

Винахід відноситься до лікування, більш направленою і вдосконаленою застосування протипухлинних препаратів в терапії онкологічних захворювань.

Даний винахід відноситься до застосування ектеїнасцидину-743 і препаратів, що містять його, в терапії онкологічних захворювань, зокрема, до застосування ектеїнасцидину-743 в комбінації з протипухлинними координаційними комплексами платини при лікуванні раку.

Онкологічні захворювання являють собою групу злоякісних пухлин, які можна поділити на дві категорії: карцинома, що частіше за все спостерігається в клініці, і інші види раку, що не так часто спостерігаються, включаючи лейкемію, лімфому, пухлини центральної нервової системи і саркому. Карциноми зустрічаються в епітеліальних тканинах, в той час як саркоми розвиваються в з'єднувальних тканинах і в таких структурах, які пов'язані з мезодермними тканинами. Саркома може уражати, наприклад, м'язову або кісткову тканину і зустрічатися на кістці, в сечовому міхурі, в нирках, в печінці, в легенях, привушній залозі, селезінці і т.д.

Рак агресивний і має тенденцію до метастазування в нові місця. Він розповсюджується на оточуючі тканини, а також може розповсюджуватися через лімфатичну і кровоносну системи.

Для лікування раку можливе використання багатьох способів, включаючи хірургічне втручання і променеву терапію для локалізованих вогнищ захворювання, а також лікарську терапію.

Однак ефективність доступних методів лікування багатьох видів раку невелика, і необхідні нові, поліпшені способи лікування, корисні для клінічної практики. Це особливо необхідно для пацієнтів із запущеними захворюваннями і/або метастазами. Також це актуально для пацієнтів з рецидивами, вираженими в прогресуванні захворювання після зробленої загальноновизнаної терапії, подальше повторення якої недоцільне через набуту стійкість до препаратів або через супутню токсичність.

Роль хіміотерапії в лікуванні онкологічних захворювань дуже істотна, особливо коли потрібно лікувати рак на стадії з метастазами, що значно розповсюдилися, а також хіміотерапія часто сприяє зменшенню пухлини до хірургічного втручання. Розроблена безліч протиракових лікарських препаратів з різними механізмами дії.

Найчастіше використовуються наступні протиракові лікарські засоби: ДНК-алкілюючі засоби (наприклад, циклофосфамід, іфосфамід), антиметаболіти (структурні аналоги) (наприклад, метотрексат - антагоніст фолієвої кислоти і 5-фторурацил - антагоніст піримідину), деполімеризатори мікротрубочок (зупиняють мітоз в метафазі, порушують нормальне утворення мітотичного веретена поділу) (наприклад, вінкристин, вінбластин, паклітаксел), засоби, що зв'язуються з ДНК (за допомогою вбудовування між нуклеїновими основами або розділяючи ланцюжки ДНК) (наприклад, доксорубіцин, дауноміцин, цисплатин), гормональні засоби (наприклад, тамоксифен, флутамід). Ідеальний протипухлинний лікарський засіб повинен селективно знищувати ракові клітини, мати широкий діапазон і високий значення терапевтичного індексу, не володіти токсичністю відносно незлоякісних клітин. Він також повинен зберігати свою ефективність проти злоякісних клітин навіть після тривалого впливу ліків. На жаль, жодна з сучасних хіміотерапевтичних схем лікування не ідеальна. Більшість засобів мають дуже вузький діапазон і низькі значення терапевтичного індексу, і практично в кожному випадку у ракових клітин розвивається стійкість до хіміотерапевтичному засобу, що застосовується в сублетальних дозах, і досить часто виникає перехресна резистентність -перешкоджаюча лікуванню стійкість до інших протипухлинних засобів.

Комбінована терапія, при якій використовуються лікарські засоби з різними механізмами дії, поширений терапевтичний прийом, який сприяє запобіганню розвитку стійкості пухлини в процесі лікування.

Ектеїнасцидин (скорочено ET) є перспективними протипухлинними засобами, виділеними з морських покривників *Ecteinascidia turbinata*. Деякі представники *Ecteinascidia* згадувалися раніше в патентній і науковій літературі. Наприклад, в патенті США No. 5,089,273 описані нові сполуки, які отримують методом екстракції з тропічних морських безхребетних *Ecteinascidia turbinata* і які названі ектеїнасцидинами 729, 743, 745, 759A, 759B і 770. Ці сполуки представляють інтерес як антибактерійні і/або протипухлинні засоби для ссавців. У патенті США No. 5,478,932 описані ектеїнасцидини, виділені з карибських покривників *Ecteinascidia turbinata*, і здатні забезпечити *in vivo* захист (на моделі ксенотрансплантатів) від лімфоми P388, меланоми B16, саркоми яєчників M5076, легеневої карциноми Льюїса, а також людської карциноми легеня LX-1 і людської карциноми молочної залози MX-1.

Одна з цих речовин, ектеїнасцидин-743 (ET-743), є новим тетрагідроізохіноліновим алкалоїдом, виділеним з морських асцидій *Ecteinascidia turbinata*, виявляє у разі пухлин людини і щура *in vitro* і *in vivo* протипухлинну активність і в даний час проходить клінічні дослідження.

Потенційна протипухлинна активність була продемонстрована на великій кількості моделей пухлин *in vivo*, включаючи людський пухлинний ксенотрансплантат у безтимусних мишей. ET-743 має новий комплексний механізм дії на рівні транскрипції генів. ET-743 зв'язується з малою канавкою в області гуанин-цитозин багатих послідовностей ДНК, і здійснює алкілювання залишків гуаніну в положенні №2.

У дослідженнях *in vitro* на прикладі клітин кісткового мозку людини, щура, собаки була продемонстрована приблизно однакова чутливість до ET-743 еритроїдних і мієлоїдних клітин. Пролонгований або повторний вплив лікарського засобу приводив до токсичності по відношенню до кровотворних клітин-попередників в більшій мірі, ніж однократний часовий вплив. Терапевтичні показники ET-743 виявилися переважними при пролонгованому використанні.

Програма клінічних досліджень впливу ET-743 на онкологічних хворих почалася з фази I, в якій здійснювалося внутрішньовенне введення препарату протягом 1 години, 3 годин, 24 годин і 72 годин, а також протягом 5 днів, по годині на день. У фазі I і в фазі II клінічних досліджень ET-743 показав істотну протипухлинну активність відносно декількох видів злоякісних пухлин людини, включаючи саркоми м'яких тканин, карциноми яєчників. Додаткові подробиці про використання ET-743 при лікуванні людини при злоякісних пухлинах приведені в WO 0069441 і представлені тут на конкретному прикладі.

Сполуки платини є добре відомими і часто використовуваними протипухлинними засобами. (Цис-діамінодихлороплатинум (II)) являє собою координаційний комплекс платини, уперше описаний в 1965 році як цитотоксичний засіб. Він має широкий спектр протипухлинної активності і особливо ефективний при лікуванні епітеліальних злоякісних пухлин. Іншими платиновими координаційними комплексами, що пройшли клінічні

дослідження, є карбоплатин, тетраплатин, орміплатин, іпроплатин і оксаліплатин.

Лікування онкологічних хворих такими протипухлинними засобами, що відносяться до координаційних комплексів платини, як цисплатин або карбоплатин, проводиться особливо активно в останнє десятиріччя. Цисплатин виявився ефективним в лікуванні безлічі злоякісних пухлин, включаючи рак сім'яників, рак яєчників і дрібноклітинний рак легень, в той час, як карбоплатин ефективний в лікуванні пухлин головного мозку, раку ендометрію, геноцитом, а також раку голови і шиї. Механізм дії на сьогоднішній день не відомий, але може бути пов'язаний зі здатністю цих сполук зв'язуватися з ДНК з утворенням різних типів внутрішньо- і міжланцюжкових зв'язків, що в результаті може перешкоджати як синтезу ДНК, так і синтезу РНК.

Онкологічні пацієнти згодом стають нечутливими до лікування координаційними комплексами платини, такими як цисплатин і карбоплатин. Механізм резистентності до цих сполук неясний, але може бути пов'язаний з ослабленням накопичення лікарських засобів, підвищенням внутрішньоклітинних концентрацій металотіонеїну або глутатіону, які зв'язують і інактивують лікарські засоби, або пов'язаний з ослабленням формування аддуктів ліки-ДНК, або з пригніченням репарації. Таким чином, необхідно розробляти ефективні методи лікування, що долають цю резистентність.

Для ракових клітинних ліній, вирощених *in vitro*, комбінований вплив ET-743 і цисплатину мав адитивний ефект або ефект синергізму, кількісне визначення якого проводили методом аналізу ізоболограм. Ефект синергізму підтвердився також і в дослідженнях *in vivo*: Erba E. et al. "ET-743 and cisplatin (DDP) show *in vitro* and *in vivo* synergy against human sarcoma and ovarian carcinoma cell lines", Proceed. AACR-NCI-EORTC Nov. 2001, abstract 406; Faircloth, Glynn Thomas, Jr., et al. "In vivo combinations of chemotherapeutic agents with Ecteinascidin 743 (Et743) against solid tumors", Proceed. AACR-NCI-EORTC Nov. 2001, abstract 387; Dincalci M. et al.: "The combination of ET-743 and cisplatin (DDP): From a molecular pharmacology study to a phase I clinical trial", proceed. AACR March 2002, abstract 404; Dincalci, M. et al. "In Human tumor xenografts the resistance to ET-743 or to cisplatin can be overcome by giving the two drugs in combination.", Proceed. AACR-NCI-EORTC, Nov. 2002, abstract 97. Комбінована терапія з використанням ET-743 описана в міжнародній заявці WO 02 36135, у всій повноті включеній в даний опис шляхом цитування.

Метою винаходу є надання ефективних методів і продуктів для запобігання несприйнятливості або подолання придбаної стійкості у людини до координаційних комплексів платини як протипухлинних засобів. Іншою метою винаходу є забезпечення ефективних способів і продуктів для посилення цитотоксичної дії координаційних комплексів платини як протипухлинних засобів в клінічній практиці.

Автори винаходу виявили, що при комбінованому використанні максимальна доза ET-743 і платинової сполуки, зокрема, цисплатину або карбоплатину, не приводить до підвищення або появи додаткової токсичності. У процесі клінічних досліджень було встановлено, в яких загальних дозах цисплатин і карбоплатин можуть ефективно застосовуватися із збільшенням доз ET-743.

Таким чином, предмет винаходу пов'язаний з новим способом лікування онкологічних пацієнтів, при якому сполуки платини вводять в поєднанні з ET-743.

Винахід додатково пов'язаний також зі способом лікування хворого раком пацієнта, який передбачає застосування сполуки платини і ET-743 в таких кількостях, що процентний вміст платинової сполуки складає не менше 50%, не менше 75%, не менше 85%, не менше 90%, не менше 95%, не менше 100% від рекомендованої дози сполуки платини за відсутності ET-743, а також кількість ET-743 складає не менше 50%, не менше 75%, не менше 85%, не менше 90%, не менше 100% від рекомендованої дози для ET-743 за відсутності сполуки платини. Величини рекомендованих доз ґрунтуються на дослідженнях доз мінімальної токсичності. Переважні кількості як сполуки платини, так і ET-743 в результаті складають не менше 85%, не менше 90%, не менше 95%, або не менше 100% від відповідних рекомендованих доз.

З іншої точки зору даний винахід спрямований на використання ET-743 в приготуванні медичних препаратів для ефективного лікування хворих раком людей шляхом комбінованої терапії з використанням ET-743 із сполуками платини, в процесі якої долається стійкість до платинових протипухлинних сполук без збільшення токсичності кожного лікарського засобу.

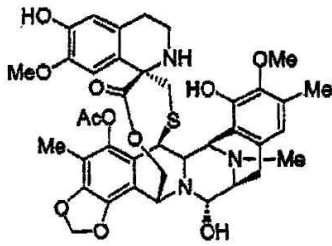
У цьому ж аспекті, у винаході запропонований спосіб лікування хворої раком людини за допомогою сполук платини, при якому ET-743 вводиться для комбінованої терапії без компенсаційного зменшення дози платинової сполуки.

У іншому здійсненні даного винаходу запропонований спосіб зниження стійкості до платинових антинеопластичних сполук у індивідуума з неопластичним захворюванням, що включає в себе введення індивідууму ET-743 і сполуки платини в інтервалі доз, аналогічних тим, які були б введені, якби кожна із сполук - ET-743 або сполука платини - призначалася б окремо.

У даному винаході запропонована також фармацевтична композиція із вмістом рекомендованих доз ET-743 для щотижневого застосування в комбінації із сполуками платини і з фармацевтично прийнятним носієм.

У додатковому аспекті даного винаходу запропонований набір медичних інструментів для введення ET-743 в комбінації з антинеопластичною сполукою платини, забезпечений надрукованими інструкціями по застосуванню ET-743 на основі приведених нижче режимів дозування, і вказано забезпечення ET-743 в дозах, достатніх не менше ніж на один курс лікування, при цьому кожна одиниця дози містить відповідну кількість ET-743 для лікування, як визначено вище, і фармацевтично прийнятний носій.

ET-743 є сполукою природного походження, її структура може бути представлена наступною формулою:



Термін «ЕТ-743» також призначений тут для позначення будь-якого роду фармацевтично допустимої солі, ефіру, сольвату, гідрату або якої-небудь іншої сполуки, яка при призначенні прийому реципієнту здатна забезпечувати його (направлено або непрямо) сполукою, яка описана в цьому документі. Однак потрібно прийняти до уваги, що фармацевтично неприйнятні солі також попадають в сферу даного винаходу, оскільки вони можуть бути використані в отриманні фармацевтично прийнятних солей. Отримання солей і проліків і їх похідних може бути здійснене відомими в даній галузі способами.

ЕТ-743 постачається і зберігається у вигляді стерильного ліофілізованого продукту, що містить ЕТ-743 і наповнювач в складі композиції, придатної для терапевтичного використання.

Комбінації лікарських засобів в даному винаході включають в себе ЕТ-743 і антинеопластичні платинові сполуки, бажано координаційний комплекс. Переважними комплексами є цисплатин, карбоплатин, тетраплатин, орміплатин, іпроплатин, оксаліплатин і т. п.

Найбільш переважні такі координаційні комплекси платини як цисплатин і карбоплатин, найкраще - цисплатин.

Двоє ліків можна давати одночасно або один за одним в будь-якій послідовності, бажано - послідовно.

Як було вже сказано, у винаході запропонований спосіб лікування людини хворої раком. Переважні пацієнти з рецидивами або резистентні до хіміотерапії, що передувала. Найбільш переважно, якщо пацієнти мають рак яєчників, рак голови і шиї, карциному NSCL або меланому. У особливо переважному здійсненні пацієнти мають рак яєчників, і попередня терапія у них включала в себе сполуки платини.

Крім того, в даному винаході запропонований спосіб лікування раку у людини, що включає в себе внутрішньовенну інфузію композиції, яка містить ЕТ-743 людині, що має злоякісне захворювання, постійними дозами (протягом періоду аж до 4 годин), до або після безперервної внутрішньовенної інфузії композиції, яка містить антинеопластичні сполуки платини, причому введення ліків повторюється щотижня і проводиться періодично.

Ін'єкції звичайно періодично повторюють. Періодично чергуються дві фази: фаза щотижневої інфузії і фаза без інфузії, яка називається фазою відпочинку. Протягом фази відпочинку для пацієнтів передбачається відновлення. Звичайно фази циклу тривають по тижню, але можливо, що фаза інфузії займе один або більше тижнів, і фаза відпочинку - один або більше тижнів. Період відпочинку може бути довшим або коротшим фази інфузії. Переважна тривалість кожного циклу лікування складає від 2 до 4 тижнів; багаторазовість циклів забезпечується по мірі необхідності. Найбільш переважні на 3- або 4-тижневі цикли з одно- або двотижневою тривалістю інфузії.

У тому випадку, якщо ЕТ-743 вводять в комбінації з цисплатином, рекомендована доза ЕТ-743 переважно не перевищує  $700 \text{ мг/м}^2$ /на день, в 1 і 8 дні кожні 3 або 4 тижні лікування, переважно від 400 до  $600 \text{ мг/м}^2$ /на день, або навіть більш переважно від 500 до  $650 \text{ мг/м}^2$ /на день і ще більш переважно від 550 до  $650 \text{ мг/м}^2$ /на день. У цьому випадку доцільно застосування обох сполук щодня в 1 і 8 дні лікування кожні 4 тижні.

З іншого боку, коли ЕТ-743 вводять в комбінації з карбоплатином, рекомендована доза ЕТ-743 переважно не повинна перевищувати  $1200 \text{ мг/м}^2$ /на день, на день 1-й кожного 3-тижневого циклу лікування, переважно від 650 до  $1200 \text{ мг/м}^2$ /на день або навіть більш переважно від 800 до  $1000 \text{ мг/м}^2$ /на день, і ще більш переважно від 800 до  $900 \text{ мг/м}^2$ /на день.

Що стосується величини дози цисплатину, використовують весь інтервал доз в залежності від схеми лікування. Переважними дозами є  $30\text{-}60 \text{ мг/м}^2$ /на день, більш переважно  $40\text{-}50 \text{ мг/м}^2$ /на день, ще більш переважно -  $40 \text{ мг/м}^2$ /на день.

Величина дози цисплатину може бути будь-якою в інтервалі використовуваних доз і залежить від схеми лікування. Переважні дози складають близько  $200\text{-}400 \text{ мг/м}^2$ /на день, більш переважними є дози  $250\text{-}300 \text{ мг/м}^2$ /на день.

У особливому втіленні, час інфузії ЕТ-743 складає від 1 до 3 годин, переважно від 2 до 3 годин. Особливо переважний час складає близько 3 годин.

Приведені вище схеми лікування і дози передбачають ефективну комбіновану терапію ракових захворювань у людини, в той же час дозволяючи уникнути токсичності. Автори винаходу встановили, що ЕТ-743 в комбінації з цисплатином або карбоплатином ефективний в лікуванні декількох видів раку, включаючи стадії прогресії або метастазування. Переважне застосування комбінації ЕТ-743 із сполуками платини згідно з вищеведеними схемами лікування і дозами для лікування саркоми, остеосаркоми, раку яєчників, раку молочної залози, меланому, раку голови і шиї, раку ободової і прямої кишки, мезотеліоми, раку нирок, ендометріального (внутрішньоматкового) раку і раку легень.

У залежності від виду пухлини і стадії її розвитку, способи лікування, описані у винаході, ефективні в запобіганні ризику розвитку пухлини, сприяють зменшенню пухлини, зупиняють ріст пухлини і/або запобігають метастазуванню.

Хоч вище і були приведені рекомендації по дозах, але уточнені дози сполуки будуть відрізнятися відповідно до індивідуальних технологій приготування лікарських засобів, зі способом застосування, залежать від місця розташування пухлини, від хазяїна і від виду пухлини, яка підлягає лікуванню. Інші чинники, такі як вік, маса тіла, стать, дієта, час введення, швидкість виведення речовини з організму, стан організму,

комбінація ліків, реакція чутливості і тяжкість захворювання повинні прийматися до уваги. Введення лікарського засобу може здійснюватися безперервно або періодично в межах максимально переносимої дози.

#### Приклади

##### Приклад 1

Для того, щоб оцінити вплив комбінації ET-743 і цисплатину (DDP) *in vivo*, автори винаходу вибрали ксенотрансплантати, які порівняно стійкі до дози DDP і помірно стійкі до однократної дози ET-743. Для введення ліків використали відповідні для ін'єкцій носії, використовуючи схему і спосіб застосування ін'єкції, як прийнято в фармакотерапії. ET-743 і DDP вводили протягом 1 години, окремо, послідовно і одночасно. У ксенотрансплантатах контролювали ріст підшкірно (s. c.) трансплантованої пухлини в стандартних умовах, масу пухлини (TW) визначали таким чином: проводили вимірювання діаметра пухлини штангенциркулем кожні 2-4 дні, масу обчислювали за формулою  $TW = d^2 \times D/2$  (де  $d$  і  $D$  - найменший і найбільший діаметри пухлини, відповідно).

Максимальна однократна внутрішньовенна (i. v.) доза DDP і ET-743, що не приводить до токсичної смерті, становила 12мг/кг і 0,2мг/кг, відповідно. Такі ж дози кожних ліків припустимо вводити в тому випадку, коли двоє ліків застосовуються в комбінації, при таких дозах відмічається толерантна токсичність, максимальна втрата маси в межах від 10% до 26% в різних експериментах (n=14), середня величина втрати маси 15%. Несподівано було виявлено, що лікування комбінацією ліків викликало тільки дещо більшу втрату маси, ніж лікування кожним лікарським засобом окремо. У токсичності не було відмічено відмінностей для випадків одночасного або послідовного введення ліків з інтервалом в 1 годину, як в тій, так і в іншій послідовності.

У всіх моделях протипухлинна активність комбінації лікарських засобів була більшою, ніж у разі їх індивідуального застосування. У випадку рабдоміосаркоми T1-671 і нейробластоми SK-N-DZ всі три варіанти введення ліків (тобто ET-743 вводили за 1 годину до введення DDP, або їх вводили одночасно, або ET-743 вводили через 1 годину після введення DDP) порівнювали і не спостерігали помітних відмінностей в протипухлинній активності. Також у випадку H & N FADU, NSCLC LX-1, меланоми H-187, SKOV яєчників не спостерігали помітних відмінностей при порівнянні двох варіантів введення ліків.

Підводячи підсумок вищесказаного, можна зазначити, що протипухлинна активність комбінації ліків була вищою, ніж кожних ліків окремо, і послідовність введення не впливає на лікувальний ефект, і величини токсичності при різному введенні порівнянні.

##### Приклад 2

Те, що токсичність при використанні комбінації лікарських засобів виявлялася дуже помірно, спонукало авторів дослідити вплив комбінації ET-743 і DDP при розбитті дози кожних ліків на три введення з інтервалом в 4 дні.

Ксенотрансплантати карциноми яєчників 1A9 були відносно стійкі до цих двох лікарських засобів у випадку монотерапії. У протилежність до цього, DDP в дозі 4мг/кг (Q4x3), в сумарній дозі 12мг/кг, при його одночасному введенні з ET-743 в дозі 0,1мг/кг (Q4x3), в сумарній дозі 0,3мг/кг, викликав істотний рівень TWI, що залишає 73%.

І знову у разі комбінованого використання лікарських засобів не спостерігали випадки токсичної смерті або тяжких виявів токсичності (середня втрата маси тіла становила 16%) в порівнянні з використанням одних ліків (середня втрата маси тіла 14% і 12% при використанні ET-743 і DDP, відповідно).

Таким чином, комбінована терапія допускає застосування високих доз ліків, і навіть для тих пухлин, в лікуванні яких кожен з вказаних двох лікарських засобів не виявляє помітної активності при індивідуальному використанні, була доведена терапевтична активність при використанні комбінації цих засобів.

##### Приклад 3

У пацієнтів з карциномою яєчників пухлина розповсюджується в черевну порожнину. Тому для створення клінічної моделі захворювання автори вибрали ксенотрансплантат яєчників людини HOC 8, який трансплантували в черевну порожнину з асцитів і, який дисемінувався в черевну порожнину. Ця пухлина частково чутлива до DDP (ILS = 139%) і не чутлива до ET-743 (DLS=21% і 23% у разі доз 0,05мг/кг і 0,15мг/кг, Q4x3).

У разі комбінування двох цих лікарських засобів ефект був набагато більшим, зі значним зростанням тривалості виживаності, ніж у разі індивідуального застосування кожних ліків. Як низька (ILS=258% в порівнянні контролем (носій)), так і висока (ILS=322% в порівнянні з носієм) дози ET-743, що використовується в комбінації з DDP, підвищували час виживаності мишей з HOC8, що є помітним поліпшенням результату в порівнянні з монотерапією DDP (ILS=49% і 76% при порівнянні DDP з низькими і високими дозами ET-743, відповідно). Троє тварин залишалися живими через 12 місяців, двоє з них належали до групи, що отримувала високі дози ET-743. Вони були забиті і був проведений детальний аналіз макро- і мікропатологічних змін. У мишей, які відносяться до групи, що отримувала низькі дози ET-743, проводили мікроскопічний аналіз печінки, селезінки, підшлункової залози, кісткового мозку, діаграми яєчників, матки, сальника, лімфатичних вузлів були негативними. У протилежність до цього випадку, інші довго живучі миші мали залишкові пухлини сальника, і у однієї з мишей були виявлені метастази в матці, в той час як в інших органах метастази не були виявлені.

У цьому прикладі показані можливості комбінованої терапії у разі раку яєчників, навіть при наявності метастазів.

##### Приклад 4

Автори організували мультицентрові дослідження дії введення доз в 1 і 8 дні кожні 3 тижні графіка лікування, із збільшенням доз ET, що вводяться шляхом 3-й годинних інфузій зі стероїдами і протиблювотними профілактичними засобами, введення яких здійснювалося на 30 хвилин пізніше, шляхом 1-годинної інфузії цисплатину в фіксованій дозі 40мг/м<sup>2</sup>, з 2л фізіологічного розчину.

У дослідженні брали участь 36 пацієнтів (15 - з раком яєчників, 6 - з раком матки, 14-3 саркомою м'яких тканин і 1 - з іншим типом пухлини). Попереднє лікування пацієнтів було наступним:

Кількість пацієнтів, що пройшли попередню хіміотерапію у разі запущеного захворювання.	35
Кількість розподілених по групах пацієнтів, що пройшли попередню хіміотерапію у разі запущеного захворювання	Середній показник 1 Амплітуда коливань 0-2
Кількість пацієнтів, що попередньо лікувалися лікарськими засобами, які містять платину	22 (61%)
Кількість пацієнтів, - які відповідають на лікування - стійких	9 13
Кількість пацієнтів, що попередньо лікувалися карбоплатином	16
Кількість пацієнтів, - які відповідають на лікування - стійких	6 10

Дози ЕТ-743 досягали наступних рівнів: 300, 400, 500, 600 і 700мкг/м /на день, 3-6 пацієнтів лікували дозами, близькими до рівня токсичності.

Підвищення дози ЕТ-743 до рівня 500мкг/м<sup>2</sup> проходило без особливих ускладнень, при 600мкг/м<sup>2</sup> пацієнтів розділили на дві групи ризику, в залежності від тривалості попереднього хіміотерапевтичного лікування: група низького ризику = 1 (LR) і група високого ризику ≥2 (HR).

Приведена нижче таблиця відображає отримані дані про гематологічної токсичності:

Гематологічна токсичність				
ЕТ-743 на день 1 і 8, мкг/м <sup>2</sup>	Кількість zareєстрованих пацієнтів	Кількість пацієнтів, підданих лікуванню	Кількість пацієнтів, з виявами токсичності в 1 циклі лікування	
			G3	G4
300	3	3	немає	немає
400	3	4*#	немає	немає
500	8	7°	2ANC	немає
600	15	15°	8ANC	немає
700	7	7	2ANC 1 Hb	2ANC 1PLT

\* 7 днів продовжувалася нейтропенія у G4 -» DLT

° 1 пацієнт при 500 і 1 пацієнт при 600 не видужали від нейтропенії за 35 днів -» DLT

# Для 1 пацієнта первинна доза була записана 500, але він приймав 400 в 1 циклі.

Приведена нижче таблиця відображає виявлену негематологічну токсичність:

Негематологічна токсичність в залежності від дози і схеми лікування								
ЕТ-743 доза на день 1 і 8, мкг/м <sup>2</sup>	Кількість пацієнтів, підданих лікуванню	Астенія		N&V			AST/	'ALT
		G1	G2	G1	G2	G3	G2	G3
300	3	1	1	-	-	-	1	-
400	4	1	1	-	1	-	2	1
500	7	5	1	4	1	-	6	-
600	15	6	-	12	1	-	8	4
700	7	4	1	2	3	1	5	2

Приведена нижче таблиця відображає інші отримані дані про негематологічну токсичність:

Інші види негематологічної токсичності в залежності від дози і схеми лікування			
ЕТ-743 доза на день 1 і 8, мкг/м <sup>2</sup>	Кількість пацієнтів, підданих лікуванню	G1	G2
300	3		
400	4*		1 анорексія 1 флебіт
500	7*		
600	15	3SNP	1 абдомінальні судоми 1 абдомінальні болі
700	7		1 анорексія

Граничні токсичні дози (DLT):

- 500: 1/7 пацієнтів, що лікувалися, не видужували за 35 днів

- 600: 3/15 пацієнтів, що лікувалися,

- --1 не видужував через гематологічну токсичність за 35 днів

- --1 стадія G3 ALT, видужування не було B/L
  - --1 не видужував за 8 днів, білірубін стадії G1, стадія G3 ALT
  - -700: 2/7 пацієнтів ANS, що лікувалися, стадії G4, погіршення не було >7 днів (у 1 пацієнта була супутня G4 тромбоцитопенія, і видужання не було через гематологічну токсичність на 35 день).
- У нижчеприведеній таблиці показана ефективність, що спостерігається:

Пухлина	Попередня терапія		ET-743 доза на день 1 і 8,мкг/м <sup>2</sup>	Локалізація захворюва- ння	Найкращі результати	ТТР, місяці
Яєчник	Карбоплатин + таксол	NE	600	Область таза, печінка	PR	6+
	паклітаксел	PD				
STS - гінекологія	Адріаміцин/ іфостамід	AD	700	легеня	PR	3+
Яєчник	Карбоплатин + таксол	NC	400	легеня	PR	6
	топотекан	PD				
Яєчник	Карбоплатин + таксол	PR	600	Печінка Абдоміна- льна область	Безумовна PR	Досить швид- ко
STS - гінекологія	Епірубіцин+ іфостамід	AD	500	Абдоміна- льна область	Рентгенологічна PR, патологічні зміни, що не піддаються вимірюванню	5 +
	гемцитабін	PD				
Матка Товста кишка	Карбоплатин	NE	400	Кістка, область таза, легеня	Рентгенологічна PR, патологічні зміни, що не піддаються вимірюванню	1
	Таксол + епірубіцин + цисплатин	CR				

(PR: часткова чутливість; PD: прогресуюче захворювання; CR: повна чутливість; NC: немає змін; AD: ад'ювант (стимулятор, синергіст); NE: невіддатливий оцінці; ТТР: час прогресування захворювання).

За результатами цього дослідження автори зробили наступні висновки:

- з досліджених значень MTD становить 700мкг/м<sup>2</sup> для лікування пацієнтів, що раніше лікувалися, в 1 і 8 дні кожні 4 тижні
- рекомендована доза (RD) для лікування пацієнтів, що раніше лікувалися, становить 500мкг/м<sup>2</sup> в 1 і 8 дні кожні 4 тижні
- DLT викликається мієлосупресія, особливо нейтропенія
- при дозах  $\geq 600\text{мкг/м}^2$  в 1 і 8 дні кожні 3 тижні, зтяжне видужування від нейтропенії спостерігали у переважної більшості пацієнтів
- більшість негематологічних токсичностей є дозо-залежними, супроводжуються нудотою і блюванням (N&V), астеною і печінковою токсичністю (завжди оборотними і проявляються помірно до дози 600мкг/м<sup>2</sup>/на день)
- більшість негематологічних токсичностей супроводжувалось залежними від дози нудотою і блюванням (N&V) і астеною
- оптимальний інтервал між лікуваннями становить 28 днів.

#### Приклад 5

Автори організували багатоцентрові дослідження дозувань, що вводяться з 1-го дня кожні 3 тижні графіка лікування з використанням карбоплатину в постійній дозі 300мг/м<sup>2</sup>, інфузія протягом 1 години, і з супутнім збільшенням доз ET, що вводяться у вигляді 3-й годинних інфузій зі стероїдами і противоблювотними профілактичними засобами.

У дослідженні брали участь 11 пацієнтів (6 - з раком яєчників, 1 - з раком легень, 4-3 саркомою м'яких тканин).

Попереднє лікування пацієнтів було наступним:

Кількість пацієнтів	11
Тип пухлини	
Недрібноклітинний рак легень (NSCLC)	1
Епітеліальна карцинома яєчників	6
Саркома м'яких тканин	4
Попереднє лікування	

Однократна хіміотерапія	6
Двократна і більше хіміотерапія	5
Попереднє лікування карбоплатином	6 (всі пацієнти з карциною яєчників)

Дози ET-743 досягали наступних рівнів: 500, 650 і 800мкг/м /на день, 3-6 пацієнтів лікували дозами, близькими до рівня токсичності.

Максимальна переносима доза (MTD) визначалася як найбільше значення дози, знайдене для комбінації ліків, при якому не менше 2 пацієнтів зазнавали DLT в циклі 1. Якщо у одного пацієнта виявлялася викликана ліками DLT в циклах 1 або 2, до 6 пацієнтів можуть лікуватися при цьому рівні дози ліків. Якщо DLT не спостерігали у додаткових пацієнтів, нові пацієнти можуть зазнавати лікування наступною високою дозою.

У нижчеприведеній таблиці представлені результати циклу 1 по гематологічній токсичності для тромбоцитів і по абсолютній кількості нейтрофілів лейкоцитів (ANC):

Рівень	Кількість пацієнтів	Нейтропенія				Тромбопенія			
		GO	G1	G2	G3	GO	G1	G2	G3
500	3	2	0	1	0	0	2	1	0
650	3	0	1	2	0	0	3	0	0
800	5	2	1	1	1	1	1	1	2

У двох пацієнтів виявлялася DLT протягом першого курсу лікування при G3 тромбоцитопенії в дозі рівня 3. Обидва пацієнти мали карциному яєчників, попередньо лікування якої проводили карбоплатином.

У нижчеприведеній таблиці представлені результати по гематологічній токсичності для тромбоцитів і ANT для всіх проведених курсів лікування, а також і кількість циклів без повернення до гематологічної норми на 21 і 28 дні:

Застосовувана доза ET-743	Кількість курсів лікування	Кількість курсів без повернення до гематологічної норми на 21 день +1 день	Кількість курсів без повернення до гематологічної норми на 28 день +1 день
400*	4	1/4	0/3
500	13 <sup>1</sup>	1/13	5/13
650	A <sup>2</sup>	4/4	0/3
800	9	3/6	0/5

\* - всі після скорочення дози; <sup>1</sup> - 8 після скорочення дози; <sup>2</sup> - 1 після скорочення дози

Застосовувана доза ET-743	Нейтропенія					Тромбопенія		
	GO	G1	G2	G3	GO	G1	G2	G3
400*	0	2	2	0	0	3	1	0
500	4	3	5	1	5	5	2	1
650	0	1	3	0	0	3	0	1
800	4	1	1	3	3	2	1	3

\* - всі після скорочення дози; <sup>1</sup> - 8 після скорочення дози; <sup>2</sup> - 1 після скорочення дози

І в нижчеприведеній таблиці вказана кількість пацієнтів з переносимою дозою (і полегшеною) в циклі 2 з укаванням причин запізнювання для кожного рівня доз:

Рівень	Кількість пацієнтів, що проходять лікування в циклі 2	Переносима доза (і полегшена) в циклі 2	Причина
500	3/3	1 пацієнт	ANCG2
650	3/3	3 пацієнти	Тромбопенія G1 ANCG2 ANCG2
800	4/5* *один пацієнт ще раніше	2 пацієнти	ANCG3 ANCG3

На основі даних про лікування 11 пацієнтів в циклі 1 можна зробити висновки:

- за отриманими даними кількісна величина MTD для ET-743 становить 800мкг/м<sup>2</sup> при його використанні з карбоплатином в фіксованій дозі (300мг/м<sup>2</sup>)

- DLT супроводжуються тромбоцитопенією 3-ого ступеню (G3)

- у пацієнтів, які спостерігаються, при другому рівні дозування у всіх 100% досліджуваних введення дози відкладали і знижували дозу у другому циклі лікування через гематологічні токсичності

- при третьому рівні доз 50% пацієнтів переносили дозу, і зниження дози у другому циклі лікування через гематологічну токсичність.

З урахуванням вказаного гематологічно безпечного профілю, з тривалою, хоч і помірною, нейтропенією, якій можна запобігати дозами адекватної інтенсивності ET-743, і з 2DLT, сумісними з тромбопенією 3-ого

ступеня (G3) у двох пацієнтів з карциномою яєчників, що попередньо лікувалися карбоплатином, можна запропонувати наступну схему:

- для пацієнтів, що попередньо лікувалися карбоплатином: введення карбоплатину в постійній дозі ( $250\text{мг/м}^2$ ) з інфузуванням протягом години, з подальшою внутрішньовенною інфузією ET-743 протягом 3 годин в 1 день, кожні 3 тижні,
- для пацієнтів, що попередньо не лікувалися карбоплатином: введення карбоплатину в постійній дозі ( $300\text{мг/м}^2$ ) з інфузією протягом години, з подальшою інфузією ET-743 протягом 3 годин в 1 день, кожні 3 тижні.