



(51) МПК
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2020109122, 05.01.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 24.08.2017 ЕР 17187682.4

(43) Дата публикации заявки: 24.09.2021 Бюл. № 27

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 24.03.2020

(86) Заявка РСТ:
 ЕР 2018/050274 (05.01.2018)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2019/037899 (28.02.2019)

Адрес для переписки:
 191036, Санкт-Петербург, а/я 24,
 "НЕВИНПАТ", А.В. Поликарпову

(71) Заявитель(и):
ИСОФОЛ МЕДИКАЛ АБ (SE)

(72) Автор(ы):
**ЛИНДБЕРГ Пер Леннарт (SE),
 СУНДЕН Гуннель Элисабет (SE),
 ГУСТАВССОН Бенгт (SE),
 ВЕДИН Андерс (SE)**

RU 2020109122 A

(54) ВВЕДЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННЫХ БОЛЮСОВ [6R]-МТНФ В ХИМИОТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ 5-ФТОРУРАЦИЛА

(57) Формула изобретения

1. [6R]-5,10-Метилентетрагидрофолат для применения при лечении у человека солидных опухолей, включая рак, где лечение включает следующие стадии:

а) в сутки 1 введение в/в (внутривенного) болюса, содержащего 10-1000 мг/м² (BSA (площади поверхности тела)) 5-FU (5-фторурацила) (или его аналога или пролекарства), за которым следует либо одновременное, либо после периода, составляющего 10 минут - 4 часа,

б) введение двух или более в/в болюсов с промежутком 10-60 минут, содержащих 5-1000 мг/м² [6R]-5,10-метилентетрагидрофолата, за которым следует

в) введение длительной инфузии 5-FU (или его аналога или пролекарства) в течение 46 часов или до конца суток 2, за которым следует

г) возможно введение одного в/в болюса, содержащего 5-1000 мг/м² (BSA) [6R]-5,10-метилентетрагидрофолата, до конца суток 1, за которым следует

д) в сутки 2 возможно введение одного или более чем одного в/в болюса, содержащего 5-1000 мг/м² (BSA) [6R]-5,10-метилентетрагидрофолата,

где стадию (б) возможно повторяют до 4 раз в сутки 1 с интервалом 10 минут - 4 часа между каждым повторением, и где стадию (д) возможно повторяют до 4 раз в сутки 2 с интервалом 10 минут - 60 минут между введениями каждого болюса, и где все

стадии (а)-(д) возможно повторяют каждые 2 недели вплоть до восьми (8) циклов, то есть вплоть до шестнадцати (16) недель.

2. [6R]-5,10-Метилентетрагидрофолат для применения при лечении у человека солидных опухолей по п. 1, где солидная опухоль представляет собой форму рака, выбранную из рака толстой кишки, рака желудка, рака молочной железы, рака кишечника, рака желчного пузыря, рака легкого (в особенности аденокарциномы), колоректального рака (CRC), включая метастатический CRC, рака головы и шеи, рака печени, остеосаркомы и рака поджелудочной железы.

3. [6R]-5,10-Метилентетрагидрофолат для применения при лечении у человека солидных опухолей по п. 1 или п. 2, где каждый из двух или более в/в болюсов, вводимых в сутки 1, содержит 20-250 мг/м² [6R]-5,10-метилентетрагидрофолата, например 30-240 мг/м², например 30-120 мг/м², или например приблизительно 30 мг/м², или например приблизительно 60 мг/м², или например приблизительно 120 мг/м² [6R]-5,10-метилентетрагидрофолата.

4. [6R]-5,10-Метилентетрагидрофолат для применения при лечении у человека солидных опухолей по любому из пп. 1-3, где солидная опухоль представляет собой колоректальный рак (CRC), включая метастатический CRC.

5. [6R]-5,10-Метилентетрагидрофолат для применения при лечении у человека солидных опухолей по любому из пп. 1-4, где стадии (а) предшествует введение одного или более чем одного противоопухолевого лекарственного средства в сутки 1 либо в виде в/в болюса, либо в виде инфузии в течение периода, составляющего 1-4 часа.

6. [6R]-5,10-Метилентетрагидрофолат для применения при лечении у человека солидных опухолей по любому из пп. 4 или 5, где противоопухолевое лекарственное средство выбрано из оксалиплатина, иринотекана (СРТ11) и бевацизумаба (авастин).

7. [6R]-5,10-Метилентетрагидрофолат для применения при лечении у человека солидных опухолей по любому из пп. 4 или 5, где одно или более чем одно противоопухолевое лекарственное средство, вводимое в сутки 1, представляет собой оксалиплатин.

8. [6R]-5,10-Метилентетрагидрофолат для применения при лечении у человека солидных опухолей по любому из пп. 4 или 5, где одно или более чем одно противоопухолевое лекарственное средство, вводимое в сутки 1, представляет собой оксалиплатин в комбинации с бевацизумабом (авастином).

9. [6R]-5,10-Метилентетрагидрофолат для применения при лечении у человека солидных опухолей по любому из пп. 1-8, где по меньшей мере два болюса [6R]-5,10-метилентетрагидрофолата вводят в сутки 2 на стадии (д).

10. [6R]-5,10-Метилентетрагидрофолат для применения при лечении у человека солидных опухолей по п. 8, где до четырех болюсов [6R]-5,10-метилентетрагидрофолата вводят с интервалом 20-30 минут между каждым болюсом.

11. [6R]-5,10-Метилентетрагидрофолат для применения при лечении у человека солидных опухолей по п. 9, где до четырех болюсов [6R]-5,10-метилентетрагидрофолата вводят с интервалом 20-30 минут между каждым болюсом.

12. [6R]-5,10-Метилентетрагидрофолат для применения при лечении у человека солидных опухолей по любому из пп. 1-11, где [6R]-5,10-метилентетрагидрофолат применяют в виде растворимой в воде твердой формы, такой как лиофилизат или соль, возможно стабилизированной одним или более чем одним подходящим эксцизионом и/или антиоксидантом, таким как лимонная кислота или аскорбиновая кислота или их солевые формы.

13. [6R]-5,10-Метилентетрагидрофолат для применения при лечении у человека солидных опухолей по любому из пп. 1-12, где [6R]-5,10-метилентетрагидрофолат имеет

диастереомерную чистоту более 98% d.e.

14. [6R]-5,10-Метилентетрагидрофолат для применения при лечении у человека солидных опухолей по любому из пп. 1-13, где аналог или пролекарство 5-FU выбрано из фторированных пиримидиновых оснований, таких как капецитабин (кселода), то есть N4-пентилоксикарбонил-5'-дезокси-5-фторцитидин, тегафур, 5-фтор-пиримидинон, UFT, доксифлуридин, 2'-дезокси-5-фторуридин, 5'-дезокси-5-фторуридин, 1-(2'-оксопропил)-5-FU, и алкил-карбонил-5-FU, BOF-A2, фторафур (TS-1) и S-1.

15. [6R]-5,10-Метилентетрагидрофолат для применения при предупреждении или задержке прогрессирования у человека солидных опухолей, включая рак, включающего проведение и повторение стадий (а)-(д) по любому из пп. 1-14 в течение всего периода лечения, составляющего по меньшей мере 8 недель.

16. [6R]-5,10-Метилентетрагидрофолат для применения при предупреждении или задержке прогрессирования у человека солидных опухолей по п. 15, где стадии (а)-(д) по любому из пп. 1-13 проводят и повторяют в течение всего периода лечения, составляющего по меньшей мере 16 недель, и где не наблюдают никакого статистически значимого прогрессирования указанных солидных опухолей между 8 и 16 неделями после начала лечения.