції вводяться внутрішньовенно по-одиноці або разом зі звичайною допоміжною рідиною (наприклад, глюкоза, розчини аміно кислот), і вибірково вводяться по-одиноці внутрішньом'язово, внутрішньовенно, підшкірно, або внутрішньочеревно, за необхідністю. Суппозиторії вводяться ректально.

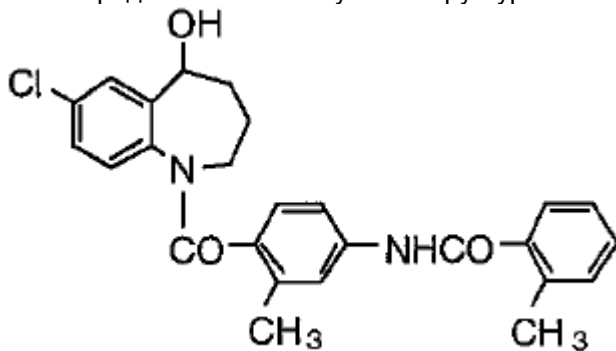
[68] Дозування сполук антагоністів вазопресину за даним винаходом може бути обране у відповідності із застосуванням, віком, статтю та іншими умовами пацієнтів, ступенем серйозності захворювання, і тому подібним. А придатна доза є у інтервалі від 0.1 мг до 1000мг/вага тіла у день, переважно 0.5 мг - 500 мг/вага тіла у день, більш переважно 1 мг – 100мг /вага тіла у день.

[69] Сполуки антагоністів вазопресину за даним винаходом включають, але цим не обмежуються, толваптан, мозаваптан, коніваптан, ліксіваптан та сатаваптан, або її фармацевтично прийнятна сіль. Крім того, RWJ-351647 та 339489, SSR-149415, YM-222546, YM-471, YM-35471, YM-218, FR-218944, JNJ-17079166 та 17308616, VMAX-367, VMAX-382, VMAX-372, ORG-52186, SRX-251, тощо, або їх фармацевтично прийнятні солі можуть також застосовані у якості антагоністів вазопресину у даному винаході.

[70] У іншому варіанті здійснення, даний винахід забезпечує спосіб лікування раку, який включає в себе введення пацієнту терапевтично ефективної кількості комбінації сполук антагоністів вазопресину та антрацикліну. Антрацикліни включають в себе, але цим не обмежуються, даунорубіцин (Церубідин®), доксорубіцин (Адріаміцин®, Рубекс®), епірубіцин (Елленс®, Фарморубіцин®), та ідарубіцин (Ідаміцин®). Комбінації за винаходом можуть включати фармацевтично прийнятний транспортний засіб, носій або розчинники.

[71] Вибір дози сполуки антагоніста вазопресину та антрацикліну є таким, що може забезпечити полегшення пацієнту, яке вимірюється зниженням кардіотоксичності від застосування самого антрацикліну та/або покращення ефективності лікування раку. Як добре відомо, дозування кожного компонента залежить від декількох факторів, як от могутність обраної специфічної сполуки, шлях введення, вік та вага пацієнта, серйозність стану, що лікується, і тому подібні. Це вважається обсягом знань фахівця і він може переглянути існуючу літературу відносно кожного компонента, щоб визначити оптимальне дозування.

[72] Зараз переважний антагоніст вазопресину, застосований згідно з винаходом - це толваптан. Толваптан, також названий як, 7-хлор-5-гідрокси-1-[2-метил-4-(2-метилбензоїл-аміно)бензоїл]-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-бензазепін, - це вибірковий антагоніст вазопресину V2. Толваптан представлений наступною структурою:



[73] Толваптан викликає підвищене, залежне від дози вироблення розрідженої сечі без зміни електролітичного балансу сироватки, та без стимуляції системи ренін-ангіотензин.

[74] Інші антагоністи вазопресину, що можуть бути застосовані, включають в себе, але цим не обмежуються: мозаваптан (описаний у патенті США № 5,258,510, кожна з яких включена



шляхом посилань у сукупність цього опису), коніваптан (описаний у патенті США №5,723,606, кожна з яких включена шляхом посилань у сукупність цього опису), ліксіваптан (описаний у ЕР 636625 та патенті США № 5,516,774, кожна з яких включена шляхом посилань у сукупність цього опису) та сатаваптан (описаний у WO971556, який включений шляхом посилань у сукупність цього опису). Крім того, RWJ-351647 та 339489, SSR-149415, YM-222546, YM-471, YM-35471, YM-218, FR-218944, JNJ-17079166 та 17308616, VMAX-367, VMAX-382, VMAX-372, ORG-52186, SRX-251, та сполука бензоазепіну або її сіль, описана у WO2007/074915, тощо, можуть також бути застосовані як антагоністи вазопресину за даним винаходом.

[75] Для застосування у медицині, фармацевтично прийнятні солі можуть бути корисними у композиціях сполук антагоністів вазопресину згідно з винаходом. Вираз "фармацевтично прийнятні солі" включає в себе фармацевтично прийнятні кислі аддитивні солі та фармацевтично прийнятні катіонні солі.

[76] Термін "терапевтично ефективна кількість" як застосовано тут, стосується достатньої кількості сполуки для зниження інфаркту, як от наприклад, інфаркту міокарду, при застосуванні обґрунтованого співвідношення вигода/ризик до будь-якого медичного лікування.

[77] Специфічний рівень терапевтично ефективної дози для будь-якого специфічного пацієнта буде залежати від різноманітних факторів, включаючи серйозність стану; активність специфічної застосованої сполуки; специфічної застосованої композиції та віку пацієнта. Крім того, у залежності від стану пацієнта, якого лікують, будуть обов'язково виникати деякі варіації у дозуванні. Особа, відповідальна за застосування, буде, у будь-якому випадку, визначати відповідну дозу для індивідуального пацієнта.

[78] Комбінація антагоністів вазопресину та антрацикліну за даним винаходом може бути введена стандартним шляхом, як от орально, парентерально, через слизову оболонку (наприклад, сублінгвально або букально), топікально, трансдермально, ректально, шляхом інгаляцій (наприклад, назально або через глибоку інгаляцію легенів). Парентеральне введення включає в себе, але цим не обмежується, внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, інтраперітонеальне, підшкірне, внутрішньом'язове, інтратекальне, та внутрішньосуставно, або шляхом техніки високого тиску, як Powderject™.

[79] При букальному введенні, композиція може бути у формі таблеток або пілюль, утворених звичайним шляхом. Наприклад, таблетки та капсули для орального введення можуть містити звичайні наповнювачі, як от в'язучі засоби (наприклад, сироп, акація, желатин, сорбітол, трагактант, клейковину крохмалю або полівінілпірролідон), наповнювачі (наприклад, лактоза, цукор, мікрокристалічна целюлоза, кукурудзяний крохмаль, фосфат кальцію або сорбітол), мастила (наприклад, стеарат магнію, стеаринова кислота, тальк, поліетилен гліколь або кремнезем), дезінтегранти (наприклад, картопляний крохмаль або гліколят крохмалю натрію), або покривні засоби (наприклад, лаурил сульфат натрію). Таблетки можуть бути покриті згідно зі способами, відомими з рівня техніки.

[80] Додатково, композиції за даним винаходом можуть бути сформовані для парентерального введення шляхом ін'єкцій або безперервних інфузій. Лікарські засоби для ін'єкцій можуть бути у формі суспензій, розчинів, або емульсій у масляних та водних носіях, та можуть містити формувальні засоби, як от суспендуючі, стабілізуючі, та/або диспергуючі засоби. Альтернативно, діючий інгредієнт може бути у формі порошку для внесення до придатного носія (наприклад, стерильною, вільною від пірогену водою) перед застосуванням.

[81] Для орального введення фармацевтична композиція може приймати форму розчинів, суспензій, таблеток, пілюль, капсул, порошоків, і тому подібних. Таблетки, які містять різні наповнювачі, як от цитрат натрію, карбонат кальцію та фосфат кальцію, виконуються разом з різними дезінтегрантами, як от крохмаль та переважно картопляний або тапіоковий крохмаль та певні комплексні силікати, разом зі зв'язуючими засобами, як от полівінілпірролідон, цукроза, желатин та акація. Додатково, змащуючі засоби, як от стеарат магнію, натрій лаурил сульфат і тальк, часто є дуже корисними для цілей формування таблеток. Тверді композиції подібного типу також застосовуються як наповнювачі у м'яких та твердих желатинових капсулах; переважні матеріали у цьому зв'язку також включають в себе лактозу або молочний цукор, а також як поліетилен гліколі високомолекулярної ваги.

[82] Альтернативно, сполуки за даним винаходом можуть бути включені у оральні рідкі композиції, як от водні або масляні суспензії, розчини, емульсії, сиропи, або еліксири, наприклад. Крім того, лікарські засоби, що містять ці сполуки, можуть бути представлені як сухий продукт для внесення до води або інших відповідних носіїв перед застосуванням. Такі рідкі композиції можуть містити звичайні домішки, як от суспендуючі засоби, як от сироп сорбітолу, синтетичні та натуральні зклеювачі, як от трагактант, акація, альгінат, декстран, натрій карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, полівініл-пірролідон або желатин, сироп

глюкоза/цукор, желатин, гідроксиетилцелюлоза, гідроксипропилметилцелюлоза, гелеподібний алюміній стеарат, емульгуючі засоби, як от лецитін, сорбітан моноолеат, або акація; не-водні носії (які можуть містити харчові олії), як от мигдальна олія, фракціонована кокосова олія, олійгі ефіри, пропилен гліколь, та етиловий спирт; та консерванти, як от метил або пропилен р-гідроксибензоат та сорбінова кислота. Рідкі форми, у яких композиції за даним винаходом можуть бути включені для введення орально або шляхом ін'єкцій, включають в себе водні розчини, відповідно приправлені сиропи, водні або олійні суспензії, та приправлені емульсії з харчовими оліями, як от бавовняна олія, сезамова олія, кокосова олія або арахісова олія, а також еліксири та подібні фармацевтичні носії.

[83] Коли для орального введення бажаними є водні суспензії та/або еліксири, сполуки за даним винаходом можуть бути поєднані з різними підсолоджувачами, смаковими засобами, барвниками, емульгуючими засобами та/або суспендуючими засобами, а також з такими розчинниками, як вода, етанол, пропилен гліколь, гліцерин та їх різними подібними комбінаціями. Придатні диспергуючі або суспендуючі засоби для водних суспензій включають в себе синтетичні та натуральні зклеювачі, як от трагактант, акація, альгінат, декстран, натрій карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, полівініл-пірролідон або желатин.

[84] Комбінація антагоністів вазопресину та антрацикліну за даним винаходом може також введена у лікарський засіб контрольованого вивільнення, як от лікарський засіб уповільненого вивільнення, або прискореного вивільнення. Такі лікарські засоби контрольованого вивільнення комбінацій за даним винаходом можуть бути одержані з використанням способів, добре відомих фахівцям. Спосіб введення буде визначений лікуючим доктором або іншим фахівцем після оцінювання стану та вимог пацієнта.

[85] Фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть містити комбінацію характеристик миттєвого вивільнення та контрольованого вивільнення. Такі композиції можуть приймати форму комбінацій діючих інгредієнтів, які варіюються у розмірі від наночасток до мікрочасток, або у формі множинності кульок з різними рівнями вивільнення.

[86] Комбінації за даним винаходом можуть також бути введені у парентеральній формі. Для парентерального введення можуть бути застосовані розчини у сезамовій або арахісовій олії або у водному пропилен гліколі, а також стерильні водні розчини відповідних водорозчинних солей. Такі водні розчини можуть бути відповідно буферизовані, за необхідністю, та рідкий розчинник спочатку роблять ізотонічним з достатньою кількістю соляного розчину або глюкози. Ці водні розчини є особливо придатними для цілей внуьрішньовенних, внутрішньом'язових, підшкірних та інтраперітонеальних ін'єкцій. У зв'язку з цим, застосоване стерильне водне середовище може бути легко одержане стандартними техніками, добре відомими фахівцям.

[87] Відомі способи приготування різних фармацевтичних композицій з певною кількістю діючого інгредієнта, або вони стануть зрозумілими фахівцям з цього опису.

[88] Фармацевтичні композиції згідно з винаходом можуть містити 0.1 %-95 % терапевтичних засобів за цим винаходом, переважно 1 %-70 %. У будь-якому випадку, композиція або лікарський засіб для застосування буде містити кількість терапевтичного засобу(ів) згідно з винаходом у кількості, ефективній для лікування станів або захворювань пацієнта, якого лікують.

[89] Дві різних сполуки за даним винаходом, тобто, сполука антагоніста вазопресину та антрацикліну, можуть бути введені одночасно або спочатку вазопресин, а потім антрациклін.

[90] Даний винахід проілюстрований більш детально наступними прикладами.

Приклади

Приклад 1

Способи:

[91] Відомо, що повторювані ін'єкції доксорубіцину тваринам викликають кардіо ушкодження та підвищують смертність. Були проведені дослідження для визначення дії толваптану на викликану доксорубіцином кардіотоксичність та смертність тварин. Оцінювались чотири групи щурів; усім було зроблено 6 ін'єкцій доксорубіцину (2.5 мг/кг кожна) протягом двотижневого періоду. Щоб протестувати здатність толваптану попереджати токсичність, одній групі щурів щоденно дають толваптан (10 мг/кг орально) (Tol+Dox). Іншій групі щурів дають тільки носій (Veh+Dox). Щоб протестувати здатність толваптану перевертати токсичність, одній групі щурів щоденно дають толваптан (10 мг/кг орально), починаючи після завершення застосування доксорубіцину (Dox+Tol). Іншій групі щурів дають тільки носій (Dox+Veh). Таблиця 1 резюмує дослідження по групах:

Таблиця 1

Лікувальні групи для моделі внутрішньобрюшинних ін'єкцій доксорубіцину. Dox: доксорубіцин, Tol: толваптан, Veh: носій

	Найменування групи	Доза лікарського засобу	Кількість щурів
1	Veh+Dox	Доксорубіцин вводять ін'єкційно 6 разів (2.5мг/кг кожна, внутрішньобрюшинно) протягом 13 денного періоду. Оральний носій дають щоденно, починаючи з першої ін'єкції доксорубіцину.	12
2	Tol+Dox	Доксорубіцин вводять ін'єкційно 6 разів (2.5мг/кг кожна, внутрішньобрюшинно) протягом 13 денного періоду. Оральний толваптан (10мг/кг) дають щоденно, починаючи з першої ін'єкції доксорубіцину.	12
3	Dox+Veh	Доксорубіцин вводять ін'єкційно 6 разів (2.5мг/кг кожна, внутрішньобрюшинно) протягом 13 денного періоду. Оральний носій дають щоденно, починаючи з наступного дня після завершення 6 ін'єкцій доксорубіцину.	12
4	Tol+Dox	Доксорубіцин вводять ін'єкційно 6 разів (2.5мг/кг кожна, внутрішньобрюшинно) протягом 13 денного періоду. Оральний толваптан (10мг/кг) дають щоденно, починаючи з наступного дня після завершення 6 ін'єкцій доксорубіцину.	12

Щурів спостерігають протягом 12 тижнів. Виживаність аналізують, використовуючи аналіз виживаності Каплана-Мейєра по тесту Log-Rank.

[92] Фігура 1 показує, що рівень смертності значно знизився при лікуванні толваптаном (p<0.001).

[93] Коли лікування толваптаном починають після завершення 6 ін'єкцій доксорубіцину, захисна дія толваптану значно втрачається, як видно на Фігурі 2. Була тільки невелика затримка смерті щурів при застосуванні толваптану. У двох групах щурам давали доксорубіцин та толваптан та щурам давали тільки доксорубіцин та носій, усі 24 щури отримували ін'єкції доксорубіцину. Але, після завершення застосування доксорубіцину, значна кількість щурів виглядали дуже хворими, і вважалося, що навіть ефективні терапія може не бути здатною змінити ушкодження у дуже хворих щурів. Тільки 10 з цих щурів були обрані, щоб отримати лікування толваптаном (5 щурів) або носієм (5 щурів).

[94] Результати, як показано на Фігурі 2, означають, що толваптан є дуже ефективним у попередженні викликану доксорубіцином смертність, якщо толваптан застосовується разом з доксорубіцином. Здатність знижувати смертність значно втрачається, якщо лікування починається тільки після завершення 6 ін'єкцій доксорубіцину. Тому, нові відомості цього дослідження є такі, що антагоністи вазопресину необхідно давати або перед, або разом із застосуванням з засобами хіміотерапії для отримання захисної дії.

Приклад 2

[95] Винахідники цього винаходу дослідили, чи може активація рецепторів V2 прискорити викликану доксорубіцином смертність. Безперервні підшкірні інфузії 1 нг/г DDAVP (деаміно-Cys1, D-Arg-вазопресин) на тварину завершують з використанням осмотичної мініпомпи (рівень інфузії: 0.5 (L/h, модель ALZET 2002, DURECT Corporation, Cupertino, CA) протягом 14 днів. Протокол цих досліджень показаний на Фігурі 3. У день 0 осмотичну мініпомпу вживляють підшкірно. Фіктивний контроль щурів має таку ж хірургічну процедуру, але у мініпомпі є тільки соляний розчин. Щурів потім ділять на дві групи: одна із шістьма внутрішньобрюшинними ін'єкціями доксорубіцину (2.5 мг/кг) протягом 13 денного періоду, і одна з ін'єкціями соляного розчину. Щурів протягом експерименту годують рідкою їжею. При постійних інфузіях DDAVP, годування рідкою їжею підвищує системне об'ємне перевантаження та набряк, стани, які часто спостерігаються у пацієнтів з ЗСН.

[96] Підтримуючи шкідливу роль рецепторів вазопресину V2 у викликаній доксорубіцином токсичності, DDAVP статистично і значно підвищує токсичність доксорубіцину і значно підвищує рівень смерті від доксорубіцину, порівнюючи щурів, яких лікували доксорубіцином, з щурами без такого лікування (p<0.001, тест Log-Rank), як показано на Фігурі 4. Тобто, у пацієнтів, яких лікували доксорубіцином, підвищений рівень вазопресину може далі посилювати токсичність.

Приклад 3

[97] Щоб визначити, чи впливає толваптан на концентрацію доксорубіцину у плазмі, отримують зразки плазми після першої (день 1) та шостої (день 13) ін'єкції доксорубіцину з носієм або толваптаном, та вимірюють концентрацію доксорубіцину у плазмі. Фігура 5 показує протокол лікування лікарським засобом та протокол зразків крові у цьому дослідженні.

5 [98] Як показано на Фігурі 6, толваптан не впливає на концентрацію доксорубіцину у плазмі.

[99] Відомо, що антрацикліни, включаючи доксорубіцин, викликають мієлосупресію через їх здатність інтерполюватись у DNA, та інгібувати синтез нових білків і проліферацію клітин у кістковому мозку (подібні механізми залучені у інгібування проліферації ракових клітин). Мієлосупресію використовують як показник здатності доксорубіцину інгібувати проліферацію клітин та проти-ракову дію. Толваптан не має схильності до мієлосупресивного ефекту доксорубіцину, як показано на Фігурі 7, яка показує, що у тринадцятий день лікування доксорубіцином значно знизилась кількість білих кров'яних клітин (WBC) та лімфоцитів (LY). Після 1 або 13 днів лікування доксорубіцином беруть зразки крові. Зниження у кількості клітин крові були подібними у щурів, яких лікують носієм та толваптаном. Один день лікування доксорубіцином не впливає на кількість клітин крові.

15 [100] Ці результати означають, що толваптан навряд чи впливає на проти-ракову дію доксорубіцину.

#### Приклад 4

20 [101] У клінічних дослідженнях, доксорубіцин вводять внутрішньовенно пацієнтам із раком. Крім того, основний бічний ефект, пов'язаний з лікуванням доксорубіцином, це кардіо дисфункція і виникнення ЗСН. Тому, дію толваптану на ЗСН оцінюють на моделі щурів з внутрішньовенними ін'єкціями доксорубіцину. Кардіо функцію визначають, використовуючи ультразвукове дослідження з високим розділенням.

[102] Способи:

25 [103] Щурів ділять на 3 групи, як описано у Таблиці 2, та спостерігають протягом 10 тижнів.

Таблиця 2

Лікувальні групи для моделі внутрішньовенних ін'єкцій доксорубіцину. Dox: доксорубіцин, Tol: толваптан, Veh: носій

Найменування групи	Доза лікарського засобу або концентрація	Кількість щурів, які включені в аналіз
Контрольна група	без лікування	8
Dox+Veh-Echo (Echo дослідження)	Доксорубіцин вводять ін'єкційно 3 рази (3мг/кг кожна, внутрішньовенно через день). Оральний носій дають щоденно	13
Dox+Tol-Echo (Echo дослідження)	Доксорубіцин вводять ін'єкційно 3 рази (3мг/кг кожна, внутрішньовенно через день). Оральний толваптан (10мг/кг) дають щоденно	12

30 [104] Контрольну групу щурів не лікують. Для груп 2 та 3 з лікуванням доксорубіцином, щурам дають три ін'єкції доксорубіцину внутрішньовенно (3 мг/кг кожна) через день (загальна доза 9 мг/кг). У цьому експерименті обирають нижчу дозу доксорубіцину (у порівнянні з дозою у Прикладі 1) щоб дозволити розвиток ЗСН протягом 10-тижневого періоду. Щурам дають або носій, або толваптан (10 мг/кг) щоденно починаючи з першого дня ін'єкції доксорубіцину. У дні сумісного застосування доксорубіцину та толваптану, толваптан дають оральним шляхом 45 хв до внутрішньовенної ін'єкції доксорубіцину.

35 [105] Кардіо функцію оцінюють з використанням ехокардіографії (Vevo 770, Visualsonics Inc, Toronto, Canada). Ехо-знімки роблять один раз на тиждень протягом 10 послідовних тижнів. Щурів анестезують Ізофлюраном та записують парастернальні горизонтальні та вертикальні осьові ехо знімки. Виконують незалежний аналіз кардіо функції (фракція викиду та фракція скорочення) та анатомічні дані серця (кінцевий діастолічний діаметр та об'єм лівого шлуночка).  
40 У кінці 10-тижневого періоду, інвазійно вимірюють кардіо скорочуваність (LVdp/dtmax/ip).

[106] Результати:

Дані наводять як Mean  $\pm$  SD (стандартне відхилення). Лікування доксорубіцином поступово знижує фракцію скорочення та фракцію викиду лівого шлуночка, викликаючи серцеву недостатність, як показано на Фігурах 8 та 9. Толваптан значно покращує кардіо функцію і уповільнює розвиток серцевої недостатності.

[107] Додатково до кардіо дисфункції, ознаками ЗСН також є реконструкція лівого шлуночка: камера стає більшою та розширеною. Дійсно, дані ехо знімків показують, що діастолічний об'єм лівого шлуночка та діаметр послідовно збільшуються при лікуванні доксорубіцином, як показано на Фігурах 10 та 11. Толваптан уповільнює процес реконструкції.

5 [108] Інвазійні гемодинамічні вимірювання виконують у кінці 10 тижневого періоду. Індекс скорочуваності, як визначено нормалізацією  $LVdp/dt_{max}$  до миттєвого LV тиску при  $LVdp/dt_{max}$ , був вище у щурів, лікованих толваптаном у порівнянні з щурами, яких лікують носієм, як показано на Фігурі 12.

[109] Приклад 5

10 Винахідники даного винаходу досліджують, чи може толваптан покращити виживаність при тривалій активації рецептора V2 (шляхом продовжуваної інфузії агоніста V2 DDAVP) у щурів, яких лікують внутрішньовенозними ін'єкціями доксорубіцину. Цей стан може стосуватися певних пацієнтів з раком, які мають підвищений випуск вазопресину і піддаються хіміотерапії, як от доксорубіцин.

15 [110] Досліджують дві групи щурів і протокол описаний на Фігурі 13. Щурам роблять внутрішньовенні ін'єкції доксорубіцину (3 мг/кг) 3 рази один раз через день загалом 9 мг/кг (як описано у Прикладі 4). Одній групі (Dox+DDAVP) дають носій, а іншій групі (Dox+DDAVP+ToI) застосовують толваптан (10 мг/кг) один раз на день. Кожному щуру імплантують осмотичну мініпомпу (рівень інфузії: 0.15 l/h, модель ALZET 2006, ALZA Corporation) для продовжуваних підшкірних інфузій 1 ng/h DDAVP (агоніст вазопресину V2 [деаміно-Cys1, D-Arg8]-вазопресин).

20 [111] Аналіз виживаності Каплана-Мейєра показаний на Фігурі 14. У той час, коли інфузії DDAVP роблять доксорубіцин дуже токсичним і щури помирають протягом 2 тижнів, толваптан значно покращує виживаність. Ці дані стверджують, що токсичність доксорубіцину підвищується при підвищенні стану вазопресину. Толваптан може бути особливо корисним для зниження токсичності доксорубіцину у пацієнтів з раком з підвищеним вазопресинном.

25 [112] Усі патенти, патентні заявки, наукові та медичні публікації, зазначені у цьому описі, включені шляхом посилань у його обсяг. Звичайно, потрібно розуміти, що вищевказане стосується тільки до переважних варіантів здійснення за даним винаходом і що фахівцем можуть бути виконані числені модифікації або варіанти без відхилення сутності та обсягу винаходу, як зазначено далі у формулі винаходу, що додається.

Джерела інформації:

(1) Christiansen S, Autschbach R. Doxorubicin in experimental and clinical heart failure. Eur J Cardiothorac Surg 2006 October;30(4):611-6.

35 (2) Iarussi D, Indolfi P, Casale F, Martino V, Di Tullio MT, Calabro R. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children with cancer: strategies for prevention and management. Paediatr Drugs 2005;7(2):67-76.

(3) Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. Cancer 2003 June 1;97(11):2869-79.

40 (4) Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. N Engl J Med 1998 September 24;339(13):900-5.

(5) Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, Goorin AM, Epstein ML, Lipshultz SE. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience. J Clin Oncol 1997 April;15(4):1544-52.

45 (6) Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2004 July 8;351(2):145-53.

(7) Cvetkovic RS, Scott LJ. Dexrazoxane: a review of its use for cardioprotection during anthracycline chemotherapy. Drugs 2005;65(7):1005-24.

50 (8) Swain SM, Whaley FS, Gerber MC et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. J Clin Oncol 1997 April;15(4):1318-32.

(9) Brenner B, Rector F. The Kidney. 7th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2004.

(10) Tang WH, Bhavnani S, Francis GS. Vasopressin receptor antagonists in the management of acute heart failure. Expert Opin Investig Drugs 2005 May;14(5):593-600.

55 (11) Campling BG, Sarda IR, Baer KA et al. Secretion of atrial natriuretic peptide and vasopressin by малий cell lung cancer. Cancer 1995 May 15;75(10):2442-51.

(12) Mizobuchi M, Kunishige M, Kubo K, Komatsu M, Bando H, Saito S. Syndrome of inappropriate secretion of ADH (SIADH) due to малий cell lung cancer with extremely high plasma vasopressin level. Intern Med 1994 August;33(8):501-4.

60 (13) North WG. Gene regulation of vasopressin and vasopressin receptors in cancer. Exp Physiol 2000 March;85 Spec No:27S-40S.

(14) North WG, Pai S, Friedmann A, Yu X, Fay M, Memoli V. Vasopressin gene related products are markers of human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1995 June;34(3):229-35.

(15) Talmi YP, Hoffman HT, McCabe BF. Syndrome of inappropriate secretion of arginine vasopressin in patients with cancer of the head and neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992 November;101(11):946-9.

(16) Umemura S, Segawa Y, Ueoka H et al. Serum level of arginine-vasopressin influences the prognosis of extensive-disease малий-cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007 August;133(8):519-24.

(17) Ma J, Fan S, Chen J, Gu Y, Lin S. Messenger RNA expressions of vasopressin system and аквапорин-2 in adriamycin-induced nephrotic rats and effects of astragalus membranaceus. *Chin Med J (Engl)* 1999 December;112(12):1068-72.

(18) Johnston CI, Arnolda L, Abrahams J, McGrath B. Role of vasopressin in experimental congestive cardiac failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8 Suppl 7:S96-100.

(19) Price JF, Towbin JA, Denfield SW et al. Arginine Vasopressin Levels Are Elevated and Correlate With Functional Status in Infants and Children With Congestive Heart Failure. *Circulation* 2004 May 17.

(20) Burrell LM, Phillips PA, Risvanis J, Chan RK, Aldred KL, Johnston CI. Long-term effects of nonpeptide vasopressin V2 antagonist OPC-31260 in heart failure in the rat. *Am J Physiol* 1998 July;275(1 Pt 2):H176-H182.

(21) Francis GS, Tang WH. Vasopressin receptor antagonists: will the "vaptans" fulfill their promise? *JAMA* 2004 April 28;291(16):2017-8.

(22) Xu DL, Martin PY, Ohara M et al. Upregulation of аквапорин-2 water channel expression in chronic heart failure rat. *J Clin Invest* 1997 April 1;99(7):1500-5.

(23) Burrell LM, Risvanis J, Johnston CI, Naitoh M, Balding LC. Vasopressin receptor antagonism - a therapeutic option in heart failure and hypertension. *Exp Physiol* 2000 March;85 Spec No:259S-65S.

(24) Gheorghiade M, Niazi I, Ouyang J et al. Vasopressin V2-receptor blockade with толваптан in patients with chronic heart failure: results from a double-blind, randomized trial. *Circulation* 2003 June 3;107(21):2690-6.

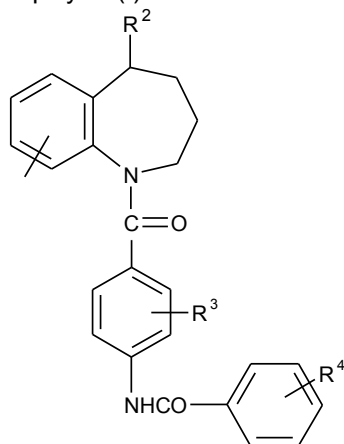
(25) Takeuchi M, Lee JD, Shimizu H, Ueda T. Effects of long-term oral treatment with selective vasopressin V2 receptor antagonist (OPC-31260) on adriamycin-induced heart failure in rats. *Int J Cardiol* 2006 April 4;108(2):231-6.

## ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Спосіб зниження кардіотоксичності при антрацикліновій хіміотерапії, який містить застосування пацієнту, який потребує, терапевтично ефективної кількості композиції, яка містить сполуку V<sub>2</sub> селективного антагоніста вазопресину або її фармацевтично прийнятну сіль як діючий інгредієнт, застосовану одночасно з або до застосування антрацикліну.

2. Спосіб за пунктом 1, у якому V<sub>2</sub> селективний антагоніст вазопресину - це сполука, представлена формулою (I):

Формула (I)



де R<sup>1</sup> - це атом водню або атом галогену, R<sup>2</sup> - це гідроксигрупа, або група формули: -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, де R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> є однаковими або різними і кожен є атом водню або нижча алкільна група, R<sup>3</sup> - це

атом водню, атом галогену, нижча алкільна група або нижча алкоксигрупа,  $R^4$  - це атом галогену, нижча алкільна група або нижча алкоксигрупа, або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Спосіб за пунктом 1, у якому  $V_2$  селективний антагоніст вазопресину вибраний з групи, яка складається з толваптану, мозаваптану, коніваптану, ліксіваптану, сатаваптану, RWJ-351647, та їх фармацевтично прийнятих солей.

4. Спосіб за пунктом 1, у якому антрациклін вибраний з групи, яка складається з даунорубіцину, доксорубіцину, епірубіцину та ідарубіцину.

5. Спосіб за пунктом 1, у якому антагоніст вазопресину - це толваптан.

6. Спосіб за пунктом 1, у якому антагоніст вазопресину - це гідрохлорид мозаваптану.

7. Спосіб за пунктом 1, у якому антагоніст вазопресину - це ліксіваптан.

8. Спосіб за пунктом 1, у якому антагоніст вазопресину - це сатаваптан.

9. Спосіб за пунктом 1, у якому антагоніст вазопресину - це толваптан, а антрациклін - це даунорубіцин.

10. Спосіб за пунктом 1, у якому антагоніст вазопресину - це толваптан, антрациклін - це доксорубіцин.

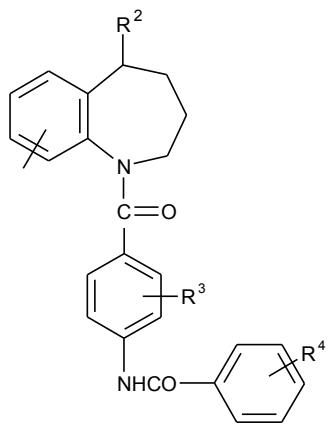
11. Спосіб за пунктом 1, у якому антагоніст вазопресину - це толваптан, а антрациклін - це епірубіцин.

12. Спосіб за пунктом 1, у якому антагоніст вазопресину - це толваптан, а антрациклін - це ідарубіцин.

13. Спосіб покращення виживаності при антрацикліновій хіміотерапії, який містить застосування пацієнту, який потребує, терапевтично ефективної кількості композиції, яка містить сполуку  $V_2$  селективного антагоніста вазопресину або її фармацевтично прийнятну сіль як діючий інгредієнт, застосовану одночасно з або до застосування антрацикліну.

14. Спосіб за пунктом 13, у якому  $V_2$  селективний антагоніст вазопресину - це сполука, представлена формулою (I):

Формула (I)



де  $R^1$  - це атом водню або атом галогену,  $R^2$  - це гідроксигрупа, або група формули:  $-NR^5R^6$ , де  $R^5$  та  $R^6$  є однаковими або різними і кожний є атом водню, або нижча алкільна група,  $R^3$  - це атом водню, атом галогену, нижча алкільна група, або нижча алкоксигрупа,  $R^4$  - це атом галогену, нижча алкільна група або нижча алкоксигрупа, або її фармацевтично прийнятна сіль.

15. Спосіб за пунктом 13, у якому  $V_2$  селективний антагоніст вазопресину вибраний з групи, яка складається з толваптану, мозаваптану, ліксіваптану, сатаваптану, RWJ-351647 та їх фармацевтично прийнятні солі.

16. Спосіб за пунктом 13, у якому антрациклін вибраний з групи, яка складається з даунорубіцину, доксорубіцину, епірубіцину та ідарубіцину.

17. Спосіб за пунктом 13, у якому  $V_2$  селективний антагоніст вазопресину - це толваптан.

18. Спосіб за пунктом 13, у якому  $V_2$  селективний антагоніст вазопресину - це гідрохлорид мозаваптану.

19. Спосіб за пунктом 13, у якому  $V_2$  селективний антагоніст вазопресину - це ліксіваптан.

20. Спосіб за пунктом 13, у якому  $V_2$  селективний антагоніст вазопресину - це сатаваптан.

21. Спосіб за пунктом 13, у якому  $V_2$  селективний антагоніст вазопресину - це толваптан, а антрациклін - це даунорубіцин.

22. Спосіб за пунктом 13, у якому  $V_2$  селективний антагоніст вазопресину - це толваптан, антрациклін - це доксорубіцин.

23. Спосіб за пунктом 13, у якому  $V_2$  селективний антагоніст вазопресину - це толваптан, а антрациклін - це епірубіцин.
24. Спосіб за пунктом 13, у якому  $V_2$  селективний антагоніст вазопресину - це толваптан, а антрациклін - це ідарубіцин.
- 5 25. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку  $V_2$  селективного антагоніста вазопресину або її фармацевтично прийнятну сіль для зниження кардіотоксичності та/або покращення виживаності при антрацикліновій хіміотерапії, для застосування одночасно або до застосування антрацикліну.

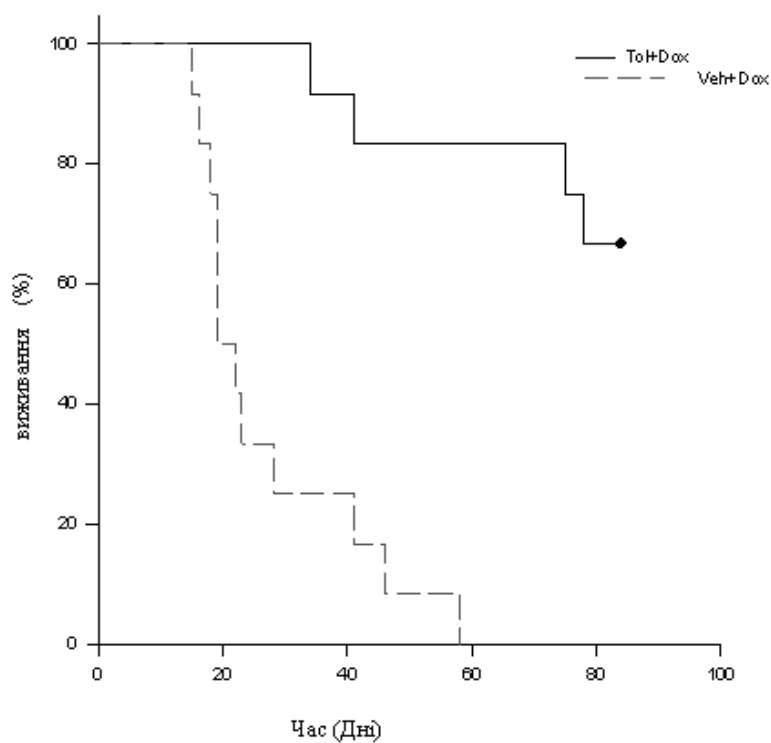
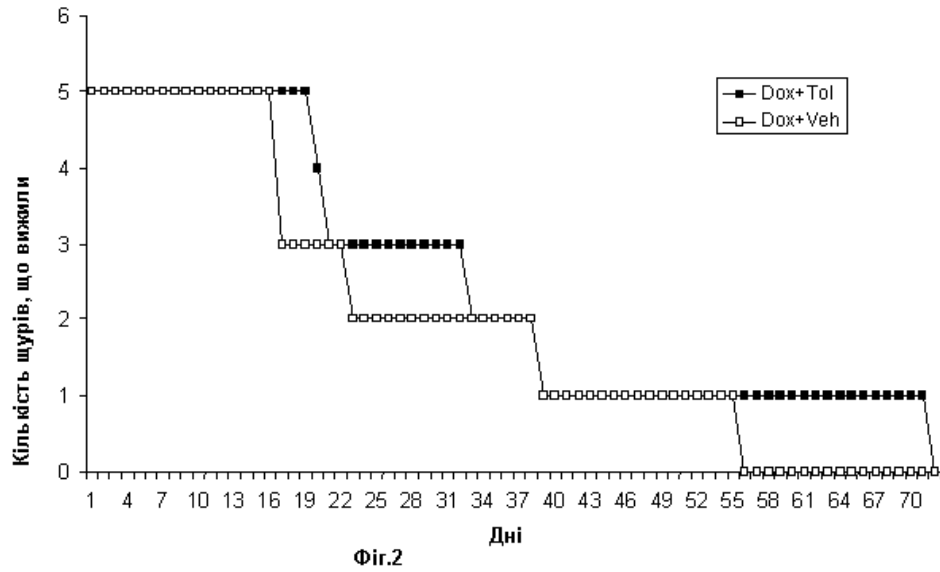


Fig.1

Dox: доксорубіцин. Tol: толваптан. Veh: носій.

Аналіз виживання Каплана-Мейєра для щурів, яких лікують толваптаном.





День -3 -2 -1 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

Dox

Осмотична помпа з соляним розчином ( $0.5\mu\text{l/h}$ )

Dox+DDAVP

Осмотична помпа DDAVP (1ng/h) протягом 28 днів

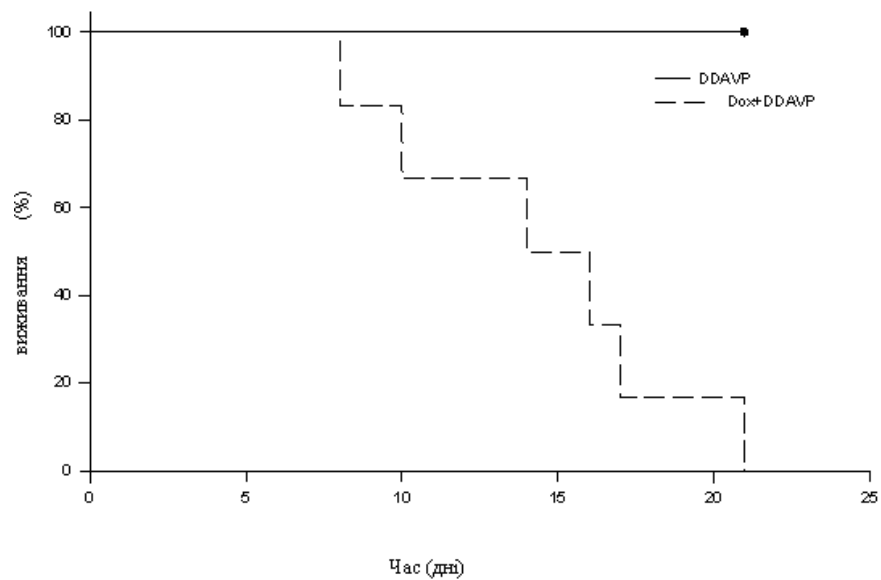
Feeding

Рідка їжа 70мл/день

**Фіг.3**

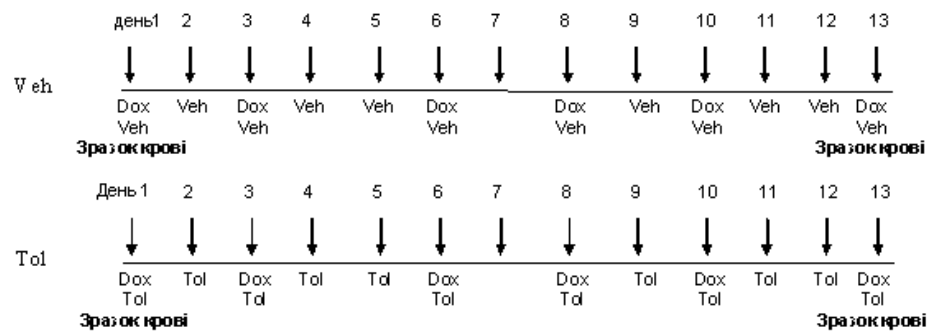
Протокол досліджень DDAVP

Dox: доксорубіцин.



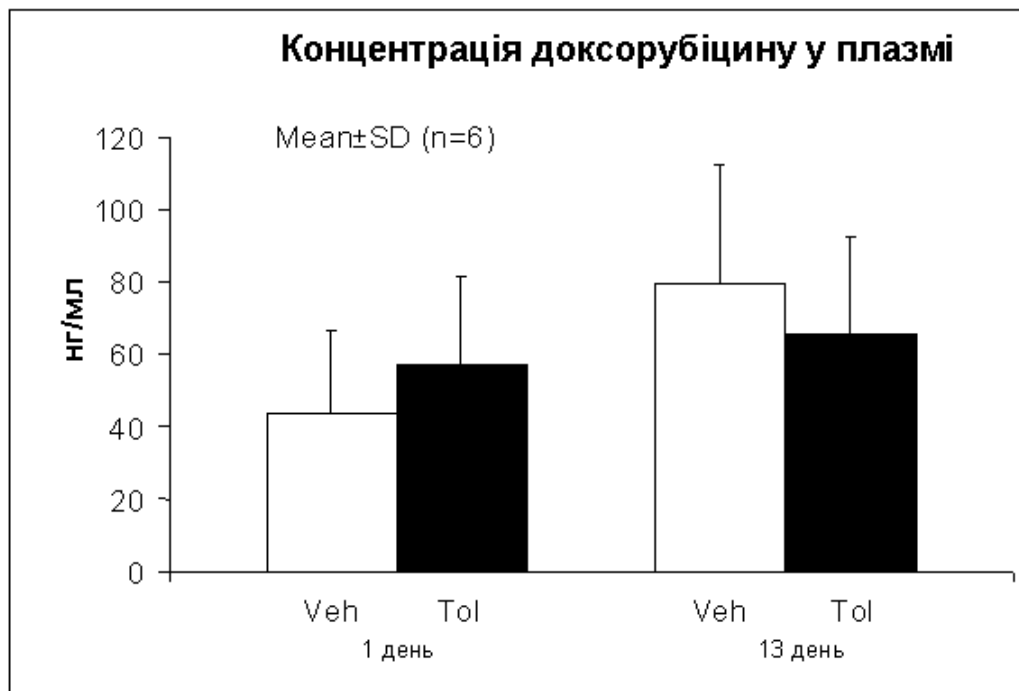
Аналіз виживання Каплана-Мейєра для щурів, яких лікують доксорубіцином.

### Протокол зразків крові



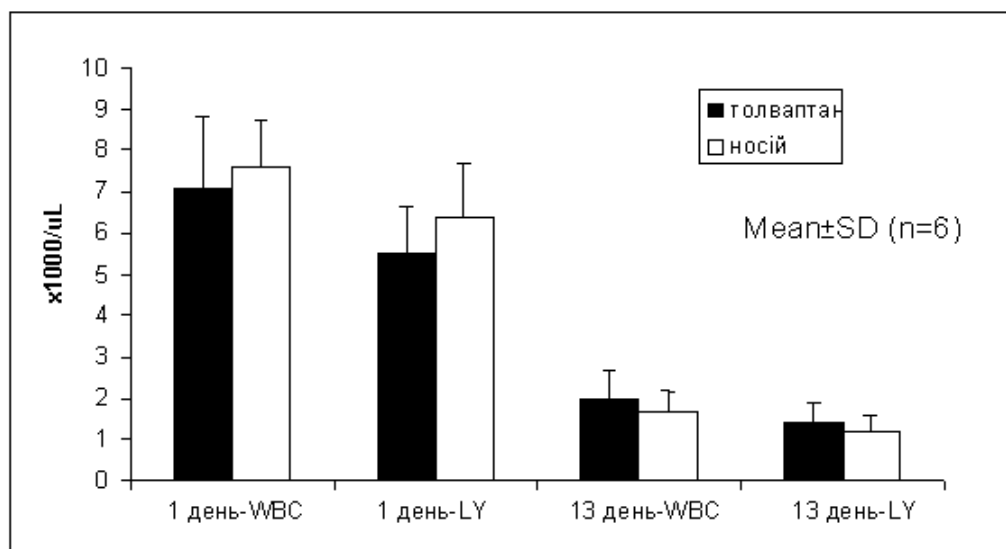
- Dox: доксорубіцин 2.5 мг/кг внутрішньобрюшинні ін'єкції за 20 хвил до Veh або Tol
- Tol: толваптан 10 мг/кг.Veh: носій 1% гідроксипропилметилцелюлоза
- Гепаринизовані зразки крові, відібрані через 20 хвил післяTol або Veh у день 1 або дві

Фіг.5

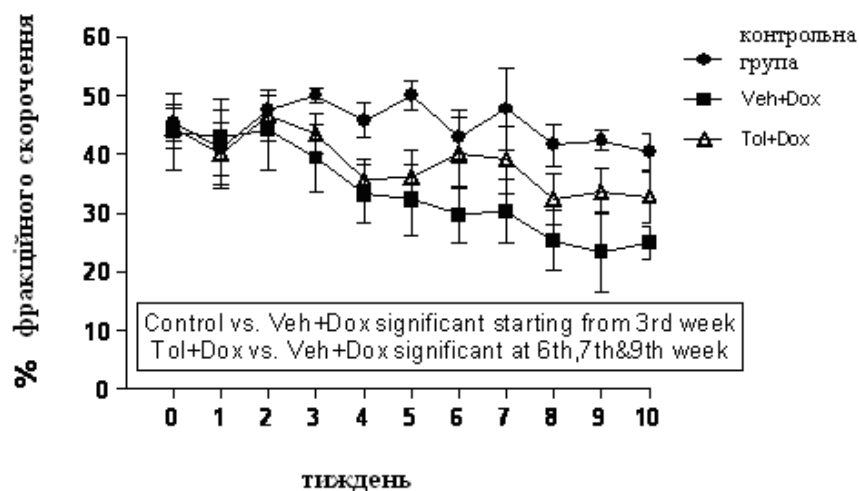


Фіг.6

Veh: носій, Tol: толваптан

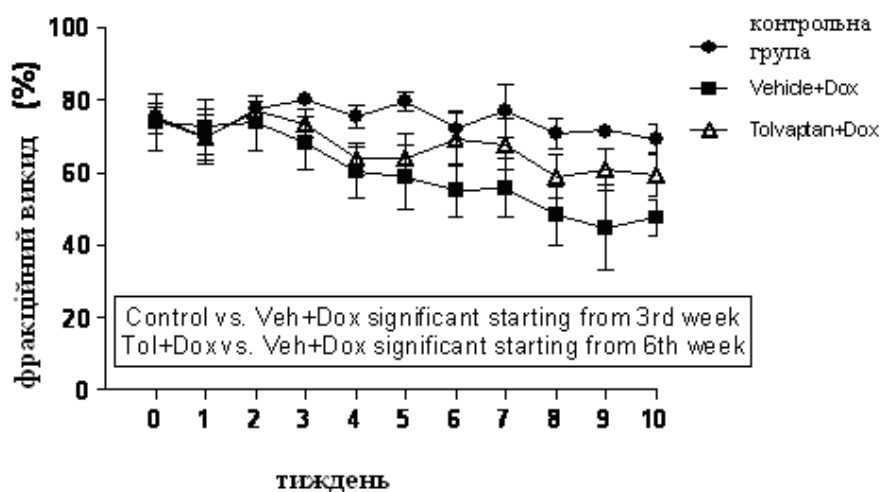


Фіг.7



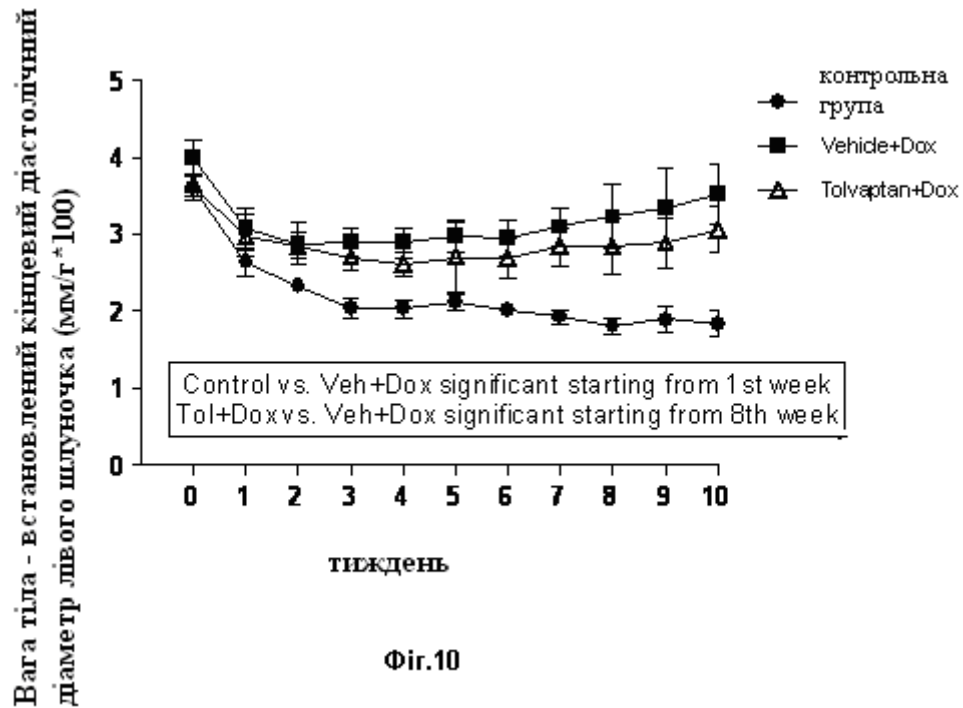
Фіг.8

Тох: толваптан. Дох: доксорубіцин. Veh: носій.

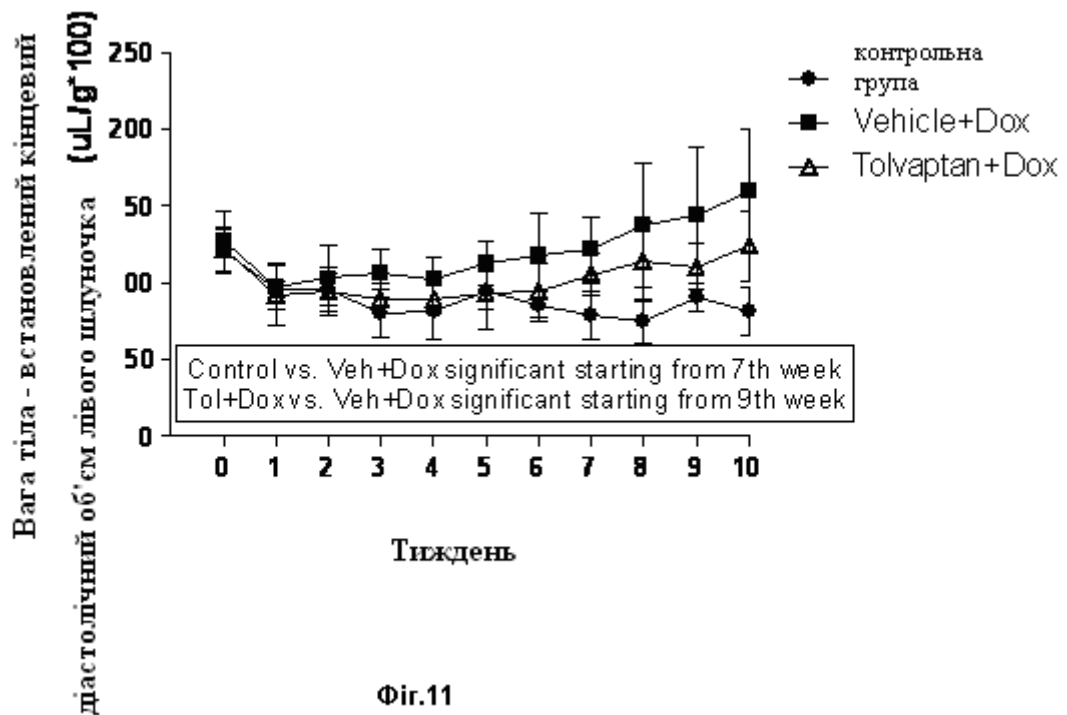


Фіг.9

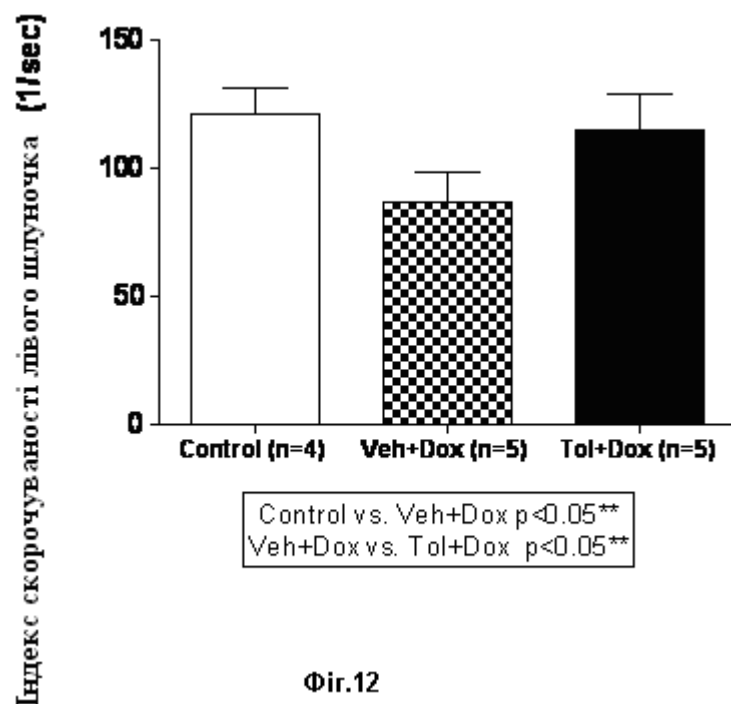
Dox: доксорубіцин. Veh: носій.  
Фракція викиду лівого шлуночка



Тол: толваптан. Dox: доксорубіцин. Veh: носій.  
Встановлений кінцево-діастолічний об'єм/вага лівого шлуночка.

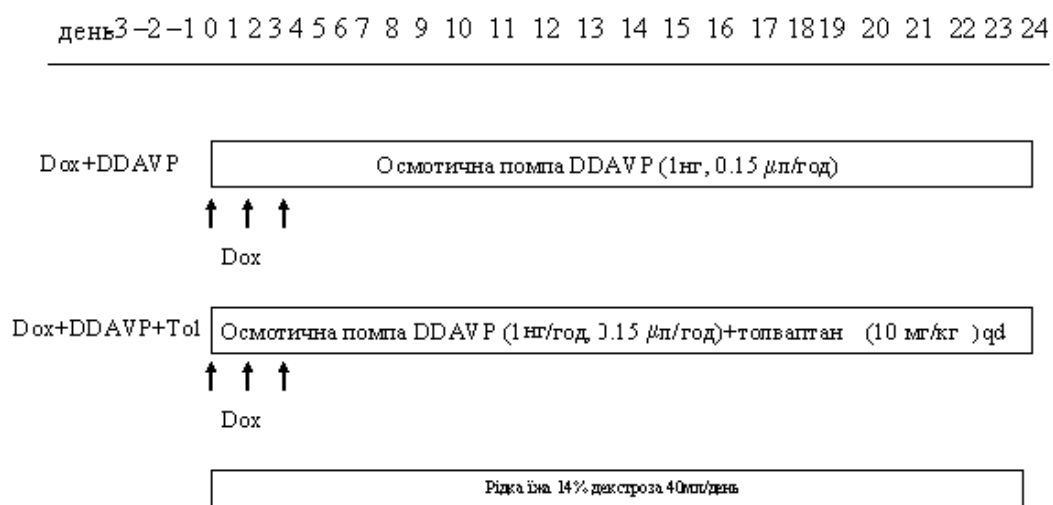


Tol: толваптан. Dox: доксорубіцин. Veh: носій.  
Встановлений кінцево-діастолічний діаметр/вага лівого шлуночка.



Tol: толваптан. Dox: доксорубіцин. Veh: носій.  
 Покращення індекса скорочуваності

### Протокол



**Fig.13**

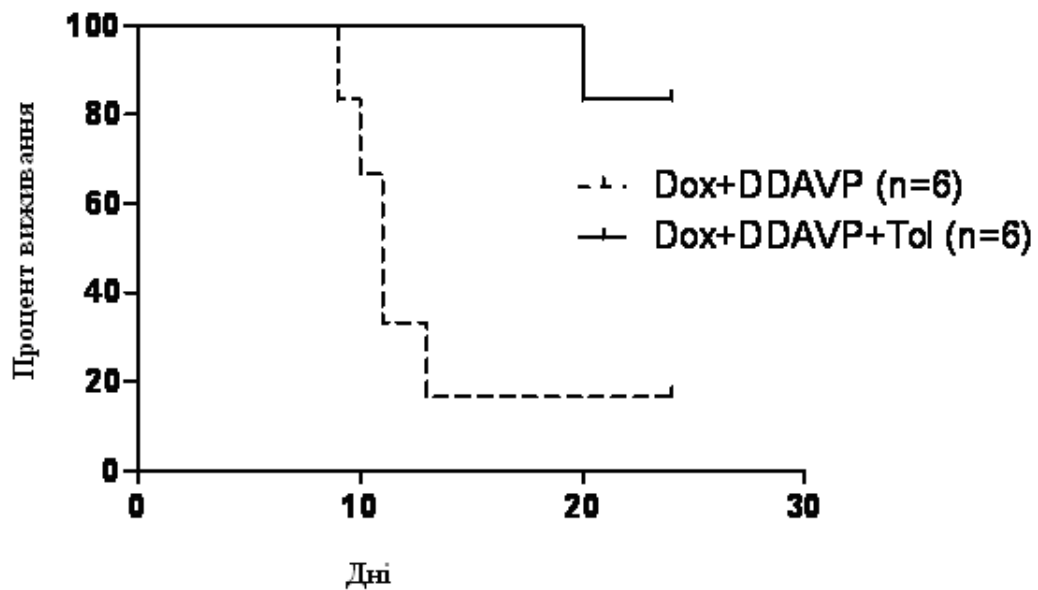


Fig.14

Tol: толваптан. Dox: доксорубіцин.  $p < 0.02$  коли рівень виживання порівнюють, використовуючи тест Log-Rank.  
Аналіз виживаності Каплана-Мейєра.

---

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601