



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121538** (13) **C2**
(51) МПК (2020.01)**A61K 39/395** (2006.01)**A61K 31/506** (2006.01)**A61K 31/7072** (2006.01)

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: **а 2016 03578**

(22) Дата подання заявки: **05.09.2014**

(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.06.2020**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **2013-184684**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **06.09.2013**

(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **JP**

(41) Публікація відомостей про заявку: **25.07.2016, Бюл.№ 14**

(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.06.2020, Бюл.№ 12**

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/JP2014/073436, 05.09.2014**

(72) Винахідник(и): **Окабе Хіроюкі (JP)**

(73) Власник(и): **ТАЙХО ФАРМАСЬЮТІКАЛ КО., ЛТД., 1-27, Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 1018444, Japan (JP)**

(74) Представник: **Бочаров Максим Анатолійович**

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
A multicenter, randomized, double-blind, phase ii study of tas-102 (A) plus best supportive care (BSC) versus placebo (P) plus bsc in patients (PTS) with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer (MCRC) / Y. Kuboki, T. Yoshino, K. Yamazaki et al. // European journal of cancer. – 2011. – Vol. 47 (1). – P. S392
Molecular mechanism underlying the synergistic interaction between trifluorothymidine and the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib in human colorectal cancer cell lines / Irene V. Bijnsdorp, Frank A. E. Kruij, Masakazu Fukushima et al. // Cancer science. – 2010. – Vol. 101 (2). – P. 440-447
Therapeutic potential of the dual-targeted TAS-102 formulation in the treatment of gastrointestinal malignancies / Olaf H. Temmink, Tomohiro Emura, Michiel de Bruin et al. // Cancer science. – 2007. – Vol. 43 (1). – P. 175-183
Irinotecan-induced cytotoxicity to colon cancer cells in vitro is stimulated by pre-incubation with trifluorothymidine / Olaf H. Temmink, Eveline K. Hoebe, Masakazu Fukushima et al. // European journal of cancer. – 2007. – Vol. 43 (1). – P. 175-183
TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial / Takayuki Yoshino, Nobuyuki Mizunuma, Kentaro Yamazaki et al. // Lancet oncology. – 2012. – Vol. 13 (10). – P. 993-1001
WO 2014157443 A1, 02.10.2014
WO 2014157444 A1, 02.10.2014
Mechanism of trifluorothymidine potentiation of oxaliplatin-induced cytotoxicity to colorectal cancer cells / O.H. Temmink, E.K. Hoebe, K. van der Born et al. // British journal of cancer. – 2007. – Vol. 96 (2). – P. 231-240

UA 121538 C2

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНОГО НОВОУТВОРЕННЯ

(57) Реферат:

Винахід стосується способу лікування злоякісного новоутворення, що включає введення від 17 до 115 % рекомендованої добової дози комбінованого лікарського засобу, що містить трифлуридин (FTD) і типірацилу гідрохлориду (TPI) в молярному співвідношенні 1:0,5, і від 11 до 100 % рекомендованої дози антитіла, вибраного з групи, що складається з бевацизумабу, цетуксимабу і панітумумабу, в комбінації. Також винахід стосується способу посилення протипухлинного ефекту антитіла та способу лікування пацієнта зі злоякісним новоутворенням.

Даний винахід стосується протипухлинного засобу, який містить комбінацію лікарських засобів трифлуридину й типірацилу гідрохлориду, й антитіла проти VEGF або антитіла проти EGFR, і підсилювача протипухлинного ефекту антитіла проти VEGF або антитіла проти EGFR.

Попередній рівень техніки

5 Трифлуридин (також відомий як α,α,α -трифтортимідин. Далі в даному описі також позначений як "FTD") виявляє протипухлинні ефекти за допомогою інгібування синтезу ДНК у результаті інгібування продукції тимідилату і за допомогою блокування функціонування ДНК у результаті вбудовування в ДНК. При цьому типірацил гідрохлорид (хімічна назва: 5-хлор-6-[(2-імінопіролідін-1-іл)метил]піримідин-2,4(1H, 3H)-діон гідрохлорид. Далі в даному описі, також

10 позначений як "TPI") інгібує тимідинфосфорилазу. Відомо, що протипухлинний ефект FTD підвищується TPI, супресуючим *in vivo* розщеплення FTD тимідинфосфорилазою (патентний документ 1). На даний момент, протипухлинний засіб, який містить FTD і TPI у молярному співвідношенні 1:0,5 (далі в даному описі також позначений як "комбінований лікарський засіб FTD/TPI"), знаходиться на стадії розробки як терапевтичний засіб для солідного раку, такого як

15 колоректальний рак (непатентні документи 1 і 2).

Крім того, досліджують способи комбінованого лікування для підвищення протипухлинного ефекту комбінованого лікарського засобу FTD/TPI і, до цього часу, припускають наявність комбінованого ефекту комбінованого лікарського засобу й іринотекану й оксаліплатину (непатентні документи 3 і 4).

20 При цьому, в останні роки активно здійснюють розробку лікарського засобу, спрямованого проти молекули, яка приймає участь в ангіогенезі або клітинній проліферації, такий як фактор росту ендотелію судин (далі в даному описі позначається як VEGF) і рецептор епідермального фактора росту (далі в даному описі позначається як EGFR). Наприклад, у випадку VEGF як лікарський засіб для молекулярно-таргетної терапії в клінічних умовах як терапевтичний засіб у

25 випадку карциноми, такої як колоректальний рак, недрібноклітинний рак легень, рак молочної залози й нирково-клітинний рак, використовують бевацизумаб, який є гуманізованим моноклональним антитілом проти VEGF. Крім того, у випадку EGFR як лікарський засіб для молекулярно-таргетної терапії в клінічних умовах як терапевтичний засіб у випадку колоректального раку і раку голови і шиї використовують цетуксимаб, що є химерним моноклональним антитілом людини/миші проти EGFR, і в клінічних умовах як терапевтичний засіб у випадку колоректального раку використовують панітумумаб, який є повністю людським моноклональним антитілом проти EGFR, відповідно (непатентні документи 5, 6 і 7).

Як описано вище, хоча активно ведеться розробка терапії, що включає комбінований лікарський засіб FTD/TPI, комбіноване лікування з використанням комбінованого лікарського засобу FTD/TPI і лікарського засобу для молекулярно-таргетної терапії у випадку VEGF або EGFR зовсім невідомо.

Список посилань

Патентні документи

Патентний документ 1: WO96/30346 A

40 Непатентні документи

Непатентний документ 1: Invest New Drugs 26(5): 445-54, 2008.

Непатентний документ 2: Lancet Oncol. 13(10): 993-1001, 2012.

Непатентний документ 3: Eur J Cancer. 43(1): 175-83, 2007.

Непатентний документ 4: Br J Cancer. 96(2): 231-40, 2007.

45 Непатентний документ 5: Curr Oncol Rep. 14(4): 277-84, 2012.

Непатентний документ 6: Curr Cancer Drug Targets. 10(1): 80-95, 2010.

Непатентний документ 7: Pathol Oncol Res. 16(2): 143-8, 2010.

Суть винаходу

Технічне завдання

50 Метою даного винаходу є новий спосіб лікування злоякісного новоутворення з використанням комбінованого лікарського засобу FTD/TPI, який демонструє найвищою мірою винятковий протипухлинний ефект і менше несприятливих ефектів.

Вирішення завдання

55 При розгляді таких ситуацій автори даного винаходу виявляли, що одночасне використання комбінованого лікарського засобу FTD/TPI й антитіла проти VEGF або антитіла проти EGFR знижує частоту несприятливих ефектів і значно підвищує протипухлинний ефект антитіла проти VEGF або антитіла проти EGFR.

Тобто даний винахід стосується наступних пп. [1]-[21].

[1] Протипухлинний засіб, де комбінований лікарський засіб, який містить трифлуридин і типірацил гідрохлорид у молярному співвідношенні 1:0,5, й антитіло проти VEGF або антитіло проти EGFR вводять у комбінації.

[2] Протипухлинний засіб за п. [1], де антитіло проти VEGF є бевацизумабом.

5 [3] Протипухлинний засіб за п. [1] або [2], де антитіло проти EGFR є цетуксимабом або панітумумабом.

[4] Протипухлинний засіб за будь-яким з пп. [1]-[3], де злоякісним новоутворенням-мішенню є колоректальний рак, рак легень, рак молочної залози, рак підшлункової залози або рак шлунка.

10 [5] Підсилювач протипухлинного ефекту, що включає комбінований лікарський засіб, який містить трифлуридин і типірацил гідрохлорид у молярному співвідношенні 1:0,5, для посилення протипухлинного ефекту антитіла проти VEGF або антитіла проти EGFR.

[6] Протипухлинний засіб, який включає комбінований лікарський засіб, який містить трифлуридин і типірацил гідрохлорид у молярному співвідношенні 1:0,5, для лікування пацієнта зі злоякісним новоутворенням, якому вводять антитіло проти VEGF або антитіло проти EGFR.

15 [7] Набір препарату, який включає комбінований лікарський засіб, який містить трифлуридин і типірацил гідрохлорид у молярному співвідношенні 1:0,5, й інструкцію, де в інструкції описують, що комбінований лікарський засіб, який містить трифлуридин і типірацил гідрохлорид у молярному співвідношенні 1:0,5, вводять пацієнту зі злоякісним новоутворенням у комбінації з антитілом проти VEGF або антитілом проти EGFR.

20 [8] Комбінований лікарський засіб, який містить трифлуридин і типірацил гідрохлорид у молярному співвідношенні 1:0,5, для посилення протипухлинного ефекту антитіла проти VEGF або антитіла проти EGFR.

[9] Комбінований лікарський засіб, який містить трифлуридин і типірацил гідрохлорид у молярному співвідношенні 1:0,5, для лікування пацієнта зі злоякісним новоутворенням, якому вводять антитіло проти VEGF або антитіло проти EGFR.

[10] Комбінований лікарський засіб за п. [8] або [9], де антитіло проти VEGF є бевацизумабом.

30 [11] Комбінований лікарський засіб за будь-яким з пп. [8]-[10], де антитіло проти EGFR є цетуксимабом або панітумумабом.

[12] Комбінований лікарський засіб за будь-яким з пп. [8]-[11], де злоякісним новоутворенням-мішенню є колоректальний рак, рак легень, рак молочної залози, рак підшлункової залози або рак шлунка.

35 [13] Застосування комбінованого лікарського засобу, який містить трифлуридин і типірацил гідрохлорид у молярному співвідношенні 1:0,5, для одержання підсилювача протипухлинного ефекту, що підвищує протипухлинний ефект антитіла проти VEGF або антитіла проти EGFR.

[14] Застосування комбінованого лікарського засобу, який містить трифлуридин і типірацил гідрохлорид у молярному співвідношенні 1:0,5, для одержання протипухлинного засобу для пацієнта зі злоякісним новоутворенням, якому вводять антитіло проти VEGF або антитіло проти EGFR.

40 [15] Застосування за п. [13] або [14], де антитіло проти VEGF є бевацизумабом.

[16] Застосування за будь-яким з пп. [13]-[15], де антитіло проти EGFR є цетуксимабом або панітумумабом.

45 [17] Застосування за будь-яким з пп. [13]-[16], де злоякісним новоутворенням-мішенню є колоректальний рак, рак легень, рак молочної залози, рак підшлункової залози або рак шлунка.

[18] Спосіб лікування злоякісного новоутворення, що включає введення комбінованого лікарського засобу, який містить трифлуридин і типірацил гідрохлорид у молярному співвідношенні 1:0,5, й антитіла проти VEGF або антитіла проти EGFR у комбінації.

[19] Спосіб за п. [18], де антитіло проти VEGF є бевацизумабом.

50 [20] Спосіб лікування за п. [18], де антитіло проти EGFR є цетуксимабом або панітумумабом.

[21] Спосіб лікування за будь-яким з пп. [18]-[20], де злоякісним новоутворенням-мішенню є колоректальний рак, рак легень, рак молочної залози, рак підшлункової залози або рак шлунка.

Корисні ефекти винаходу

Відповідно до протипухлинного засобу за даним винаходом, можна здійснювати лікування злоякісних пухлин, яке супресує виникнення несприятливих ефектів і яке показує високий протипухлинний ефект, і, таким чином, досягати тривалої виживаності пацієнта зі злоякісним новоутворенням.

Короткий опис креслень

60 Фіг. 1 є фігурою, на якій показаний комбінаторний ефект комбінованого лікарського засобу FTD/TP1 і бевацизумабу відносно раку товстого кишечника.

Фіг. 2 є фігурою, на якій показаний комбінаторний ефект комбінованого лікарського засобу FTD/TPI і бевацизумабу відносно раку товстого кишечника.

Фіг. 3 є фігурою, на якій показаний комбінаторний ефект комбінованого лікарського засобу FTD/TPI і бевацизумабу відносно раку товстого кишечника.

5 Фіг. 4 є фігурою, на якій показаний комбінаторний ефект комбінованого лікарського засобу FTD/TPI і бевацизумабу відносно раку товстого кишечника.

Фіг. 5 є фігурою, на якій показаний комбінаторний ефект комбінованого лікарського засобу FTD/TPI і бевацизумабу відносно раку товстого кишечника.

10 Фіг. 6 є фігурою, на якій показаний комбінаторний ефект комбінованого лікарського засобу FTD/TPI і бевацизумабу відносно раку товстого кишечника.

Фіг. 7 є фігурою, на якій показаний комбінаторний ефект комбінованого лікарського засобу FTD/TPI і цетуксимабу відносно раку товстого кишечника.

Фіг. 8 є фігурою, на якій показаний комбінаторний ефект комбінованого лікарського засобу FTD/TPI і цетуксимабу відносно раку товстого кишечника.

15 Фіг. 9 є фігурою, на якій показаний комбінаторний ефект комбінованого лікарського засобу FTD/TPI і цетуксимабу відносно раку товстого кишечника.

Фіг. 10 є фігурою, на якій показаний комбінаторний ефект комбінованого лікарського засобу FTD/TPI і цетуксимабу відносно раку товстого кишечника.

20 Фіг. 11 є фігурою, на якій показаний комбінаторний ефект комбінованого лікарського засобу FTD/TPI і цетуксимабу відносно раку товстого кишечника.

Фіг. 12 є фігурою, на якій показаний комбінаторний ефект комбінованого лікарського засобу FTD/TPI і цетуксимаб відносно рак товстого кишечника.

Фіг. 13 є фігурою, на якій показаний комбінаторний ефект комбінованого лікарського засобу FTD/TPI і цетуксимабу відносно раку товстого кишечника.

25 Фіг. 14 є фігурою, на якій показаний комбінаторний ефект комбінованого лікарського засобу FTD/TPI і панітумумабу відносно раку товстого кишечника.

Фіг. 15 є фігурою, на якій показаний комбінаторний ефект комбінованого лікарського засобу FTD/TPI і панітумумабу відносно раку товстого кишечника.

30 Фіг. 16 є фігурою, на якій показаний комбінаторний ефект комбінованого лікарського засобу FTD/TPI і панітумумабу відносно раку товстого кишечника.

Фіг. 17 є фігурою, на якій показаний комбінаторний ефект комбінованого лікарського засобу FTD/TPI і панітумумабу відносно раку товстого кишечника.

Опис варіантів здійснення

35 Протипухлинний засіб за даним винаходом відрізняється тим, що комбінований лікарський засіб FTD/TPI й антитіло проти VEGF або антитіло проти EGFR вводять у комбінації. Можна додатково вводити інший протипухлинний засіб у комбінації за умови, що комбінований лікарський засіб FTD/TPI й антитіло проти VEGF або антитіло проти EGFR вводять у комбінації.

40 Відповідно, FTD і TPI у даному винаході є відомими сполуками, і їх можна синтезувати, наприклад, способом, описаним у публікації WO96/30346 А. Крім того, також відомо комбінований лікарський засіб, який містить FTD і TPI у молярному співвідношенні 1:0,5 (непатентні документи 1 і 2).

45 VEGF, розпізнаваний "антитілом проти VEGF" за даним винаходом, може бути будь-яким з VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-D, VEGF-E, PLGF (плацентарного фактора росту)-1 і PLGF-2, що являють собою сімейство VEGF людини, і, переважно, є VEGF-A людини. Нуклеотидна послідовність і амінокислотна послідовність VEGF-A людини зареєстровані в GenBank під інвентарними номерами NM001171623 і NP001165094, відповідно, й інформацію про ці послідовності можна використовувати в даному винаході.

50 EGFR, який розпізнається "антитілом проти EGFR" за даним винаходом, переважно, є EGFR людини. При цьому нуклеотидна послідовність і амінокислотна послідовність EGFR людини зареєстровані в GenBank під інвентарними номерами NM005228 і NP005219, відповідно, й інформацію про ці послідовності можна використовувати в даному винаході.

55 Крім того, "антитіло проти VEGF" і "антитіло проти EGFR" за даним винаходом можуть бути моноклональним антитілом або поліклональним антитілом, або фрагментом антитіла, таким як Fab, Fab' і F(ab')₂. Крім того, антитіло проти VEGF може бути позаклітинним доменом рецептора VEGF. Крім того, джерелом походження цих антитіл з погляду зниження імуногенності, переважно, є химерне антитіло людини, гуманізоване антитіло або антитіло людини.

"Антитіло проти VEGF" і "антитіло проти EGFR" за даним винаходом, як правило, можна виготовити відомим у цій галузі способом одержання антитіла. Також можна використовувати комерційно доступне антитіло.

"Антитіло проти VEGF" за даним винаходом не має конкретних обмежень, якщо воно є антитілом, що специфічно розпізнає VEGF, і його прикладами є бевацизумаб, афліберцепт, ранібізумаб й ікрукумаб, і, переважно, воно є бевацизумабом. Як цій антитілу також можна використовувати комерційно доступні продукти.

5 "Антитіло проти EGFR" за даним винаходом не має конкретних обмежень, якщо воно є антитілом, яке специфічно розпізнає EGFR, і його прикладами є цетуксимаб, панітумумаб, матузумаб, німотузумаб, залутумумаб і нецитумумаб, і, переважно, воно є цетуксимабом або панітумумабом. Як цій антитілу також можна використовувати комерційно доступні продукти.

10 Добова доза комбінованого лікарського засобу FTD/TPI у протипухлинному засобі за даним винаходом у день введення, переважно, становить від 17 до 115 %, більш переважно - від 50 до 100 %, більш переважно - від 70 до 100 %, і особливо переважно - 100 % відносно рекомендованої дози у випадку однократного введення комбінованого лікарського засобу FTD/TPI пацієнту зі злоякісним новоутворенням з погляду посилення протипухлинного ефекту антитілу проти VEGF або антитілу проти EGFR за допомогою комбінованого лікарського засобу FTD/TPI. Зокрема, доза комбінованого лікарського засобу FTD/TPI, переважно, становить від 11 до 80 мг/м²/день, більш переважно - від 35 до 70 мг/м²/день, більш переважно - від 50 до 70 мг/м²/день, і особливо переважно - 70 мг/м²/день у перерахунку на FTD.

20 Добова доза бевацизумабу в протипухлинному засобі за даним винаходом у день введення, переважно, становить від 4 до 100 %, більш переважно - від 11 до 100 %, і особливо переважно - від 34 до 100 % відносно рекомендованої дози у випадку однократного введення бевацизумабу пацієнту зі злоякісним новоутворенням з погляду посилення протипухлинного ефекту за допомогою комбінованого лікарського засобу FTD/TPI. Зокрема, доза бевацизумабу, переважно, становить від 0,4 до 15 мг/кг/день, більш переважно - від 0,4 до 10 мг/кг/день, більш переважно - від 1,1 до 10 мг/кг/день, і особливо переважно - від 3,4 до 10 мг/кг/день.

25 Добова доза цетуксимабу в протипухлинному засобі за даним винаходом у день введення, переважно, становить від 4 до 100 %, більш переважно - від 11 до 100 %, і особливо переважно - від 50 до 100 % відносно рекомендованої дози у випадку однократного введення цетуксимабу пацієнту зі злоякісним новоутворенням з погляду посилення протипухлинного ефекту цетуксимабу за допомогою комбінованого лікарського засобу FTD/TPI. Зокрема, доза цетуксимабу, переважно, становить від 15 до 400 мг/м²/день, більш переважно - від 44 до 400 мг/м²/день, і особливо переважно - від 200 до 400 мг/м²/день.

30 Добова доза панітумумабу в протипухлинному засобі за даним винаходом у день введення, переважно, становить від 4 до 100 %, більш переважно - від 11 до 100 %, і особливо переважно - від 34 до 100 % відносно рекомендованої дози у випадку однократного введення панітумумабу пацієнту зі злоякісним новоутворенням з погляду посилення протипухлинного ефекту панітумумабу за допомогою комбінованого лікарського засобу FTD/TPI. Зокрема, добова доза панітумумабу, переважно, становить від 0,23 до 6 мг/кг/день, більш переважно - від 0,67 до 6 мг/кг/день, і особливо переважно - від 2,03 до 6 мг/кг/день.

40 У даному винаході термін "введення в комбінації" означає, що комбінований лікарський засіб FTD/TPI й антитіло проти VEGF або антитіло проти EGFR вводять у комбінації протягом конкретного періоду часу в діапазоні досягнення ефекту посилення протипухлинного ефекту антитілу проти VEGF або антитілу проти EGFR за даним винаходом з одночасною супресією виникнення несприятливих ефектів. Конкретний режим введення протипухлинного засобу за даним винаходом можна вибирати відповідним чином залежно, наприклад, від карциноми або стадії захворювання. Режим введення комбінованого лікарського засобу FTD/TPI, переважно, являє собою введення щодня протягом п'яти днів і дводенна перерва, повторювані двічі, а потім двотижнева перерва. Режим введення антитілу проти VEGF або антитілу проти EGFR, переважно, являє собою введення один раз кожні один-три тижня. Такий режим введення можна здійснювати однократно або повторювати два або більше разів.

50 Приклади злоякісного новоутворення-мішені протипухлинного засобу за даним винаходом, зокрема, включають рак голови і шиї, рак шлунково-кишкового тракту (наприклад, рак стравоходу, рак шлунка, рак дванадцятипалої кишки, рак печінки, рак жовчних проток (наприклад, рак жовчного міхура або жовчних проток), рак підшлункової залози, рак тонкого кишечника і рак товстого кишечника (наприклад, колоректальний рак, рак товстого кишечника і рак прямої кишки)), рак легень, рак молочної залози, рак яєчників, рак матки (наприклад, рак шийки матки і рак тіла матки), злоякісну пухлину нирок, рак сечового міхура і рак передміхурової залози. З них, злоякісне новоутворення-мішень протипухлинного засобу за даним винаходом з погляду протипухлинного ефекту і несприятливих ефектів, переважно, є раком шлунково-кишкового тракту, раком легень або раком молочної залози, більш переважно - колоректальним раком, раком легень, раком молочної залози, раком підшлункової залози або раком шлунка, і

особливо переважно - колоректальним раком. Злоякісне новоутворення у даному описі включає не тільки злоякісні новоутворення в первинному осередку, але також і злоякісні новоутворення, які поширилися в інші органи (наприклад, печінка). Крім того, протипухлинний засіб за даним винаходом можна використовувати в післяопераційній ад'ювантній хіміотерапії, яка здійснюється для профілактики рецидиву після хірургічного видалення пухлини, або може бути передопераційною ад'ювантною хіміотерапією, яка здійснюється перед хірургічним видаленням пухлини.

Протипухлинний засіб за даним винаходом складають у велику кількість лікарських форм окремо для кожного активного інгредієнта, тому що для кожного активного інгредієнта способи введення і режими введення відрізняються, і всі активні інгредієнти не можна скласти разом в одній лікарській формі. Переважно складати FTD і TPI у вигляді комбінованого лікарського засобу, а антитіло проти VEGF й антитіло проти EGFR - у вигляді препарату з одним активним інгредієнтом.

Кожен препарат можна одержувати і продавати разом в одній упаковці, що підходить для введення в комбінації, або кожен препарат можна одержувати і продавати в окремих упаковках, відповідно, за умови, що кожен активний інгредієнт вводять відповідно до дози за даним винаходом.

Лікарська форма протипухлинного засобу за даним винаходом не має конкретних обмежень, і її можна відповідним чином вибирати залежно від терапевтичної мети. Приклади лікарської форми протипухлинного засобу за даним винаходом конкретно включають пероральний засіб (наприклад, таблетку, таблетку, вкриту оболонкою, порошок, гранулу, капсулу й рідину), ін'єкційну форму, супозиторій, пластр і мазь. Комбінований лікарський засіб FTD/TPI, переважно, є пероральним засобом, й антитіло проти VEGF й антитіло проти EGFR, переважно, знаходиться в ін'єкційній формі й, особливо переважно, ін'єкційній формі для внутрішньовенного введення.

Протипухлинний засіб за даним винаходом, як правило, можна одержувати відомим способом з використанням фармацевтично прийнятних носіїв залежно від його лікарської форми. Приклади такого носія включають різні носії, як правило, використані в загальноприйнятих лікарських засобах, наприклад, ексципієнт, який зв'язує засіб, дезінтегруючий засіб, мастильний засіб, дилуент, солюбілізатор, суспендуючий засіб, засіб, який регулює тонічність, речовина, яка регулює pH, буфер, стабілізатор, барвник, смакову добавку й ароматизатор.

Крім того, даний винахід також стосується підсилювача протипухлинного ефекту, який включає комбінований лікарський засіб FTD/TPI, для посилення протипухлинного ефекту антитіла проти VEGF або антитіла проти EGFR у пацієнта зі злоякісним новоутворенням (зокрема, пацієнта з колоректальним раком). Підсилювач протипухлинного ефекту має описану вище лікарську форму протипухлинного засобу.

Даний винахід також стосується протипухлинного засобу, який включає комбінований лікарський засіб FTD/TPI, для лікування пацієнта зі злоякісним новоутворенням, якому вводять антитіло проти VEGF або антитіло проти EGFR (зокрема, пацієнта з колоректальним раком). Протипухлинний засіб має описану вище лікарську форму.

Даний винахід також стосується набору препарату, який включає комбінований лікарський засіб FTD/TPI й інструкцію, у якій описують, що комбінований лікарський засіб FTD/TPI вводять пацієнту зі злоякісним новоутворенням (зокрема, пацієнту з колоректальним раком) у комбінації з антитілом проти VEGF або проти EGFR. В "інструкції" у даному описі можна описувати дозу, описану вище, переважно, рекомендуючи описану вище дозу, є це юридично обов'язковим або ні. Зокрема, приклади інструкції включають вкладиш в упаковці й публікацію. Крім того, у набір препарату, який включає інструкцію, можна включати інструкцію, друкуючи її на упаковці набору, або її можна вкладати разом із протипухлинним засобом в упаковку набору препарату.

Даний винахід також стосується способу лікування злоякісного новоутворення, що відрізняється введенням комбінованого лікарського засобу FTD/TPI й антитіла проти VEGF або проти EGFR у комбінації. Протипухлинний засіб, який містить комбінований лікарський засіб FTD/TPI й антитіло проти VEGF або проти EGFR, має описану вище лікарську форму протипухлинного засобу.

Приклади

Далі даний винахід буде більш конкретно описано з використанням прикладів і референсних прикладів.

Референсний приклад

Культивовані клітини лінії злоякісних клітин товстого кишечника людини (KM20C) (1×10^7 клітин/миша) трансплантували в черевну порожнину миші BALB/cA Jcl-ну віком п'ять-шість

тижнів. Мишей розподіляли на групи таким чином, що середня маса в кожній групі була рівною, і день розподілу на групи (n=10) вважали днем 0.

- Одержували комбінований лікарський засіб FTD/TPI (суміш FTD і TPI у молярному співвідношенні 1:0,5) для досягнення 75, 100, 150, 300 і 450 мг/кг/день у перерахунку на FTD.
- 5 Введення лікарського засобу починали в день 3 і протягом шести тижнів здійснювали пероральне введення комбінованого лікарського засобу FTD/TPI щодня протягом п'яти днів із дводенною перервою.

Як індекс протипухлинного ефекту перевіряли кількість мишей, що вижили, у кожній групі і порівнювали час доживання в кожній групі. Результати наведені в таблиці 1.

10

Таблиця 1

Лікарський засіб	Доза (мг/кг/день)	Лікування ^{а)}	Кількість тварин	Час доживання (дні), середнє ±SD	ILS ^{б)} (%)
Контроль	-	-	10	40,0±4,3	-
Комбінований лікарський засіб FTD/TPI	75	Пероральне введення протягом п'яти днів із дводенною перервою (b.i.d)	10	50,0±9,1	25,0
Комбінований лікарський засіб FTD/TPI	100	Пероральне введення протягом п'яти днів із дводенною перервою (b.i.d)	10	75,8±42,6	89,5
Комбінований лікарський засіб FTD/TPI	150	Пероральне введення протягом п'яти днів із дводенною перервою (b.i.d)	10	125,7±64,8	214,3
Комбінований лікарський засіб FTD/TPI	300	Пероральне введення протягом п'яти днів із дводенною перервою (b.i.d)	10	75,6±17,5	89,0
Комбінований лікарський засіб FTD/TPI	450	Пероральне введення протягом п'яти днів із дводенною перервою (b.i.d)	10	54,1±18,3	35,3

а): Лікарські засоби вводили протягом 6 тижнів, починаючи з дня 3.

б): ILS означає підвищення тривалості життя. $ILS (\%) = \frac{[(\text{середній час доживання в досліджуваній групі}) - (\text{середній час доживання в контрольній групі})]}{(\text{середній час доживання в контрольній групі})} \times 100$

- Як описано в таблиці 1, у мишей час доживання був вищим у групі, де вводили 150 мг/кг/день у перерахунку на FTD у випадку комбінованого лікарського засобу FTD/TPI. У зв'язку з цим, рекомендована доза (RD) комбінованого лікарського засобу FTD/TPI у миші становить 150 мг/кг/день у перерахунку на FTD. На відміну від цього, RD комбінованого лікарського засобу FTD/TPI у людини становить 70 мг/м²/день у перерахунку на FTD. У зв'язку з цим, 150 мг/кг/день у миші відповідає 70 мг/м²/день у людини.
- 15

- При використанні бевацизумабу безтимусним мишам, яким трансплантували лінію злоякісних клітин молочної залози людини MX-1, протягом трьох тижнів кожні сім днів у черевну порожнину вводили дози 1,25 і 5, 20 мг/кг і досліджували оптимальну дозу. З урахуванням даних (Bevacizumab Interview Form) про те, що доза 5 мг/кг призводить до найбільш високого ступеня інгібування росту пухлини, і ефект досягав піка при більш високій дозі, ніж доза RD бевацизумабу в миші становить 5 мг/кг/день. На відміну від цього, RD бевацизумабу в людини становить 10 мг/кг/день. У зв'язку з цим, 5 мг/кг/день у миші відповідає 10 мг/кг/день у людини.
- 20

- При використанні цетуксимабу безтимусним мишам, яким трансплантували лінію злоякісних клітин нирки людини SK-RC-29, протягом п'яти тижнів кожні три дні внутрішньовенно ін'єктували дози 0,5 і 1 мг/дозу і досліджували оптимальну дозу. З урахуванням даних (Clinical cancer research (1998) 4, 2957-2966) про те, що доза 1 мг/дозу (що відповідає 40 мг/кг, якщо вважати масою миші 25 г) призводить до найбільш високого ступеня інгібування росту пухлини, RD
- 25

цетуксимабу в миші становить 40 мг/кг/день. На відміну від цього, RD цетуксимабу в людини становить 400 мг/м²/день. У зв'язку з цим, 40 мг/кг/день у миші відповідає 400 мг/м²/день у людини.

При використанні панітумумабу безтимусним мишам, яким трансплантували лінію злюкисних клітин товстого кишечника людини HT29, протягом п'яти тижнів двічі в тиждень внутрішньовенно ін'єктували дози 20, 200, 500 і 1000 мкг/дозу і досліджували оптимальну дозу. З урахуванням даних (Panitumumab Interview Form) про те, що ефект досягав піка при дозі, рівній або вище 200 мкг/дозу (що відповідає 8 мг/кг, якщо вважати масою миші 25 г), RD панітумумабу в миші становить 8 мг/кг. На відміну від цього, RD панітумумабу в людини становить 6 мг/кг/день. У зв'язку з цим, таким чином, 8 мг/кг/день у миші відповідає 6 мг/кг/день у людини.

Приклад 1

Лінію злюкисних клітин товстого кишечника людини (KM20C) трансплантували в праву частину грудної клітини миші BALB/cA Jcl-ну віком п'ять-шість тижнів. Вимірювали довжину (мм) і ширину (мм) пухлини після її трансплантації й обчислювали об'єм пухлини (TV). Потім мишей розподіляли на групи таким чином, що середній TV у кожній групі був рівним, і день розподілу на групи (n=від 6 до 7) вважали днем 0.

Доза лікарського засобу, який вводиться, складала 10 мл/кг, і комбінований лікарський засіб FTD/TPI (суміш FTD і TPI у молярному співвідношенні 1:0,5) одержували в дозі 150 мг/кг/день у перерахунку на FTD. Бевацизумаб (ін'єкційний авастин, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.) одержували в дозі 0,20, 0,55, 1,7 і 5 мг/кг/день. Комбінований лікарський засіб FTD/TPI вводили перорально щодня в дні 1-14, а бевацизумаб вводили в черевну порожнину протягом двох тижнів з частотою двічі в тиждень із дня 1. У групі, якій вводили комбінацію, комбінований лікарський засіб FTD/TPI і бевацизумаб вводили в тих же дозах і з тим же режимом введення, що й у групі, якій вводили один засіб.

Як індекс протипухлинного ефекту, обчислювали TV у кожній групі, із наведеного нижче рівняння одержували відносний об'єм пухлини (RTV) у день 0 і будували його графік. Хронологічні зміни RTV порівнювали в групі, якій не вводили засіб (контрольний), групі, якій вводили комбінований лікарський засіб FTD/TPI, групі, якій вводили бевацизумаб, і групі, якій вводили комбінацію комбінованого лікарського засобу FTD/TPI і бевацизумабу. Крім того, як показник токсичності оцінювали втрату маси. Результати наведені в таблиці 2 і на фіг. 1-4.

$$TV \text{ (мм}^3\text{)} = (\text{довжина} \times \text{ширина}^2) / 2$$

$$RTV = (TV \text{ у день оцінки}) / (TV \text{ у день } 0)$$

Таблиця 2

Лікарський засіб	Доза (мг/кг/день)	RTV ^{a)} (середнє ±SD)	IR ^{b)} (%)	Зміна маси тіла ^{c)} (% середнє ±SD)
Контроль	-	13,58±3,54	-	1,3±5,2
Комбінований лікарський засіб FTD/TPI	150	8,65±3,03	36,3	-4,9±4,6
Бевацизумаб	0,20	8,93±2,79	34,3	9,7±5,1
Бевацизумаб	0,55	9,71±4,99	28,5	3,2±6,0
Бевацизумаб	1,7	8,19±2,29	39,7	5,2±6,7
Бевацизумаб	5	8,34±1,82	38,6	1,8±4,6
Комбінований лікарський засіб FTD/TPI+Бевацизумаб	150+0,20	7,01±2,17	48,4	-7,2±7,4
Комбінований лікарський засіб FTD/TPI+Бевацизумаб	150+0,55	5,13±0,62 ^{*#}	62,2	-5,2±5,7

Таблиця 2

Лікарський засіб	Доза (мг/кг/день)	RTV ^{a)} (середнє ±SD)	IR ^{b)} (%)	Зміна маси тіла ^{c)} (% середнє ±SD)
Комбінований лікарський засіб FTD/TPI+Бевацизумаб	150+1,7	5,43±1,31 ^{*#}	60,1	-2,6±6,0
Комбінований лікарський засіб FTD/TPI+Бевацизумаб	150+5	5,11±1,90 ^{*##}	62,4	-3,7±9,4

*: p<0,05 при використанні однобічного критерію Уелча для порівняння з групою тільки FTD/TPI

##: p<0,05, p<0,01 при використанні однобічного критерію Уелча для порівняння з групою тільки бевацизумабу

a): Відносний об'єм пухлини (RTV) у день 29 обчислювали відносно дня 0 за наступною формулою:

RTV=(TV у день 29)/(TV у день 0)

b): Ступінь інгібування росту пухлини (IR) у день 29 з урахуванням RTV обчислювали за наступною формулою:

IR(%)=[1-(середній RTV у досліджуваній групі)/(середній RTV у контрольній групі)]×100

c): Зміна BW (%; середнє) у день 29 обчислювали за наступною формулою:

BWC(%)=[(BW у день 29)-(BW у день 0)]/(BW у день 0)×100

Потім у такий же спосіб здійснювали тест із використанням лінії злоякісних клітин молочної залози людини (MC-2). У цьому випадку комбінований лікарський засіб FTD/TPI (суміш FTD і TPI у молярному співвідношенні 1:0,5) одержували в дозі 25 і 50 мг/кг/день у перерахунку на FTD, а бевацизумаб одержували в дозі 1,5 мг/кг/день. Результати наведені в таблиці 3 і на фіг. 5-6.

Таблиця 3

Лікарський засіб	Доза (мг/кг/день)	RTV ^{a)} (середнє ±SD)	IR ^{b)} (%)	Зміна маси тіла ^{c)} (% середнє ±SD)
Контроль	-	5,20±1,43	-	12,0±2,7
Комбінований лікарський засіб FTD/TPI	25	3,39±0,52	34,7	7,1±1,9
Комбінований лікарський засіб FTD/TPI	50	2,70±0,26	48,1	7,9±1,8
Бевацизумаб	1,5	3,06±0,88	41,1	7,7±3,7
Комбінований лікарський засіб FTD/TPI+Бевацизумаб	25+1,5	1,99±0,70 ^{**#}	61,7	9,1±2,9
Комбінований лікарський засіб FTD/TPI+Бевацизумаб	50+1,5	1,52±0,16 ^{**##}	70,8	8,6±1,2

** : p<0,01 при використанні t-критерію Стюдента для порівняння з групою тільки FTD/TPI

##: p<0,05, p<0,01 при використанні t-критерію Стюдента для порівняння з групою тільки бевацизумабу

a): Відносний об'єм пухлини (RTV) у день 15 обчислювали як відношення TV у день 15 до TV у день 0 за наступною формулою:

RTV=(TV у день 15)/(TV у день 0)

b): Ступінь інгібування росту пухлини (IR) у день 15 з урахуванням RTV обчислювали за наступною формулою:

IR(%)=[1-(середній RTV у досліджуваній групі)/(середній RTV у контрольній групі)]×100

c): Зміна BW (%; середнє) у день 15 обчислювали за наступною формулою:

BWC(%)=[(BW у день 15)-(BW у день 0)]/(BW у день 0)×100

Як показано в таблицях 2-3 і на фіг. 1-6, спостерігали значне підвищення протипухлинного ефекту, коли доза комбінованого лікарського засобу FTD/TPI складала від 25 до 150 мг/кг/день

(що відповідає від 11 до 70 мг/м²/день у людини) у перерахунку на FTD, а доза бевацизумабу складала від 0,20 до 5 мг/кг/день (що відповідає від 0,40 до 10 мг/кг/день у людини), і досягали статистично значимого синергічного протипухлинного ефекту, коли доза бевацизумабу складала від 0,55 до 5 мг/кг/день (що відповідає від 1,10 до 10 мг/кг/день у людини).

У будь-якій досліджуваній групі спостерігали прийнятний ступінь втрати ваги і не спостерігали підвищення несприятливого ефекту, викликаного введенням у комбінації. У тесті з використанням KM20C виявляли, що втрата ваги складала -4,9 % у групі, якій вводили комбінований лікарський засіб FTD/TPI, у той час як вона складала від -2,6 до -3,7 % у групах, яким вводили комбінацію комбінованого лікарського засобу FTD/TPI і від 1,7 до 5 мг/кг/день бевацизумабу, і, таким чином, втрата ваги знижувалася. Крім того, у тесті з використанням MC-2 одержували схожі результати. Хоча введення протипухлинних засобів у комбінації, як правило, підвищує несприятливі ефекти, тому що підвищується протипухлинний ефект, при використанні даного винаходу несприятливі ефекти знижували при одночасному підвищенні протипухлинного ефекту, що є дуже несподіваним результатом.

Крім того, перевіряли ефект уповільнення росту пухлини за допомогою одночасного використання комбінованого лікарського засобу FTD/TPI (Clin Cancer Res. 2000; 6(2): 701-8.; J Radiat Res. 2007; 48(3): 187-95.; Invest New Drugs. 2008; 26(1): 1-5.; J Radiat Res. 2011; 52(5): 646-54.). Що стосується періоду часу, протягом якого об'єм пухлини збільшується вдвічі з дня 0 (а саме, RTV стає 2), результати в групі, якій вводили комбінацію, прогнозували за результатами для групи, якій вводили один засіб, наведеним на фіг. 5 і 6. "Кількість днів до того, як RTV фактично досягне 2" у групі, якій вводили один засіб, наведено в таблиці 4. "Кількість днів до того, як RTV фактично досягне 2" обчислювали, припускаючи, що RTV у день вимірювання, коли RTV уперше перевищить 2, змінюється відповідно до лінійної функції відносно RTV у попередній день вимірювання.

Таблиця 4

Комбінований лікарський засіб FTD/TPI (мг/кг/день)	Бевацизумаб (мг/кг/день)	Кількість днів (дні)
25	0	7,35
50	0	7,33
0	1,5	7,71

У таблиці 5 наведена "очікувана кількість днів" для досягнення RTV 2 у групі, якій вводили комбінацію, і "фактична кількість днів" для досягнення RTV 2.

Таблиця 5

Комбінований лікарський засіб FTD/TPI (мг/кг/день)	Бевацизумаб (мг/кг/день)	Очікувана кількість днів (дні)	Фактична кількість днів (дні)
25	1,5	15,07	15,11
50	1,5	15,05	26,25

Зокрема, у групі, якій вводили комбінацію, у якій доза комбінованого лікарського засобу FTD/TPI складала 50 мг/кг/день, а доза бевацизумабу складала 1,5 мг/кг/день, "фактична кількість днів" до досягнення RTV 2 у кожній із груп, яким вводили один засіб, складала 7,33 днів і 7,71 днів. Таким чином, з урахуванням того, що дії й ефекти комбінованого лікарського засобу FTD/TPI і бевацизумабу не є антагоністичними, "очікувана кількість днів" до досягнення RTV 2 у групі, якій вводили комбінацію, складала 15,05 днів, що є сумою періодів часу. Однак, "фактична кількість днів" до досягнення RTV 2, неочікувано, складала 26,25 днів. Ці результати свідчать про те, що дія по підвищенню протипухлинного ефекту бевацизумабу за допомогою комбінованого лікарського засобу FTD/TPI є синергічною.

Приклад 2

Лінію злоякісних клітин товстого кишечника людини (Co-3) трансплантували в праву частину грудної клітини миші BALB/cA Jcl-ни віком п'ять-шість тижнів. Вимірювали довжину (мм) і ширину (мм) пухлини після трансплантації й обчислювали об'єм пухлини (TV). Потім мишей розподіляли на групи таким чином, що середній TV у кожній групі був рівним, і день розподілу на групи (n = від 3 до 7) вважали днем 0.

Доза лікарського засобу, який вводиться, складала 10 мл/кг, і комбінований лікарський засіб FTD/TPI (суміш FTD і TPI у молярному співвідношенні 1:0,5) одержували в дозі 75, 150 мг/кг/день у перерахунку на FTD. Цетуксимаб (ін'єкційний ербітукс, Merck Serono Co., Ltd.) одержували в дозі 1,5, 4,4 і 40 мг/кг/день. Комбінований лікарський засіб FTD/TPI вводили перорально щодня в дні 1-14, і цетуксимаб вводили в черевну порожнину протягом 2 тижнів з частотою двічі в тиждень із дня 1. У групі, якій вводили комбінацію, комбінований лікарський засіб FTD/TPI і цетуксимаб вводили в тих же дозах і з тим же режимом введення, що й у групі, якій вводили один засіб.

Як індекс протипухлинного ефекту обчислювали TV у дні 5, 8, 12 і 15 у кожній групі, за формулою, наведеною в прикладі 1, одержували відносний об'єм пухлини (RTV) у день 0 і будували його графік. Хронологічні зміни RTV порівнювали в групі, якій не вводили засіб (контрольний), групі, якій вводили комбінований лікарський засіб FTD/TPI, і групі, якій вводили цетуксимаб, і групі, якій вводили комбінацію комбінованого лікарського засобу FTD/TPI і цетуксимабу. Крім того, як показник токсичності оцінювали втрату маси. Результати наведені в таблицях 6-7 і на фіг. 7-10.

Таблиця 6

Лікарський засіб	Доза (мг/кг/день)	RTV ^{a)} (середнє \pm SD)	IR ^{b)} (%)	Зміна маси тіла ^{c)} (%, середнє \pm SD)
Контроль	-	13,33 \pm 4,10	-	-5,2 \pm 4,5
Комбінований лікарський засіб FTD/TPI	75	7,91 \pm 1,73	40,6	-10,6 \pm 6,4
Комбінований лікарський засіб FTD/TPI	150	6,27 \pm 0,97	53,0	-13,2 \pm 7,0
Цетуксимаб	40	6,90 \pm 2,52	48,2	0,2 \pm 2,8
Комбінований лікарський засіб FTD/TPI+Цетуксимаб	75+40	4,01 \pm 0,37 ^{**##}	69,9	-5,5 \pm 4,7
Комбінований лікарський засіб FTD/TPI+Цетуксимаб	150+40	3,69 \pm 0,32 ^{**##}	72,3	-5,0 \pm 4,2

** : p<0,01 при використанні t-критерію Ст'юдента для порівняння з групою тільки FTD/TPI

: p<0,01 при використанні t-критерію Ст'юдента для порівняння з групою тільки цетуксимабу

a): Відносний об'єм пухлини (RTV) у день 15 обчислювали як відношення TV у день 15 до TV у день 0 за наступною формулою:

$RTV = (TV \text{ у день } 15) / (TV \text{ у день } 0)$

b): Ступінь інгібування росту пухлини (IR) у день 15 з урахуванням RTV обчислювали за наступною формулою:

$IR(\%) = [1 - (\text{середній RTV у досліджуваній групі}) / (\text{середній RTV у контрольній групі})] \times 100$

c): Зміна BW (%) (середнє) у день 15 обчислювали за наступною формулою:

$BWC(\%) = [(BW \text{ у день } 15) - (BW \text{ у день } 0)] / (BW \text{ у день } 0) \times 100$

Таблиця 7

Лікарський засіб	Доза (мг/кг/день)	RTV ^{a)} (середнє \pm SD)	IR ^{b)} (%)	Зміна маси тіла ^{c)} (%, середнє \pm SD)
Контроль	-	10,19 \pm 4,70	-	-2,5 \pm 6,4
Комбінований лікарський засіб FTD/TPI	150	4,58 \pm 1,39	55,1	-18,6 \pm 4,2
Цетуксимаб	1,5	4,50 \pm 1,18	55,9	-2,1 \pm 4,8
Цетуксимаб	4,4	4,53 \pm 1,32	55,6	-0,2 \pm 5,9

Таблиця 7

Лікарський засіб	Доза (мг/кг/день)	RTV ^{a)} (середнє \pm SD)	IR ^{b)} (%)	Зміна маси тіла ^{c)} (%, середнє \pm SD)
Комбінований лікарський засіб FTD/TPI+Цетуксимаб	150+1,5	3,42 \pm 0,72	66,4	-9,4 \pm 5,6
Комбінований лікарський засіб FTD/TPI+Цетуксимаб	150+4,4	2,88 \pm 0,63 [#]	71,7	-14,9 \pm 5,1

*: $p < 0,05$ при використанні однобічного критерію Уелча для порівняння з групою тільки FTD/TPI

[#]: $p < 0,05$ при використанні однобічного критерію Уелча для порівняння з групою тільки цетуксимабу

a): Відносний об'єм пухлини (RTV) у день 15 обчислювали відносно дня 0 за наступною формулою:

$RTV = (TV \text{ у день } 15) / (TV \text{ у день } 0)$

b): Ступінь інгібування росту пухлини (IR) у день 15 з урахуванням RTV обчислювали за наступною формулою:

$IR(\%) = [1 - (\text{середній RTV у досліджуваній групі}) / (\text{середній RTV у контрольній групі})] \times 100$

c): Зміна BW (%) (середнє) у день 15 обчислювали за наступною формулою:

$BWC(\%) = [(BW \text{ у день } 15) - (BW \text{ у день } 0)] / (BW \text{ у день } 0) \times 100$

Потім у такий же спосіб здійснювали тест із використанням лінії злоякісних клітин товстого кишкового людини (SW48). У цьому випадку цетуксимаб одержували в дозі 4,4, 20 і 40 мг/кг/день. Результати наведені в таблицях 8-9 і на фіг. 11-13.

Таблиця 8

Лікарський засіб	Доза (мг/кг/день)	RTV ^{a)} (середнє \pm SD)	IR ^{b)} (%)	Зміна маси тіла ^{c)} (%, середнє \pm SD)
Контроль	-	15,95 \pm 4,54	-	8,6 \pm 5,6
Комбінований лікарський засіб FTD/TPI	150	10,05 \pm 3,22	37,0	-5,3 \pm 1,9
Цетуксимаб	4,4	9,29 \pm 2,79	41,7	11,6 \pm 4,7
Цетуксимаб	40	5,65 \pm 1,71	64,6	10,5 \pm 5,0
Комбінований лікарський засіб FTD/TPI+Цетуксимаб	150+4,4	4,85 \pm 0,46 ^{**##}	69,6	3,6 \pm 3,4
Комбінований лікарський засіб FTD/TPI+Цетуксимаб	150+40	2,92 \pm 0,89 ^{**##}	81,7	5,4 \pm 5,1

** : $p < 0,01$ при використанні t-критерію Стюдента для порівняння з групою тільки FTD/TPI

^{##}: $p < 0,01$ при використанні t-критерію Стюдента для порівняння з групою тільки цетуксимабу

a): Відносний об'єм пухлини (RTV) у день 29 обчислювали як відношення TV у день 29 до TV у день 0 за наступною формулою:

$RTV = (TV \text{ у день } 29) / (TV \text{ у день } 0)$

b): Ступінь інгібування росту пухлини (IR) у день 29 з урахуванням RTV обчислювали за наступною формулою:

$IR(\%) = [1 - (\text{середній RTV у досліджуваній групі}) / (\text{середній RTV у контрольній групі})] \times 100$

c): Зміна BW (%) (середнє) у день 29 обчислювали за наступною формулою:

$BWC(\%) = [(BW \text{ у день } 29) - (BW \text{ у день } 0)] / (BW \text{ у день } 0) \times 100$

Таблиця 9

Лікарський засіб	Доза (мг/кг/день)	RTV ^{a)} (середнє \pm SD)	IR ^{b)} (%)	Зміна маси тіла ^{c)} (% середнє \pm SD)
Контроль	-	16,03 \pm 7,17	-	-2,5 \pm 9,5
Комбінований лікарський засіб FTD/TPI	150	11,87 \pm 3,27	25,9	-2,2 \pm 6,5
Цетуксимаб	20	8,01 \pm 3,66	50,1	9,9 \pm 12,0
Комбінований лікарський засіб FTD/TPI+Цетуксимаб	150+20	2,96 \pm 0,81 ^{**##}	81,6	5,1 \pm 5,4

** : $p < 0,01$ при використанні t-критерію Стюдента для порівняння з групою тільки FTD/TPI

: $p < 0,01$ при використанні t-критерію Стюдента для порівняння з групою тільки цетуксимабу

a): Відносний об'єм пухлини (RTV) у день 29 обчислювали як відношення TV у день 29 до TV у день 0 за наступною формулою:

$RTV = (TV \text{ у день } 29) / (TV \text{ у день } 0)$

b): Ступінь інгібування росту пухлини (IR) у день 29 з урахуванням RTV обчислювали за наступною формулою:

$IR(\%) = [1 - (\text{середній RTV у досліджуваній групі}) / (\text{середній RTV у контрольній групі})] \times 100$

c): Зміна BW (%; середнє) у день 29 обчислювали за наступною формулою:

$BWC(\%) = [(BW \text{ у день } 29) - (BW \text{ у день } 0)] / (BW \text{ у день } 0) \times 100$

Як показано в таблицях 6-9 і на фіг. 7-13, спостерігали значне підвищення протипухлинного ефекту, коли доза комбінованого лікарського засобу FTD/TPI складала від 75 до 150 мг/кг/день (що відповідає від 35 до 70 мг/м²/день у людини) у перерахунку на FTD, і доза цетуксимабу складала від 1,5 до 40 мг/кг/день (що відповідає від 15 до 400 мг/м²/день у людини), і досягали статистично значимого синергічного протипухлинного ефекту, коли доза цетуксимабу складала від 4,4 до 40 мг/кг/день (що відповідає від 44 до 400 мг/м²/день у людини).

У будь-якій досліджуваній групі спостерігали прийнятний ступінь втрати ваги і не спостерігали підвищення несприятливого ефекту, викликаного введенням у комбінації. У тесті з використанням Со-3 виявляли, що втрата ваги складала -13,2 % (чи -18,6 %) у групі, якій вводили 150 мг/кг/день комбінованого лікарського засобу FTD/TPI, і -5,0 % (чи від -9,4 до -14,9 %) у групі, якій вводили комбінацію 150 мг/кг/день комбінованого лікарського засобу FTD/TPI і від 1,5 до 40 мг/кг/день цетуксимабу, і, таким чином, втрата ваги знижувалася. Крім того, у тесті з використанням SW48 одержували схожі результати. Хоча введення протипухлинних засобів у комбінації, як правило, підвищує несприятливі ефекти, тому що підвищується протипухлинний ефект, при використанні даного винаходу несприятливі ефекти знижували при одночасному підвищенні протипухлинного ефекту, що є дуже несподіваним результатом.

Крім того, перевіряли ефект уповільнення росту пухлини за допомогою одночасного використання комбінованого лікарського засобу FTD/TPI (Clin Cancer Res. 2000; 6(2): 701-8.; J Radiat Res. 2007; 48(3): 187-95.; Invest New Drugs. 2008; 26(1): 1-5.; J Radiat Res. 2011; 52(5): 646-54.). Що стосується періоду часу, протягом якого об'єм пухлини збільшується вдвічі з дня 0 (а саме, RTV стає 2), результати в групі, якій вводили комбінацію, прогнозували за результатами для групи, якій вводили один засіб, наведеним на фіг. 11 і 13. "Кількість днів до того, як RTV фактично досягне 2" у групі, якій вводили один засіб, наведено в таблиці 10. "Кількість днів до того, як RTV фактично досягне 2" обчислювали, припускаючи, що RTV у день вимірювання, коли RTV уперше перевищить 2, змінюється відповідно до лінійної функції відносно RTV у попередній день вимірювання.

Таблиця 10

Комбінований лікарський засіб FTD/TPI (мг/кг/день)	Цетуксимаб (мг/кг/день)	Кількість днів (дні)
150	0	3,62
0	4,4	4,32
0	40	10,34

У таблиці 11 наведена очікувана кількість днів до досягнення RTV 2 у групі, якій вводили комбінацію, і фактична кількість днів до досягнення RTV 2.

Таблиця 11

Комбінований лікарський засіб FTD/TPI (мг/кг/день)	Цетуксимаб (мг/кг/день)	Очікувана кількість днів (дні)	Фактична кількість днів (дні)
150	4,4	7,94	13,66
150	40	13,96	16,68

- 5 У групі, якій вводили комбінацію, в якій доза комбінованого лікарського засобу FTD/TPI складала 150 мг/кг/день, а доза цетуксимабу складала 4,4 мг/кг/день, "фактична кількість днів" до досягнення RTV 2 у кожній із груп, яким вводили один засіб, складала 3,62 днів і 4,32 днів. Таким чином, з урахуванням того, що дії й ефекти комбінованого лікарського засобу FTD/TPI і цетуксимабу не є антагоністичними, "очікувана кількість днів" до досягнення RTV 2 у групі, якій вводили комбінацію, складала 7,94 днів, що є сумою періодів часу. Однак, "фактична кількість днів" до досягнення RTV 2, несподівано, склала 13,66 днів. Крім того, "очікувана кількість днів" до досягнення RTV 2 у групі, якій вводили комбінацію, у якій доза комбінованого лікарського засобу FTD/TPI складала 150 мг/кг/день, а доза цетуксимабу складала 20 мг/кг/день, одержували в такий же спосіб за результатами на фіг. 12, що складала 8,50 днів. "Фактична кількість днів" до досягнення RTV 2 складала 20,70 днів. Ці результати свідчать про те, що дія по підвищенню протипухлинного ефекту цетуксимабу за допомогою комбінованого лікарського засобу FTD/TPI є синергічною.

Приклад 3

- 20 Лінію злоякісних клітин товстого кишечника людини (Co-3) трансплантували в праву частину грудної клітини миші BALB/cA Jcl-ну віком п'ять-шість тижнів. Вимірювали довжину (мм) і ширину (мм) пухлини після трансплантації й обчислювали об'єм пухлини (TV). Потім мишей розподіляли на групи таким чином, що середній TV у кожній групі був рівним, і день розподілу на групи (n=6) вважали днем 0.

- 25 Доза лікарського засобу, який вводиться, складала 10 мл/кг, і комбінований лікарський засіб FTD/TPI (суміш FTD і TPI у молярному співвідношенні 1:0,5) одержували в дозі 150 мг/кг/день у перерахунку на FTD. Панітумумаб (ін'єкційний вектибікс (зареєстрована торгова марка), Amgen Inc.) одержували в дозі 0,30, 0,89, 2,7 і 8 мг/кг/день. Комбінований лікарський засіб FTD/TPI вводили перорально щодня в дні 1-14, і панітумумаб вводили в черевну порожнину протягом двох тижнів з частотою двічі в тиждень із дня 1. У групі, якій вводили комбінацію, комбінований лікарський засіб FTD/TPI і панітумумаб вводили в тих же дозах і з тим же режимом введення що й у групі, якій вводили один засіб.

- 35 Як індекс протипухлинного ефекту обчислювали TV у дні 5, 8, 12 і 15 у кожній групі, за формулою, наведеною в прикладі 1, одержували відносний пухлини (RTV) у день 0 і будували його графік. Хронологічні зміни RTV порівнювали в групі, якій не вводили засіб (контрольний), групі, якій вводили комбінований лікарський засіб FTD/TPI, і групі, якій вводили панітумумаб, і групі, якій вводили комбінацію комбінованого лікарського засобу FTD/TPI і панітумумабу. Крім того, як показник токсичності оцінювали втрату маси. Результати наведені в таблиці 12 і на фіг. 14-17.

Таблиця 12

Лікарський засіб	Доза (мг/кг/день)	RTV ^{a)} (середнє ±SD)	IR ^{b)} (%)	Зміна маси тіла ^{c)} (%, середнє ±SD)
Контроль	-	23,58±11,81	-	-12,8±6,0
Комбінований лікарський засіб FTD/TPI	150	15,38±3,10	34,8	-16,2±2,3
Панітумумаб	0,30	18,15±6,79	23,0	-11,3±5,3
Панітумумаб	0,89	15,10±7,51	35,9	-6,7±4,3
Панітумумаб	2,7	12,71±4,37	46,1	-1,2±3,1
Панітумумаб	8	12,97±2,33	45,0	-4,5±4,5
Комбінований лікарський засіб FTD/TPI+Панітумумаб	150+0,30	10,66±3,84 [#]	54,8	-16,2±5,3

Таблиця 12

Лікарський засіб	Доза (мг/кг/день)	RTV ^{a)} (середнє \pm SD)	IR ^{b)} (%)	Зміна маси тіла ^{c)} (%, середнє \pm SD)
Комбінований лікарський засіб FTD/TPI+Панітумумаб	150+0,89	7,92 \pm 1,77 ^{**#}	66,4	-10,6 \pm 5,0
Комбінований лікарський засіб FTD/TPI+Панітумумаб	150+2,7	7,27 \pm 1,80 ^{**#}	69,2	-9,7 \pm 6,3
Комбінований лікарський засіб FTD/TPI+Панітумумаб	150+8	5,90 \pm 1,96 ^{**##}	75,0	-8,7 \pm 4,4

** : p<0,01 при використанні однобічного критерію Уелча для порівняння з групою тільки FTD/TPI

: p<0,05, p<0,01 при використанні однобічного критерію Уелча для порівняння з групою тільки панітумумабу

a): Відносний об'єм пухлини (RTV) у день 29 обчислювали відносно дня 0 за наступною формулою:

RTV=(TV у день 29)/(TV у день 0)

b): Ступінь інгібування росту пухлини (IR) у день 29 з урахуванням RTV обчислювали за наступною формулою:

IR(%)=[1-(середній RTV у досліджуваній групі)/(середній RTV у контрольній групі)] \times 100

c): Зміна BW (%; середнє) у день 29 обчислювали за наступною формулою:

BWC(%)=[(BW у день 29)-(BW у день 0)]/(BW у день 0) \times 100

Як показано в таблиці 12 і на фіг. 14-17, спостерігали значне підвищення протипухлинного ефекту, коли доза комбінованого лікарського засобу FTD/TPI складала 150 мг/кг/день (що відповідає 70 мг/м²/день у людини) у перерахунку на FTD, і доза панітумумабу складала від 0,3 до 8 мг/кг/день (що відповідає від 0,23 до 6 мг/кг/день у людини), досягали статистично значимого синергічного протипухлинного ефекту, коли доза панітумумабу складала від 0,89 до 8 мг/кг/день (що відповідає від 0,67 до 6 мг/кг/день у людини).

Крім того, у будь-якій досліджуваній групі спостерігали прийнятний ступінь втрати ваги і не спостерігали підвищення несприятливого ефекту, викликаного введенням у комбінації. Виявляли, що втрата ваги складала -16,2 % у групі, якій вводили комбінований лікарський засіб FTD/TPI, і від 8,7 до 10,6 % у групі, якій вводили комбінацію комбінованого лікарського засобу FTD/TPI і від 0,89 до 8 мг/кг/день панітумумабу, і, таким чином, втрата ваги знижувалася. Хоча введення протипухлинних засобів у комбінації, як правило, підвищує несприятливі ефекти, тому що підвищується протипухлинний ефект, при використанні даного винаходу несприятливі ефекти знижували при одночасному підвищенні протипухлинного ефекту, що є дуже несподіваним результатом.

З урахуванням викладеного вище, виявлено, що комбінований лікарський засіб FTD/TPI значно підвищує протипухлинний ефект бевацизумабу, цетуксимабу або панітумумабу, одночасно супресує виникнення несприятливих ефектів.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

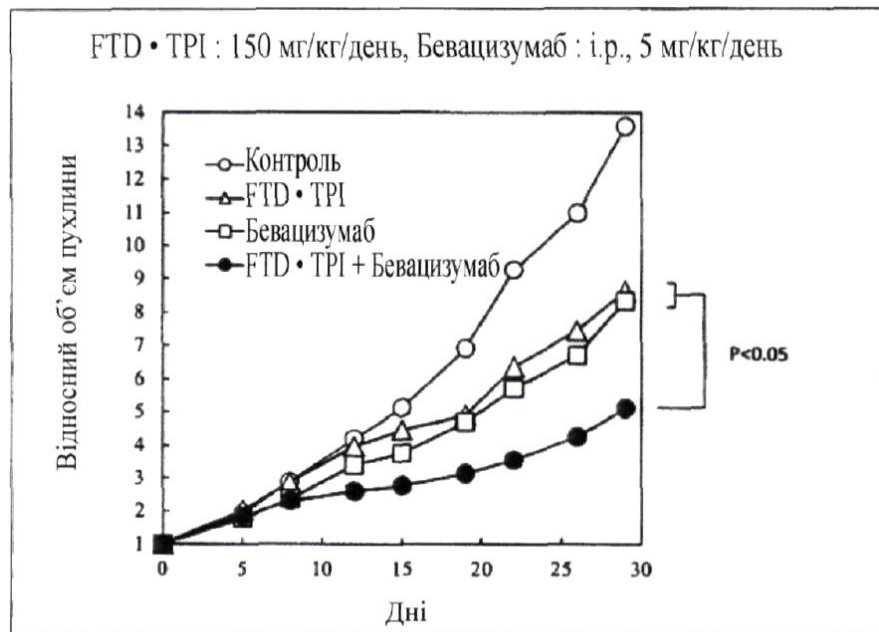
1. Спосіб лікування злоякісного новоутворення, що включає введення від 17 до 115 % рекомендованої добової дози комбінованого лікарського засобу, що містить трифлуридин (FTD) і типірацилу гідрохлорид (TPI) в молярному співвідношенні 1:0,5, і від 11 до 100 % рекомендованої дози антитіла, вибраного з групи, що складається з бевацизумабу, цетуксимабу і панітумумабу, в комбінації.

2. Спосіб лікування за п. 1, де комбінований лікарський засіб вводять у дозі від 11 до 80 мг/м²/день у перерахунку на FTD, при цьому антитіло являє собою бевацизумаб, який вводять у дозі від 1,10 до 10 мг/кг/день.

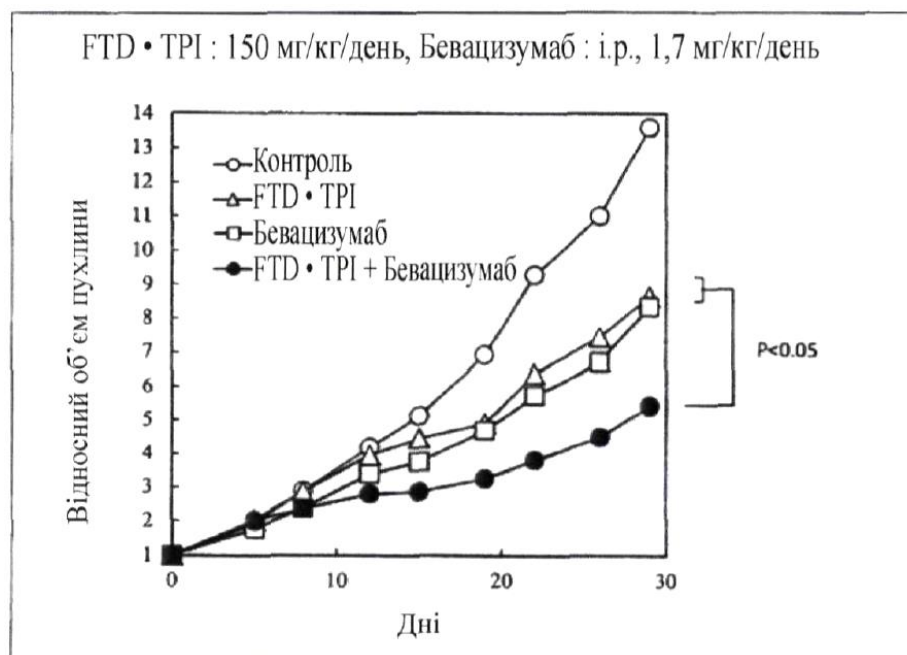
3. Спосіб лікування за п. 1, де комбінований лікарський засіб вводять у дозі від 11 до 80 мг/м²/день у перерахунку на FTD, при цьому антитіло являє собою цетуксимаб, який вводять у дозі від 44 до 400 мг/м²/день.

4. Спосіб лікування за п. 1, де комбінований лікарський засіб вводять у дозі від 11 до 80 мг/м²/день у перерахунку на FTD, при цьому антитіло являє собою панітумумаб, який вводять у дозі від 0,67 до 6 мг/кг/день.

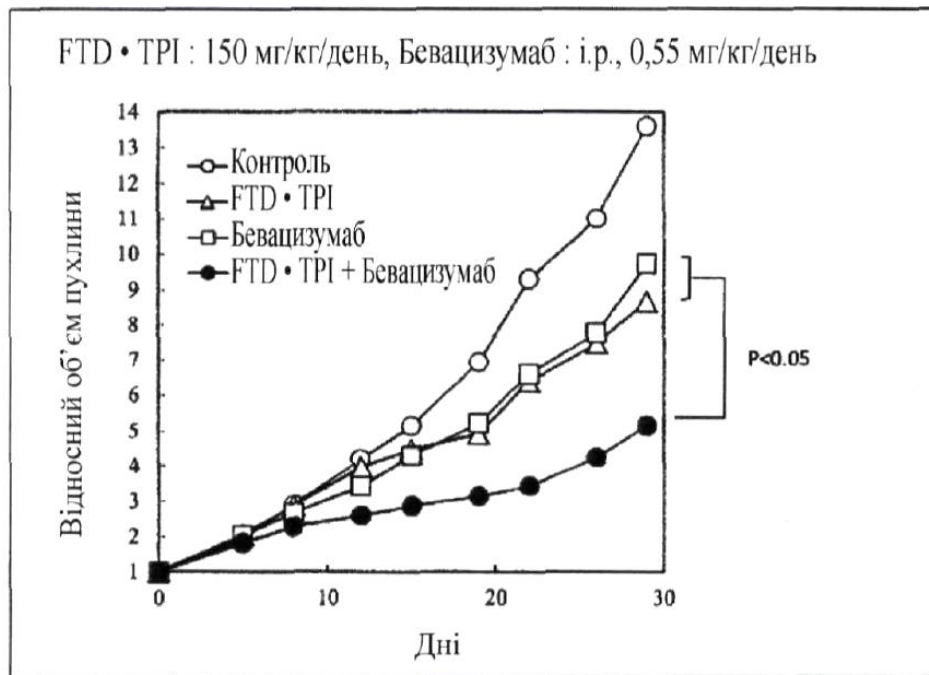
5. Спосіб лікування за будь-яким із пп. 2-4, де доза комбінованого лікарського засобу становить від 35 до 70 мг/м²/день у перерахунку на FTD.
6. Спосіб лікування за будь-яким із пп. 2-4, де доза комбінованого лікарського засобу становить 70 мг/м²/день у перерахунку на FTD.
- 5 7. Спосіб лікування за п. 1, де злоякісним новоутворенням-мішенню є колоректальний рак, рак легень, рак молочної залози, рак підшлункової залози або рак шлунка.
8. Спосіб посилення протипухлинного ефекту антитіла, вибраного з групи, що складається з бевацизумабу, цетуксимабу і панітумумабу, що включає введення від 17 до 115 % рекомендованої добової дози комбінованого лікарського засобу, що містить трифлуридин (FTD) і типірацилу гідрохлорид (TPI) в молярному співвідношенні 1:0,5, і від 11 до 100 % рекомендованої дози вказаного антитіла, в комбінації.
- 10 9. Спосіб посилення за п. 8, де комбінований лікарський засіб вводять у дозі від 11 до 80 мг/м²/день у перерахунку на FTD, при цьому антитіло являє собою бевацизумаб, який вводять у дозі від 1,10 до 10 мг/кг/день.
- 15 10. Спосіб посилення за п. 8, де комбінований лікарський засіб вводять у дозі від 11 до 80 мг/м²/день у перерахунку на FTD, при цьому антитіло являє собою цетуксимаб, який вводять у дозі від 44 до 400 мг/м²/день.
11. Спосіб посилення за п. 8, де комбінований лікарський засіб вводять у дозі від 11 до 80 мг/м²/день у перерахунку на FTD, при цьому антитіло являє собою панітумумаб, який вводять у дозі від 0,67 до 6 мг/кг/день.
- 20 12. Спосіб посилення за будь-яким із пп. 9-11, де доза комбінованого лікарського засобу становить від 35 до 70 мг/м²/день у перерахунку на FTD.
13. Спосіб посилення за будь-яким із пп. 9-11, де доза комбінованого лікарського засобу становить 70 мг/м²/день у перерахунку на FTD.
- 25 14. Спосіб посилення за п. 8, де злоякісним новоутворенням-мішенню є колоректальний рак, рак легень, рак молочної залози, рак підшлункової залози або рак шлунка.
15. Спосіб лікування пацієнта зі злоякісним новоутворенням, якому вводять антитіло, вибране з групи, що складається з бевацизумабу, цетуксимабу і панітумумабу, що включає введення від 17 до 115 % рекомендованої добової дози комбінованого лікарського засобу, що містить трифлуридин (FTD) і типірацилу гідрохлорид (TPI) в молярному співвідношенні 1:0,5, і від 11 до 100 % рекомендованої дози вказаного антитіла, в комбінації.
- 30 16. Спосіб лікування за п. 15, де комбінований лікарський засіб вводять у дозі від 11 до 80 мг/м²/день у перерахунку на FTD, при цьому антитіло являє собою бевацизумаб, який вводять у дозі від 1,10 до 10 мг/кг/день.
- 35 17. Спосіб лікування за п. 15, де комбінований лікарський засіб вводять у дозі від 11 до 80 мг/м²/день у перерахунку на FTD, при цьому антитіло являє собою цетуксимаб, який вводять у дозі від 44 до 400 мг/м²/день.
18. Спосіб лікування за п. 15, де комбінований лікарський засіб вводять у дозі від 11 до 80 мг/м²/день у перерахунку на FTD, при цьому антитіло являє собою панітумумаб, який вводять у дозі від 0,67 до 6 мг/кг/день.
- 40 19. Спосіб лікування за будь-яким із пп. 16-18, де доза комбінованого з лікарського засобу становить від 35 до 70 мг/м²/день у перерахунку на FTD.
20. Спосіб лікування за будь-яким із пп. 16-18, де доза комбінованого лікарського засобу становить 70 мг/м²/день у перерахунку на FTD.
- 45 21. Спосіб лікування за п. 15, де злоякісним новоутворенням-мішенню є колоректальний рак, рак легень, рак молочної залози, рак підшлункової залози або рак шлунка.



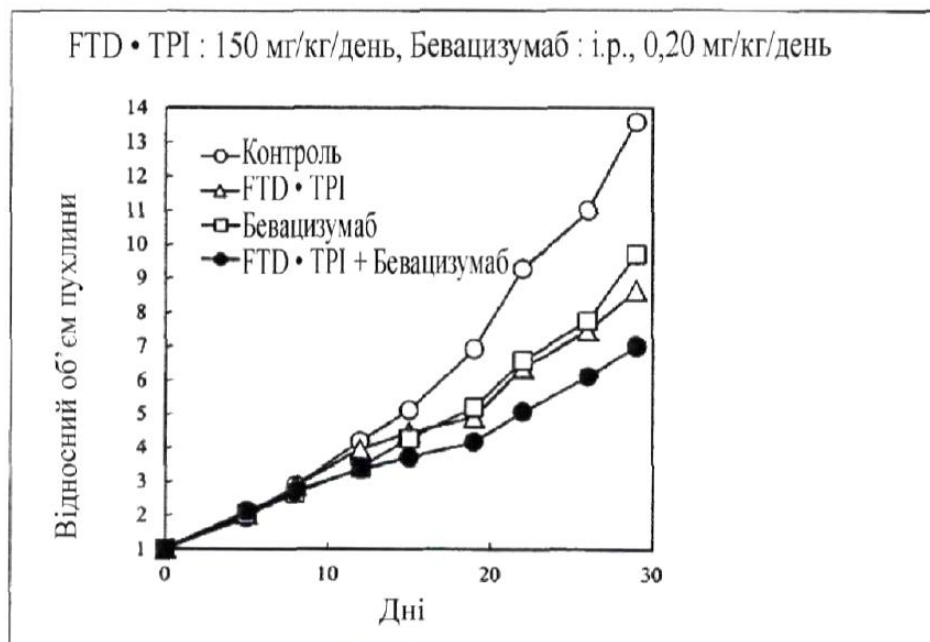
Фіг.1



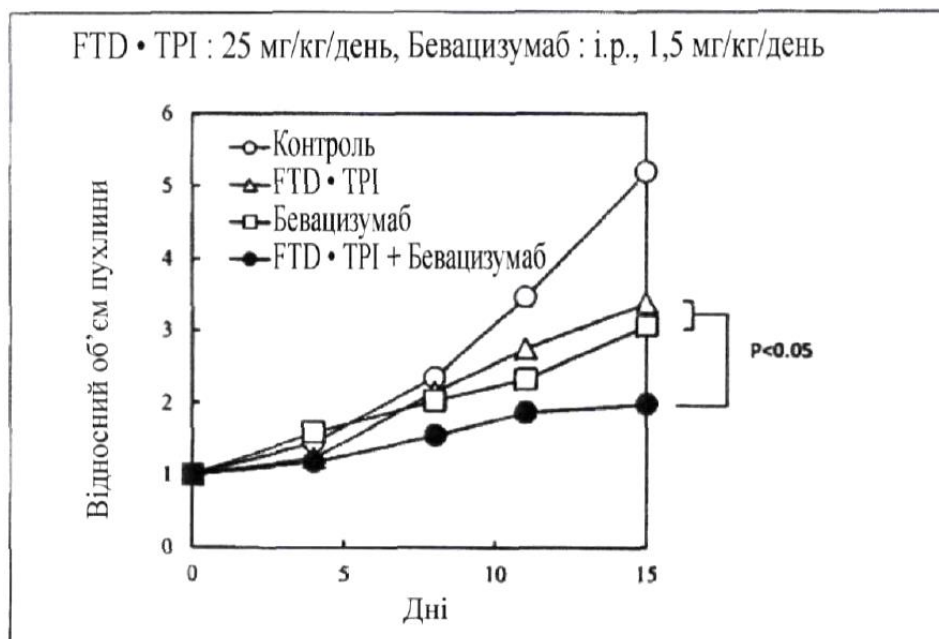
Фіг.2



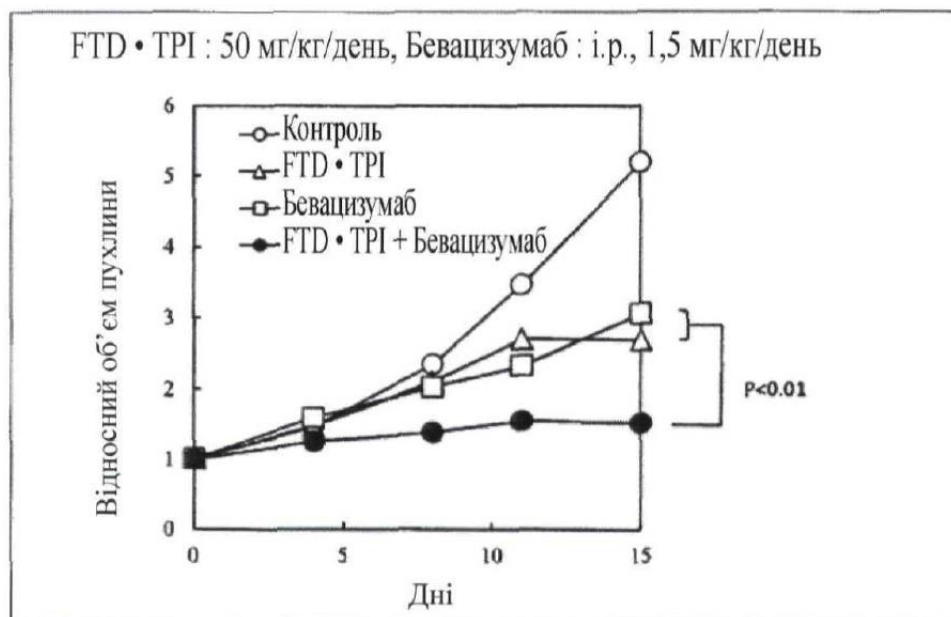
Фіг.3



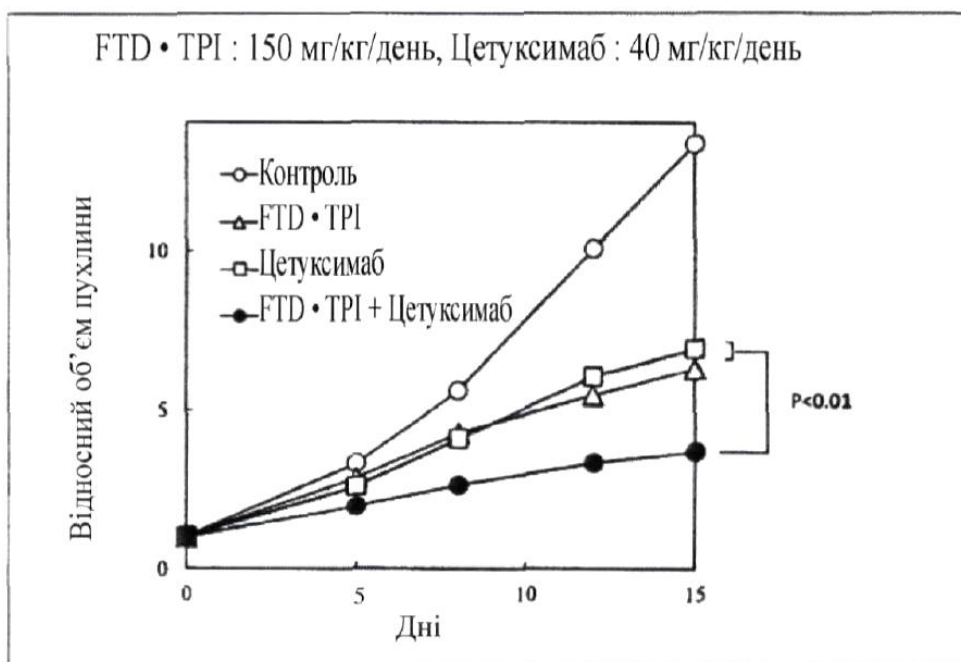
Фіг.4



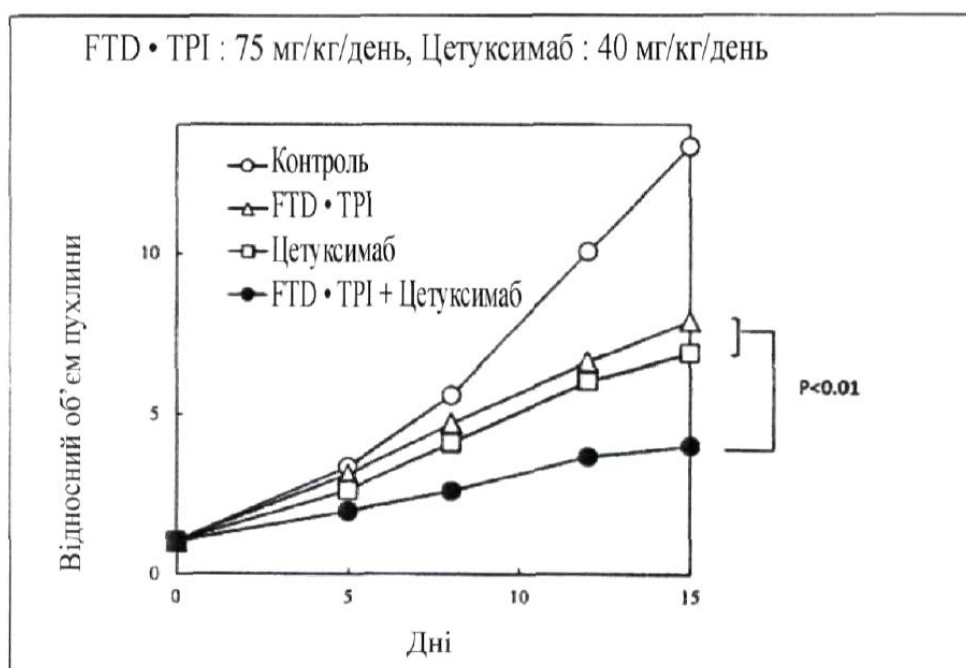
Фіг.5



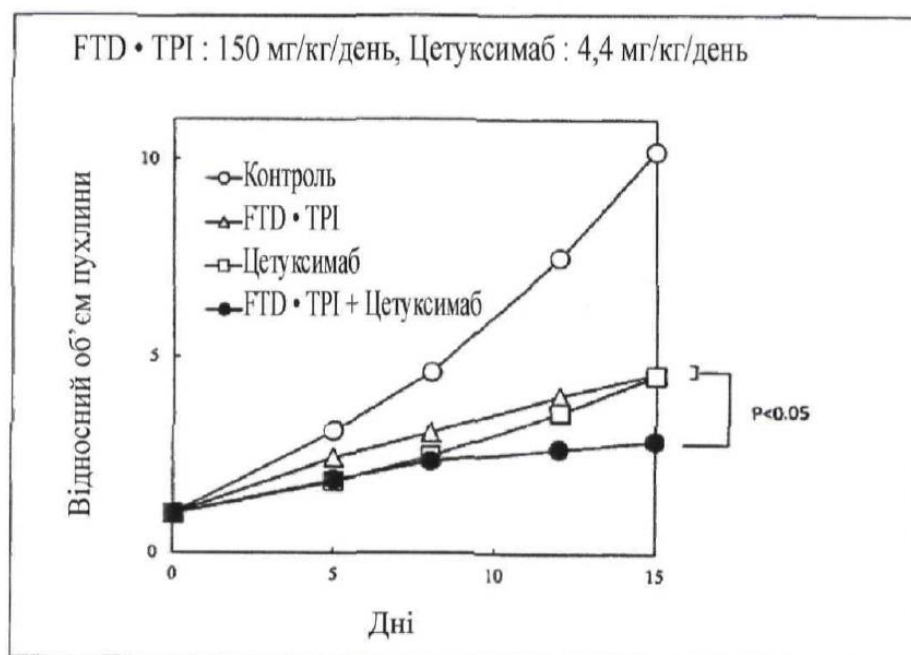
Фіг.6



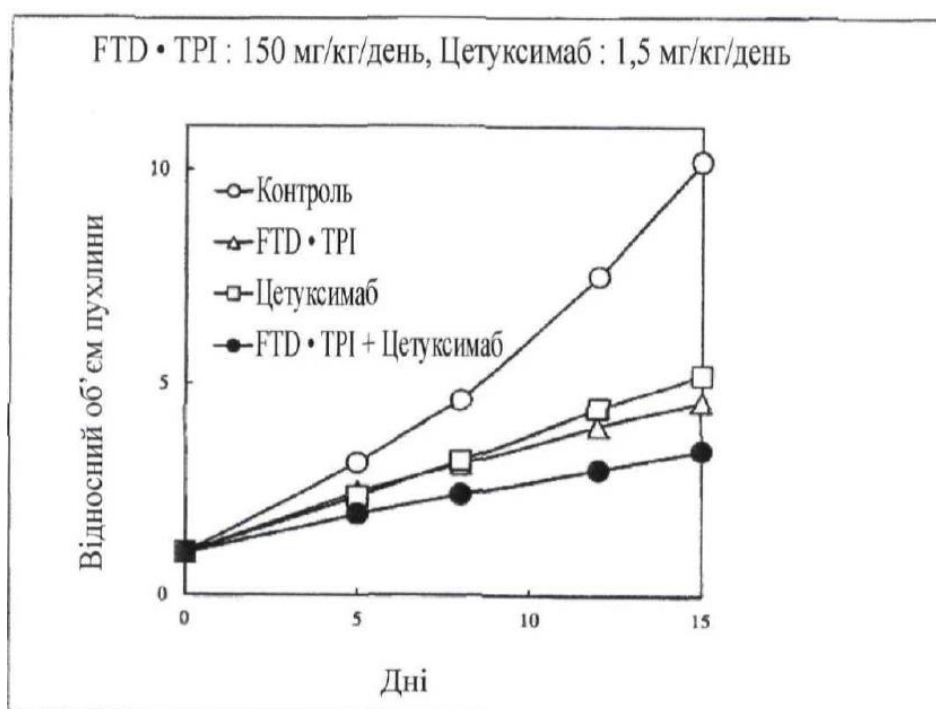
Фіг.7



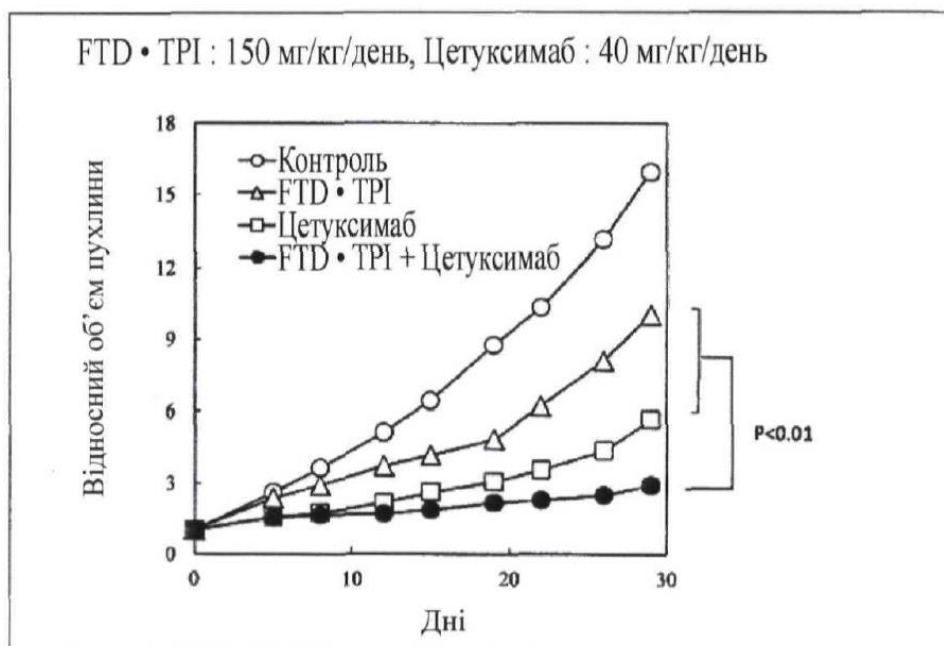
Фіг.8



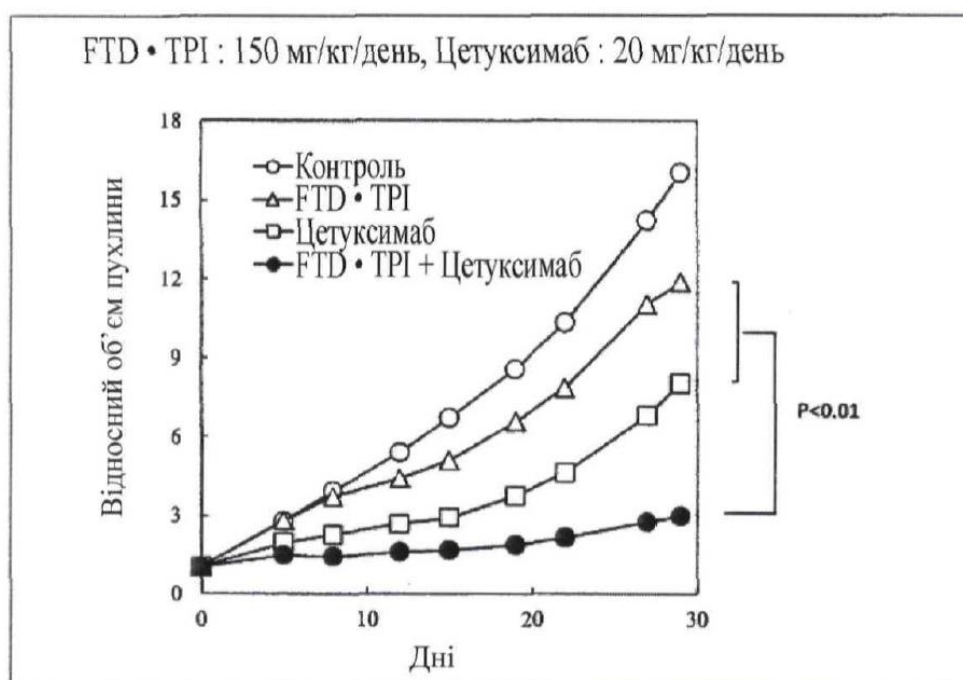
Фіг.9



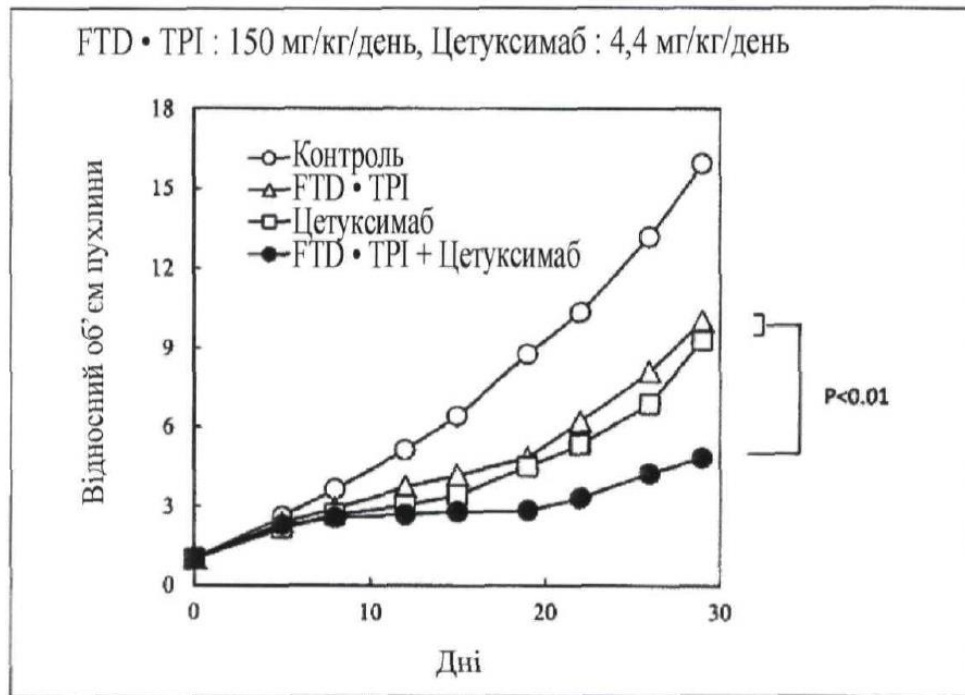
Фіг.10



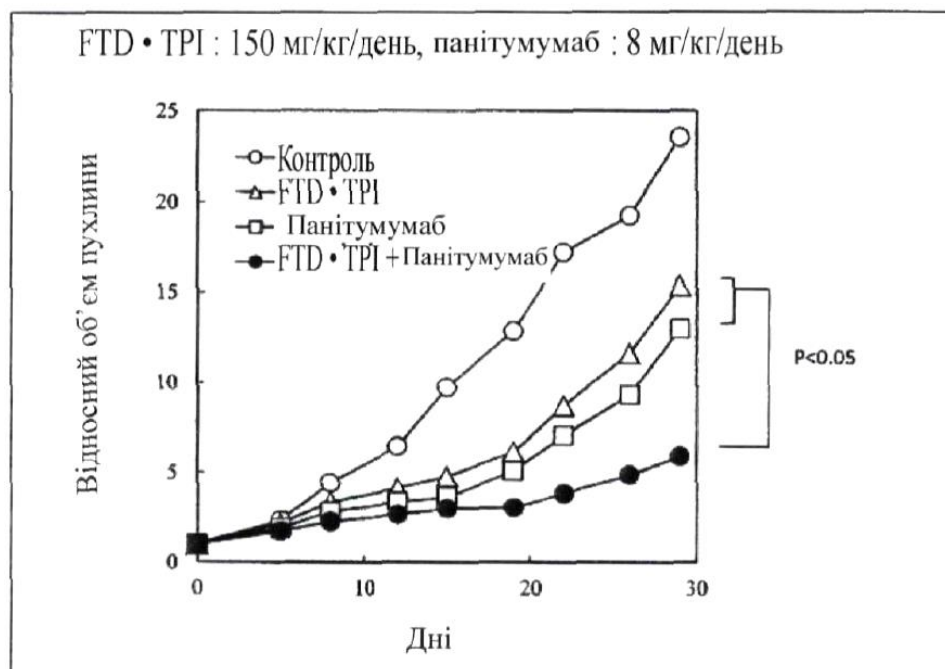
Фіг.11



Фіг.12



Фіг.13



Фіг.14

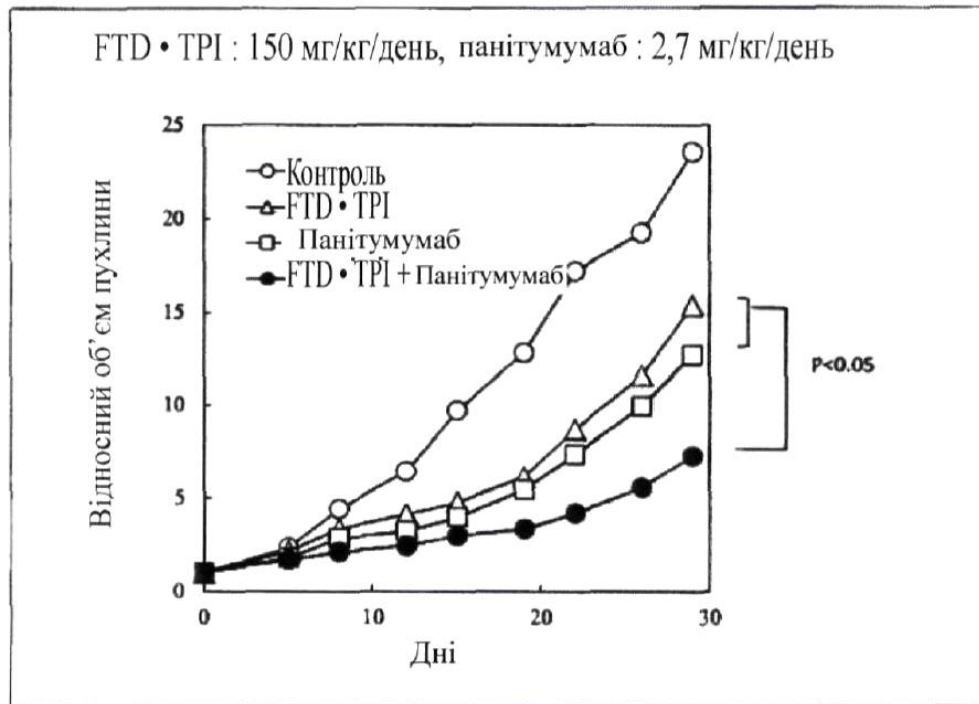


Fig.15

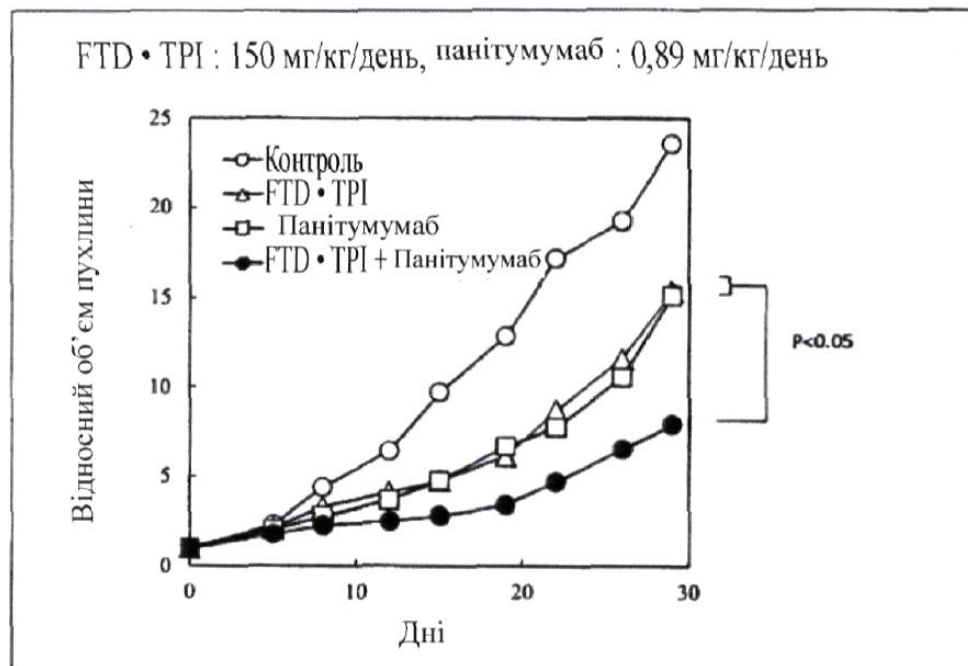
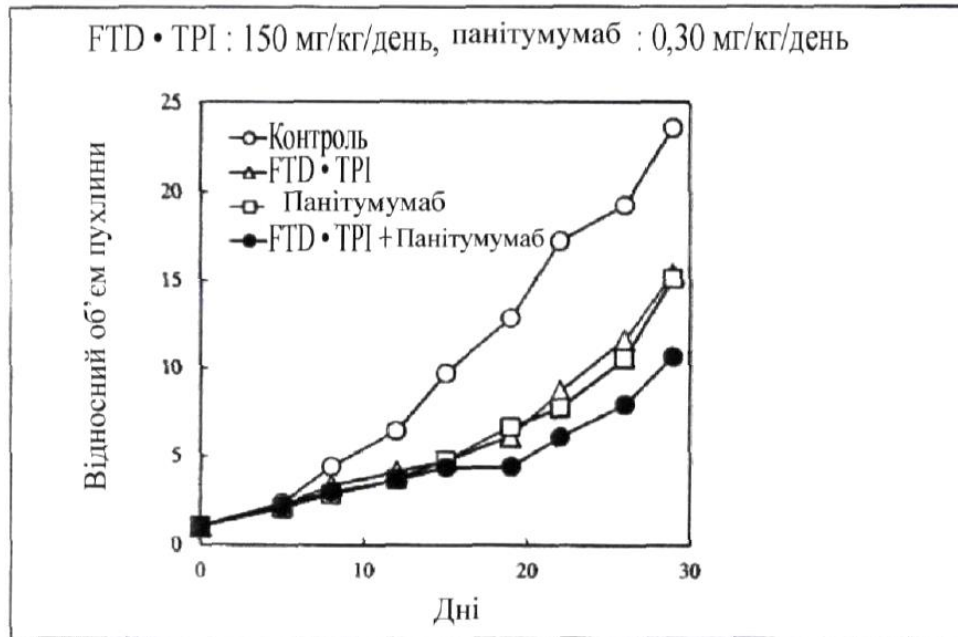


Fig.16



Фіг.17

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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