



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005140570/15, 26.05.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
26.05.2004(30) Конвенционный приоритет:
26.05.2003 JP 2003-148073

(43) Дата публикации заявки: 10.06.2006

(45) Опубликовано: 27.04.2008 Бюл. № 12

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2131250 C1, 10.06.1999. WO 00/18393
A, 06.04.2000. JP 10-152462, 09.06.1998.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
26.12.2005(86) Заявка РСТ:
JP 2004/007562 (26.05.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/103369 (02.12.2004)Адрес для переписки:
103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент", пат.пов. А.П.Агурееву

(72) Автор(ы):

НАКАНИСИ Осаму (JP),
СУГАВАРА Тацуо (JP),
МИГИТА Хидеюки (US),
МАЦУБА Ясухиро (JP)

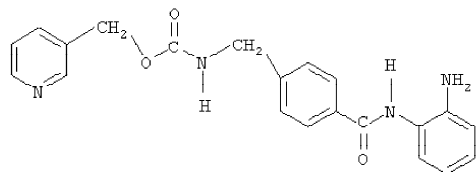
(73) Патентообладатель(и):

ШЕРИНГ АКЦИЕНГЕЗЕЛЛЬШАФТ (DE)

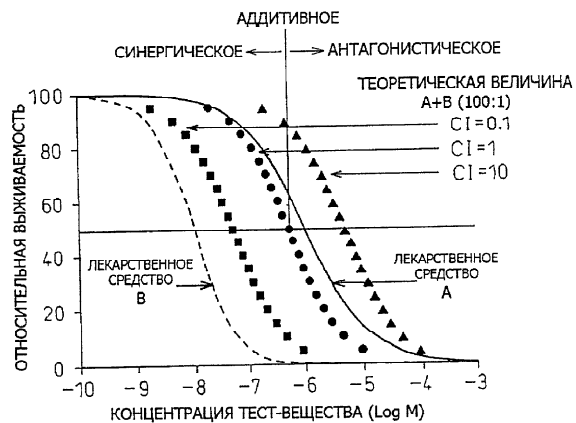
(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ИНГИБИТОР
ГИСТОНДЕАЦЕТИЛАЗЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области фармакологии и касается фармацевтической комбинации, фармацевтической композиции и набора для лечения форм рака, опосредованных через гистондеацетилазу, содержащих эффективное количество производных бензамида формулы (5) и другое противораковое активное вещество, выбранное из группы, состоящей из цисплатина, эпопозида, камптотецина, 5-фторурацила, гемцитабина, паклитаксела, доцетаксела, карбоплатина, оксаплатина, доксорубицина и винбластина. Изобретение обеспечивает высокую эффективность лечения при снижении токсичности. 3 н. и 103 з.п. ф-лы, 1 ил., 13 табл.



(5)



RU 2322971 C2

RU 2322971 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 31/4406 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2005140570/15, 26.05.2004

(24) Effective date for property rights: 26.05.2004

(30) Priority:
26.05.2003 JP 2003-148073

(43) Application published: 10.06.2006

(45) Date of publication: 27.04.2008 Bull. 12

(85) Commencement of national phase: 26.12.2005

(86) PCT application:
JP 2004/007562 (26.05.2004)(87) PCT publication:
WO 2004/103369 (02.12.2004)Mail address:
103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent", pat.pov. A.P.Agureevu

(72) Inventor(s):

NAKANISI Osamu (JP),
SUGAVARA Tatsuo (JP),
MIGITA Khidejuki (US),
MATsUBA Jasukhiro (JP)

(73) Proprietor(s):

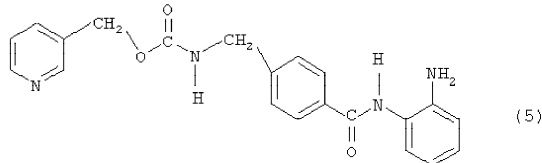
ShERING AKTsiENGEZELL'ShAFT (DE)

(54) HISTONE DEACETYLASE INHIBITOR-CONTAINING PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacology, biochemistry.

SUBSTANCE: invention relates a pharmaceutical composition, pharmaceutical combination and a set for treatment of cancer forms mediated by histone deacetylase. Proposed composition and combination comprises the effective amount of benzamide derivatives of the formula (5):

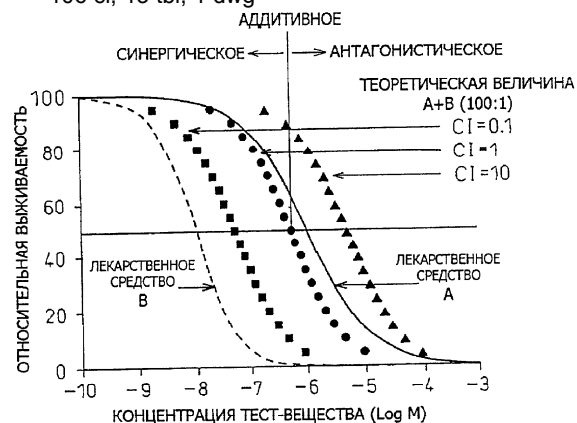


and other anticancer active substance chosen from group consisting of cisplatin, etoposide, camptothecin, 5-fluorouracil, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel, carboplatin, oxaplatin, doxorubicin and vinblastine. Invention provides

high effectiveness of treatment and decreasing toxicity.

EFFECT: valuable medicinal properties of pharmaceutical composition, enhanced effectiveness of treatment.

106 cl, 13 tbl, 1 dwg



Область техники, к которой относится изобретение

Данное изобретение относится к фармацевтической композиции или комбинации лекарственных средств для лечения рака, содержащей ингибитор гистондеацетилазы и другое противораковое активное вещество.

5 Уровень техники

В настоящее время рак является первой основной причиной смерти. До настоящего времени проводились многие исследования в отношении рака и огромные деньги и время были потрачены на эти исследования. Однако, несмотря на исследования, касающиеся способов лечения, простирающиеся на различные области, такие как хирургия, радиотерапия и термотерапия, рак не был преодолен. Среди них, химиотерапия является главной частью, и были исследованы многие противораковые лекарственные средства. Например, в качестве химиотерапевтических лекарственных средств для рака использовали цисплатин, этопозид, 5-фторурацил, гемцитабин, паклитаксел, децетаксел, карбоплатин, оксалиплатин, доксорубицин, винбластин и т.д.

15 Публикация не проходившей экспертизу заявки Японии (Kokai) №10-152462 описывает производное бензамида. Раскрыт следующий факт: указанное производное бензамида имеет индуцирующее дифференцировку действие, применимо в качестве фармацевтического средства для лечения или ослабления злокачественных опухолей, аутоиммунных заболеваний, кожных болезней и паразитарной инфекции, является особенно эффективным в качестве противоракового лекарственного средства и является эффективным против гемопоэтических раков и солидных раков.

Патентный документ 1

Публикация не проходившей экспертизу заявки Японии (Kokai) №10-152462.

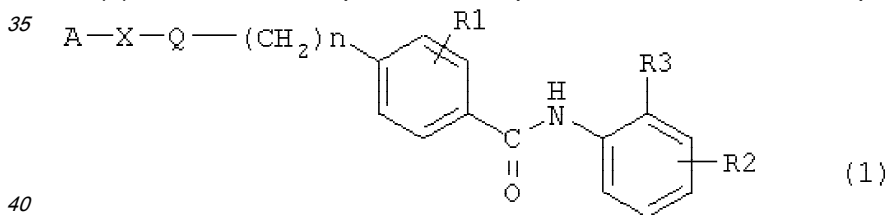
Раскрытие изобретения

25 Однако противораковые лекарственные средства имеют недостаток при дозе единственного лекарственного средства вследствие их сильной токсичности в отношении нормальных клеток. За исключением некоторых раков, лечение введением единственного лекарственного средства является недостаточным для достижения достаточной эффективности.

30 Данное изобретение было выполнено с целью уменьшения токсичности, создающей проблему в современной химиотерапии, и получения высокой эффективности лечения.

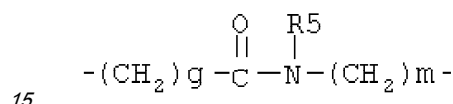
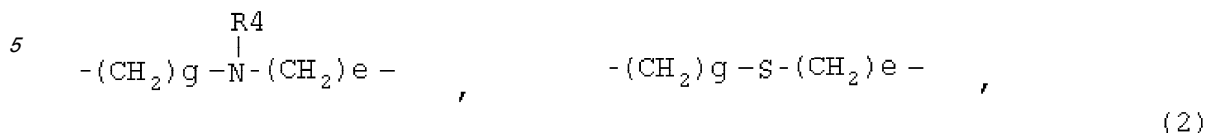
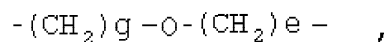
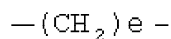
Таким образом, данное изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию или комбинацию, содержащую в качестве активных ингредиентов:

(а) по меньшей мере, одно из производных бензамида, представленных формулой (1):

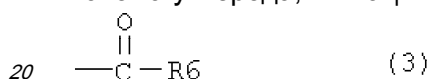


где А обозначает необязательно замещенную фенильную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу, где заместитель (заместители) для этой фенильной группы или гетероциклической группы является (являются) 1-4 заместителя, выбранных из группы, состоящей из атома галогена, гидроксильной группы, аминогруппы, нитрогруппы, цианогруппы, алкильной группы, имеющей 1-4 атома углерода, алкоксигруппы, имеющей 1-4 атома углерода, аминоалкильной группы, имеющей 1-4 атома углерода, алкиламиногруппы, имеющей 1-4 атома углерода, ацильной группы, имеющей 1-4 атома углерода, ациламиногруппы, имеющей 1-4 атома углерода, алкилтиогруппы, имеющей 1-4 атома углерода, перфторалкильной группы, имеющей 1-4 атома углерода, перфторалкилоксигруппы, имеющей 1-4 атома углерода, карбоксильной группы, алкоксикарбонильной группы, имеющей 1-4 атома углерода, фенильной группы и гетероциклической группы;

Х обозначает связь или группу, имеющую структуру, выбранную из структур (2):



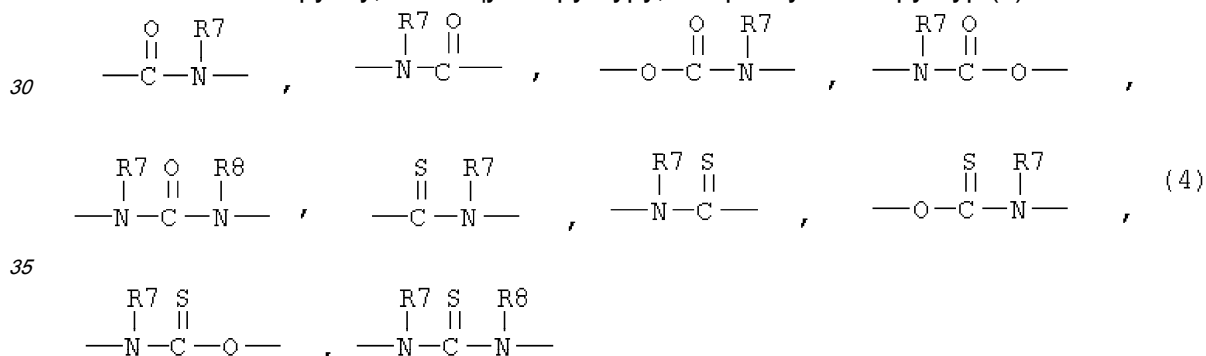
где e равно целому числу 1-4; g и m равны независимо целому числу 0-4; R4 обозначает атом водорода или необязательно замещенную алкильную группу, имеющую 1-4 атома углерода, или ацильную группу, представленную формулой (3)



где R6 обозначает необязательно замещенную алкильную группу, имеющую 1-4 атома углерода, перфторалкильную группу, имеющую 1-4 атома углерода, фенильную группу или гетероциклическую группу; R5 обозначает атом водорода или необязательно замещенную алкильную группу, имеющую 1-4 атома углерода;

25 n равно целому числу 0-4, при условии, что, когда X обозначает связь, n не является нулем;

Q обозначает группу, имеющую структуру, выбранную из структур (4)



где R7 и R8 обозначают независимо атом водорода или необязательно замещенную алкильную группу, имеющую 1-4 атома углерода;

40 R1 и R2 обозначают независимо атом водорода, атом галогена, гидроксильную группу, аминогруппу, алкильную группу, имеющую 1-4 атома углерода, алкоксигруппу, имеющую 1-4 атома углерода, аминоалкильную группу, имеющую 1-4 атома углерода, алкиламиногруппу, имеющую 1-4 атома углерода, ацильную группу, имеющую 1-4 атома углерода, ациламиногруппу, имеющую 1-4 атома углерода, алкилтиогруппу, имеющую 1-4 атома углерода, перфторалкильную группу, имеющую 1-4 атома углерода, перфторалкилоксигруппу, имеющую 1-4 атома углерода, карбоксильную группу или алкоксикарбонильную группу, имеющую 1-4 атома углерода;

R3 обозначает гидроксильную группу или аминогруппу; или его фармацевтически приемлемую соль в качестве ингибирующего HDAC вещества, и

50 (b) по меньшей мере, одно вещество в качестве другого противоракового активного вещества, выбранное из группы, состоящей из цисплатина, этопозиды, камптотецина, 5-фторурацила, гемцитабина, паклитаксела, доцетаксела, карбоплатина, оксаплатина, доксорубицина и винбластина.

Кроме того, данное изобретение обеспечивает набор для лечения рака, содержащий фармацевтическую комбинацию, которая содержит:

(i) по меньшей мере, один из указанных ингредиентов (а), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом,

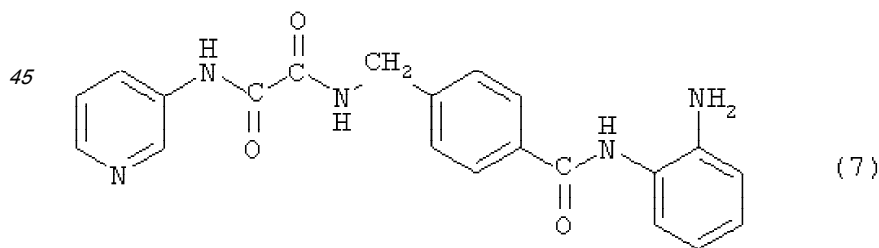
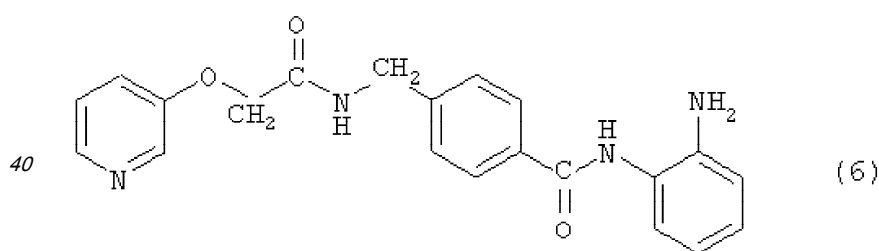
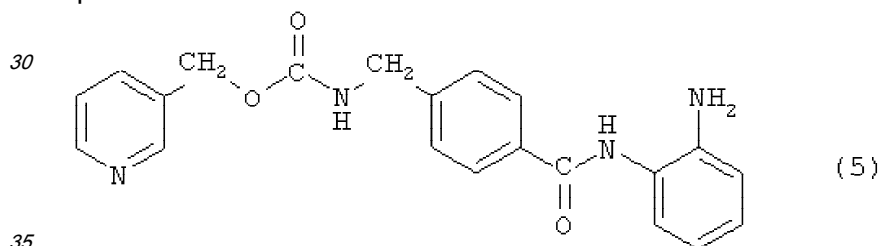
5 (ii) по меньшей мере, один из указанных ингредиентов (b), который является другим противораковым активным веществом, и

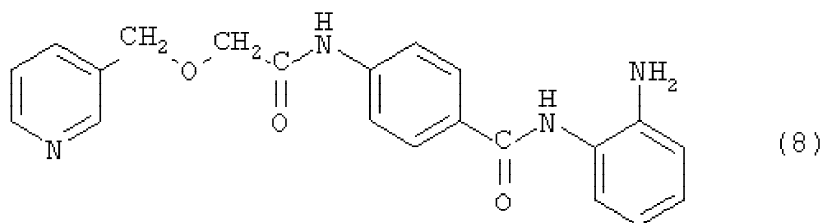
(iii) инструкцию для схемы введения для одновременного или последовательного введения в соответствии с типом рака (для последовательного введения пациенту при периодических интервалах).

10 «Фармацевтическая композиция» в данном изобретении обозначает комбинацию ингредиента (а), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом, и ингредиента (b), который является другим противораковым активным веществом, где ингредиент (а) и ингредиент (b) вводят одновременно или в различных временных точках (или последовательно).

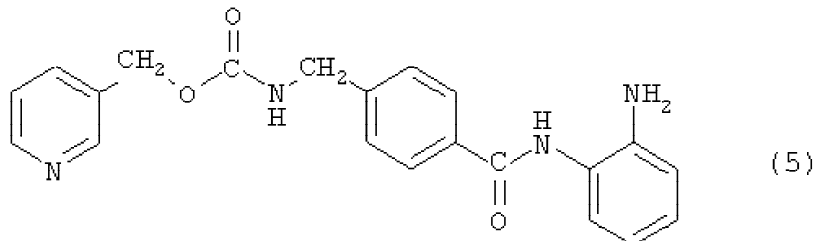
15 Данное изобретение включает в себя способ лечения рака, предусматривающий введение указанного ингредиента (а) и указанного ингредиента (b) пациентам одновременно или в различных временных точках (или последовательно). В этой ситуации последовательность введения указанного ингредиента (а) и указанного ингредиента (b) выбирают подходящим образом в соответствии с типом рака и типами указанного
20 ингредиента (а) и указанного ингредиента (b). Далее, данное изобретение включает в себя также применение указанного ингредиента (а) и указанного ингредиента (b) для приготовления фармацевтической композиции или комбинации лекарственных средств данного изобретения для лечения рака и применение указанного ингредиента (а) и указанного ингредиента (b) для получения набора данного изобретения.

25 Производное бензамида, которое является ингибирующим гистондеацетилазу веществом, или его фармацевтически приемлемые соли предпочтительно выбраны из представленных следующими формулами (5)-(8) соединений или их фармацевтически приемлемых солей:





Более предпочтительно, производное бензамида представлено следующей формулой (5) или ее фармацевтически приемлемой солью:



В фармацевтической комбинации или композиции в данном изобретении указанным ингредиентом (b), который является другим противораковым активным соединением, является предпочтительно цисплатин, более предпочтительно комбинация или композиция, которая предназначена для лечения рака ободочной кишки, немелкоклеточного рака легкого, рака яичника или рака поджелудочной железы.

Далее, в фармацевтической комбинации или композиции в данном изобретении указанным ингредиентом (b), который является другим противораковым активным соединением, является предпочтительно этопозид, более предпочтительно комбинация или композиция, которая предназначена для лечения рака яичника.

Далее, в фармацевтической комбинации или композиции в данном изобретении указанным ингредиентом (b), который является другим противораковым активным соединением, является предпочтительно камптотецин, более предпочтительно комбинация или композиция, которая предназначена для лечения рака ободочной кишки, немелкоклеточного рака легкого, рака яичника или рака поджелудочной железы.

Далее, в фармацевтической комбинации или композиции в данном изобретении указанным ингредиентом (b), который является другим противораковым активным соединением, является предпочтительно 5-фторурацил, более предпочтительно комбинация или композиция, которая предназначена для лечения рака молочной железы или рака ободочной кишки.

Далее, в фармацевтической комбинации или композиции в данном изобретении указанным ингредиентом (b), который является другим противораковым активным соединением, является предпочтительно гемцитабин, более предпочтительно комбинация или композиция, которая предназначена для лечения немелкоклеточного рака легкого, рака ободочной кишки, рака яичника или рака поджелудочной железы.

Далее, в фармацевтической комбинации или композиции в данном изобретении указанным ингредиентом (b), который является другим противораковым активным соединением, является предпочтительно паклитаксел, более предпочтительно комбинация или композиция, которая предназначена для лечения рака молочной железы, рака предстательной железы или рака яичника.

Далее, в фармацевтической комбинации или композиции в данном изобретении указанным ингредиентом (b), который является другим противораковым активным соединением, является предпочтительно доцетаксел, более предпочтительно комбинация или композиция, которая предназначена для лечения немелкоклеточного рака легкого, рака яичника, рака поджелудочной железы или рака предстательной железы.

Далее, в фармацевтической комбинации или композиции в данном изобретении указанным ингредиентом (b), который является другим противораковым активным соединением, является предпочтительно карбоплатин, более предпочтительно комбинация

или композиция, которая предназначена для лечения немелкоклеточного рака легкого, рака яичника или рака поджелудочной железы.

Далее, в фармацевтической комбинации или композиции в данном изобретении указанным ингредиентом (b), который является другим противораковым активным соединением, является предпочтительно оксалиплатин, более предпочтительно комбинация или композиция, которая предназначена для лечения рака ободочной кишки или рака яичника.

Далее, в фармацевтической комбинации или композиции в данном изобретении указанным ингредиентом (b), который является другим противораковым активным соединением, является предпочтительно доксорубин, более предпочтительно комбинация или композиция, которая предназначена для лечения рака яичника.

Далее, в фармацевтической комбинации или композиции в данном изобретении указанным ингредиентом (b), который является другим противораковым активным соединением, является предпочтительно винбластин, более предпочтительно комбинация или композиция, которая предназначена для лечения немелкоклеточного рака легкого.

Далее, в данном изобретении предпочтительной является фармацевтическая комбинация, когда ингредиент (a), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом, и ингредиент (b), который является другим противораковым активным веществом, последовательно вводят пациентам.

Указанным ингредиентом (b) фармацевтической комбинации, который является другим противораковым активным веществом, является предпочтительно паклитаксел. Что касается последовательности их введения, предпочтительно вводить паклитаксел и затем указанный ингредиент (a), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом. Эта фармацевтическая комбинация является более предпочтительной для лечения рака молочной железы или рака яичника.

Далее, указанным ингредиентом (b) фармацевтической комбинации, который является другим противораковым активным веществом, является предпочтительно цисплатин. Что касается последовательности их введения, предпочтительно вводить указанный ингредиент (a), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом, и затем цисплатин. Эта фармацевтическая комбинация является более предпочтительной для лечения немелкоклеточного рака легкого, рака ободочной кишки, рака яичника или рака поджелудочной железы. Или, что касается последовательности их введения, предпочтительно вводить цисплатин и затем указанный ингредиент (a), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом. Эта фармацевтическая комбинация является более предпочтительной для лечения рака ободочной кишки, немелкоклеточного рака легкого, рака яичника или рака поджелудочной железы.

Далее, указанным ингредиентом (b) фармацевтической комбинации, который является другим противораковым активным веществом, является предпочтительно гемцитабин. Что касается последовательности их введения, предпочтительно вводить указанный ингредиент (a), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом, и затем гемцитабин. Эта фармацевтическая комбинация является более предпочтительной для лечения немелкоклеточного рака легкого, рака ободочной кишки, рака прямой кишки или рака поджелудочной железы. Или, что касается последовательности их введения, предпочтительно вводить гемцитабин и затем указанный ингредиент (a), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом. Эта фармацевтическая комбинация является более предпочтительной для лечения рака ободочной кишки, немелкоклеточного рака легкого, рака яичника или рака поджелудочной железы.

Далее, указанным ингредиентом (b) фармацевтической комбинации, который является другим противораковым активным веществом, является предпочтительно камптотецин. Что касается последовательности их введения, предпочтительно вводить указанный ингредиент (a), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом, и затем камптотецин. Эта фармацевтическая комбинация является более предпочтительной для лечения немелкоклеточного рака легкого, рака ободочной кишки, рака прямой кишки или

рака поджелудочной железы. Или, что касается последовательности их введения, предпочтительно вводить каптотецин и затем указанный ингредиент (а), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом. Эта фармацевтическая комбинация является более предпочтительной для лечения рака ободочной кишки, немелкоклеточного

5 рака легкого, рака яичника или рака поджелудочной железы.

Далее, указанным ингредиентом (b) фармацевтической комбинации, который является другим противораковым активным веществом, является предпочтительно доцетаксел. Что касается последовательности их введения, предпочтительно вводить доцетаксел и затем указанный ингредиент (а), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом.

10 Эта фармацевтическая комбинация является более предпочтительной для лечения немелкоклеточного рака легкого, рака яичника, рака поджелудочной железы или рака предстательной железы.

Далее, указанным ингредиентом (b) фармацевтической комбинации, который является другим противораковым активным веществом, является предпочтительно карбоплатин. Что касается последовательности их введения, предпочтительно вводить карбоплатин и затем указанный ингредиент (а), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом.

15 Эта фармацевтическая комбинация является более предпочтительной для лечения немелкоклеточного рака легкого, рака яичника, рака поджелудочной железы или рака предстательной железы.

Далее, указанным ингредиентом (b) фармацевтической комбинации, который является другим противораковым активным веществом, является предпочтительно оксалиплатин. Что касается последовательности их введения, предпочтительно вводить оксалиплатин и затем указанный ингредиент (а), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом. Эта фармацевтическая комбинация является более предпочтительной для

25 лечения рака ободочной кишки или рака яичника.

Далее, указанным ингредиентом (b) фармацевтической комбинации, который является другим противораковым активным веществом, является предпочтительно доксорубицин. Что касается последовательности их введения, предпочтительно вводить доксорубицин и затем указанный ингредиент (а), который является ингибирующим гистондеацетилазу

30 веществом. Эта фармацевтическая комбинация является более предпочтительной для лечения рака яичника.

Далее, указанным ингредиентом (b) фармацевтической комбинации, который является другим противораковым активным веществом, является предпочтительно винбластин. Что касается последовательности их введения, предпочтительно вводить винбластин и затем указанный ингредиент (а), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом.

35 Эта фармацевтическая комбинация является более предпочтительной для лечения немелкоклеточного рака легкого.

Далее, указанным ингредиентом (b) фармацевтической комбинации, который является другим противораковым активным веществом, является предпочтительно 5-фторурацил. Что касается последовательности их введения, предпочтительно вводить 5-фторурацил и затем указанный ингредиент (а), который является ингибирующим гистондеацетилазу

40 веществом. Эта фармацевтическая комбинация является более предпочтительной для лечения рака ободочной кишки.

В фармацевтической композиции данного изобретения указанный ингредиент (а) и

45 указанный ингредиент (b) могут быть приготовлены в фармацевтическую композицию с использованием соединения *per se*, которым являются эти активные соединения, могут быть приготовлены в фармацевтическую композицию с использованием препарата, содержащего указанный ингредиент (а) в качестве активного ингредиента, и препарата, содержащего указанный ингредиент (b) в качестве активного ингредиента, или могут быть

50 приготовлены в фармацевтическую композицию с использованием соединения *per se*, которое является либо указанным ингредиентом (а), либо указанным ингредиентом (b), и препарата другого ингредиента, приготовленного заранее. И в фармацевтической комбинации данного изобретения обычно отдельно приготовленные препараты, т.е.

препарат, содержащий ингредиент (а) в качестве активного ингредиента, и препарат, содержащий указанный ингредиент (b) в качестве активного ингредиента, вводят одновременно или в разное время (или последовательно).

На чертеже представлен график, показывающий принцип оценки существования синергического действия.

Осуществление изобретения

Данное изобретение относится к фармацевтической композиции или комбинации, содержащей производное бензамида, представленное формулой (1), которое является ингибирующим гистондеацетилазу веществом, и другое противораковое активное

В данном контексте, выражение "1-4 атома углерода" обозначает количество атомов углерода на единственный заместитель; например, для диалкильного замещения это означает 2-8 атомов углерода.

Гетероцикл в соединении, представленном формулой (1), является моноциклическим или 6 членным гетероциклом, содержащим 1-4 атома азота, кислорода или серы, или бициклически конденсированным гетероциклом. Моноциклический гетероцикл включает в себя пиридин, пиазин, пиримидин, пиридазин, тиофен, фуран, пиррол, пиазол, изоксазол, изотиазол, имидазол, оксазол, тиазол, пиперидин, пиперазин, пирролидин, хинуклидин, тетрагидрофуран, морфолин, тиоморфолин и т.п. Бициклический конденсированный гетероцикл включает в себя хиолин; изохиолин; нафтиридин; конденсированные пиридины, такие как фуропиридин, тиенопиридин, пирролопиридин, оксазолопиридин, имидазолопиридин и тиазолопиридин; бензофуран; бензотиофен; бензимидазол и т.п. Галогеном может быть фтор, хлор, бром или йод. Алкил, имеющий 1-4 атома углерода, включает в себя метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил.

Алкокси, имеющий 1-4 атома углерода, включает в себя метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, аллилокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси и т.п.

Аминоалкил, имеющий 1-4 атома углерода, включает в себя аминометил, 1-аминоэтил, 2-аминопропил и т.п. Алкиламино, имеющий 1-4 атома углерода, включает в себя N-метиламино, N,N-диметиламино, N,N-диэтиламино, N-метил-N-этиламино, N,N-диизопропиламино и т.п. Ацил, имеющий 1-4 атома углерода, включает в себя ацетил, пропаноил, бутаноил и т.п. Ациламино, имеющий 1-4 атома углерода, включает в себя ацетиламино, пропаноиламино, бутаноиламино и т.п. Алкилтио, имеющий 1-4 атома углерода, включает в себя метилтио, этилтио, пропилтио и т.п. Перфторалкил, имеющий 1-4 атома углерода, включает в себя трифторметил, пентафторэтил и т.п. Перфторалкилокси, имеющий 1-4 атома углерода, включает в себя трифторметокси, пентафторэтокси и т.п. Алкоксикарбонил, имеющий 1-4 атома углерода, включает в себя метоксикарбонил и этоксикарбонил. Необязательно замещенный алкил, имеющий 1-4 атома углерода, включает в себя метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил и эти радикалы, имеющие 1-4 заместителя, выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксила, amino, нитро, циано, фенила и гетероцикла.

Фармацевтически приемлемая соль ингредиента (а) в качестве ингибирующего гистондеацетилазу вещества данного изобретения включает в себя соли с неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота и фосфорная кислота; и с органической кислотой, такой как уксусная кислота, молочная кислота, винная кислота, яблочная кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, трифторуксусная кислота, п-толуолсульфоновая кислота и метансульфоновая кислота.

Ингредиент (а), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом данного изобретения, может быть получен в соответствии со способом публикации, не проходившей экспертизу заявки Японии (Kokai) #10-152462. А ингредиент (b), который является другим противораковым веществом, является коммерчески доступным или может быть получен известными способами.

Фармацевтическая композиция или комбинация данного изобретения применима для лечения рака. Сама эта фармацевтическая композиция может быть использована в форме обычной фармацевтической композиции. И комбинации ингредиентов (a) и (b) могут быть использованы в форме обычной фармацевтической композиции.

5 Фармацевтическую композицию, содержащую активный ингредиент (a) и активный ингредиент (b), готовят с обычно используемыми разбавителем или эксципиентом, таким как наполнитель, (сухой) разбавитель, связывающий агент, увлажняющий агент, дезинтегратор, поверхностно-активное вещество и смазывающее вещество. И фармацевтическую комбинацию готовят с применением независимых активных
10 ингредиентов, с обычно используемыми разбавителем или эксципиентом, таким как наполнитель, (сухой) разбавитель, связывающий агент, увлажняющий агент, дезинтегратор, поверхностно-активное вещество и смазывающее вещество. Эта фармацевтическая композиция может иметь различные дозированные формы, такие как таблетка, пилюля, порошок, раствор, суспензия, эмульсия, гранула, капсула,
15 инъекционный раствор (например, раствор, суспензия) и суппозиторий.

Для приготовления таблеток могут быть использованы различные носители, хорошо известные в данной области. Такой носитель включает в себя эксципиенты, такие как лактоза, глюкоза, крахмал, карбонат кальция, каолин, кристаллическая целлюлоза и кремниевая кислота; связывающие вещества, такие как вода, этанол, пропанол, простой
20 сироп, раствор глюкозы, раствор крахмала, раствор желатина, карбоксиметилцеллюлоза, шеллак, метилцеллюлоза и поливинилпирролидон; дезинтеграторы, такие как высушенный крахмал, альгинат натрия, порошкообразный агар, кальций-кармелоза, крахмал и лактоза; замедлители дезинтеграции, такие как сахароза, какао-масло и гидрогенизированное масло; активаторы всасывания, такие как четвертичное аммониевое основание и
25 лаурилсульфат натрия; увлажняющие агенты, такие как глицерин и крахмал; адсорбенты, такие как крахмал, лактоза, каолин, бентонит, коллоидальная кремниевая кислота; и скользящие агенты, такие как тальк, стеараты и полиэтиленгликоль. Этой таблеткой может быть, если необходимо, таблетка, покрытая обычным покрытием; например, покрытая сахаром таблетка, покрытая желатином таблетка, покрытая энтеросолюбильным
30 (кишечным) покрытием таблетка, покрытая пленкой таблетка, двухслойная таблетка и многослойная таблетка.

В образовании пилюль могут быть использованы различные носители, хорошо известные в данной области. Такой носитель включает в себя эксципиенты, такие как кристаллическая целлюлоза, лактоза, крахмал, гидрогенизированное растительное масло,
35 каолин и тальк; связывающие агенты, такие как порошкообразная аравийская камедь, порошкообразная трагакантовая камедь и желатин; дезинтеграторы, такие как кальций-кармелоза и агар.

Капсула может быть приготовлена смешиванием активного ингредиента с различными вышеуказанными носителями, как обычно, и заполнением полученной смесью, например,
40 твердой или мягкой желатиновой капсулы или т.п.

Для приготовления инъекционного раствора, раствор, эмульсию и суспензию стерилизуют и делают предпочтительно изотонической с кровью. Это может выполняться с использованием разбавителей, обычно используемых в данной области; например, воды, этанола, макрогола, пропиленгликоля, этоксилированного изостеарилового спирта,
45 полиоксиизостеарилового спирта и эфиров полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты. Фармацевтическая композиция может содержать хлорид натрия, необходимый для получения изотонического раствора, глюкоза или глицерин, а также обычные солюбилизаторы, буферы и смягчающие агенты.

Суппозиторий может быть образован с использованием различных хорошо известных
50 носителей; например, полусинтетического глицерида, какао-масла, высших спиртов, сложных эфиров высших спиртов и полиэтиленгликоля.

Кроме того, фармацевтическая композиция может содержать красящие агенты, консерванты, отдушки, ароматизаторы, подслащивающие вещества и/или другие агенты.

Объемное отношение активных ингредиентов (b) к (a) для включения в фармацевтическую композицию данного изобретения не ограничивается и выбирается подходящим образом из широкого диапазона объемных отношений. В случае цисплатина молярное отношение равно 0,001-10000, предпочтительно 0,01-1000, к 1 производного бензамида (указанного ингредиента (a)). В случае этопозиды, молярное отношение равно 0,001-10000, предпочтительно 0,01-100, к 1 производного бензамида.

В случае камптотецина, молярное отношение равно 0,00001-10, предпочтительно 0,0001-1, к 1 производного бензамида (указанного ингредиента (a)). В случае 5-фторурацила, молярное отношение равно 0,01-100000, предпочтительно 0,1-10000, к 1 производного бензамида. В случае гемцитабина, молярное отношение равно 0,00001-100, предпочтительно 0,0001-10, к 1 производного бензамида (указанного ингредиента (a)). В случае паклитаксела, молярное отношение равно 0,000001-0,01, предпочтительно 0,00001-0,001, к 1 производного бензамида (указанного ингредиента (a)).

В случае доцетаксела, молярное отношение равно 0,0000001-1, предпочтительно 0,000001-0,1, к 1 производного бензамида (указанного ингредиента (a)).

В случае карбоплатина, молярное отношение равно 0,001-1000, предпочтительно 0,01-1000, к 1 производного бензамида (указанного ингредиента (a)).

В случае оксалиплатина, молярное отношение равно 0,001-10000, предпочтительно 0,01-1000, к 1 производного бензамида (указанного ингредиента (a)).

В случае доксорубицина, молярное отношение равно 0,000001-1, предпочтительно 0,00001-0,1, к 1 производного бензамида (указанного ингредиента (a)).

В случае винбластина, молярное отношение равно 0,000001-1, предпочтительно 0,00001-0,1, к 1 производного бензамида (указанного ингредиента (a)).

Способ введения фармацевтической композиции или комбинации не ограничивается и выбирается в зависимости от их дозированной формы, возраста, пола пациента, тяжести заболевания и других условий. Например, таблетка, пилюля, раствор, суспензия, эмульсия, гранула и капсула могут быть введены перорально; инъекционный раствор может быть введен внутривенно, отдельно или в комбинации с обычной инфузионной жидкостью, такой как глюкоза, аминокислоты и т.п., или, если необходимо, внутримышечно, подкожно или внутривентально в виде единственного препарата. Суппозиторий может быть введен интаректально.

Доза фармацевтической композиции или комбинации данного изобретения может быть выбрана, в зависимости от их дозированной формы, возраста, пола пациента, тяжести заболевания и других условий, как это необходимо, и количество активных ингредиентов в композиции может быть обычно приблизительно 0,0001-1000 мг/кг в день. Предпочтительно, унифицированная дозированная форма может содержать приблизительно 0,001-1000 мг активного ингредиента (активных ингредиентов).

Далее, в случае фармацевтических комбинаций, количество активного ингредиента производного бензамида (указанного ингредиента (a)) может быть приблизительно 0,0001-1000 мг на кг массы тела. В случае цисплатина это количество может быть приблизительно 0,01-50 мг на кг массы тела. В случае этопозиды, это количество может быть приблизительно 0,1-10 мг на кг массы тела. В случае камптотецина, это количество может быть приблизительно 0,1-10 мг на кг массы тела.

В случае 5-фторурацила, это количество может быть приблизительно 0,1-200 мг на кг массы тела.

В случае гемцитабина, это количество может быть приблизительно 1-300 мг на кг массы тела. В случае паклитаксела, это количество может быть приблизительно 0,1-100 мг на кг массы тела.

В случае доцетаксела, это количество может быть приблизительно 0,1-50 мг на кг массы тела.

В случае карбоплатина, это количество может быть приблизительно 0,2-100 мг на кг массы тела.

В случае оксалиплатина, это количество может быть приблизительно 0,1-50 мг на кг

массы тела.

В случае доксорубина, это количество может быть приблизительно 0,1-50 мг на кг массы тела.

В случае винбластина, это количество может быть приблизительно 0,01-5 мг на кг массы тела.

Для введения фармацевтических комбинаций, в случае одновременного введения, первый активный ингредиент и второй активный ингредиент вводят без какого-либо интервала времени. В случае введения в разное время (последовательно), предпочтительно вводить первый активный ингредиент и затем вводить второй активный ингредиент позже, в диапазоне от половины дня до 60 дней.

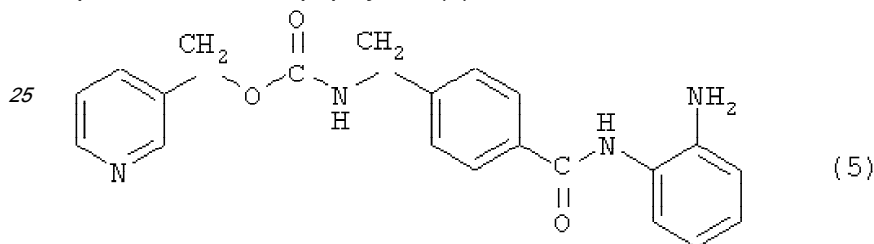
Далее данное изобретение будет объясняться более конкретно с использованием примеров.

Примеры. Подтверждение синергического действия между ингибитором гистондеацетилазы и известными противораковыми активными веществами на пролиферацию раковых клеток

Синергический эффект в комбинированном применении ингибитора гистондеацетилазы данного изобретения и различных типов известных противораковых активных веществ на различные типы раковых клеточных линий подтверждали примерами.

Тестируемые вещества

В качестве ингибитора гистондеацетилазы данного изобретения использовали N-(2-аминофенил)-4-[N-(пиридин-3-илметоксикарбонил)аминометил]бензамид (MS-275), представленный формулой (5).



И, в качестве известных веществ с противораковой активностью, применяемых вместе с вышеуказанным соединением MS-275, использовали паклитаксел (PTX), камптотецин (CPT), этопозид (VP-16), цисплатин (CDDP), гемцитабин (GEM), 5-фторурацил (5-FU), доцетаксел (DTX), карбоплатин (CBDCA), оксалиплатин (OXP), доксорубин (DOX) или винбластин (VBL).

Тестируемые раковые клетки

В качестве тестируемых раковых клеток использовали следующие клеточные линии:

Линию клеток рака ободочной кишки: HT-29 и/или HCT116;

Линию клеток немелкоклеточного рака легкого: NCI-H522, A549, Calu-1, Calu-3, NCI-H23 и/или NCI-H460;

Линию клеток рака яичника: SK-OV-3 и/или OVCAR-3;

Линию клеток рака поджелудочной железы: PANC-1 и/или Capan-1;

Линию клеток рака молочной железы: MCF-7 и/или T47D;

Линия клеток рака простаты: PC-3.

Способы комбинированного использования

В экспериментах, для оценки комбинированного действия MS-275, который является ингибитором гистондеацетилазы, и другого известного противоракового активного вещества, измеряли (i) действия одного MS-275, (ii) действия другого известного противоракового активного вещества и (iii) действия комбинированного использования MS-275 и другого противоракового активного вещества. Для измерения влияния (iii) использовали следующие два типа способов.

Одновременно комбинированное использование

В этом способе раковые тест-клетки инкубировали в течение 72-120 часов в среде, содержащей смесь MS-275 и другого известного противоракового активного вещества, и

затем измеряли выживающие раковые клетки.

Последовательно комбинированное использование

В этом способе раковые тест-клетки инкубировали в течение 24 часов в среде, содержащей одно из тест-веществ, и эту среду, содержащую указанное тест-вещество, аспирировали в этой временной точке. Затем эти клетки инкубировали в течение 24 часов в среде, содержащей другое из тест-веществ, и среду, содержащую указанное тест-вещество, аспирировали в этой временной точке, затем эти клетки инкубировали в течение еще 72 часов в среде, не содержащей тест-веществ, и затем измеряли выживающие раковые клетки. В последовательно комбинированном использовании MS-275 давали действовать первые 24 часа, а затем другому известному противораковому активному веществу давали действовать в течение следующих 24 часов. Этот эксперимент выполняли в обратном порядке действия этих двух веществ. Кроме того, в единственном контроле введения для комбинированного использования тест-веществу давали действовать только в течение начальных 24 часов или только в течение последующих 24 часов. В другом 24-часовом периоде времени и в течение конечных 72 часов эти клетки инкубировали в отсутствие тест-вещества, и затем выживающие раковые клетки измеряли.

Способ измерения выживающих раковых клеток

После окончания вышеописанной обработки (инкубации) раковых клеток тест-веществами выживающие клетки измеряли одним из двух следующих способов.

Анализ с использованием нейтрального красного

В этом способе измерения использовали следующее свойство: только выжившие клетки могут поглощать водорастворимый краситель, нейтральный красный, внутрь. Указанную выше обработку раковых клеток тест-веществом выполняли в лунках. Раствор нейтрального красного (1 мг/мл в 3ФР) добавляли в лунки после конца обработки (инкубации). Инкубация при 37°C в течение одного часа делала возможным поглощение нейтрального красного клетками. Раствор аспирировали и в лунки добавляли 100% этанол и 0,1 M Na_2HPO_4 . Нейтральный красный, поглощенный клетками, экстрагировался из клеток, и затем экстрагированный нейтральный красный измеряли микропланшет-ридером при 540 нм.

Анализ с использованием MTS

Этот способ предназначен для исследования выживаемости клеток с использованием того факта, что MTS (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфофенил)-2Н-тетразолий) превращается в формазан митохондриальной дегидрогеназой, существующей в выживших клетках. В этом способе эксперимент выполняли с использованием Cell Titer 96 (товарный знак), водным использующим пролиферацию клеток в одном растворе анализом Promega в соответствии с инструкциями, прилагаемыми к этим реагентам.

Комбинированное отношение тест-веществ и оценка синергизма

Комбинированное отношение тест-веществ определяли следующим образом: в графике фиг.1 абсцисса показывает логарифм ($\text{Log } M$) концентрации тест-веществ, а ордината показывает относительную выживаемость в том случае, который обозначен как количество выживающих тестируемых раковых клеток, в случае нулевой концентрации тест-веществ. Были построены графики концентрации тест-веществ и относительной выживаемости раковых клеток в случае, когда давали только тест-вещества. Рассчитывали концентрации тест-веществ в случае относительных выживаемостей 50%, IC_{50} .

Что касается IC_{50} тест-веществ А и В, для которых было желательно узнать существование синергического действия, в случае, когда IC_{50} тест-вещества А была 1 мкМ и 0,01 мкМ, когда IC_{50} тест-вещества В была 0,01 мкМ, поскольку противораковое действие тест-вещества В было в 100 раз больше, чем тест-вещества А, объединенное отношение тест-вещества А и тест-вещества В было сделано 100:1. Это отношение поддерживали постоянным при различных общих концентрациях тест-веществ. Однако IC_{50} тест-вещества различалась в соответствии с тестируемыми раковыми клетками, так что

комбинированное отношение требовалось определять для каждого тест-вещества и для каждого типа тестируемых раковых клеток.

На фиг.1 «кривая концентрация-выживаемость» тест-вещества А показана сплошной линией, а «кривая концентрация-выживаемость» тест-вещества В показана пунктирной линией. Далее, при условии, что тест-вещество А и тест-вещество В использовали в постоянном соотношении (например, 100:1) и при различных общих концентрациях и что объединенное действие тест-веществ было «аддитивным», получена «кривая концентрация-выживаемость» для случая комбинированного использования. Например, на фиг.1 это показано в серии черных точек.

С другой стороны, "кривая концентрация-выживаемость" может быть нарисована с использованием расчета из фактически измеренных величин в случае использования тест-вещества А и тест-вещества В при константном отношении (например, 100:1), и при различных общих концентрациях. Когда эта кривая присутствует с левой стороны от "кривой концентрация-выживаемость", нарисованной посредством расчета при допущении "аддитивности действия", как показано, например, серией черных квадратов на фиг.1, было оценено, что объединенные действия тест-вещества А и тест-вещества В являются "синергическими". Между тем, когда фактическая "кривая концентрация-выживаемость", нарисованная посредством расчета при допущении "аддитивности действия", как показано, например, серией черных треугольников на фиг.1, оценивали, что комбинированные действия тест-вещества А и тест-вещества В являются "антагонистическими".

В действительности, индекс комбинации (CI) рассчитывали из результатов измерений по способу, описанному в Chou TC et al., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984) (Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors). В этом случае, когда комбинированные действия тест-вещества А и тест-вещества В были аддитивными, CI=1. Когда CI был меньше 1, эти эффекты были синергическими. Далее, оценивали следующее: чем меньше величина, меньшая, чем 1, тем выше был «синергизм». И чем больше величина, большая, чем 1, тем выше был «антагонизм».

Далее, взаимосвязь между диапазоном величины CI и степенью синергизма и антагонизма выражают следующим образом.

Таблица 1		
Диапазон величины CI	Символ	Описание
<0,1	+++++	Очень сильно синергическая
0,1-0,3	++++	Сильно синергическая
0,3-0,7	+++	Синергическая
0,7-0,85	++	Умеренно синергическая
0,85-0,9	+	Слегка синергическая
0,9-1,1	±	Аддитивная
1,1<	-	Антагонистическая

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отношения между MS-275 и другими противораковыми активными веществами в отношении каждой тестируемой линии раковых клеток в случае одновременного комбинированного использования являются следующими.

Таблица 2								
Отношение MS-275 и других противораковых активных веществ (X) в одновременном комбинированном применении								
Линия раковых клеток		Время (ч)	Отношение (MS-275:X)					
			PTX	CPT	VP-16	CDDP	GEM	5-FU
Рак ободочной кишки	HT-29	72		30:1		1:5	5:1	1:10
	HCG116	72		50:1	1:1	1:10	100:1	1:10
Немелкоклеточный рак легкого	NCI-H522	72 120	200:1 400:1				500:1 2000:1	
	A54 9	72	100:1			1:10	40:1	
Рак яичника	SK-OV-3	72 120	1000:1 1000:1	100:1 100:1	1:1 1:1	1:2 1:2		
	OVCAR-3	120	1000:1	100:1	4:1	1:1	200:1	

Рак поджелудочной железы	PANC-1	72 120	2000:1 2000:1	200:1 400:1		1:1 1:1	200:1 200:1	1:1 1:1
Рак молочной	MCF-7	72 120	400:1 400:1					1:10 1:10
Рак предстательной железы	PC-3	72 120	100:1 10:1		1:40 1:50			

Результаты в случае одновременного комбинированного использования были следующими.

Таблица 3								
Синергическое действие в комбинированном применении MS-275 и других противораковых активных веществ в одновременном комбинированном использовании								
Линия раковых клеток		Время (ч)	Другое противораковое активное вещество					
			PTX	CPT	VP-16	CDDP	GEM	5-FU
Рак ободочной кишки	HT-29	72		-		-	-	-
		72						+++
	HCT116	72		-	-	-	-	-
Немелкоклеточный рак легкого	NCI-H522	72	-				±	
		120	-				-	
	A549	72				±		
		72	-			-	-	
		72				+++		
		72				+++		
	Calu-1	72				+++		
		72				+++		
	A-427	72				-		
		72				+++		
Рак яичника	SK-OV-3	72	-	-	+++	++		
		120	-	-	±	-		
	OVCAR-3	120	-	-	-	-	-	
Рак поджелудочной	PANC-1	72	-	+++		++	+++	-
		120	-	-		++	-	-
Рак молочной железы	MCF-7	72 120	-					+++ ++
Рак предстательной железы	PC-3	72 120	- ++		- -			

Как объяснено выше, совместный эффект MS-275 и другого известного противоракового лекарственного средства PTX, CPT, VP-16, GEM или 5-FU определяли на конкретных раковых клетках. Кроме того, совместный эффект MS-275 и CDDP детектировали в широком диапазоне раковых клеток.

Далее, результаты в случае последовательного комбинированного использования показаны в таблице 4 (комбинированное использование MS-275 и PTX), таблице 5 (комбинированное использование MS-275 и GEM), таблице 6 (комбинированное использование MS-275 и CDDP), таблице 7 (комбинированное использование MS-275 и CPT), таблице 8 (комбинированное использование MS-275 и DTX), таблице 9 (комбинированное использование MS-275 и CBDCA), таблице 10 (комбинированное использование MS-275 и OXP), таблице 11 (комбинированное использование MS-275 и DOX), таблице 12 (комбинированное использование MS-275 и VBL) и таблице 13 (комбинированное использование MS-275 и 5-FU). Следует обратить внимание на то, что в этих таблицах «Отношение 275:X» обозначает отношение MS-275 и другого противоракового активного вещества (X), тогда как «275→X→f» указывает обработку MS-275 в начальном периоде обработки 24 часа, обработку другим противораковым активным веществом в следующем периоде обработки 24 часа, затем инкубирование в среде, не содержащей тест-вещества, в течение 72 часов. Далее, «X→275→f» указывает обработку другим противораковым активным веществом в начальном периоде обработки 24 часа, обработку MS-275 в следующем периоде обработки 24 часа, затем инкубирование в среде, не содержащей тест-вещества, в течение 72 часов. Далее, численные величины, показывающие синергическое действие, показывают величины CI.

Таблица 4

Синергическое действие в последовательном комбинированном применении MS-275 и PTX					
Линия раковых клеток		Время (ч)	Отношение 275:X	Порядок последовательного комбинированного применения	
				275->X->f	X->275->f
Рак яичника	SK-OV-3	24+24+72	1000:1	1.1< -	0,76 ++
Рак молочной железы	T-47D	24+24+72	1000:1		0.71 ++

5

Таблица 5 Синергическое действие в последовательном комбинированном применении MS-275 и GEM					
Линия раковых клеток		Время (ч)	Отношение 275:X	Порядок последовательного комбинированного применения	
				275->X->f	X->275->f
Рак ободочной кишки	HT-29	24+24+72	200:1	1.1< -	0.48 +++
Немелкоклеточный рак легкого	NCI-H522	24+24+72	200:1	0.75 ++	1.1< -
	NCI-H522	24+24+72	3000:1		0.77 ++
	A549	24+24+72	100:1	1.1< -	0.69 +++
Рак яичника	OVCAR-3	24+24+72	400:1	1.1< -	0.54 +++
	SK-OV-3	24+24+72	5000:1		0.56 +++
Рак поджелудочной железы	PANC-1	24+24+72	50000:1		0.59 +++

10

15

20

Таблица 6 Синергическое действие в последовательном комбинированном применении MS-275 и CDDP					
Линия раковых клеток		Время(ч)	Отношение 275:X	Порядок последовательного комбинированного применения	
				275->X->f	X->275->f
Рак ободочной кишки	HCT116	24+24+72	1:8	0.63 +++	0.95 ±
	HT-29	24+24+72	4:1		0.89 +
Немелкоклеточный рак легкого	NCI-H522	24+24+72	1:1	0.55 +++	0.69 +++
	A549	24+24+72	1:4	0.66 +++	0.42 +++
Рак яичника	SK-OV-3	24+24+72	1:1	0.43 +++	0.57 +++
	OVCAR-3	24+24+72	1:1	0.77 ++	0.61 +++
Рак поджелудочной железы	PANC-1	24+24+72	8:1	0-96 +	0.45 +++
	Capan-1	24+24+72	1:1	0.53 +++	0.63 +++

25

30

35

Таблица 7 Синергическое действие в последовательном комбинированном применении MS-275 и CPT					
Линия раковых клеток		Время (ч)	Отношение 275:X	Порядок последовательного комбинированного применения	
				275->X->f	X->275->f
Рак ободочной кишки	HCT116	24+24+72	100:1	0.91 ±	0.85 ++
Немелкоклеточный рак легкого	NCI-H522	24+24+72	100:1	0.31 +++	0.92
	A549	24+24+72	25:1	1.1< -	0.79 ++
Рак яичника	OVCAR-3	24+24+72	200:1	1.05 ±	0.26 ++++
	SK-OV-3	24+24+72	2000:1		0.72 ++
Рак поджелудочной железы	Capan-1	24+24+72	200:1	1.1< -	0.49 +++

40

45

50

Таблица 8 Синергическое действие в последовательном комбинированном применении MS-275 и DTX (доцетаксела)					
Линия раковых клеток		Время (ч)	Отношение 275:X	Порядок последовательного комбинированного применения	
				275->X->f	X->275->f

Немелкоклеточный рак легкого	A549	24+24+72	10000:1		0.87 +
Рак яичника	SK-OV-3	24+24+72	20000:1		0.87 +
Рак поджелудочной железы	Capan-1	24+24+72	3000:1		0.87 +
Рак предстательной железы	PC-3	24+24+72	300:1		0.89 +

Таблица 9 Синергическое действие в последовательном комбинированном применении MS-275 и CBDCA (карбоплатина)					
Линия раковых клеток		Время (ч)	Отношение 275:X	Порядок последовательного комбинированного применения	
				275->X->f	X->275->f
Немелкоклеточный рак легкого	A549	24+24+72	1:10		0.31 +++
	NCI-H522	24+24+72	1:2		0.86 +
Рак яичника	SK-OV-3	24+24+72	3:2		0.59 +++
Рак поджелудочной железы	Capan-1	24+24+72	1:1		0.47 +++
	PANC-1	24+24+72	1:1		0.30 ++++

Таблица 10 Синергическое действие в последовательном комбинированном применении MS-275 и OXP (оксалиплатина)					
Линия раковых клеток		Время (ч)	Отношение 275:X	Порядок последовательного комбинированного применения	
				275->X->f	X->275->f
Рак ободочной кишки	HT-29	24+24+72	5:1		0.77 ++
Рак яичника	SK-OV-3	24+24+72	2:1		0.83 ++

Таблица 11 Синергическое действие в последовательном комбинированном применении MS-275 и DOX (доксорубицина)					
Линия раковых клеток		Время (ч)	Отношение 275:X	Порядок последовательного комбинированного применения	
				275->X->f	X->275->f
Рак яичника	SK-OV-3	24+24+72	300:1		0.86 +

Таблица 12 Синергическое действие в последовательном комбинированном применении MS-275 и VBL (винбластина)					
Линия раковых клеток		Время (ч)	Отношение 275:X	Порядок последовательного комбинированного применения	
				275->X->f	X->275->f
Немелкоклеточный рак легкого	A549	24+24+72	300:1		0.89
					+

Таблица 13 Синергическое действие в последовательном комбинированном применении MS-275 и 5-FU (5-фторурацила)					
Линия раковых клеток		Время (ч)	Отношение 275:X	Порядок последовательного комбинированного применения	
				275->X->f	X->275->f
Рак ободочной кишки	HT-29	24+24+72	2:3		0.79
					++

В каждом случае тестируемых противораковых активных веществ детектировали синергические действия, обусловленные комбинированным применением с MS-275.

Промышленная применимость

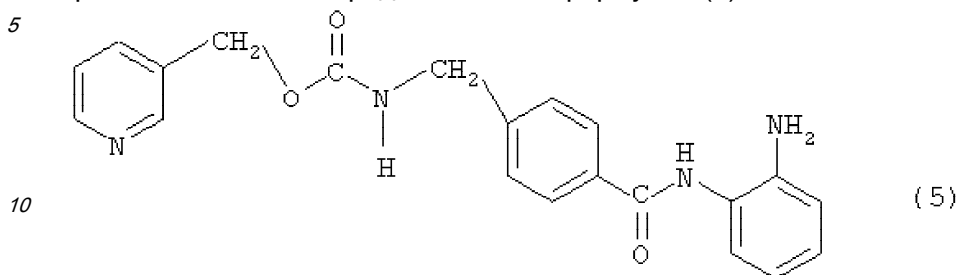
Как объяснялось выше, синергические действия обнаруживаются в тестах in vitro между ингибиторами гистондеацетилазы, представленными MS-275, и другими различными типами известных противораковых активных веществ, и, таким образом, предполагается, что синергические действия будут получены также в лечении имеющего рак пациента-человека.

Формула изобретения

1. Фармацевтическая комбинация для лечения форм рака, опосредованных через

гистондеацетилазу, содержащая в качестве активных ингредиентов

(а) эффективное количество, по меньшей мере, одно из производных бензамида, которое является ингибирующим гистондеацетилазу веществом или его фармацевтически приемлемой солью, представленное формулой (5)



и

15 (b) по меньшей мере, одно из веществ, которое является другим противораковым активным веществом, выбранное из группы, состоящей из цисплатина, этопозид, камптотецина, 5-фторурацила, гемцитабина, паклитаксела, доцетаксела, карбоплатина, оксалиплатина, доксорубина и винбластина.

2. Фармацевтическая комбинация по п.1, где веществом, выбранным из группы веществ, состоящей из указанного ингредиента (b), которое является другим противораковым активным веществом, является цисплатин.

3. Фармацевтическая комбинация по п.2, которую используют для лечения немелкоклеточного рака легкого, рака яичника, рака ободочной кишки или рака поджелудочной железы.

4. Фармацевтическая комбинация по п.1, где веществом, выбранным из группы веществ, состоящей из указанного ингредиента (b), которое является другим противораковым активным веществом, является этопозид.

5. Фармацевтическая комбинация по п.4, которую используют для лечения рака яичника.

6. Фармацевтическая комбинация по п.1, где веществом, выбранным из группы веществ, состоящей из указанного ингредиента (b), которое является другим противораковым активным веществом, является камптотецин.

7. Фармацевтическая комбинация по п.6, которую используют для лечения немелкоклеточного рака легкого, рака яичника, рака ободочной кишки или рака поджелудочной железы.

8. Фармацевтическая комбинация по п.1, где веществом, выбранным из группы веществ, состоящей из указанного ингредиента (b), которое является другим противораковым активным веществом, является 5-фторурацил.

9. Фармацевтическая комбинация по п.8, которую используют для лечения рака молочной железы или рака ободочной кишки.

10. Фармацевтическая комбинация по п.1, где веществом, выбранным из группы веществ, состоящей из указанного ингредиента (b), которое является другим противораковым активным веществом, является гемцитабин.

11. Фармацевтическая комбинация по п.10, которую используют для лечения немелкоклеточного рака легкого, рака яичника, рака ободочной кишки или рака поджелудочной железы.

12. Фармацевтическая комбинация по п.1, где веществом, выбранным из группы веществ, состоящей из указанного ингредиента (b), которое является другим противораковым активным веществом, является паклитаксел.

13. Фармацевтическая комбинация по п.12, которую используют для лечения рака молочной железы, рака яичника или рака предстательной железы.

14. Фармацевтическая комбинация по п.1, где веществом, выбранным из группы веществ, состоящей из указанного ингредиента (b), которое является другим противораковым активным веществом, является доцетаксел.

15. Фармацевтическая комбинация по п.14, которую используют для лечения

немелкоклеточного рака легкого, рака яичника, рака поджелудочной железы и рака предстательной железы.

16. Фармацевтическая комбинация по п.1, где веществом, выбранным из группы веществ, состоящей из указанного ингредиента (b), которое является другим
5 противораковым активным веществом, является карбоплатин.

17. Фармацевтическая комбинация по п.16, которую используют для лечения немелкоклеточного рака легкого, рака яичника или рака поджелудочной железы.

18. Фармацевтическая комбинация по п.1, где веществом, выбранным из группы веществ, состоящей из указанного ингредиента (b), которое является другим
10 противораковым активным веществом, является оксалиплатин.

19. Фармацевтическая комбинация по п.18, которую используют для лечения рака ободочной кишки или рака яичника.

20. Фармацевтическая комбинация по п.1, где веществом, выбранным из группы веществ, состоящей из указанного ингредиента (b), которое является другим
15 противораковым активным веществом, является доксорубицин.

21. Фармацевтическая комбинация по п.20, которую используют для лечения рака яичника.

22. Фармацевтическая комбинация по п.1, где веществом, выбранным из группы веществ, состоящей из указанного ингредиента (b), которое является другим
20 противораковым активным веществом, является винбластин.

23. Фармацевтическая комбинация по п.22, которую используют для лечения немелкоклеточного рака легкого.

24. Фармацевтическая комбинация по п.1, в которой указанный ингредиент (a), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом, и указанный ингредиент (b),
25 который является другим противораковым активным веществом, вводят пациентам последовательно.

25. Фармацевтическая комбинация по п.24, где указанным ингредиентом (b), который является другим противораковым активным веществом, является паклитаксел.

26. Фармацевтическая комбинация по п.25, последовательность введения которой
30 является: паклитаксел и затем указанный ингредиент (a), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом.

27. Фармацевтическая комбинация по п.26, которую используют для лечения рака яичника или рака молочной железы.

28. Фармацевтическая комбинация по п.24, где указанным ингредиентом (b), который
35 является другим противораковым активным веществом, является цисплатин.

29. Фармацевтическая комбинация по п.28, последовательность введения которой является: указанный ингредиент (a), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом, и затем цисплатин.

30. Фармацевтическая комбинация по п.29, которую используют для лечения
40 немелкоклеточного рака легкого, рака яичника, рака ободочной кишки или рака поджелудочной железы.

31. Фармацевтическая комбинация по п.28, последовательность введения которой является: цисплатин и затем указанный ингредиент (a), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом.

32. Фармацевтическая комбинация по п.31, которую используют для лечения
45 немелкоклеточного рака легкого, рака яичника, рака ободочной кишки или рака поджелудочной железы.

33. Фармацевтическая комбинация по п.24, где указанным ингредиентом (b), который является другим противораковым веществом, является камптотецин.

34. Фармацевтическая комбинация по п.33, последовательность введения которой
50 является: указанный ингредиент (a), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом, и затем камптотецин.

35. Фармацевтическая комбинация по п.34, которую используют для лечения

немелкоклеточного рака легкого.

36. Фармацевтическая комбинация по п.33, последовательность введения которой является: камптотецин и затем указанный ингредиент (а), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом.

5 37. Фармацевтическая комбинация по п.36, которую используют для лечения немелкоклеточного рака легкого, рака яичника, рака ободочной кишки или рака поджелудочной железы.

38. Фармацевтическая комбинация по п.24, где указанным ингредиентом (b), который является другим противораковым активным веществом, является гемцитабин.

10 39. Фармацевтическая комбинация по п.38, последовательность введения которой является: указанный ингредиент (а), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом, и затем гемцитабин.

40. Фармацевтическая комбинация по п.39, которую используют для лечения немелкоклеточного рака легкого.

15 41. Фармацевтическая комбинация по п.38, последовательность введения которой является: гемцитабин и затем указанный ингредиент (а), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом.

42. Фармацевтическая комбинация по п.41, которую используют для лечения немелкоклеточного рака легкого, рака яичника, рака поджелудочной железы или рака ободочной кишки.

20 43. Фармацевтическая комбинация по п.24, где указанным ингредиентом (b), который является другим противораковым веществом, является 5-фторурацил.

44. Фармацевтическая комбинация по п.43, последовательность введения которой является: 5-фторурацил и затем указанный ингредиент (а), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом.

25 45. Фармацевтическая комбинация по п.44, которую используют для лечения рака ободочной кишки.

46. Фармацевтическая комбинация по п.24, где указанным ингредиентом (b), который является другим противораковым веществом, является доцетаксел.

30 47. Фармацевтическая комбинация по п.46, последовательность введения которой является: доцетаксел и затем указанный ингредиент (а), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом.

48. Фармацевтическая комбинация по п.47, которую используют для лечения немелкоклеточного рака легкого, рака яичника, рака поджелудочной железы или рака предстательной железы.

35 49. Фармацевтическая комбинация по п.24, где указанным ингредиентом (b), который является другим противораковым веществом, является карбоплатин.

50. Фармацевтическая комбинация по п.49, последовательность введения которой является: карбоплатин и затем указанный ингредиент (а), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом.

40 51. Фармацевтическая комбинация по п.50, которую используют для лечения немелкоклеточного рака легкого, рака яичника или рака поджелудочной железы.

52. Фармацевтическая комбинация по п.24, где указанным ингредиентом (b), который является другим противораковым веществом, является оксалиплатин.

45 53. Фармацевтическая комбинация по п.52, последовательность введения которой является: оксалиплатин и затем указанный ингредиент (а), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом.

54. Фармацевтическая комбинация по п.53, которую используют для лечения рака ободочной кишки или рака яичника.

50 55. Фармацевтическая комбинация по п.24, где указанным ингредиентом (b), который является другим противораковым веществом, является доксорубицин.

56. Фармацевтическая комбинация по п.55, последовательность введения которой является: доксорубицин и затем указанный ингредиент (а), который является

ингибирующим гистондеацетилазу веществом.

57. Фармацевтическая комбинация по п.56, которую используют для лечения рака яичника.

58. Фармацевтическая комбинация по п.24, где указанным ингредиентом (b), который является другим противораковым веществом, является винбластин.

59. Фармацевтическая комбинация по п.58, последовательность введения которой является: винбластин и затем указанный ингредиент (a), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом.

60. Фармацевтическая комбинация по п.59, которую используют для лечения немелкоклеточного рака легкого.

61. Набор для лечения рака, содержащий фармацевтическую комбинацию по любому из пп.1-60, который содержит

(i) по меньшей мере, один из указанных ингредиентов (a), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом,

15 (ii) по меньшей мере, один из указанных ингредиентов (b), который является другим противораковым активным веществом, и

(iii) инструкцию для схемы введения для одновременного или последовательного введения в соответствии с типом рака (для последовательного введения пациенту при периодических интервалах).

62. Фармацевтическая комбинация по п.2, в которой указанный ингредиент (a), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом, и указанный ингредиент (b), который является другим противораковым активным веществом, вводят пациентам последовательно.

63. Фармацевтическая комбинация по п.3, в которой указанный ингредиент (a), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом, и указанный ингредиент (b), который является другим противораковым активным веществом, вводят пациентам последовательно.

64. Фармацевтическая комбинация по п.4, в которой указанный ингредиент (a), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом, и указанный ингредиент (b), который является другим противораковым активным веществом, вводят пациентам последовательно.

65. Фармацевтическая комбинация по п.5, в которой указанный ингредиент (a), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом, и указанный ингредиент (b), который является другим противораковым активным веществом, вводят пациентам последовательно.

66. Фармацевтическая комбинация по п.6, в которой указанный ингредиент (a), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом, и указанный ингредиент (b), который является другим противораковым активным веществом, вводят пациентам последовательно.

67. Фармацевтическая комбинация по п.7, в которой указанный ингредиент (a), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом, и указанный ингредиент (b), который является другим противораковым активным веществом, вводят пациентам последовательно.

68. Фармацевтическая комбинация по п.8, в которой указанный ингредиент (a), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом, и указанный ингредиент (b), который является другим противораковым активным веществом, вводят пациентам последовательно.

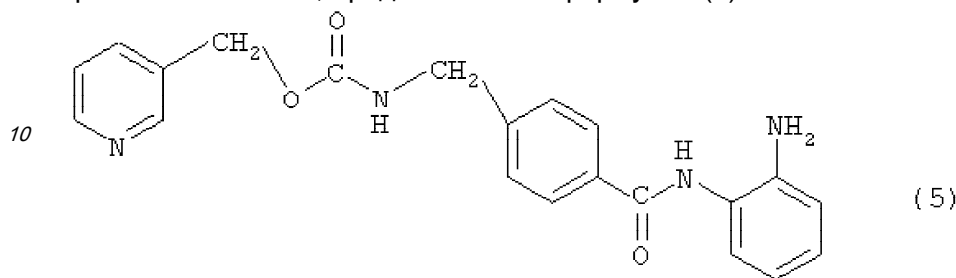
69. Фармацевтическая комбинация по п.9, в которой указанный ингредиент (a), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом, и указанный ингредиент (b), который является другим противораковым активным веществом, вводят пациентам последовательно.

70. Фармацевтическая комбинация по п.10, в которой указанный ингредиент (a), который является ингибирующим гистондеацетилазу веществом, и указанный ингредиент

последовательно.

84. Фармацевтическая композиция для лечения форм рака, опосредованных через гистондеацетилазу, содержащая в качестве активных ингредиентов

- (а) эффективное количество, по меньшей мере, одно из производных бензамида, которое является ингибирующим гистондеацетилазу веществом или его фармацевтически приемлемой солью, представленное формулой (5)



15 и

(b) по меньшей мере, одно из веществ, которое является другим противораковым активным веществом, выбранное из группы, состоящей из цисплатина, этопозид, камптотецина, 5-фторурацила, гемцитабина, паклитаксела, доцетаксела, карбоплатина, оксалиплатина, доксорубина и винбластина.

- 20 85. Фармацевтическая композиция по п.84, где веществом, выбранным из группы веществ, состоящей из указанного ингредиента (b), которое является другим противораковым активным веществом, является цисплатин.

86. Фармацевтическая композиция по п.85, которую используют для лечения немелкоклеточного рака легкого, рака яичника, рака ободочной кишки или рака поджелудочной железы.

87. Фармацевтическая композиция по п.84, где веществом, выбранным из группы веществ, состоящей из указанного ингредиента (b), которое является другим противораковым активным веществом, является этопозид.

88. Фармацевтическая композиция по п.87, которую используют для лечения рака яичника.

89. Фармацевтическая композиция по п.84, где веществом, выбранным из группы веществ, состоящей из указанного ингредиента (b), которое является другим противораковым активным веществом, является камптотecin.

90. Фармацевтическая композиция по п.89, которую используют для лечения немелкоклеточного рака легкого, рака яичника, рака ободочной кишки или рака поджелудочной железы.

91. Фармацевтическая композиция по п.84, где веществом, выбранным из группы веществ, состоящей из указанного ингредиента (b), которое является другим противораковым активным веществом, является 5-фторурацил.

92. Фармацевтическая композиция по п.91, которую используют для лечения рака молочной железы или рака ободочной кишки.

93. Фармацевтическая композиция по п.84, где веществом, выбранным из группы веществ, состоящей из указанного ингредиента (b), которое является другим противораковым активным веществом, является гемцитабин.

94. Фармацевтическая композиция по п.93, которую используют для лечения немелкоклеточного рака легкого, рака яичника, рака ободочной кишки или рака поджелудочной железы.

95. Фармацевтическая композиция по п.84, где веществом, выбранным из группы веществ, состоящей из указанного ингредиента (b), которое является другим противораковым активным веществом, является паклитаксел.

96. Фармацевтическая композиция по п.95, которую используют для лечения рака молочной железы, рака яичника или рака предстательной железы.

97. Фармацевтическая композиция по п.94, где веществом, выбранным из группы

веществ, состоящей из указанного ингредиента (b), которое является другим противораковым активным веществом, является доцетаксел.

5 98. Фармацевтическая композиция по п.97, которую используют для лечения немелкоклеточного рака легкого, рака яичника, рака поджелудочной железы и рака предстательной железы.

99. Фармацевтическая композиция по п.84, где веществом, выбранным из группы веществ, состоящей из указанного ингредиента (b), которое является другим противораковым активным веществом, является карбоплатин.

10 100. Фармацевтическая композиция по п.99, которую используют для лечения немелкоклеточного рака легкого, рака яичника или рака поджелудочной железы.

101. Фармацевтическая композиция по п.84, где веществом, выбранным из группы веществ, состоящей из указанного ингредиента (b), которое является другим противораковым активным веществом, является оксалиплатин.

15 102. Фармацевтическая композиция по п.101, которую используют для лечения рака ободочной кишки или рака яичника.

103. Фармацевтическая композиция по п.84, где веществом, выбранным из группы веществ, состоящей из указанного ингредиента (b), которое является другим противораковым активным веществом, является доксорубин.

20 104. Фармацевтическая композиция по п.103, которую используют для лечения рака яичника.

105. Фармацевтическая композиция по п.84, где веществом, выбранным из группы веществ, состоящей из указанного ингредиента (b), которое является другим противораковым активным веществом, является винбластин.

25 106. Фармацевтическая композиция по п.105, которую используют для лечения немелкоклеточного рака легкого.

30

35

40

45

50