



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 215 525** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51) МПК<sup>7</sup> **A 61 K 31/165, 31/275, 31/28, 31/282, A 61 P 35/00**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2000127751/14, 29.03.1999  
(24) Дата начала действия патента: 29.03.1999  
(30) Приоритет: 03.04.1998 JP 10/108708  
14.08.1998 JP 10/229843  
(43) Дата публикации заявки: 20.09.2002  
(46) Дата публикации: 10.11.2003  
(56) Ссылки: US 5561122 A, 01.01.1996. US 5430062 A, 04.07.1995. Государственный реестр лекарственных средств. - М., 1996, с. 387.  
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 03.11.2000  
(86) Заявка РСТ:  
JP 99/01633 (29.03.1999)  
(87) Публикация РСТ:  
WO 99/51246 (14.10.1999)  
(98) Адрес для переписки:  
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", пат.пов. Н.Г. Лебедевой

(71) Заявитель:  
АДЗИНОМОТО КО., ИНК. (JP)  
(72) Изобретатель: МОРИНАГА Ёсихиро (JP), НИХЕИ Юкио (JP), СУГА Ясуё (JP), СУЗУКИ Манабу (JP), ОХИСИ Казуо (JP), ОКАНО Акира (JP)  
(73) Патентообладатель:  
АДЗИНОМОТО КО., ИНК. (JP)  
(74) Патентный поверенный:  
Егорова Галина Борисовна

(54) ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ СРЕДСТВО

(57)  
Изобретение относится к области медицины и касается противоопухолевого средства. Изобретение заключается в том, что средство включает производное стильбена и координационное соединение платины в качестве активных ингредиентов и фармацевтически приемлемые носители. Изобретение обеспечивает при использовании этих двух типов активных ингредиентов в сочетании улучшение

противоопухолевой активности фармацевтического препарата, достигая синергического эффекта. При этом противоопухолевая активность, свойственная производному стильбена, дополнительно увеличивается, давая противоопухолевое средство с улучшенной эффективностью, которая является особенно адекватной для лечения злокачественных опухолей. 2 с. и 7 з.п.ф-лы, 6 табл.

RU 2 215 525 C2

RU ? 2 1 5 5 2 5 C 2



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 215 525** <sup>(13)</sup> **C2**  
 (51) Int. Cl.<sup>7</sup> **A 61 K 31/165, 31/275, 31/28, 31/282, A 61 P 35/00**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2000127751/14, 29.03.1999  
 (24) Effective date for property rights: 29.03.1999  
 (30) Priority: 03.04.1998 JP 10/108708  
 14.08.1998 JP 10/229843  
 (43) Application published: 20.09.2002  
 (46) Date of publication: 10.11.2003  
 (85) Commencement of national phase: 03.11.2000  
 (86) PCT application:  
 JP 99/01633 (29.03.1999)  
 (87) PCT publication:  
 WO 99/51246 (14.10.1999)  
 (98) Mail address:  
 129010, Moskva, ul. B.Spaskaja, 25, str.3,  
 OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i  
 Partnery", pat.pov. N.G. Lebedevoj

(71) Applicant:  
 ADZINOMOTO KO., INK. (JP)  
 (72) Inventor: MORINAGA Esikhiro (JP),  
 NIKhEI Jukio (JP), SUGA Jasue (JP), SUZUKI  
 Manabu (JP), OKhISI Kazuo (JP), OKANO Akira  
 (JP)  
 (73) Proprietor:  
 ADZINOMOTO KO., INK. (JP)  
 (74) Representative:  
 Egorova Galina Borisovna

(54) **ANTITUMOR AGENT**

(57) Abstract:  
 FIELD: medicine, oncology, pharmacy.  
 SUBSTANCE: invention relates to an antitumor agent. Agent comprises stilbene derivative and coordination platinum compound as active components and pharmaceutically acceptable carriers. Invention provides the enhancement of an antitumor activity of pharmaceutical preparation in using these two types of

active components in their combination and providing synergistic effect. An antitumor activity that is characteristic for stilbene is enhanced additionally resulting to an antitumor agent with the improved effectiveness being the latter is especially adequate in treatment of malignant tumors. EFFECT: enhanced and valuable medicinal properties of agent. 9 cl, 6 tbl

RU 2 215 525 C2

RU 2 215 525 C2

Текст описания в факсимильном виде (см. графическую часть).

### Формула изобретения:

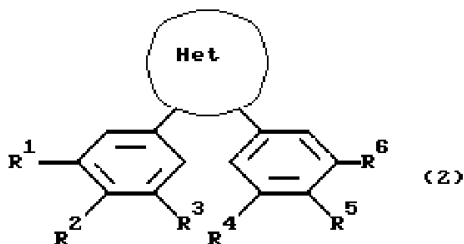
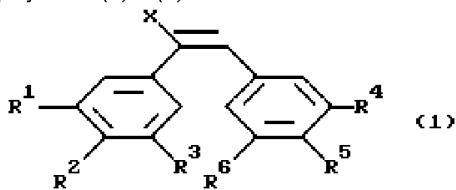
1. Противоопухолевое средство, включающее производное стильбена и необязательно один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и других веществ, требуемых для фармацевтического препарата, отличающееся тем, что дополнительно содержит координационное соединение платины, при этом производное стильбена и координационное соединение платины содержатся в количестве, достаточном для ингибирования пролиферации опухоли.

2. Противоопухолевое средство по п. 1, в котором производное стильбена и координационное соединение платины содержатся в количестве, обеспечивающем синергический эффект.

3. Противоопухолевое средство по п. 1, в котором указанное производное стильбена представляет соединение, имеющее *cis*-стильбеновый скелет, проявляющее *in vitro* ингибирующую полимеризацию тубулина, активность и/или противоопухолевую активность, а указанное координационное соединение платины представляет соединение, проявляющее противоопухолевую активность.

4. Противоопухолевое средство по п. 1, в котором указанное координационное соединение платины содержит любое соединение из *cis*-платина, карбоплатина и *trans*-платина.

5. Противоопухолевое средство по п. 1, в котором указанное производное стильбена представляет по крайней мере одно из соединений, представленных общими формулами (1) и (2):



причем соединение может быть в форме соли, гидрата, сольвата или аналогичных формах;

в которых  $R^1$ - $R^3$  независимы друг от друга и каждый - низший алкокси;

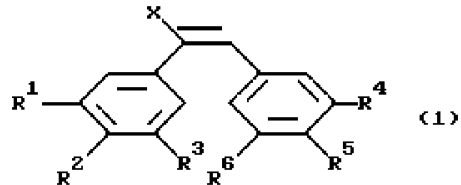
$R^4$ - $R^6$  независимы друг от друга и каждый обозначает любую группу-заместитель из атома водорода, атома галогена, нитрогруппы, гидроксильной группы, низшего алкокси, эфира фосфорной кислоты, амида фосфорной кислоты, амино-низшей-алкоксигруппы, низшей алкиламино-низшей-алкоксигруппы, ди-низшей-алкиламино-низшей-алкоксигруппы, меркаптогруппы, низшей алкилтиогруппы, аминогруппы, низшей алкиламиногруппы, ди-низшей-алкиламиногруппы, низшей

алкильной группы, амино-низшей-алкильной группы, трифторметильной группы, низшего алканоила, низшей алканоиламиногруппы и ациламиногруппы аминокислоты;

X - атом водорода или нитрильная группа;

Het - гетероциклическое кольцо, при условии исключения соединения формулы (1), в которой  $R^1$ - $R^5$  обозначают метоксигруппу,  $R^4$  - водород,  $R^6$  - гидроксильную группу и X - водород.

6. Противоопухолевое средство по п. 1, в котором указанное производное стильбена представлено общей формулой (1)



и указанное координационное соединение платины является соединением, проявляющим противоопухолевую активность,

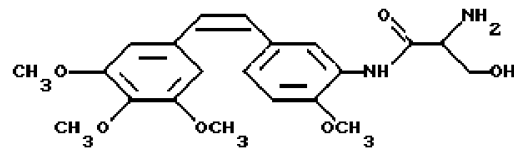
причем указанное соединение может быть в форме соли;

в которой  $R^1$ - $R^5$  - метоксигруппа;

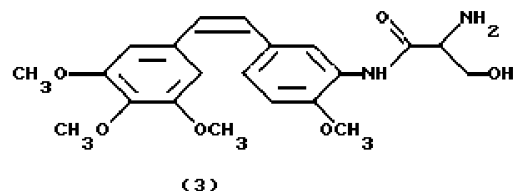
$R^4$  - любой один заместитель из аминогруппы и ациламиногруппы аминокислоты;

$R^6$  и X - атом водорода.

7. Противоопухолевое средство по п. 1, в котором указанное производное стильбена представлено соединением структурной формулы (3) или его фармацевтически приемлемой солью и указанное координационное соединение платины является соединением, проявляющим противоопухолевую активность:



8. Противоопухолевое средство по п. 1, в котором указанное координационное соединение платины представляет *cis*-диаминдихлорплатину (II) и указанное производное стильбена является соединением, представленным структурной формулой (3)



или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Способ лечения или облегчения опухоли, включающий введение производного стильбена по пп. 1-8 и координационного соединения платины субъекту, имеющему указанную опухоль.

Приоритет по пунктам:

03.04.1998 по пп. 1-9;

14.08.1998 по пп. 1-9.

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данное изобретение относится к новому противоопухолевому средству. Более конкретно оно относится к противоопухолевому средству, включающему производное соединение стильбена и координационное соединение платины, такое как цисплатин, например, химиотерапевтическому лекарственному средству (лекарственному средству химиотерапии; химиотерапевтическому средству) против раковых опухолей, к противоопухолевому средству, включающему производное стильбена или координационное соединение платины, используемое для него, и к использованию этих эффективных ингредиентов для лечения (терапии), подавления, облегчения (положительной динамики) опухолей и аналогичных целей.

## ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящее время используют широкий ряд химиотерапевтических агентов для лечения, подавления и предотвращения опухолей, особенно злокачественных твердых опухолей. Хотя эти агенты, возможно, проявляют эффект уменьшения опухолей, однако, известные агенты не в состоянии облегчать боль па-

RU 2215525 C2

RU 2215525 C2

циента от опухолей вследствие приобретения устойчивости против данного агента, рецидива опухолей и так далее. Поэтому, в настоящее время необходимо разрабатывать другие превосходящие противоопухолевые средства.

Хотя известно, что производные стильбена, имеющие цис-стильбен в качестве основного скелета, проявляют цитотоксичность и сильную ингибирующую активность по отношению к митозу, они пока еще не доступны в качестве фармацевтического средства из-за их низкой растворимости в воде.

Недавно в качестве лекарственного средства были предложены производные стильбена, проявляющие активность, ингибирующую полимеризацию тубулина, в частности, фосфорилированное пролекарство Комбретастатина-А4 (см. патент США 56122), имеющее улучшенную растворимость в воде, настоящим заявителем были предложены производные стильбена (японские патентные публикации Kokaі JP-A-7-228558 и JP-A-8-301831), и есть основание ожидать, что клиническое использование этих производных будет многообещающим. С другой стороны, желательно еще далее улучшать эффективность этих производных стильбена в отношении их противоопухолевой активности и безопасности.

#### ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Целью настоящего изобретения является разработка превосходящего противоопухолевого средства, особенно, разработка фармацевтического препарата, способного улучшить эф-

фективность производного стильбена и, в частности, разработка и предоставление противоопухолевого средства, проявляющего превосходящую эффективность как в отношении противоопухолевой активности, так и безопасности при лечении (терапии) злокачественных опухолей.

#### РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Для решения вышеупомянутой проблемы и достижения цели авторы настоящего изобретения провели настойчивые исследования и установили, что производные стильбена, вводимые вместе с координационным соединением платины, таким как цисплатин, проявляют синергический терапевтический эффект, заключающийся в эффективном улучшении ингибирующей активности координационного соединения платины в отношении развития опухоли (роста опухоли), однако, эффект производного стильбена превосходит эффекты других химиотерапевтических лекарств и координационных соединений платины, таких как цисплатин, так что производное стильбена представляет более эффективное химиотерапевтическое лекарственное средство для пациентов. То есть, при использовании производных стильбена в сочетании с координационным соединением платины, полезным в качестве химиотерапевтического средства, особенно цисплатином, в качестве химиотерапевтического лекарственного средства для лечения твердых раковых опухолей, противоопухолевые эффекты, а также безопасность могут проявляться синергически по отношению к выполнению вышеупомянутых целей и

задач. Данная находка привела к завершению настоящего изобретения.

Процесс достижения настоящего изобретения теперь объясняется более подробно.

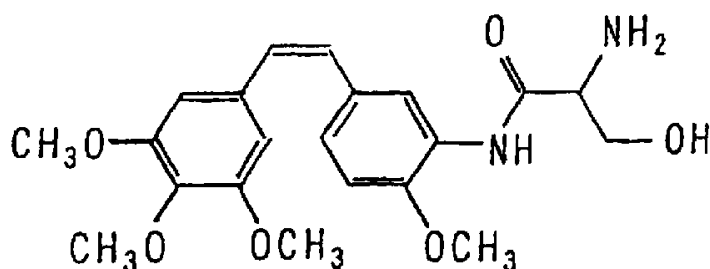
Для нахождения композиции химиотерапевтического лекарственного средства против рака с более высокой эффективностью, которая может быть продемонстрирована улучшенной эффективностью против опухоли, трансплантированной мышце, в связи с композицией, содержащей цисплатин в качестве химиотерапевтического лекарственного средства, используемого для лечения (терапии) различных твердых раковых заболеваний (опухолей), таких как легочный рак (рак легкого), авторы настоящего изобретения провели исследования, используя в качестве показателя достижения более обещающей клинической эффективности эффект полного излечения опухоли у мыши и отсутствие увеличивающегося воздействия на уменьшение веса тела.

В результате этих исследований изобретатели установили, что при объединении или комбинировании производного стильбена, обладающего, предпочтительно, *in vitro* ингибирующей полимеризацию тубулина активностью, с координационным соединением платины можно достичь синергический эффект полного излечения опухоли и устранения увеличивающегося воздействия на уменьшение веса тела.

Среди известных в настоящее время терапевтических средств, обладающих ингибирующей полимеризацию тубулина ак-

тивностью в качестве главного действия, имеются винкристин, виндезин, винбластин и т.д. Эти агенты используются для лечения твердых раковых образований в многолекарственной (полифармацевтической) терапии, включая цисплатин и т.д., в ожидании увеличения клинической эффективности. Однако, при одновременном введении виндезина и цисплатина против опухоли мыши, используемой в настоящем испытании, не было отмечено эффекта полного излечения опухоли как показателя эффективности. Поэтому считается, что эффективность противоопухолевого средства настоящего изобретения, то есть эффект полного излечения опухоли, является действием, присущим противоопухолевому агенту настоящего изобретения.

Что касается безопасности (токсичности), то в отношении композиции, которая содержит соединение, показанное следующей структурной формулой (3):



(3)

и цисплатин, не отмечено никакого увеличивающегося воздействия на уменьшение веса тела, которое можно было наблюдать для композиции, содержащей виндезин и цисплатин.

Исходя из вышеупомянутых результатов, ясно, что композиция настоящего изобретения заметно более эффективна

для животных, особенно для людей (пациентов), чем композиция, содержащая цисплатин или единственное другое химиотерапевтическое лекарственное средство, и представляет противоопухолевое средство, особенно средство химиотерапии рака, возможно, ослабляющее боль от опухоли у пациента. Настоящее изобретение было завершено на основе этих обнаружений.

То есть настоящее изобретение является многообещающим, как обеспечивающее новое противоопухолевое средство, например, химиотерапевтическое лекарственное средство против рака (средство химиотерапии рака), включающее одновременно или раздельно два типа активных ингредиентов, а именно, производное стильбена и координационное соединение платины, такое как цисплатин.

#### ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к противоопухолевому средству, характеризующемуся тем, что оно включает производное стильбена и координационное соединение платины.

Настоящее изобретение также охватывает производное стильбена и координационное соединение платины, объединенные в качестве двух видов фармацевтических препаратов, отдельно включающих эти два ингредиента. Настоящее изобретение также охватывает в качестве противоопухолевого средства или вспомогательного противоопухолевого средства такой фармацевтический препарат, включающий производное стильбена

для использования в качестве противоопухолевого средства настоящего изобретения, или фармацевтический препарат, включающий координационное соединение платины для использования в качестве противоопухолевого средства настоящего изобретения.

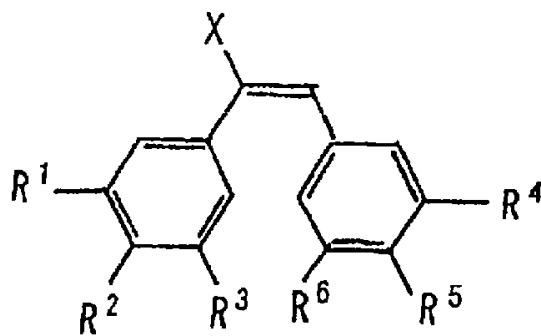
Опухоль, против которой вводят и применяют к субъекту противоопухолевое средство настоящего изобретения, содержит все виды опухолей, встречающиеся у животного, особенно у человека. Предпочтительно, противоопухолевое средство настоящего изобретения может использоваться для ингибирования пролиферации опухолевых клеток человека. Противоопухолевое средство настоящего изобретения представляет фармацевтический препарат, целью которого является лечение (терапия), подавление, предотвращение опухолей и аналогичные цели.

Нет никаких определенных ограничений в отношении формы введения противоопухолевого средства. Координационное соединение платины обычно вводят парентерально в то время, как производное стильбена в настоящее время предполагается вводить парентерально. Настоящее изобретение охватывает противоопухолевое средство, состоящее из комбинации двух препаратов, имеющих различные формы введения.

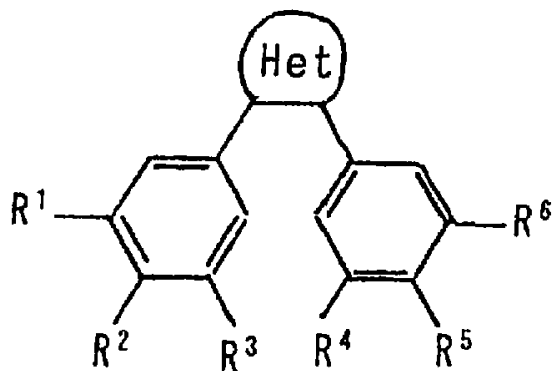
В качестве производного стильбена в настоящем изобретении используют такое соединение, которое имеет цис-стильбен в качестве основного скелета и проявляет *in vitro* ингибирующую полимеризацию тубулина активность и/или проти-

воопухолевою активностью. В качестве противоопухолевого активности предпочтительной является ингибирующая пролиферацию опухолевых клеток активность. Производные стильбена согласно настоящему изобретению включают не только известные соединения, но также и соединения, которые будут найдены в будущем, при условии, что такие вновь найденные соединения классифицируются как производные стильбена. В качестве производных стильбена согласно настоящему изобретению могут быть такие производные, которые могут превращаться в организме животного в производное стильбена. В качестве производных стильбена согласно изобретению могут использоваться любые подходящие фармацевтически приемлемые производные, такие как соли, сложные эфиры, сольваты (продукты сольватации), такие как гидраты, при условии, что указанные производные проявляют противоопухолевою активность при использовании *in vivo*.

Среди характерных представителей производных стильбена, имеющих *цис*-стильбен в качестве основного скелета, предпочтительными являются соединения, представленные следующими общими формулами (1) и (2):



(1)



и соответствующие соли, гидраты и сольваты (продукты сольватации), и особенно их фармацевтически приемлемые формы.

В вышеупомянутых формулах  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  независимо обозначают низший алкокси,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  независимо обозначают любой заместитель: атом водорода, атом галогена (атомы фтора, хлора и т.д.), нитрогруппа, гидроксильная группа, низший алкокси, эфир фосфорной кислоты (заместитель, образуемый реакцией этерификации гидроксильной группы фосфорной кислоты:  $-OPO_3H_2$ , в дальнейшем тот же самый), амид фосфорной кислоты (заместитель, образуемый реакцией амидирования аминогруппы фосфорной кислоты:  $-NHPO_3H_2$ , в дальнейшем тот же самый), amino (низшая) алкоксигруппа, низшая алкиламино низшая алкоксигруппа, ди-низшая алкиламино низшая алкоксигруппа, меркаптогруппа, низшая алкилтиогруппа, аминогруппа, низшая алкиламиногруппа, ди-низшая алкиламиногруппа, низший алкил, amino-низшая алкильная группа, три-фторметильная группа, низший алканоил, низший алканоил аминогруппа и ациламиногруппа аминокислоты, X обозначает атом водорода или

нитрильную группу, и Het обозначает гетероциклическое кольцо.

Число атомов углерода в вышеописанных низших алкилах и низших алкоксигруппах составляет от 1 до 5, соответственно, в то время, как число в низшей алканоильной группе составляет от 2 до 6.

Ацильная группа аминокислоты в ациламиногруппе аминокислоты представляет ацильную группу, происходящую из аминокислоты. Аминокислотами могут быть  $\alpha$ -аминокислоты,  $\beta$ -аминокислоты и  $\gamma$ -аминокислоты. Примеры предпочтительных аминокислот включают глицин, аланин, лейцин, серин, лизин, глутаминовую кислоту, аспарагиновую кислоту, треонин, валин, изолейцин, орнитин, глутамин, аспарагин, тирозин, фенилаланин, цистеин, метионин, аргинин,  $\beta$ -аланин, триптофан, пролин, гистидин и т.д. В частности, треонин и серин предпочитаются ввиду их фармацевтических эффектов и безопасности. Хотя любая из этих аминокислот может иметь L-, D- или DL-форму, предпочитается L-форма.

Гетероциклические кольца могут включать, например, тетразольное кольцо, тиазольное кольцо и аналогичные. Если гетероциклическим кольцом является тиазольное кольцо, оно может иметь заместитель, в качестве иллюстрации которого может служить низший алкил, аминогруппа, моно-низшая алкиламиногруппа, и ди-низшая алкиламиногруппа, гидразиногруппа, атом галогена, такой как атом фтора и хлора, и низ-

шая алкоксигруппа. Число атомов углерода в низшем алкиле и низшем алкокси составляет от 1 до 5.

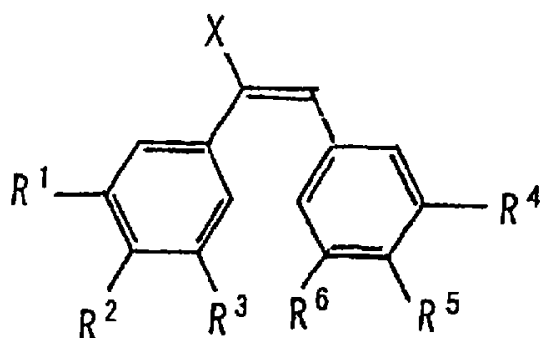
Как описано выше, производное стильбена в настоящем изобретении представляет соединение, имеющее в своей структуре скелет цис-стильбена и проявляющее ингибирующую полимеризацию тубулина активность и/или противоопухолевую активность. Хотя производное стильбена может быть проиллюстрировано конкретно, например, комбретастатином-А4, может быть приведено также только в качестве примера и производное стильбена, ингибирующее пролиферацию опухоли, описанное в публикациях известного уровня техники, таких как патентные публикации (см. патенты США №№ 4996237, 5561122 и 5430062, патентные Кокаі публикации Японии JP-A-7-228558, JP-A-8-301831 и JP-A-10-81673, соответствующая заявке на патент Японии № 236603/1996, поданной настоящим заявителем 6 сентября 1996 г.). Производные стильбена известного уровня техники, описанные в этих патентных публикациях, могут использоваться в качестве производных стильбена настоящего изобретения, поскольку известные производные стильбена соответствуют вышеупомянутым требованиям, предъявляемым к производным стильбена согласно настоящему изобретению. Кроме того, всё содержание патентных публикаций известного уровня техники включено в данное описание и, следовательно, составляет часть содержания настоящего описания.

Вышеупомянутые производные стильбена могут быть получены с помощью обычных приемов, включая способ, описанный в

вышеупомянутых известных публикациях. Следует отметить, что производные стильбена, разрабатываемые в будущем, могут быть получены и использованы в настоящем изобретении таким же образом, как описано выше.

Среди производных стильбена настоящего изобретения могут быть упомянуты соли, сложные эфиры и другие производные стильбена и производные, которые могут превращаться *in vivo* в производные стильбена, коль скоро производные стильбена проявляют вышеупомянутые активности в организме животного.

В качестве производного стильбена, используемого в настоящем изобретении, соединение, представленное следующей общей формулой (1):

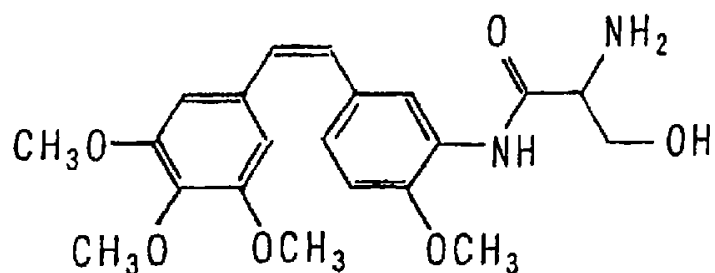


(1)

более предпочтительно. В вышеупомянутой формуле (1) R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>5</sup> обозначают метоксигруппу, R<sup>4</sup> обозначает аминогруппу или ациламиногруппу аминокислоты, и R<sup>6</sup> и X обозначают атом водорода.

Среди соединений, представленных вышеупомянутой общей формулой (1), соединение, представленное следующей общей

формулой (3), которое может также называться соединением (3) ниже:



(3)

особенно предпочтительно. Соединение (3) называется амид (Z)-1-(3-амино-4-метоксифенил)-2-(3,4,5-триметоксифенил)-этен-L-серина и растворимо в воде. Соединение (3) может быть в форме соли, примером которой является гидрохлорид, ацетат, метансульфонат и аналогичные.

Получение соединения (3), которое может быть в форме фармацевтически приемлемых солей, гидратов или сольватов, и производство пероральных и/или парентеральных фармацевтических композиций, содержащих вышеупомянутое соединение (3), его инертные фармацевтически приемлемые носители и/или разбавители, широко описаны в патентной Кокаи публикации Японии JP-A-8-301831, на которую может даваться ссылка в отношении получения.

Координационное соединение платины, используемое в настоящем изобретении, является таким соединением, которое дает платину, предпочтительно, в ионной форме, и является также соединением, проявляющим противоопухолевую активность, более предпочтительно, координационным соединением

платины, проявляющим превентивные (ингибирующие) свойства по отношению к пролиферации опухолевых клеток.

Конкретные примеры координационных соединений платины, используемых в настоящем изобретении, предпочтительно, включают цисплатин, ион цис-диаминдиакоплатины(II), хлорид хлор(диэтиленстриамин)платины(II), дихлор(этилендиамин)-платину(II), диамин(1,1-циклобутандикарбоксилат)платину(II) (карбоплатин), спироплатин, ипроплатин, диамин(2-этилмалонат)платину(II), этилендиаминмалонат платины(II), водный (1,2-диаминодихлоргексан)сульфат платины(II), (1,2-диаминоциклогексан)малонат платины(II), (4-карбоксифталат)(1,2-диаминоциклогексан)платину(II), (1,2-диаминоциклогексан)-(изоцитрат) платины(II), (1,2-диаминоциклогексан)цис(пируват) платины(II), (1,2-диаминоциклогексан)оксалат платины(II), ормаплатин и тетраплатин.

Ниже будут даны некоторые пояснения относительно платинового комплекса, включенного в координационное соединение платины в соответствии с настоящим изобретением в качестве химиотерапевтического лекарственного средства.

Цисплатин или цис-дихлордиаминплатину(II) успешно использовали и используют долгое время в качестве химиотерапевтического лекарственного средства при лечении различных злокачественных опухолей человека. Совсем недавно и другие диаминоплатиновые комплексы также показали эффективность в качестве химиотерапевтических лекарственных средств при лечении различных злокачественных опухолей у людей. В качест-

ве этих диаминоплатиновых комплексов могут быть названы, например, спироплатина и карбоплатина.

Цисплатин и другие диаминоплатиновые комплексы широко используются в качестве химиотерапевтических лекарственных средств для человека. Однако, они не являются терапевтически эффективными для всех пациентов или всех видов опухолей. В ожидании возможного увеличения эффективности были сделаны многочисленные попытки использования цисплатина в сочетании с виндезином авторами Garalla и др. (Garalla, R. J. et al., Ann. Intern. Med., 95, 414-420, 1980) или использования цисплатина в сочетании с VP-16 Congeval и др. (Congeval, E. et al., Cancer, 51, 2751-2756, 1982). Хотя такое комбинированное применение привело к некоторому улучшению в отношении эффективности, нельзя сказать, что боли пациентов от этих опухолей могут быть полностью облегчены с помощью этих мер.

В числе координационных соединений платины, используемых в настоящем изобретении, имеются соединения уже известные в качестве химиотерапевтических лекарственных средств (см. Tamura, T. et al., Jpn J. Clin. Oncol. vol. 18 (1), 27 (1988) и Fukuda, M. et al., Cancer Chemoter. Pharmacol., vol. 26, 393 (1990)).

Необходимо увеличить эффективность подавления пролиферации опухоли цисплатином и другими диаминоплатиновыми комплексами для облегчения боли от опухолей у пациентов.

Среди координационных соединений платины, используемых

для настоящего изобретения, вследствие их лечебных эффектов более желательны цисплатин, карбоплатин и недаплатин. Хотя соединение "цисплатин", которое означает цис-дихлордиаминплатину(II), может быть получено известными способами, оно может быть также коммерчески доступным. Например, цисплатин может поставляться в форме порошка для составления лекарства с водой, с асептическим физиологическим раствором или другим подходящим эксципиентом под торговым названием Платинол (зарегистрированный товарный знак) фирмой Bristol Myers-Squibb Co. или под торговым названием "randa Inj." фирмой NIPPON KAYAKU CO., LTD.

Большинство других координационных соединений платины, используемых в настоящем изобретении, коммерчески доступны или могут производиться известными или обычно используемыми способами. Поскольку координационные соединения платины подпадают под определение для них в настоящем изобретении, они могут быть получены или приобретены с помощью способов производства, которые будут разработаны в будущем.

Когда предполагается использовать противоопухолевое средство настоящего изобретения, производные стильбена в количестве, достаточном для ингибирования пролиферации опухоли, могут комбинироваться с координационными соединениями платины и вводиться субъекту, животному, особенно человеку, нуждающемуся в лечении, облегчении или предотвращении опухоли, в частности, человеку, страдающему от пролиферации опухолевых клеток, для ингибирования пролиферации опухоле-

вых клеток у человека.

В этом случае, описанном выше, два типа таких эффективных ингредиентов настоящего изобретения могут содержаться в сочетании в фармацевтическом препарате, однако, каждый такой объединенный фармацевтический препарат, полученный комбинированием двух различных препаратов, содержащих один из этих двух эффективных ингредиентов настоящего изобретения для реализации целевого противоопухолевого средства, также охватывается настоящим изобретением. Кроме того, фармацевтический препарат, содержащий один из двух эффективных ингредиентов, также охватывается настоящим изобретением, если задачей является использование такого фармацевтического препарата в сочетании с фармацевтическим препаратом, содержащим другой эффективный ингредиент настоящего изобретения.

Один из предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения представляет использование соединения (3) в количестве, эффективном для ингибирования пролиферации опухолевых клеток, в сочетании с цисплатином для ингибирования пролиферации опухолевых клеток.

Ингибирование пролиферации опухолевых клеток означает ингибирование пролиферации опухолевых клеток, чувствительных к терапии, включающей введение эффективного количества производных стильбена, таких как соединение (3) и координационных соединений платины, таких как цисплатин, например, человеку, страдающему от пролиферации опухолевых

клеток. В приемлемом случае это введение подавляет пролиферацию опухолевых клеток или уменьшает измеримый размер опухолей. В оптимальном случае опухоль подвергается полной регрессии.

Как описывалось выше, нет каких-либо определенных ограничений в отношении способа введения противоопухолевого средства настоящего изобретения человеку, так что оно может вводиться перорально или парентерально, как, например, внутривенным, подкожным или внутримышечным способом. Для немедленной эффективности предпочитается парентеральное введение, такое как внутривенное и подкожное введение, введение вливанием и т.д. В способе введения фармацевтического препарата в соответствии с настоящим изобретением производное стильбена может вводиться одновременно с координационным соединением платины, или эти два соединения могут вводиться последовательно в произвольном порядке. На практике требуемый способ и последовательность введения меняются в зависимости от индивидуального препарата используемого производного стильбена, такого как соединение (3), индивидуального препарата используемого координационного соединения платины, такого как цисплатин, индивидуальных подвергаемых лечению опухолевых клеток и индивидуальных подвергаемых лечению субъектов. Оптимальный способ и последовательность введения производного стильбена и координационного соединения платины в данных условиях могут подходящим образом выбираться специалистами в данной области техники с учетом

обычных приемов и информации, содержащейся в настоящем описании.

Эффективное количество производного стибена и координационного соединения платины, ингибирующее пролиферацию опухоли, означает лечебную единицу, ингибирующую пролиферацию опухолевых клеток, чувствительных к введению лекарства человеку, страдающему от пролиферации опухолевых клеток. Практически желаемая лечебная единица варьирует в зависимости от отдельных дозированных форм используемого производного стибена, такого как соединение (3), отдельных дозированных форм используемого координационного соединения платины, такого как цисплатин, индивидуальных опухолевых клеток, подвергаемых лечению, и индивидуального хозяина-пациента, подвергаемого лечению. Оптимальные лечебные единицы для заданных условий могут подходящим образом подбираться специалистами в данной области техники с помощью тестов лечебных единиц и информации, содержащейся в настоящем описании.

При введении противоопухолевого средства настоящего изобретения рекомендуемая схема введения координационного соединения платины, предпочтительно, определяется из расчета приблизительно 1-500 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела на лечебную единицу. При использовании цисплатина и соединения (3) они могут вводиться одновременно, цисплатин вводится до введения соединения (3) (а позднее вводится соединение (3)), или соединение (3) вводится до введения цисплатина

(а затем вводится цисплатин). Альтернативно, эти способы могут использоваться в сочетании. Что касается предпочтительного количества вводимого цисплатина, оно составляет приблизительно 10-100 мг цисплатина/м<sup>2</sup> площади поверхности тела в день, предпочтительно, его вводят одновременно в лечебных единицах соединения (3) каждый день в течение одного-пяти дней. Координационное соединение платины в форме вливания, предпочтительно, вливают один или два раза в неделю. Данное еженедельное вливание, предпочтительно, повторяют несколько раз, если нежелательные побочные действия, такие как нефротоксичность и нейротоксичность накладывают табу. Можно использовать другие традиционно используемые приемы одновременно с введением соединения платины, такого как цисплатин или другого координационного соединения платины.

Достаточно, чтобы противоопухолевое средство настоящего изобретения представляло фармацевтический препарат, включающий, по крайней мере, производное стильбена и координационное соединение платины, описанные выше, так, чтобы два активных ингредиента могли содержаться в виде смеси в фармацевтическом препарате. Однако, два активных ингредиента настоящего изобретения могут также содержаться отдельно в отдельных фармацевтических препаратах, используемых в сочетании. Следует отметить, что такой фармацевтический препарат, содержащий другие агенты (третий и четвертый меди-

цинский ингредиент и так далее), такие как другие противоопухолевые агенты, может, естественно, охватываться настоящим изобретением, коль скоро эффективные ингредиенты, используемые согласно настоящему изобретению, содержатся в фармацевтическом препарате. Кроме того, это возможно и в отношении содержания в противоопухолевом средстве настоящего изобретения носителей, разбавителей и других веществ, фармацевтически приемлемых для любого из фармацевтических препаратов настоящего изобретения (единственного фармацевтического препарата, содержащего оба ингредиента настоящего изобретения, и отдельных фармацевтических препаратов, каждый из которых отдельно содержит один из этих двух ингредиентов для использования в сочетании).

В качестве подходящих фармацевтических приемлемых носителей и разбавителей, используемых в противоопухолевом средстве настоящего изобретения, могут использоваться носители и др. известные специалистам в данной области техники получения фармацевтических препаратов (см., например, патентную Кокаі публикацию Японии JP-A-8-301831 и другие вышеупомянутые публикации известного уровня техники). Противоопухолевое средство настоящего изобретения может подходящим образом применяться парентерально, как обсуждалось выше. В этом случае противоопухолевое средство приготавливается во внутривенно вливаемой или инъектируемой форме наряду с фармацевтически приемлемыми носителями различными способами, известными специалистам в данной области техники.

Предпочтительно, фармацевтический агент получают обычным способом, например, в форме единичной дозы и в форме высушенной замораживанием смеси двух эффективных ингредиентов, и затем приготавливают его в воде или в другой подходящей жидкости для вливания непосредственно при введении.

Соотношение двух ингредиентов в фармацевтическом препарате противоопухолевого средства настоящего изобретения может меняться в широком интервале в зависимости от ряда факторов, таких как количество лекарства, необходимое для введения и используемый фармацевтически приемлемый носитель. Что касается количеств в сочетании или комбинированном препарате при введении производного стильбена в противоопухолевом фармацевтическом препарате настоящего изобретения, то, предпочтительно, используют приблизительно 0,01-1000 и, в частности, приблизительно 0,1-100 весовых частей производного стильбена на 1 весовую часть координационного соединения платины, присутствующего в фармацевтическом препарате в качестве противоопухолевого средства настоящего изобретения. Итак, когда необходимо ввести пациенту фармацевтический препарат настоящего изобретения, содержащий два активных ингредиента, его вводят в количестве, которое будет давать вышеопределенный интервал для введения.

Если фармацевтический препарат предполагается вводить постепенно, порциями, то вышеопределенный интервал может быть установлен в виде среднего соотношения между отдельны-

ми фармацевтическими препаратами.

Для каждой дозы фармацевтического препарата в соответствии с настоящим изобретением может содержаться, предпочтительно, 5-500 мг координационного соединения платины, более предпочтительно, 10-50 мг в форме цисплатина, 0,1-10000 мг производного стильбена и, более предпочтительно, 1-1000 мг в виде соединения (3). Желательно, чтобы в фармацевтическом препарате цисплатина содержался в обычных количествах маннит и/или хлористый натрий. Физиологическое фармацевтическое значение рН фармацевтической композиции, используемой в форме инъекционной или инфузионной жидкости, подходящим образом устанавливают добавлением буфера, хорошо известного в данной области техники.

#### ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Настоящее изобретение теперь поясняется более подробно в отношении предпочтительных вариантов его осуществления. Следует заметить, что данные варианты приводятся лишь в качестве примеров и не предназначены для ограничения изобретения.

(Пример 1) Противоопухолевое действие и испытания на безопасности

(Получение фармацевтического препарата)

При использовании следующей композиции приготавливался фармацевтический препарат для вливания, при этом в качестве производного стильбена используют соединение (3).

Соединение (3) в форме гидрохлорида: 10 мг

Физиологический раствор в воде:

10 мл

В качестве цисплатина использовался фармацевтический препарат, продаваемый фирмой NIPPON KAYAKU CO., LTD под торговым названием "randa Inj." (препарат, содержащий 0,5 мг цисплатина в 1 мл раствора).

(Испытание эффективности на мышах (Испытание на противоопухолевую активность и безопасность))

10 мг опухоли толстой или ободочной кишки мыши, ободочная кишка, инокулировалась подкожно на спине мыши CDF1 (день 0). Спустя одну неделю опухоль измерялась для вычисления объема опухоли, и мышей подразделяли на несколько групп (каждая группа; n = 5). Начинали инъекцию фармацевтического препарата. Соединение (3) (1 мг гидрохлорида в 1 мл физиологического раствора) и цисплатин (0,5 мг цисплатина в 1 мл "randa Inj.") вводили в форме болюса под кожу на спине и в хвостовую вену на 7-ой, 11-ый и 15-ый день.

Считалось, что опухоль у особи излечивалась полностью, если она не обнаруживалась пальпацией на 60-ый день. Результаты приведены в таблице 1.

"VP-16" представляет химиотерапевтическое лекарственное средство, которое часто используют в клиниках в сочетании с цисплатином. [+CDDP] означает, что цисплатин вводился в количестве 5 мг/кг/день, и [-CDDP] означает, что цисплатин не вводился. [n.d.] означает, что испытание не проводилось. Между тем, дозировки цисплатина, VP-16 и виндезина представляют максимальную дозировку без наступления смерти

вследствие токсичности по схеме введения в настоящем при-  
мере.

Скорость изменения веса тела на 21-ый день вычислялась по следующему уравнению. Результаты приведены в таблице 2.

Скорость изменения веса тела (%) =  $\frac{\{(\text{вес тела} - \text{вес опухоли}) \text{ на } 21\text{-ый день}\} - \{(\text{вес тела} - \text{вес опухоли}) \text{ на } 7\text{-ой день}\}}{\{(\text{вес тела} - \text{вес опухоли}) \text{ на } 7\text{-ой день}\}} \times 100.$

[Таблица 1]

Испытание на противоопухолевую активность (1)

Образец	Вводимое количество мг/кг/день	Число примеров полной регрессии опухолей	
		-CDDP	+CDDP
Контрольный образец	-	0/5	0/5
Соединение (3)	5	n.d.	1/5
Соединение (3)	10	0/5	4/5
Виндезин	2	n.d.	0/5
VP-16	30	0/5	0/5

[Таблица 2]

Испытание на безопасность (1)

Образец	Вводимое количество мг/кг/день	Скорость изменения веса тела	
		-CDDP	+CDDP
Контрольный образец	-	-12,0	-11,1
Соединение (3)	5	n.d.	-4,2

Соединение (3)	10	-7,7	-1,9
Виндезин	2	n.d.	-23,2
VP-16	30	-1,0	-9,9

Как ясно видно из результатов таблицы 1, противоопухолевое средство настоящего изобретения, которое представляет сочетание производного стильбена и координационного соединения платины, улучшается, о чем судят по синергической фармацевтической активности, особенно ввиду обеспечения полной регрессии опухолей по сравнению с фармацевтическим препаратом, составленным из любого одного из двух ингредиентов.

С другой стороны, в случае фармацевтического препарата, используемого клинически в сочетании с цисплатином, такого как виндезин или VP-16, полная регрессия опухоли не наблюдалась.

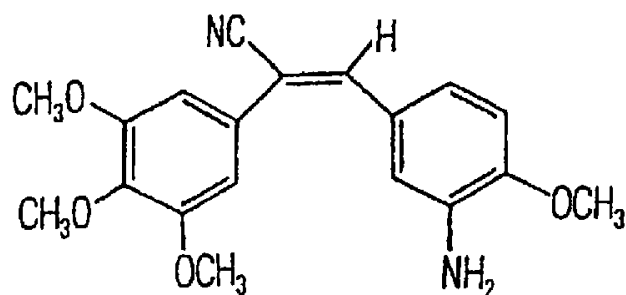
Что касается безопасности, нежелательной потери веса тела, такой, как отмечается в случае сочетания виндезина или VP-16 с координационным соединением платины, не наблюдалось в случае сочетания двух ингредиентов настоящего изобретения, как ясно видно из результатов таблицы 2.

(Пример 2) Противоопухолевое действие и испытание на безопасность 2

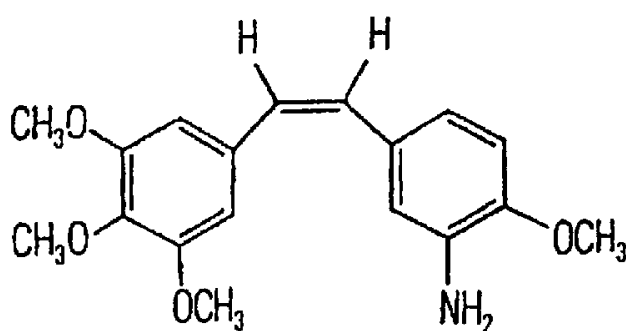
(Получение фармацевтического препарата)

Фармацевтические препараты для вливания приготавлива-

лись с использованием следующей композиции, содержащей производные стильбена (4) и (5), представленные следующими химическими формулами:



(4)



(5)

Соединение (4) (в форме гидрохлорида)	5 мг,
Tween 80	0,5 мл и
Физиологический раствор в воде	9,5 мл.
Соединение (5) (в форме гидрохлорида)	10 мг,
Tween 80	0,5 мл и
Физиологический раствор в воде	9,5 мл.

Как в вышеописанном примере 1, фармацевтический препарат ["randa Inj."], поставляемый NIPPON KAYAKU CO., LTD. (содержащий 0,5 мг цисплатина в 1 мл раствора) и фармацевтический препарат ["параплатин для инъекции"], поставляемый

Bristol Myers-Squibb Co. (содержащий 10 мг карбоплатина в 1 мл) использовались, соответственно, в качестве цисплатина и карбоплатина.

(Испытание эффективности на мышах [Испытание на противоопухолевую активность и безопасность])

10 мг опухоли ободочной или толстой кишки мыши, ободочная кишка инокулировалась подкожно на спине мышей CDF1 (день 0). Спустя одну неделю опухоль измерялась для вычисления объема опухоли и мышей подразделяли на несколько групп (каждая группа; n = 5). Начинали инъекцию фармацевтического препарата.

Соединения (3) и (5), цисплатин и карбоплатин инъецировались в виде болюса в хвостовую вену на 7-ой, 11-ый и 15-ый день.

Считалось, что опухоль у особи излечивалась полностью, если она не обнаруживалась пальпацией на 60-ый день. Результаты приведены в таблице 3 и 4.

[+CBDCА] и [+CDDP] означает, что вводили, соответственно, 50 мг/кг/день карбоплатина и 5 мг/кг/день цисплатина в то время, как [-CBDCА] и [-CDDP] означает, что карбоплатин и цисплатин не вводился. Между тем, дозировки цисплатина и карбоплатина представляют максимальные дозировки без наступления смерти вследствие токсичности по схеме введения настоящего варианта осуществления изобретения.

Скорость изменения веса тела на 21-ый день вычислялась в соответствии с уравнением, используемым в примере 1. Ре-

результаты приведены в таблицах 5 и 6.

[Таблица 3]

Испытание на противоопухолевую активность (2)

Образец	Вводимое количество	Число примеров полной регрессии опухолей	
	мг/кг/день	-CBDCА	+CBDCА
Контрольный образец	-	0/6	0/6
Соединение (3)	20	0/6	1/6

[Таблица 4]

Испытание на противоопухолевую активность (3)

Образец	Вводимое количество	Число примеров полной регрессии опухолей	
	мг/кг/день	-CDDP	+CDDP
Контрольный образец	-	0/6	0/6
Соединение (4)	5	0/6	4/6
Соединение (5)	20	0/6	6/6

[Таблица 5]

Испытание безопасности (2)

Образец	Вводимое количество	Скорость изменения веса тела	
	мг/кг/день	-CBDCА	+CBDCА
Контрольный образец	-	-22,1	-9,6
Соединение (3)	20	-7,4	1,8

[Таблица 6]

Испытание на безопасность (3)

Образец	Вводимое количество	Скорость изменения веса тела	
	мг/кг/день	-CDDP	+CDDP
Контрольный образец	-	-22,1	-11,4
Соединение (4)	5	-7,0	-13,9
Соединение (5)	20	-2,1	-0,3

Как ясно видно из результатов таблиц 3 и 4, противоопухолевое средство настоящего изобретения показывает превосходящую противоопухолевую активность при использовании производного стильбена и координационного соединения платины в сочетании.

Кроме того, что касается безопасности, то, как ясно видно из результатов таблиц 5 и 6, выдающееся улучшение может быть отмечено при использовании двух ингредиентов настоящего изобретения.

Наконец, из результатов таблиц 1-6 можно видеть, что при комбинировании производного стильбена и координационного соединения платины в соответствии с настоящим изобретением эффективность в качестве противоопухолевого средства синергически улучшается, что является неожиданным для специалистов в данной области техники, так что фактически может быть достигнут в высокой степени полезный противоопухолевый эффект.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Противоопухолевое средство в соответствии с настоящим изобретением, включающее производное стильбена и координационное соединение платины, такое как цисплатин, в сочетании или в форме смеси, может использоваться в качестве противоопухолевого средства, особенно в качестве химиотерапевтического лекарственного средства против рака (химиотерапевтического лекарства от рака; химиотерапевтического агента), которое может быть высоко эффективным для лечения (терапии), подавления и предотвращения опухолей, особенно твердого рака (твердой карциномы) благодаря синергическому эффекту, достигаемому при комбинировании двух типов эффективных ингредиентов.

Поэтому, можно использовать эти два типа активных ингредиентов для терапии (лечения), подавления, облегчения (улучшения) таких опухолей.

RU 2 2 1 5 5 2 5 C 2

RU 2 2 1 5 5 2 5 C 2