



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **74782** (13) **C2**  
(51) **МПК (2006)**  
**A61K 31/495**  
**A61P 35/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ ET743 ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ**

1

(21) 2001128559  
(22) 15.05.2000  
(24) 15.02.2006  
(86) PCT/GB00/01857, 15.05.2000  
(31) 9911183.3  
(32) 13.05.1999  
(33) GB  
(31) 9911346.6  
(32) 14.05.1999  
(33) GB  
(31) 9918534.0  
(32) 05.08.1999  
(33) GB  
(31) 9927005.0  
(32) 15.11.1999  
(33) GB  
(31) 9927106.6  
(32) 16.11.1999  
(33) GB  
(31) 0007637.2  
(32) 29.03.2000  
(33) GB  
(46) 15.02.2006, Бюл. № 2, 2006 р.  
(72) Квіткович Естебан, FR, Деметрі Джордж Деніел, US, Гусман Сесілія, ES, Хімено Хосе, ES, Лопес Ласаро Луїс, ES, Міссе Жан Луї, FR, Твелвз К., GB, Фон Хофф Деніел, US  
(73) ФАРМА МАР, С.А., ES  
(56) XP00900662, Izibicka: "In vitro antitumor activity of the novel marine agent, Ecteinascidin-743 (ET-743, NSC-648766) against human tumors explanted from patients", - Annals of oncology, vol.9, no. 9, 1998, pages 981-987.  
XP 000930036, Giavazzi: "Ecteinascidin-743, a new marine natural product with potent antitumor activity", - Clinical cancer research, vol.4, no. 8, 1998, pages 1977-1983.  
WO 9951238 (Morales Jose J et al) 14.10.1999.  
(57) 1. Застосування ET743 при одержанні лікарського засобу для лікування організму людини від раку, де ET743 представлений у вигляді лікарського засобу, прийнятного для внутрішньовенного введення в дозі від 500 до 1650 мікрограм на м<sup>2</sup>.  
2. Застосування за п. 1, де ET743 представлений у вигляді лікарського засобу для циклів внутрішньовенного введення з інтервалами від 1 до 6 тижнів.

2

3. Застосування за п. 1, де ET743 представлений у вигляді лікарського засобу для введення з тривалістю вливання до 72 годин.  
4. Застосування за п. 1, де ET743 представлений у вигляді лікарського засобу для введення з тривалістю вливання від 2 до 24 год.  
5. Застосування за п. 1, де ET743 представлений у вигляді лікарського засобу для введення з тривалістю вливання близько 3 годин.  
6. Застосування за п. 1, де ET743 представлений у вигляді лікарського засобу для введення з тривалістю вливання близько 24 годин.  
7. Застосування за п. 1, де ET743 представлений у вигляді лікарського засобу для введення з інтервалом в 1 тиждень.  
8. Застосування за п. 2, за яким пацієнтам дають можливість набратись сили для повторення циклу.  
9. Застосування за п. 2, де цикл складає 3 або 4 тижні.  
10. Застосування за п.1, де рак являє собою меланому, лейоміосаркому, стромальну саркому товстої кишки, стромальну саркому шлунка, остеосаркому, ліпосаркому, рак молочної залози, рак яєчника, мезотеліому або очну меланому.  
11. Застосування за п. 1, де рак метастазований.  
12. Застосування за п. 1, де людина вже піддавалася раніше лікуванню раку хіміотерапією.  
13. Застосування за п. 1, де лікарським засобом є протибільовотний засіб.  
14. Застосування ET743 при одержанні лікарського засобу для лікування людини, що страждає від раку, за допомогою комбінованої терапії, що включає введення ET743 і дексаметазону.  
15. Спосіб лікування людини від раку, який полягає у внутрішньовенному введенні ET743 в дозі від 1000 до 1500 мікрограм на м<sup>2</sup> поверхні організму з тривалістю вливання протягом 24 годин кожні 3-4 тижні.  
16. Застосування ET743 при одержанні лікарського засобу для лікування людини від раку, де ET743 представлений у вигляді лікарського засобу, прийнятного для внутрішньовенного введення в дозі від 1000 до 1650 мікрограм на м<sup>2</sup> поверхні організму з тривалістю вливання протягом 3 годин у вигляді багатократних циклів по 3-4 тижні кожний і при однократному введенні лікарського засобу в перший день кожного циклу.

(13) **C2**  
(11) **74782**  
(19) **UA**

Даний винахід відноситься до лікування злоякісних пухлин.

Злоякісні пухлини включають групу злоякісних новоутворень, які можна розділити на дві категорії: карцинома, що охоплює більшість випадків, що спостерігаються в клініці, і інші види злоякісних пухлин, що менш часто зустрічаються, до складу яких входить лейкемія, лимфома, пухлини центральної нервової системи і саркома. Карциноми виникають з епітеліальних тканин, тоді як саркоми розвиваються із з'єднувальної тканини і структур, що має походження з мезодермальних тканин. Саркоми можуть вражати, наприклад, м'яз або кістку і зустрічаються в кістках, сечовому міхурі, нирках, печінці, легенях, привушних залозах або селезінці.

Злоякісні пухлини є інвазивними і схильні метастазувати в нові місця. Вони розповсюджуються безпосередньо в навколишні тканини і також можуть бути поширені через лімфатичну і кровоносну системи. Доступні багато які способи лікування злоякісних пухлин, включаючи хірургію і опромінення для локалізованого захворювання, і застосування лікарських засобів. Однак, ефективність доступних способів лікування є обмеженою відносно багатьох типів злоякісних пухлин, і необхідні нові, поліпшені форми лікування, що мають клінічні переваги. Особливо це відноситься до пацієнтів, що мають прогресуючу і/або метастазуючу стадію захворювання. Також це відноситься до пацієнтів і рецидивом прогресуючого захворювання після проведеної раніше конкретно певної терапії, для яких подальше застосування тієї ж терапії здебільшого неефективне, внаслідок придбання резистентності або обмеження проведення терапії із-за пов'язаною з нею токсичності.

Хіміотерапія грає важливу роль в лікуванні злоякісних пухлин, оскільки її застосування потрібно при лікуванні прогресуючих злоякісних пухлин з віддаленими метастазами, і вона часто є корисною для скорочення об'єму пухлини перед хірургічним втручанням, і розроблені багато які протиракові лікарські засоби, засновані на різних способах дії.

Ектеїнасцидини (ecteinascidins) є алкалоїдами морського походження і деякі з них *in vitro* виявляють значну протипухлинну активність. Деякі ектеїнасцидини раніше описані в патенті і науковій літературі.

Наприклад, [в патенті США №5089273] описані нові речовини, екстраговані з тропічного морського безхребетного, *Ecteinascidia turbinata*, і позначені тут як ектеїнасцидини 729, 743, 745, 759A і 770. Ці сполуки використовуються як антибактерійні і/або протипухлинні засоби для ссавців.

[У патенті США №5256663] описані фармацевтичні композиції, що включають речовини, екстраговані з тропічного морського безхребетного, *Ecteinascidia turbinata*, і позначені тут як ектеїнасцидини, і використання таких композицій як антибактерійних, противірусних і/або протипухлинних засобів для ссавців.

[У патенті США №5478932] описані ектеїнас-

цидини, виділені з карибського оболонника *Ecteinascidia turbinata*, які забезпечують *in vivo* захист від ксенотрансплантатів лімфоми P338, меланоми B16, саркоми яєчників M5076, карциноми легенів Л'юїса (Lewis), людської карциноми легенів LX-1 і людської карциноми молочної залози MX-1.

[У патенті США №5654426] описано декілька ектеїнасцидинів, виділених з карибського оболонника *Ecteinascidia turbinata*, які забезпечували *in vivo* захист від ксенотрансплантатів лімфи P338, меланоми B16, саркоми яєчників M5076, карциноми легенів Л'юїса (Lewis), людської карциноми легенів LX-1 і людської карциноми молочної залози MX-1.

[У патенті США №5721362] описаний спосіб синтезу для отримання сполук ектеїнасцидинів і родинних ним структур.

Освітлення подальших передумов може бути знайдене в: [Corey, E.J., J.Am.Chem.Soc, 1996, 118, pp.9202-9203; Rinehart, et al., Journal of National Products, 1990, "Bioactive Compounds from Aquatic and Terrestrial Sources", vol.53, pp.771-792; Rinehart et al., Pure and Appl.Chem., 1990, "Biologically active natural products" vol.62. DD. 1277-1280; Rinehart et al., J.Org.Chem., 1990, "Ecteinascidins 729, 743, 745, 75 9A, 759B and 770: Potent Antitumour Agents from the Caribbean Tunicate *Ecteinascidia turbinata*", vol.55, pp.4512-4515; Wright et al., J.Org.Chem., 1990, "Antitumour Tetrahydroisoquinoline Alkaloids from the Colonial Ascidian *Ecteinascidia turbinata*", vol.55, pp.4508-4512; Sakai et al., Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 1992, "Additional antitumour ecteinascidins from a Caribbean tunicate: Crystal structures and activities *in vivo*" vol.89, 11456-11460; Science 1994, "Chemical Prospectors Scour the Seas for Promising Drugs", vol.266, pp.1324; Koenig, K.E., "Asymmetric Synthesis", ed. Morrison, Academic Press, Inc., Orlando, FL, vol.5, 1985, p.71; Barton, et al., J.Chem.Soc.Perkin Trans., 1, 1982, "Synthesis and Properties of a Series of Sterically Hindered Guanidine Bases", pp.2085; Fukuyama et al., J.A.Chem.Soc, 1982, "Stereocontrolled Total Synthesis of (+)-Sairamycin B", vol.104, pp.4957; Fukuyama et al., J.Am.Chem.Soc, 1990, "Total Synthesis of (+)-Saframycin A", vol.112, p.3712; Saito, et al., J.Org.Chem., 1989, "Synthesis of Saframycins. Preparation of a Key Tricyclic Lactam Intermediate to Sairamycin A", vol.54, 5391; Still, et al., J.Org.Chem., 1978, "Rapid Chromatographic Technique for Preparative Separations with Moderate Resolution", vol.43, p.2923; Kofron, W.G.; Baclawski, L.M., J.Org.Chem., 1976, vol.41, 1879; Guan et al., J.Biomol.Struc.& Dynam., vol.10, pp.793-817 (1993); Shamma et al., "Carbon-13 NMR Shift Assignments of Amines and Alkaloids", p.206 (1979); Lown et al., Biochemistry, 21, 419-428 (1982); Zmijewski et al., Chem.Biol.Interactions, 52, 361-375 (1985); Ito, CRC CRIT.Rev.Anal.Chem., 17, 65-143 (1986); Rinehart et al., "Topics in Pharmaceutical Sciences 1989", pp.613-626, D.D.Breimer, D.J.A.Cromwelin, K.K.Midha, Eds., Amsterdam Medical Press B.V.,

Noordwijk, The Netherlands (1989); Rinehart et al., "Biological Mass Spectrometry", 233-258 eds. Burlingame et al., Elsevier Amsterdam (1990); Guan et al., *Jour.Biomolec.Struct.& Dynam.*, vol.10, pp.793-817 (1993); Nakagawa et al., *J.Amer.Chem.Soc.*, 111: 2721-2722 (1989); Lichter et al., "Food and Drugs Rom the Sea Proceedings" (1972), Marine Technology Society, Washington, D.C. 1973, 117-127; Sakai et al., *J.Amer.Chem.Soc.*, 1996, 118, 9017; Garcia-Rocha et al., *Brit. J.Cancer*, 1996, 73: 875-883; i Pommier et al., *Biochemistry*, 1996, 35: 13303-13309].

Зокрема, виявлено, що ектеїнасцидин 743 при випробуваннях на тваринних моделях також надає перспективну дію, як, наприклад, при оцінці його дії проти ксенотрансплантатів рака молочної залози, недрібноклітинного рака легенів, меланоми і злоякісної пухлини яєчників.

Стаття з протипухлинної активності *in vitro* нового засобу морського походження, ектеїнасцидин-743 (ET-743, NSC-648766) відносно людських пухлин, виділених з пацієнтів [Armales of Oncology, 9: 981-987, 1998] є типовим повідомленням про дослідження *in vivo*. На основі своїх даних автори доходять висновку, що безперервний або тривалий вплив може привести до збільшення активності. У статті, що відноситься до *in vitro* залежності, що спостерігається, мієлотоксичності і цитотоксичності ектеїнасцидину 743 (ET-743) від схеми введення, опублікованої на сторінках 989-993 того ж номера вказаного журналу, робиться висновок, що пролонгований вплив може являти собою найкращу схему введення.

Розроблений спосіб лікування пацієнтів ET743, що приводить до клінічного поліпшення.

Таким чином, даний винахід відноситься до способу лікування будь-яких ссавців, особливо людини, уражених злоякісними пухлинами, який включає введення ураженому суб'єкту терапевтично ефективної кількості ET743 або фармацевтичної композиції на його основі.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, які містять в якості активного інгредієнта ET743, так само як і до способів їх отримання.

Приклади фармацевтичних композицій включають рідину (розчини, суспензії і емульсії) придатного для внутрішньовенного введення складу і вони можуть містити сполуку як таку або в комбінації з будь-якими носіями або іншими фармакологічно активними сполуками.

Введення сполук або композицій згідно з даним винаходом здійснюється, шляхом внутрішньовенної інфузії. Переважно, щоб періоди інфузії складали аж до 72 годин, більш переважно від 2 до 24 годин, і найбільш переважно або близько 3 годин, або близько 24 годин. Особливо придатними є короткі періоди інфузії, які дозволяють провести лікування без того, щоб пацієнт залишався в госпіталі на ніч. Однак, якщо потрібно, інфузії можуть тривати близько 24 годин або навіть довше. Інфузії можуть проводитися з інтервалами, наприклад, від 1 до 6 тижнів. Подальші вказівки дані в цьому тексті нижче.

Правильне дозування речовини може змінюватися в залежності від конкретної композиції,

способу введення і конкретного місця, пацієнта і пухлини, яку лікують. Також потрібно брати в розрахунок такі чинники, як вік, маса тіла, стать, дієта, час введення, швидкість виведення, умови життя пацієнта, комбінації лікарських засобів, чутливість і важкість хвороби. Введення можна проводити безперервно або періодично в межах максимальної переносимої дози.

Сполуки ET743 і композиції згідно з даним винаходом можуть використовуватися з іншими лікарськими засобами для забезпечення комбінованої терапії. Інші лікарські засоби можуть становити частину тієї ж композиції або надаватися у вигляді окремої композиції для введення в той же час або в інший час.

Вигляд іншого лікарського засобу не особливо обмежений, і придатними кандидатами є:

a) лікарські засоби з антимітотичними ефектами, особливо ті, які направлено діють на елементи цитоскелету, включаючи такі модулятори мікротрубочок, як лікарські засоби групи таксану (такі як таксол, паклитаксел, таксотер, доцетаксел), подофілотоксини або алкалоїди барвінку (вінкристин, вінбластин);

b) лікарські засоби-антиметаболіти (такі як 5-фторурацил, цитарабін, геміцитабін, аналоги пурину, такі як пентостатин, метотрексат);

c) алкилюючі агенти або азотисті іприти (такі як похідні нітрозосечовини, циклофосфамід або іфосфамід);

d) лікарські засоби, направлено діючі на ДНК, такі як антрациклінові лікарські засоби адриаміцин, доксорубіцин, фарморубіцин або епірубіцин;

e) лікарські засоби, направлено діючі на топоізомерази, такі як етопозид;

f) гормони і агоністи або антагоністи гормонів, такі як естрогени, антиестрогени (тамоксифен і родинні сполуки) і андрогени, флутамід, лейпрорелін, гозерелін, ципротерон або октреотид;

g) лікарські засоби, направлено діючі на сигнальну трансдукцію в пухлинних клітинах, включаючи такі похідні антитіл як герцептин (herceptin);

h) алкилюючі лікарські засоби, такі як лікарські засоби на основі платини (цисплатин, карбоплатин, оксаліплатин, параплатин) і похідних нітрозосечовин;

i) лікарські засоби, потенційно придушуючі метастази пухлин, такі як інгібітори металопротеїнази матриксу;

j) генна терапія і антисмислові агенти;

k) терапія антитілами;

l) інші біологічно активні сполуки морського походження, особливо дидемніни, такі як аплідін (aplidin);

m) аналоги стероїдів, зокрема дексаметазон;

n) протизапальовальні лікарські засоби, включаючи нестероїдні засоби (такі як ацетамінофен або ібупрофен) або стероїди і їх похідні, зокрема дексаметазон; і

o) протиблювотні лікарські засоби, включаючи 5НТ-3 інгібітори (такі як грамісетрон і ондансетрон) і стероїди і їх похідні, зокрема дексаметазон.

Даний винахід також відноситься до сполук винаходу для використання в способі лікування і до використання сполук в препаративних формах композиції для лікування злоякісних пухлин.

У клінічних випробуваннях з ET743 спостерігалися реакції у відповідь пацієнтів, що продемонстрували застосовність способу лікування.

Клінічні дослідження I фази і фармакокінетичний аналіз демонструють, що ET-743 представляє позитивне терапевтичне вікно з керованою токсичністю в межах дозування, необхідною для досягнення клінічної ефективності в лікуванні хворих злоякісними пухлинами.

Спосіб включає введення лікарського засобу шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 72 год. або менш на рівні рекомендованої дози (РД) в комбінації з іншими терапевтичними засобами або без неї.

ET-743 постачається і зберігається у вигляді стерильного ліофілізованого продукту, що включає ET-743 і наповнювач у вигляді препаративної форми, відповідної для терапевтичного застосування, зокрема у вигляді препаративної форми, що містить маніт і фосфатну сіль, доведеної буфером до відповідного рН.

Переважаючою препаративною формою, що характеризується підвищеною стабільністю при високій температурі зберігання, є та, яку отримують з 1000 мл 0,9% хлориду натрію або іншого відповідного розчинника для інфузії, 250 мг ET-743 з 250 мг маніту, 34 мг монозаміщеного фосфату калію і фосфорної кислоти, для доведення рН до значення в інтервалі від 4,00 до 6,00, з переважним значенням рН, рівним 4,80. Продукт ліофілізують і зберігають до використання на холоді, при температурі від +4°C до -20°C, захищаючи від світла.

Приготування реконституованого розчину проводять в асептичних умовах додаванням дистильованої води в кількості 5 мл на кожні 250 мг ET-743 і короткочасним струшуванням для розчинення твердої речовини.

Приготування інфузійного розчину також проводять в асептичних умовах відбором об'єму реконституованого розчину, відповідного дозуванню, розрахованому для кожного пацієнта, і повільною ін'єкцією необхідного об'єму реконституованого розчину в сумку або пляшку крапельниці для інфузії, що містить від 100 до 1000 мл 0,9% хлориду натрію, після чого весь вміст гомогенізують повільним ручним струшуванням. Інфузійний розчин ET-743 потрібно вводити внутрішньовенно, якнайшвидше в межах 48 годин після приготування. Переважними матеріалами для контейнерів і трубок крапельниць є ПВХ і поліетилен, а також прозоре скло.

Введення проводять циклами; за переважним способом застосування внутрішньовенну інфузію ET743 призначають пацієнтам протягом першого тижня кожного циклу, протягом часу циклу, що залишився пацієнтам дають можливість відновитися. Переважна тривалість кожного циклу становить 3 або 4 тижні; якщо необхідно, можуть призначатися множинні цикли. Лікарський засіб може також вводитися в кожні перші доби кожного циклу. Затримка дози і/або зниження дози, а також коректування схеми введення проводяться, якщо необхідно, в залежності від переносності окремим пацієнтом лікування; зокрема, зниження дози рекомендується для пацієнтів з підвищеним, в порів-

нянні з нормальним, вмістом в сироватці крові трансаміназ печінки або лужної фосфатази, або білірубину.

Рекомендована доза (РД) являє собою найвищу дозу, яку можна безпечно вводити пацієнту з отриманням переносної, керованої і оборотної токсичності, згідно із загальними критеріями токсичності (Common Toxicity Criteria), встановленими National Cancer Institute (США), при вияві якої-небудь з лімітуючих дозу видів токсичності (dose limiting toxicities = DLT) не більш ніж у 2 з 6 пацієнтів. Керівництво по терапії злоякісних пухлин часто рекомендує введення хіміотерапевтичних засобів в найвищій безпечній дозі, при якій токсичність є керованою, щоб досягнути максимальної ефективності [DeVita, V.T. Jr., Hellman, S. and Rosenberg, S.A., Cancer: Principles and Practice of Oncology, 3rd ed., 1989, Lipincott, Philadelphia].

DLT для ET743 згідно з цим способом лікування, як було визначено клінічними дослідженнями, представляють міслосупресію і нездужання. Ці дослідження встановили рекомендовану дозу на рівні 1500 мікрограм на м<sup>2</sup> поверхні тіла для 24-годинної інфузії або 1650 мікрограм на м<sup>2</sup> поверхні тіла для 3-годинної інфузії. Дози порядку 1800 мікрограм на м<sup>2</sup> поверхні тіла або вище привели до того, що у дуже великої частки пацієнтів виявилася DLT і таким чином було визначено, то ці дози є дуже токсичними для безпечного введення.

Незважаючи на те, що у разі злоякісної пухлини молочної залози відповідь, про яку повідомляли в червні 1998р, спостерігалася на рівні дози, рівній 1800 мікрограм/м<sup>2</sup>, цей рівень був визнаний небезпечним при будь-якій швидкості інфузії, оскільки 2 з 4 пацієнтів мали сильні токсичні реакції, лімітуючі дозу. Інший випадок, про який повідомляли раніше, полягає в реакції у відповідь пацієнта, страждаючого меланомою, після 1-годинної інфузії, причому цей спосіб не дозволяє досягнути рівня рекомендованої дози без лімітуючих дозу тромбозитопенії і стомлюваності.

ET-743 може безпечно вводитися на рівні дозування, рівного рекомендованій дозі (РД), або нижче.

Зокрема, внутрішньовенною інфузією протягом 24 год. на рівні дози від 500 до 1500 мікрограм на м<sup>2</sup> поверхні тіла, переважно від 1000 до 1500 мікрограм на м<sup>2</sup> поверхні тіла, і останнє є РД для цієї схеми введення, як показано в прикладах клінічних випробувань.

Зокрема, відповідним образом проводять внутрішньовенну інфузію протягом 3 год. з дозою від 500 до 1650 мікрограм на м<sup>2</sup> поверхні тіла, переважно від 1000 до 1650 мікрограм на м<sup>2</sup> поверхні тіла, і останнє є РД для цієї схеми, як показано в клінічних випробуваннях.

Інша форма лікування включає внутрішньовенну інфузію протягом 72 год. при РД для цієї схеми, рівній 1050 мікрограм на м<sup>2</sup> поверхні тіла.

Альтернативною процедурою є внутрішньовенна інфузія протягом 5 послідовних діб, 24 год. щодобово, при РД для цієї схеми, рівній 1650 мікрограм на м<sup>2</sup> поверхні тіла.

Коли ET-743 використовується в комбінації з іншими терапевтичними засобами, дозування всіх засобів може потребувати коректування.

Раніше біологічні реакції, пов'язані з введенням ET743, спостерігали тільки на тваринних моделях і моделях *in vitro*; які, як відомо, абсолютно некоректно використовувати для прогнозу реакції у відповідь пацієнтів-людей або пацієнтів-людей в умовах експерименту, оскільки у разі використання моделей неможливо оцінити ефективність і безпеку способу лікування (або дозування, що використовується представляло токсичну дозу, що істотно перевищує рекомендовану дозу, або не було належної схеми введення).

У клінічних випробуваннях способу даного винаходу при використанні РД були досягнуті відповідні характеристики плазми крові, і, що більш важливо, об'єктивно виміряні реакції у відповідь демонстрували очевидність клінічної користі для пацієнтів.

Визначення реакції у відповідь пацієнта запозичили із загальних критеріїв токсичності (Common Toxicity Criteria) WHO, і реакції у відповідь оцінювали, слідуючи стандартній медичній практиці в даній області.

Об'єктивні реакції у відповідь були отримані у пацієнтів з прогресуючим і/або метастазуючим раком, нечутливим до попереднього лікування, які включали саркоми м'яких тканин, кістки і стромальну гастроінтестинальну саркому, рака молочної залози і меланому. Очевидна активність при використанні різних субоптимальних схем введення, що спостерігається також у випадках прогресуючої меланоми ока і мезотієломи, і наявність реакції у відповідь з позитивними клінічними ознаками при раку яєчників дозволяє передбачити, що спосіб згідно з даним винаходом буде застосовним також в лікуванні цих захворювань.

В окремому варіанті лікування за даним способом були виявлені реакції у відповідь у хворих раком в прогресуючій і/або метастазуючій формі захворювання, які характеризувалися прогресуванням захворювання після існуючого лікування за допомогою відомих способів терапії.

Тому переважний спосіб згідно з даним винаходом включає ідентифікацію хворих злоскісними пухлинами, яких піддавали протираковому лікуванню, особливо пацієнтів, що піддавалися хіміотерапії, і лікування їх ET743.

В окремому варіанті лікування даним способом також були виявлені реакції у відповідь у хворих з саркомою м'яких тканин, кістки і гастроінтестинальною стромальною саркомою. В окремому варіанті лікування даним способом були виявлені реакції у відповідь у хворих з саркомою м'яких тканин. В окремому варіанті лікування даним способом також були виявлені реакції у відповідь у хворих з гастроінтестинальною стромальною саркомою. В окремому варіанті лікування даним способом були виявлені реакції у відповідь у хворих раком молочної залози.

У таблиці, Фіг.1, приведені реакції у відповідь, що спостерігаються при використанні даного способу лікування.

Далі винахід ілюструється наступними прикладами, які відносяться до клінічних випробувань на людях.

#### Приклад 1

Аналізували дані випробувань при 24-годинній внутрішньовенній інфузії ET-743 кожні 3 або 4 тижні в дозі 1500мкг/м<sup>2</sup>.

Фармакокінетику ET-743 відстежували у всіх пацієнтів під час першого циклу терапії для того, щоб оцінити варіабельність серед пацієнтів і можливі кореляції з клінічною активністю або токсичністю.

Сукупність пацієнтів:

16 пацієнтів з прогресуючою метастазуючою саркомою м'яких тканин (СМТ);

12 пацієнтів з саркомою м'яких тканин без попереднього хіміотерапевтичного лікування;

8 пацієнтів з прогресуючою метастазуючою гастроінтестинальною стромальною пухлиною (ГІСП).

Безпека/варіанти токсичності, що спостерігаються:

Лікування супроводилося хорошою переносністю.

Блювота, по суті, купувалася шляхом використання дексаметазону як профілактичного протиблювотного засобу.

Мієлосупресія.

Тимчасове/безсимптомне підвищення трансаміназ.

Стимлюваність.

За цим даними не виявлено істотних відмінностей в порівнянні з даними ранньої фази I.

Ефективність:

- у 6 з 10 пацієнтів, що оцінюються з СМТ, що раніше не піддавалися хіміотерапевтичному лікуванню, спостерігалася стабільне захворювання або слабовиражені реакції у відповідь після 2 циклів терапії,

- у 4 з 12 обстежених пацієнтів з СМТ, які раніше піддавалися хіміотерапевтичному лікуванню, спостерігалася стабільне захворювання або слабовиражені реакції у відповідь після 2 циклів терапії,

- попередні докази активності спостерігали у випадках ліпосаркоми, лейоміосаркоми і синовіальної саркоми.

#### Приклад 2

Аналізували дані випробувань 20 пацієнтів з прогресуючим/метастазуючим раком грудей, що зазнавали попереднього лікування, при 24-годинній внутрішньовенній інфузії ET743 кожні 3 тижні при рівні дози, рівної 1500мкг/м<sup>2</sup>.

Характеристики пацієнтів, що тестуються:

20 жінок, все з наявністю захворювання, що оцінюється, як таке, що прогресує на початку дослідження;

вік від 33 до 64 років (в середньому 50 років);

стан здоров'я 0-1 (критерії ECOG);

мінімальне число зачеплених органів: 2 (розкид 1-6);

осередки захворювання:

підшкірні 12 (60%);

в печінці 10 (50%);

в кістках 9 (45%);

в лімфовузлах 6 (30%);

в плеврі і легенях 6 (30%).

Мінімальна кількість попередніх хіміотерапевтичних курсів 2 (1-6)

Пацієнти, що раніше зазнавали лікування антициклінами 20

Пацієнти, що раніше зазнавали лікування таксанами 16

Пацієнти, резистентні до антрациклінів і таксанів 5

Пацієнти, резистентні тільки до таксанів 2

Пацієнти, резистентні тільки до антрациклінів 3

Безпека/варіанти токсичності:

Загальне число циклів введення 56

мінімальне число циклів на пацієнта 2 (розкид 1 до 8)

Число варіантів токсичності, що спостерігаються 3 або 4 міри на цикл:

Нейтропенія 25 (50%)

Тромбоцитопенія 4 (2%)

Оборотне підвищення трансаміназ 34 (60%)

Астенія (міра 2/3) 13 (23%)

Дані не показали істотних відмінностей в порівнянні з даними ранньої фази I. Ефективність:

У 16 обстежених пацієнтів спостерігали два випадки часткових реакцій у відповідь (плеврально-легеневі осередки і осередки шкіри грудей), що продовжувалися протягом 3,5 місяців і понад 2 місяців у пацієнтів первинної резистентності до будь-якого з лікарських засобів, використаних в попередньому лікуванні. У шести пацієнтів була досягнута стабілізація захворювання (понад 2 місяці; 3 місяці, 3 місяці, понад 3 місяці, 4,5 місяці і понад 6 місяців), включаючи двох з тривалим захворюванням при маркері СА 15-3а цього захворювання.

Приклад 3

Аналізували дані випробувань 20 пацієнтів з прогресуючою метастазуючою саркомою м'яких тканин, що зазнавали попереднього лікування, при 24-годинній внутрішньовенній інфузії ЕТ743 кожні 3 тижні при дозі, рівній  $1500 \text{ мг/м}^2$ , для всіх пацієнтів, крім двох. Характеристика пацієнтів, що тестуються:

30 пацієнтів/22 жінки

35 з саркомою м'яких тканин (СМТ)

3 з остеосаркомою (ОС)

1 з саркомою Юїнга (СЮ)

22 пацієнта на початок дослідження характеризувалися розгорненим захворюванням, причому у 56% при попередньому режимі було прогресування захворювання.

вік від 16 до 71 року (в середньому 45 років)

стан здоров'я 0 (0-2) (критерії ECOG)

Мінімальна кількість попередніх хіміотерапевтичних лікувань 2 (1-7).

Більшість пацієнтів як попереднє хіміотерапевтичне лікування отримували антрацикліни і алкілюючі агенти.

Безпека/варіанти токсичності:

Загальне число циклів введення 137

мінімальне число циклів на пацієнта 2 (розкид 1-12)

Число варіантів токсичності, що спостерігаються 3 або 4 міри на цикл:

Нейтропенія 34%, 6,5% з лихоманкою

Тромбоцитопенія 5%

Гостре, оборотне підвищення трансаміназ 44%

Астенія (міра 2/3) 13 (23%)

За цими даними не виявлено істотних відмінностей в порівнянні з даними ранньої фази I.

Ефективність:

Серед 34 обстежених пацієнтів:

спостерігалися 4 випадки часткових реакцій у відповідь (11,7%), дві з яких стали повноцінними відповідями після хірургічного втручання,

спостерігалися 3 випадки слабких реакцій у відповідь, одна з яких стала повноцінною відповіддю після хірургічного втручання,

11 випадків стабілізації захворювання, велика частина яких тривала протягом 3 місяців і довше.

Реакції у відповідь спостерігалися при різних гістологічних типах, включаючи 2 з 3 випадків остеосаркоми, у всіх осередках захворювання, включаючи вісцеральні метастази, у разі розгорненого і нерозгорненого захворювання, і при стійких до антрациклінів і чутливих до них пухлинах.

Далі наведено таблицю експериментальних даних, що підтверджують ефективність ЕТ-743 при часі введення 3 години, 24 години, 72 години.

Таблиця

	Доза (мкг/м <sup>2</sup> )	Цикли	Тип пухлини	Попередня хіміотерапія	Відповідь
1г	585	10	Меланома	-	PCR
	1500	10	Лейоміосаркома сечового міхура	1	CR
3г	1650	17	Стромальна саркома прямої кишки	1	PR
	1650	6	Стромальна саркома шлунка	1	MR
	1500	5	Остеосаркома	4	PR
24г	1500	12	Ліпосаркома	2	PR
	1800	3	Рак молочної залози	2	PR
72г	1200	6	Мезотеліома	1	MR
	1200	4	Рак ока	-	MR

PCR - патологічно підтверджена повна відповідь; CR - повна відповідь; PR - часткова відповідь; MR - змішана відповідь; г - час