



(51) МПК
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/7068 (2021.05); A61K 31/337 (2021.05); A61K 9/14 (2021.05); A61P 35/00 (2021.05)

(21)(22) Заявка: 2019105574, 30.08.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.08.2017

Дата регистрации:
23.07.2021

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
31.08.2016 JP 2016-169167

(43) Дата публикации заявки: 01.10.2020 Бюл. № 28

(45) Опубликовано: 23.07.2021 Бюл. № 21

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 01.04.2019

(86) Заявка РСТ:
JP 2017/031074 (30.08.2017)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/043530 (08.03.2018)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городиский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

**ИВАКИ Ёсихиде (JP),
 КИТАХАСИ Цукаса (JP),
 МИМА Синдзи (JP)**

(73) Патентообладатель(и):

ФУДЖИФИЛМ КОРПОРЭЙШН (JP)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 9738001 A1, 16.10.1997.
JPWO2013146833 A1, 14.12.2015. MIURA S. et
al. Comparison of 1(2-deoxy-2-fluoro-4-thio-beta-
D-arabinofluranosyl) cytosine with gemcitabine
in its antitumor activity //Cancer let. 1999 Oct 1;
144(2): 177-82. MIURA S. et al. The antitumor
mechanism of 1-(2-deoxy-2-fluoro-4-thio-beta-D
arabinofluranosyl)- cytosine: effects (см. прод.)

(54) ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ АГЕНТ, УСИЛИТЕЛЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ И
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ НАБОР

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к фармацевтической промышленности, а именно к способу лечения опухоли и к способу усиления противоопухолевого действия. Способ лечения опухоли, включающий введение 1~1000 мг/м²/день паклитаксела; и 1~2000 мг/м²/день 1-(2-дезоксидезокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозина метансульфоната субъекту, где применяемое количество 1-(2-дезоксидезокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозина метансульфоната

составляет от 0,01 до 100-кратного молярного количества паклитаксела. Способ усиления противоопухолевого действия паклитаксела, включающий введение 1~2000 мг/м²/день 1-(2-дезоксидезокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозина метансульфоната. Вышеописанные способы эффективны для лечения опухоли и усиления противопухолевого действия паклитаксела. 2 н. и 3 з.п. ф-лы, 3 ил., 2 табл., 1 пр.

(56) (продолжение):

of its triphosphate on mammalian DNA polymerases //Jpn Cancer Res. 2001 May: 92(5): 562-7. KHANNA C et al. A Review of Paclitaxel and Novel Formulations Including Those Suitable for Use in Dogs. //J Vet Intern Med. 2015 Jul-Aug;29(4):1006-12. VON HOFF et al. Increased Survival in Pancreatic cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine //The New England Journal of medicine, 2013, vol.369, N18, pp.1691-1703.

R U
2 7 5 2 1 7 2
C 2

R U
2 7 5 2 1 7 2
C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/7068 (2021.05); A61K 31/337 (2021.05); A61K 9/14 (2021.05); A61P 35/00 (2021.05)(21)(22) Application: **2019105574, 30.08.2017**(24) Effective date for property rights:
30.08.2017Registration date:
23.07.2021

Priority:

(30) Convention priority:
31.08.2016 JP 2016-169167(43) Application published: **01.10.2020 Bull. № 28**(45) Date of publication: **23.07.2021 Bull. № 21**(85) Commencement of national phase: **01.04.2019**(86) PCT application:
JP 2017/031074 (30.08.2017)(87) PCT publication:
WO 2018/043530 (08.03.2018)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**IWAKI Yoshihide (JP),
KITAHASHI Tsukasa (JP),
MIMA Shinji (JP)**

(73) Proprietor(s):

FUJIFILM CORPORATION (JP)(54) **ANTITUMOR AGENT, ANTITUMOR ENHANCER AND ANTITUMOR KIT**

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: group of inventions relates to pharmaceutical industry, namely a method for treating tumor and to a method for enhancing antitumor effect. The method for treating tumor includes injection of 1~1000 mg/m²/day of paclitaxel and 1~2000 mg/m²/day of 1-(2-deoxy-2-fluoro-4-thio-β-D-arabinofuranosyl)cytosine methane sulfonate to a subject, wherein applicable quantity of 1-(2-deoxy-2-fluoro-4-thio-β-D-arabinofuranosyl)cytosine methane sulfonate is from

0.01 to 100-fold of molar quantity of paclitaxel. The method for enhancing antitumor effect of paclitaxel includes injection of 1~2000 mg/m²/day of 1-(2-deoxy-2-fluoro-4-thio-β-D-arabinofuranosyl)cytosine methane sulfonate.

EFFECT: above-mentioned methods are effective for treating tumor and enhancing antitumor effect of paclitaxel.

5 cl, 3 dwg, 2 tbl, 1 ex

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

1. Область техники

Данное изобретение относится к противоопухолевому агенту, усилителю противоопухолевого действия и противоопухолевому набору.

2. Описание известного уровня техники

Известно, что 1-(2-дезоксидезокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозин (далее иногда обозначенный как "Соединение А") обладает превосходным противоопухолевым действием и, поэтому, применяется в качестве противоопухолевого агента (WO1997/038001A). Также известно, что Соединение А обладает мощным противоопухолевым действием также в случае перорального введения мышам (Cancer Letters, 1999, Vol. 144, pp. 177-182 и Oncology Reports, 2002, Vol. 9, pp. 1319-1322). Соль Соединения А и способ ее получения также известны (WO2013/146833A, WO2011/074484A и WO2014/027658A).

В химиотерапии злокачественных опухолей, противоопухолевые агенты на основе таксана, такие как паклитаксел и наб-паклитаксел, также применяют в качестве полезных лекарственных средств. Однако известно, что процент положительного клинического ответа опухоли только на противоопухолевый агент на основе таксана составляет не более 10%-25%, и период жизни пациентов с раком является коротким (период жизни от 12 до 15 месяцев) (Journal of Clinical Oncology, 2005, Vol. 23, pp. 7794-7803).

В клинических условиях, мультилекарственную комбинированную терапию проводят в целях компенсации разницы в восприимчивости опухоли к каждому противоопухолевому агенту, и для повышения эффективности лекарственного средства, также известно лекарственное средство, объединяющее паклитаксел и другие лекарственные средства (WO2013/100014A). Например, комбинированное применение гемцитабина и наб-паклитаксела у пациентов с раком поджелудочной железы дает процент положительного клинического ответа 23% и средний период жизни 8,5 месяцев (New England Journal of Medicine, 2013, Vol. 369, pp. 1691-1703), поэтому нельзя сказать, что терапевтический эффект значительно выше.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В последние годы широко распространена комбинированная терапия, в отличие от введения отдельного противоопухолевого агента. Однако совершенно неизвестно, усиливается ли какой-либо противоопухолевый эффект, или эффект компенсируется в случае, когда любые противоопухолевые агенты применяют в сочетании.

Объектом данного изобретения является получение противоопухолевого агента и противоопухолевого набора, которые обладают превосходным противоопухолевым действием по сравнению с терапией гемцитабином, паклитакселом или их комбинацией; а также усилителя противоопухолевого действия.

С учетом вышесказанного, авторы данного изобретения изучили комбинированное применение различных лекарственных средств и в результате обнаружили, что комбинированное применение паклитаксела и Соединения А демонстрирует значительное противоопухолевое действие. Настоящее изобретение выполнено на основе этих открытий.

То есть в данном изобретении представлено следующее.

(1) Противоопухолевый агент, содержащий паклитаксел или его соль и 1-(2-дезоксидезокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозин или его соль или пролекарство.

(2) Противоопухолевый агент по (1), в котором применяемое количество 1-(2-дезоксидезокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозина или его соли или пролекарства составляет 0,01-100-кратное молярное количество паклитаксела или его соли.

(3) Противоопухолевый агент по (1) или (2), в котором противоопухолевый агент предназначен для рака поджелудочной железы.

(4) Противоопухолевый агент по любому из (1)-(3), в котором паклитакселом является наночастица, содержащая паклитаксел и альбумин.

5 (5) Противоопухолевый агент по любому из (1)-(4), в котором паклитакселом является наб-паклитаксел.

(6) Усилитель противоопухолевого действия, содержащий 1-(2-дезоксидезокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозин или его соль или пролекарство, применяемый в комбинации с паклитакселом или его солью.

10 (7) Противоопухолевый набор, содержащий препарат, содержащий паклитаксел или его соль, и препарат, содержащий 1-(2-дезоксидезокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозин или его соль или пролекарство.

(8) Противоопухолевый агент, содержащий 1-(2-дезоксидезокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозин или его соль или пролекарство, применяемый в комбинации
15 с паклитакселом или его солью.

(6-1) Усилитель противоопухолевого действия по (6), в котором паклитакселом является наночастица, содержащая паклитаксел и альбумин.

(6-2) Усилитель противоопухолевого действия по (6) или (6-1), в котором паклитакселом является наб-паклитаксел.

20 (7-1) Противоопухолевый набор по (7), в котором паклитакселом является наночастица, содержащая паклитаксел и альбумин.

(7-2) Противоопухолевый набор по (7) или (7-1), в котором паклитакселом является наб-паклитаксел.

(8-1) Противоопухолевый агент по (8), в котором паклитакселом является
25 наночастица, содержащая паклитаксел и альбумин.

(8-2) Противоопухолевый агент по (8) или (8-1), в котором паклитакселом является наб-паклитаксел.

(9) Способ применения паклитаксела или его соли и 1-(2-дезоксидезокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозина или его соли или пролекарства в лечении опухоли,
30 предпочтительно, лечения рака поджелудочной железы, включающий стадию введения терапевтически эффективной дозы субъекту (млекопитающему, включая человека), нуждающегося в таком лечении.

(10) Способ лечения опухоли, отличающийся тем, что терапевтически эффективную дозу 1-(2-дезоксидезокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозина или его соли или
35 пролекарства в случае применения в комбинированной терапии, и терапевтически эффективную дозу паклитаксела или его соли в случае применения в комбинированной терапии, вводят в комбинации субъекту.

(11) Способ лечения опухоли, отличающийся тем, что терапевтически эффективную дозу 1-(2-дезоксидезокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозина или его соли или
40 пролекарства в случае применения в комбинированной терапии, и терапевтически эффективную дозу паклитаксела или его соли в случае применения в комбинированной терапии, вводят субъекту одновременно, отдельно, последовательно или с интервалами.

(12) Применение 1-(2-дезоксидезокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозина или его соли или пролекарства для производства противоопухолевого агента в сочетании с
45 паклитакселом или его солью.

(13) Применение 1-(2-дезоксидезокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозина или его соли или пролекарства для противоопухолевого агента в сочетании с паклитакселом или его солью.

(14) 1-(2-дезоксидезокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозин или его соль или пролекарство для лечения опухоли введением его в единичной дозированной форме с паклитакселом или его солью или в дозированной форме, отдельной от паклитаксела или его соли.

5 Соединение А или его соль или пролекарство обладают значительным противоопухолевым действием в случае применения в комбинации с паклитакселом. То есть противоопухолевый агент и противоопухолевый набор в соответствии с данным изобретением обладает превосходным уменьшающим опухоль и ингибирующим рост опухоли действием по сравнению с только гемцитабином, только паклитакселом или
10 комбинацией гемцитабина и паклитаксела. Усилитель противоопухолевого действия в соответствии с данным изобретением может вводиться в комбинации с паклитакселом или его солью для улучшения противоопухолевого действия.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

15 На фиг. 1 представлен график, показывающий изменение объема опухоли в мышинной модели подкожно имплантированной колонии клеток рака поджелудочной железы человека Саран-1.

На фиг. 2 представлен график, показывающий изменение массы тела в мышинной модели, подкожно имплантированной колонии клеток рака поджелудочной железы человека Саран-1.

20 На фиг. 3 представлен график, показывающий сочетанный эффект ингибирования роста опухоли в мышинной модели подкожно имплантированной колонии клеток рака поджелудочной железы человека Саран-1.

ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ

25 В данном изобретении числовые значения, представленные в "%", даны по отношению к массе, если не указано иначе. Кроме того, интервал, обозначенный "-", включает значения на обоих концах, если не указано иначе.

Термин "субъект" относится к млекопитающему, такому как человек, мышь, обезьяна или домашний скот, которое нуждается в профилактике или лечении, предпочтительно, человеку, который нуждается в профилактике или лечении.

30 Термин "профилактика" относится к ингибированию наступления заболевания, снижению риска наступления заболевания или задержке наступления заболевания.

Термин "лечить" относится к улучшению или ингибированию (удерживанию или задержке) развития целевого заболевания или состояния.

35 Термин "лечение" относится к профилактике, лечению или подобным действиям в отношении множества заболеваний.

Термин "опухоль" относится к доброкачественной опухоли или злокачественной опухоли.

40 Термин "доброкачественная опухоль" относится к опухоли, в которой опухолевые клетки и их последовательность принимает форму, близкую к нормальным клеткам, из которых произошли такие опухолевые клетки, и которая не имеет свойств инвазивности или метастатических свойств.

45 Термин "злокачественная опухоль" относится к опухоли, в которой морфология и последовательность опухолевой клетки отличается от нормальной клетки, из которой произошла такая опухолевая клетка, и которая обладает свойствами инвазивности или метастатическими свойствами.

Далее данное изобретение описывается подробно.

Данное изобретение относится к противоопухолевому агенту, включающему паклитаксел или его фармацевтически приемлемую соль (далее иногда названную "его

соль"), и 1-(2-дезоксидеокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозин (Соединение А) или его соль или пролекарство. Далее, данное изобретение также относится к противоопухолевому агенту, включающему паклитаксел или его соль в сочетании с Соединением А или его солью или пролекарством.

5 Во-первых, описано Соединение А или его соль или пролекарство.

Солью может быть, например, фармацевтически приемлемая соль, и ее конкретные примеры включают соль минеральной кислоты, органический карбоксилат и сульфат. Предпочтительные примеры соли включают соль минеральной кислоты и сульфат.

10 Примеры соли минеральной кислоты включают гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, нитрат, фосфат и сульфат, среди которых предпочтительными являются гидрохлорид, гидройодид, нитрат или сульфат, и более предпочтительным является гидрохлорид. Примеры органического карбоксилата включают формиат, ацетат, цитрат, оксалат, фумарат, малеат, сукцинат, малат, тартрат, аспартат, трихлорацетат и трифторацетат. Примеры сульфоната включают метансульфонат, бензолсульфонат, 15 п-толуолсульфонат, мезитиленсульфонат и нафталинсульфонат, среди которых предпочтительным является метансульфонат.

Солью Соединения А может быть ангидрид, гидрат или сольват. В случае если термин "соль" просто применяется в данном описании, она может быть в форме ангидрида, гидрата или сольвата. Термин "ангидрид", применяемый в данном описании, относится 20 к соли в состоянии, в котором она не является гидратом или сольватом, если не указано иначе. Хотя это вещество, которое изначально не образует гидрат или сольват, соль Соединения А, которая не имеет кристаллизационную воду, гидратную воду и взаимодействующий растворитель, также включена в определение "ангидрид" в соответствии с данным изобретением. Ангидрид также может быть назван "ангидрат". 25 В случае если соль Соединения А является гидратом, молекулярная масса гидратной воды особенно не ограничена, и гидрат может быть моногидратом, дигидратом или подобным. Примеры сольвата включают метанольный сольват, этанольный сольват, пропанольный сольват и 2-пропанольный сольват.

Особенно предпочтительными конкретными примерами Соединения А являются 30 следующие:

метансульфонат 1-(2-дезоксидеокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозина;
гидрохлорид 1-(2-дезоксидеокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозина;
½ сульфат 1-(2-дезоксидеокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозина;
нитрат 1-(2-дезоксидеокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозина; и
35 гидройодид 1-(2-дезоксидеокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозина; а также ангидриды указанных выше солей.

Пролекарство относится к соединению или его соли, которое превращается в соединение, обладающее желаемой фармакологической активностью, после расщепления функциональной группы, действующей как пролекарство, при взаимодействии с 40 ферментом, желудочным соком или подобными в теле после его введения.

Примеры групп, образующих пролекарство, включают группы, описанные в Stella VJ et al., Prodrugs: Challenges and Rewards. Parts 1 and 2, 2007, American Association of Pharmaceutical Scientists.

Пролекарство Соединения А относится к соединению или его соли, которое 45 превращается в Соединение А или фосфат соединения при взаимодействии с ферментом, желудочным соком или подобным в физиологических условиях *in vivo*.

Что касается Соединения А, может быть включено и упоминается описание WO2016/068341A, содержание которого включено сюда.

Более конкретно, например, сюда включено производное тионуклеозида, представленное общей формулой [1], или его соль, описанная в WO2016/068341A, и предпочтительный интервал является таким, как описан в WO2016/068341A.

В данном изобретении Соединение А или его соль или пролекарство может применяться отдельно или в сочетании двух или более из них.

Далее описан способ получения Соединения А или его соли или пролекарства. Соединение А может быть получено, например, способом, описанным в WO1997/038001A или Journal of Organic Chemistry, 1999, Vol. 64, pp. 7912-7920. Соль Соединения А или ее гидрат или сольват может быть получена, например, способом, описанным в WO2014/027658A. Пролекарство Соединения А может быть получено, например, способом, описанным в WO2016/068341A.

Соединение А или его соль или пролекарство в соответствии с данным изобретением может применяться в качестве противоопухолевого агента или в качестве активного ингредиента фармацевтической композиции.

В данном изобретении, паклитаксел или его соль может применяться отдельно или в сочетании двух или более из них. Паклитаксел или его соль могут быть содержащей их композицией, в дополнение к паклитакселу или его соли.

Солью может быть, например, фармацевтически приемлемая соль, и ее конкретные примеры включают соли в общеизвестных основных группах, таких как аминогруппа, и соль в общеизвестных кислых группах, таких как гидроксильная группа и карбоксильная группа.

Примеры солей в основных группах включают соли с минеральными кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, азотная кислота и серная кислота; соли с органическими карбоновыми кислотами, такими как муравьиная кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, щавелевая кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, винная кислота, аспарагиновая кислота, трихлоруксусная кислота и трифторуксусная кислота; и соли с сульфоновыми кислотами, такими как метансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, мезитиленсульфоновая кислота и нафталинсульфоновая кислота.

Примеры солей в кислотных группах включают соли со щелочными металлами, такими как натрий и калий; соли со щелочноземельными металлами, такими как кальций и магний; аммониевые соли; и соли с азотсодержащими органическими основаниями, такими как триметиламин, триэтиламин, трибутиламин, пиридин, N,N-диметиланилин, N-метилпиперидин, N-метилморфолин, диэтиламин, дициклогексиламин, прокаин, дибензиламин, N-бензил-β-фенетиламин, 1-эфенамин и N,N'-дибензилэтилендиамин.

Примеры композиции, содержащей паклитаксел или его соль, включают наночастицу, содержащую паклитаксел и альбумин (предпочтительно, альбумин человеческой сыворотки) (альбумин-связанную суспензию паклитаксела для инъекций в виде препарата наночастиц, инкапсулирующих паклитаксел с альбумином (наб-паклитаксел, торговое наименование "Абраксан")); полимерную мицеллу (NK 105), в которой паклитаксел инкапсулирован в блоксополимер полиэтиленгликоля и полиаспарагиновой кислоты; пролекарство, в котором жирная кислота докозогексаеновая кислота (ДГК) конъюгирована с паклитакселом (Таксопрексин); пролекарство, в котором полиглутаминовая кислота конъюгирована с паклитакселом (торговое наименование "Опаксио"); и пролекарство, в котором моноклональное антитело, нацеленное на опухолевую клетку, конъюгировано с паклитакселом.

Паклитакселом предпочтительно является наночастица, содержащая паклитаксел

и альбумин, и более предпочтительно, наб-паклитаксел.

Соединение А является противоопухолевым агентом, обладающим превосходным ингибирующим действием на синтез ДНК. Если Соединение А применяют в комбинации с паклитакселом, ожидается, что такая комбинация будет иметь эффект усиления противоопухолевого действия паклитаксела без значительного обострения токсичности.

(Противоопухолевый агент)

В соответствии с данным изобретением представлен противоопухолевый агент, включающий паклитаксел или его соль и 1-(2-дезоксидеокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозин или его соль или пролекарство; и противоопухолевый агент, включающий 1-(2-дезоксидеокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозин или его соль или пролекарство, применяемый в комбинации с паклитакселом или его солью.

Обычно противоопухолевый агент в одном варианте данного изобретения может содержать добавки, такие как эксципиент, связующий агент, смазывающий агент, разрыхлитель, краситель, вкусовую добавку, эмульгатор, поверхностно-активное вещество, солюбилизующий агент, суспендирующий агент, регулятор тоничности, буферный агент, консервант, антиоксидант, стабилизатор и промотор абсорбции, которые применяют в составе.

Противоопухолевый агент в одном варианте данного изобретения, включая паклитаксел или его соль и Соединение А или его соль или пролекарство может быть в единичной дозированной форме, содержащей паклитаксел или его соль и Соединение А или его соль или пролекарство, или может быть в двойной дозированной форме, содержащей паклитаксел или его соль и Соединение А или его соль или пролекарство. Предпочтительно, противоопухолевым агентом в одном варианте данного изобретения является двойная дозированная форма, в которой паклитаксел или его соль и Соединение А или его соль или пролекарство составлены отдельно.

Если паклитаксел или его соль и Соединение А или его соль или пролекарство применяют в виде отдельных препаратов, отдельные препараты могут вводиться субъекту одновременно, раздельно, последовательно или с интервалами. Кроме того, средства для введения композиции, содержащей паклитаксел, и средства для введения композиции, содержащей Соединение А, могут быть одинаковыми или разными (например, пероральное введение и инъекция).

Способом введения противоопухолевого агента в одном варианте данного изобретения может быть, например, такой способ, как внутривенная, внутриартериальная, ректальная, внутрибрюшинная, внутримышечная, внутриопухолевая или внутрипузырная инъекция, пероральное введение, чрезкожное введение и/или суппозитории.

Парентеральное введение является предпочтительным способом введения. Например, парентеральным введением является внутривенная инъекция (внутривенное вливание), такая как капельное вливание, внутримышечная инъекция, внутрибрюшинная инъекция, подкожная инъекция, внутриглазная инъекция и/или интратекальная инъекция. Способ введения включает введение шприцем или капельное вливание.

Доза или смешанное количество паклитаксела или его соли и Соединения А или его соли или пролекарства, содержащаяся в противоопухолевом агенте в одном из вариантов данного изобретения, особенно не ограничена, пока она оказывает действие улучшения противоопухолевого действия, но Соединение А или его соль или пролекарство могут применяться в количестве 0,01-100 моль, предпочтительно, 0,1-50 моль, и более предпочтительно, 1-40 моль на 1 моль паклитаксела.

Что касается дозировки и частоты введения паклитаксела или его соли, например, взрослому человеку, например, доза 1-1000 мг/м²/сутки может вводиться одной или несколькими разделенными порциями пероральным или парентеральным введением (например, инъекцией, капельным вливанием или ректальным введением).

Что касается дозировки и частоты введения Соединения А или его соли или пролекарства, доза 1-2000 мг/м²/сутки может вводиться одной или несколькими отдельными порциями. Однако она не ограничена этими дозами и частотой введения.

Примеры дозированных форм противоопухолевого агента в одном варианте данного изобретения включают таблетку, капсулу, порошок, сироп, гранулу, пилюлю, суспензию, эмульсию, раствор, суппозиторий, глазные капли, капли в нос, ушные капли, пластырь, мазь и инъекцию, среди которых предпочтительна инъекция. Каждая из этих дозированных форм может быть произведена способом получения состава, известным специалисту в данной области техники.

Противоопухолевый агент в одном варианте данного изобретения может эффективно применяться для лечения различных типов опухолей, включая, например, меланому, рак печени, глиому, нейробластому, саркому и опухоли легких, толстой кишки, молочной железы, мочевого пузыря, яичников, яичек, простаты, шейки матки, поджелудочной железы, желудка, тонкого кишечника и других органов. Противоопухолевый агент в одном варианте данного изобретения предпочтительно является антинеопластическим агентом, может применяться в качестве противоракового агента, и особенно эффективен для лечения рака поджелудочной железы.

(Противоопухолевый набор)

Противоопухолевым набором в одном варианте данного изобретения является набор, включающий комбинацию (а) паклитаксела или его соли и (b) Соединения А или его соли или пролекарства.

В наборе каждый из (а) паклитаксела или его соли и (b) Соединения А или его соли или пролекарства может быть в различных известных препаративных формах, и в зависимости от препаративной формы, (а) и (b) содержатся в различных широко применяемых контейнерах.

Кроме того в наборе (а) паклитаксел или его соль и (b) Соединение А или его соль или пролекарство могут содержаться в разных контейнерах или могут быть смешаны и храниться в одном контейнере. Предпочтительно, чтобы (а) паклитаксел или его соль и (b) Соединение А или его соль или пролекарство содержались в разных контейнерах.

(Усилитель противоопухолевого действия)

Усилителем противоопухолевого действия в одном варианте данного изобретения является противоопухолевый агент, включающий 1-(2-дезоксидезокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозин или его соль или пролекарство, применяемое в комбинации с паклитакселом или его солью.

Обычно усилитель противоопухолевого действия в одном варианте данного изобретения может содержать добавки, такие как эксципиент, связующий агент, смазывающий агент, разрыхлитель, краситель, вкусовую добавку, эмульгатор, поверхностно-активное вещество, солюбилизующий агент, суспендирующий агент, регулятор тоничности, буферный агент, консервант, антиоксидант, стабилизатор и промотор абсорбции, которые применяют в составе.

Усилитель противоопухолевого действия в одном варианте данного изобретения может вводиться субъекту одновременно с, отдельно от, последовательно с или с интервалами с паклитакселом или его солью.

Парентеральное введение является предпочтительным способом введения усилителя

противоопухолевого действия в одном варианте данного изобретения. Например, парентеральное введения включает внутривенную инъекцию (внутривенное вливание), такую как капельное вливание, внутримышечную инъекцию, внутривентральную инъекцию, подкожную инъекцию, интратрахеальную инъекцию и/или интратрахеальную инъекцию. Способ введения включает введение шприцем или капельное вливание.

Доза или смешанное количество паклитаксела или его соли и Соединения А или его соли или пролекарства, содержащаяся в усилителе противоопухолевого действия в одном из вариантов данного изобретения, особенно не ограничена, пока она оказывает действие улучшения противоопухолевого действия, но Соединение А или его соль или пролекарство могут применяться в количестве 0,01-100 моль, предпочтительно, 0,1-50 моль, и более предпочтительно, 1-40 моль на 1 моль паклитаксела.

Что касается дозировки и частоты введения Соединения А или его соли или пролекарства, доза 1-2000 мг/м²/сутки.

Что касается дозировки и частоты введения Соединения А или его соли или пролекарства, содержащегося в усилителе противоопухолевого действия в одном варианте данного изобретения, доза 1-2000 мг/м²/сутки может вводиться одной или несколькими отдельными порциями. Однако она не ограничена этими дозами и частотой введения.

Усилитель противоопухолевого действия в одном варианте данного изобретения может эффективно применяться для лечения различных типов опухолей, включая, например, меланому, рак печени, глиому, нейробластому, саркому и опухоли легких, толстой кишки, молочной железы, мочевого пузыря, яичников, яичек, простаты, шейки матки, поджелудочной железы, желудка, тонкого кишечника и других органов.

Усилитель противоопухолевого действия в одном варианте данного изобретения предпочтительно является антинеопластическим агентом, может применяться в качестве противоракового агента, и особенно эффективен для лечения рака поджелудочной железы.

В данном изобретении представлен способ применения паклитаксела или его соли и 1-(2-дезоксидезокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозина или его соли или пролекарства для лечения опухоли, предпочтительно, рака поджелудочной железы, включающий стадию введения терапевтически эффективной дозы субъекту (млекопитающему, включая человека), нуждающемуся в таком лечении.

Далее, в данном изобретении представлен способ лечения опухоли, отличающийся тем, что терапевтически эффективную дозу 1-(2-дезоксидезокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозина или его соли или пролекарства в случае применения в комбинированной терапии, и терапевтически эффективную дозу паклитаксела или его соли в случае применения в комбинированной терапии вводят в комбинации субъекту.

Далее, в данном изобретении представлен способ лечения опухоли, отличающийся тем, что терапевтически эффективную дозу 1-(2-дезоксидезокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозина или его соли или пролекарства в случае применения в комбинированной терапии, и терапевтически эффективную дозу паклитаксела или его соли в случае применения в комбинированной терапии вводят субъекту одновременно, отдельно, последовательно или с интервалами.

Применение 1-(2-дезоксидезокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозина или его соли или пролекарства включает применение для производства противоопухолевого агента в комбинации с паклитакселом или его солью.

Применение 1-(2-дезоксидезокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозина или его соли или пролекарства включает применение в качестве противоопухолевого агента в

комбинации с паклитакселом или его солью.

В соответствии с данным изобретением возможно получить 1-(2-дезоксидезокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозин или его соль или пролекарство для лечения опухоли введением его в одной дозированной форме с паклитакселом или его солью или в дозированной форме, отдельной от паклитаксела или его соли.

Далее, в соответствии с данным изобретением, возможно получить противоопухолевый агент, включающий 1-(2-дезоксидезокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозин или его соль или пролекарство, который применяют в комбинации с паклитакселом или его солью.

10 Примеры

Далее данное изобретение описывается более подробно со ссылкой на Примеры и Примеры тестирования, но данное изобретение не ограничено этими Примерами и подобными. Кроме того, максимальную переносимую дозу (МПД), указанную в бумажных отчетах и подобных, применяют для установки доз различных

15 противоопухолевых агентов, противоопухолевое действие которых улучшается, как показано в следующих Примерах тестирования.

(Пример 1)

Метансульфонат 1-(2-дезоксидезокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозина (Соединение А) синтезируют способом, описанным в WO2013/146833A.

20 (Пример тестирования 1)

Тестирование сочетанного эффекта проводят в опухоленесущей модели подкожно имплантированных клеток Саран-1.

Гемцитабин (далее также обозначенный как Gem), Абраксан (далее также обозначенный как Abx) и метансульфонат Соединения А применяют в качестве

25 тестируемых веществ.

Гемцитабин получают растворением гидрохлорида гемцитабина (производства Teva Pharmaceutical Industries Limited) в физиологическом растворе. Абраксан получают растворением Абраксана (производства Celgene Corporation) в физиологическом растворе.

Клетки Саран-1, колонию клеток рака поджелудочной железы человека, подкожно

30 вводят в боковую часть бедра 5-6-недельным самкам мышей BALB/cA Jcl-nu. После имплантации опухоли измеряют наибольший диаметр (мм) и наименьший диаметр (мм) опухоли и рассчитывают объем опухоли (ОО). Мышей распределяют по группам так, чтобы средний ОО в каждой группе был одинаковым, и день проведения такого распределения по группам (n=8) обозначают как День 1.

35 Тестируемую жидкость в группе с только Абраксаном готовят так, чтобы вводимая доза составляла 30 мг/кг/сутки. Кроме того, тестируемую жидкость в группе с только Соединением А готовят для дозы 480 мг/кг/сутки. Соединение А вводят в хвостовую вену мыши всего три раза, начиная со Дня 1, один раз в неделю, и Абраксан так же вводят через хвостовую вену мыши всего три раза, начиная со Дня 1 один раз в неделю.

40 В группе комбинированного введения, Соединение А вводят в дозе 480 мг/кг/сутки и Абраксан вводят в дозе 30 мг/кг/сутки.

В качестве сравнительного эксперимента, гемцитабин применяют в качестве контроля. Тестируемую жидкость для группы с только гемцитабином готовят для дозы 240 мг/кг/сутки. Гемцитабин вводят через хвостовую вену мыши всего три раза, начиная со

45 Дня 1 один раз в неделю. В группе комбинированного введения, гемцитабин вводят в дозе 240 мг/кг/сутки и Абраксан вводят в дозе 30 мг/кг/сутки.

В этом тесте, дозы Соединения А и гемцитабина устанавливают с применением МПД каждого лекарственного средства. Абраксан применяют в максимальной дозе,

применяемой в сочетании с другим лекарственным средством. Противоопухолевый агент показывает, что доза, демонстрирующая максимальную эффективность лекарственного средства, очень близка к дозе, вызывающей токсичность, и противоопухолевый агент обычно оценивают приближенно к МПД для оценки максимального противоопухолевого действия, оказываемого лекарственным средством в животной модели. В этом примере тестирования, МПД и максимальная эффективная доза являются практически равнозначными.

В качестве показателя противоопухолевого действия, ОО на День 33 измеряют в каждой группе введения лекарственного средства. Согласно следующего уравнения, относительный объем опухоли (ООО) по отношению ко Дню 1 и Т/С (%) рассчитывают для оценки противоопухолевого действия. Оценочное суждение сочетанного эффекта проводят как наличие сочетанного эффекта в случае, когда среднее значение ООО группы комбинированного введения был статистически значимо (Welch's IUT, максимально $p < 0,05$) меньше, чем среднее значение ООО для каждой группе индивидуального введения. Результаты показаны в таблице 1 и на Фиг. 1. В таблице, * означает, что статистически значимое различие наблюдалось в контрольной группе и группе только Gem или Соединения А.

$$ОО \text{ (мм}^3\text{)} = (\text{наибольший диаметр} \times \text{наименьший диаметр}^2) / 2$$

$$ООО = (\text{ОО на День 33}) / (\text{ОО на День 1})$$

$$Т/С \text{ (\%)} = [(\text{среднее значение ООО группы введения тестируемой жидкости}) / (\text{среднее значение ООО контрольной группы})] \times 100$$

[Таблица 1]

Наименование группы	Доза (мг/кг/сутки)	ООО (среднее ± стандартное отклонение)	Т/С (%)	к контролю	к отдельному
Контроль	0	4,01 ± 0,21	100	-	-
Abx	30	2,03 ± 1,11	50,6	*	-
Gem	240	2,74 ± 0,41	68,3	*	-
Abx+Gem	240+30	1,11 ± 0,48	27,7	*	*
Соединение А	480	1,29 ± 0,59	32,2	*	-
Abx+Соединение А	480+30	0,21 ± 0,12	5,2	*	*

*: статистически значимое

Соединение А значительно усиливает противоопухолевое действие Абраксана. В дозе 480 мг/кг/сутки, которая является наибольшей дозой (максимальной эффективной дозой) у голых мышей, комбинированное применение вызывает значительное снижение размера опухоли. Эффект считается большим, чем эффект существующего лекарственного средства гемцитабина. Более подробное объяснение дано ниже.

Также измеряют массу тела (МТ) в течение времени как показатель токсичности, и средний % изменения массы тела (ИМТ (%)) вплоть до Дня 33 по отношению ко Дню 1, рассчитывают следующим уравнением (n: день измерения массы, последний день измерения соответствует Дню 33, который является последним днем оценки). Результаты показаны на фиг. 2.

$$\text{ИМТ (\%)} = [(\text{МТ на День n}) - (\text{МТ на День 1})] / (\text{МТ на День 1}) \times 100$$

При объединенном введении не наблюдается усиления потери массы тела.

Для сочетанного эффекта в соответствии с данным изобретением показаны результаты оценки с применением показателя аддитивности (ПА), который является количественным показателем сочетанного эффекта. ПА может быть рассчитан следующим уравнением согласно Cancer Research, 2010, Vol. 70, pp. 440-446.

То есть в случае применения в комбинации, лекарственными средствами являются

лекарственные средства 1 и 2,

$PA = (T/C \text{ во время комбинированного применения}) \div 100 / \{ [(T/C \text{ лекарственного средства 1}) \div 100] \times [(T/C \text{ лекарственного средства 2}) \div 100] \}$

PA=1: аддитивный эффект

5 PA > 1: антагонистический эффект

PA < 1: синергетический эффект

PA при применении Абраксана и гемцитабина в комбинации составляет 0,80 и the PA при применении Абраксана и Соединения А в комбинации составляет 0,32. Так как PA < 1, наблюдается синергетический эффект при комбинированном сочетании, и синергетический эффект Соединения А может считаться более значительным, чем существующего лекарственного средства гемцитабина.

Кроме того, для сочетанного эффекта в соответствии с данным изобретением показаны результаты оценки с применением ингибирующего действия на рост опухоли (рост в контроле (РК)). В качестве оценочного метода применяют метод, описанный на В с фиг. 5 из Molecular Cancer Therapeutics, 2013, Vol. 12, pp. 2585-2696.

Как описано в указанном выше документе, РК может быть рассчитан следующим уравнением.

[1] В случае, когда $OOO > 1$

РК (%) = $[(OOO \text{ соответствующего лекарственного средства} - 1) / (OOO \text{ контроля} - 1)] \times 100$

[2] В случае, когда $OOO \leq 1$

РК (%) = $(OOO \text{ соответствующего лекарственного средства} - 1) \times 100$

Сочетанный эффект оценивают из эффективности лекарственного средства с Абраксаном и Соединения А или только гемцитабином с применением следующего расчетного уравнения. Результаты показаны на фиг. 3 и в таблице 2.

Расчетный РК комбинированного применения (%) = $[РК (\%) \text{ Абраксана} \times РК \text{ только лекарственного средства GC} (\%)] \div 100$

Например, в этом примере тестирования, из таблицы 1, РК (%) только Абраксана составляет

30 $[(2,03 - 1) / (4,01 - 1)] \times 100 = 34,2 (\%)$, так как $OOO > 1$,

РК (%) гемцитабина равен $[(2,74 - 1) / (4,01 - 1)] \times 100 = 57,8 (\%)$, так как $OOO > 1$.

Поэтому расчетный РК комбинированного применения (%) равен $(34,2 \times 57,8) \div 100 = 19,8 (\%)$.

С другой стороны, действительный РК (%) комбинированного применения Абраксана и гемцитабина равен $[(1,11 - 1) / (4,01 - 1)] \times 100 = 3,7 (\%)$ из $OOO > 1$.

В результате, так как расчетный РК комбинированного применения (%) равен 19,8 (%), в то время как действительный РК комбинированного применения (%) равен 3,7 (%), считают, что имеется значительный сочетанный эффект, превышающий предполагаемый сочетанный эффект.

40 В случае если те же расчеты проводят для Соединения А, РК (%) Соединения А равен $[(1,29 - 1) / (4,01 - 1)] \times 100 = 9,6 (\%)$, так как $OOO > 1$ для отдельного лекарственного средства.

Поэтому расчетный РК комбинированного применения (%) равен $(34,2 \times 9,6) \div 100 = 3,3 (\%)$

Действительный РК (%) равен $(0,21 - 1) \times 100 = -79,0 (\%)$ от $OOO \leq 1$. Сплошная стрелка на фиг. 3 показывает сочетанный эффект гемцитабина, и пунктирная стрелка показывает сочетанный эффект Соединения А.

В результате, также в Соединении А, оценочный РК комбинированного применения (%) равен 3,3 (%), в то время как актуальный РК комбинированного применения (%)

равен -79,0 (%), из чего видно, что имеется значительный сочетанный эффект, превышающий предполагаемый сочетанный эффект. Можно сказать, что степень сочетанного эффекта более значительна, чем у существующего лекарственного средства гемцитабина.

5 [Таблица 2]

	Доза (мг/кг/сутки)	ООО (среднее±стандартное отклонение)	РК (%)	Расчетный РК комбинированного применения (%)
Контроль	0	4,01±0,21	-	-
Abx	30	2,03±1,11	34,2	-
Gem	240	2,74±0,41	57,8	-
Abx+Gem	240+30	1,11±0,48	3,7	19,8
Соединение А	480	1,29±0,59	9,6	-
Abx+Соединение А	480+30	0,21±0,12	-79,0	3,3

15 Данное изобретение применяется в качестве противоопухолевого агента и противоопухолевого набора, который демонстрирует значительное противоопухолевое действие, а также в качестве усилителя противоопухолевого действия.

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения опухоли, включающий введение 1~1000 мг/м²/день паклитаксела и 1~2000 мг/м²/день 1-(2-дезоксидезокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозина метансульфоната субъекту,

где применяемое количество 1-(2-дезоксидезокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозина метансульфоната составляет от 0,01 до 100-кратного молярного количества паклитаксела.

25 2. Способ по п. 1, где опухоль представляет собой рак поджелудочной железы.

3. Способ по любому из пп. 1 или 2, где паклитакселом является наночастица, содержащая паклитаксел и альбумин.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где паклитакселом является наб-паклитаксел.

30 5. Способ усиления противоопухолевого действия паклитаксела, включающий введение 1~2000 мг/м²/день 1-(2-дезоксидезокси-2-фтор-4-тио-β-D-арабинофуранозил)цитозина метансульфоната.

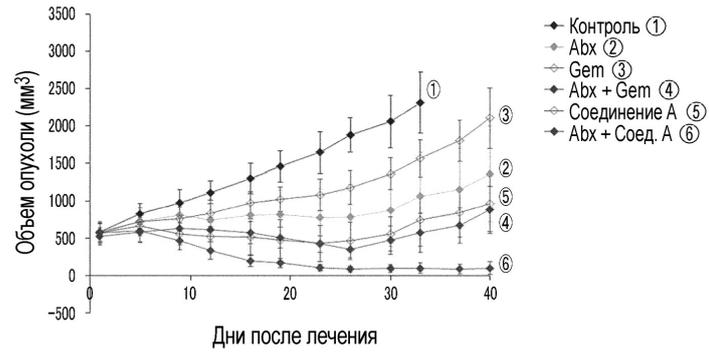
35

40

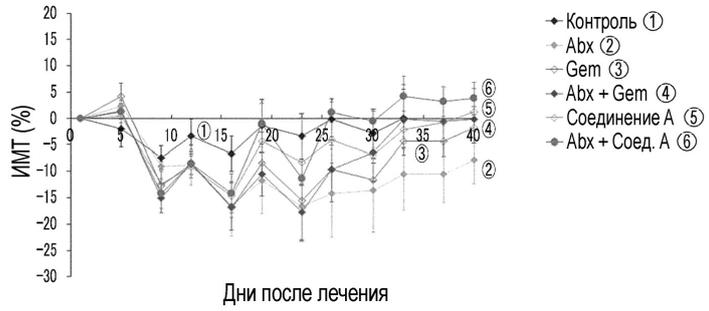
45

1/2

ФИГ.1



ФИГ.2



ФИГ.3

