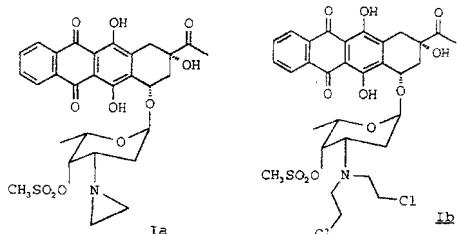


Настоящее изобретение относится к области лечения раковых заболеваний, а более конкретно представляет противоопухолевую композицию, содержащую алкилированный антрациклин и ингибитор топоизомеразы-I, проявляющие синергическое противоопухолевое действие.

Настоящее изобретение относится в первом аспекте к фармацевтической композиции, предназначеннной для использования в противоопухолевой терапии у млекопитающих, включая человека, содержащей антрациклин формулы Ia или Ib



ингибитор топоизомеразы-I, обладающий противоопухолевой активностью, и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

Химические наименования антрациклинов формул Ia или Ib: 4-деметокси-3'-дезамино-3'-азиридинил-4'-метансульфонилдаунорубицин (Ia) или 4-деметокси-N,N-бис(2-хлорэтил)-4'-метансульфонилдаунорубицин (Ib). Эти антрациклины были описаны в "Anticancer Drug Design", 1995, 10, 641-653, и описаны, соответственно, в патентах США №№ A-5532218 и A-5496800. Оба этих соединения интеркалируют в ДНК через хромофор и алкилированный по N⁷ положению гуанин в малой бороздке спирали ДНК посредством своей реактивной группы в 3'-положение аминосахара. Соединения Ia и Ib способны нарушать резистентность ко всем основным классам цитотоксиков; что указывает на то, что эти соединения представляют новый класс алкилирующих лекарственных агентов.

Ингибиторы топоизомеразы-I описаны в различных научных публикациях; например, обзор M. L. Rothenberg, в "Topoisomer-ase I inhibitors: review and update". Annals of Oncology, 8, 837-855, 1997.

Обычно ингибитором топоизомеразы-I является камптотецин или его производное, замещенное в хинолиновом кольце или в положении 20-ОН. Примерами конкретных ингибиторов топоизомеразы-I, применяемых в настоящем изобретении, являются камптотецин, 9-амино-камптотецин, иринотекан (CPT-11), топотекан, 7-этил-10-гидроксикамптотецин, GI-147211 и 9-нитрокамптотецин. Все эти производные камптотецина известны: см., например, "Medicinal Research Reviews", 17 (4), 367-425, 1997. Иринотекан (CPT-11) является предпочтительный ингибитором топоизомеразы-I для применения в настоящем изобретении. Также настоящее изобретение представляет продукт, содержащий антрациклин формул Ia или Ib, определенных

выше, и противоопухолевый ингибитор топоизомеразы-I в виде совместной препартивной формы для одновременного, раздельного или последовательного применения в противоопухолевой терапии.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения млекопитающего, включая человека, страдающего заболеванием, связанным с опухолями, включающий введение указанному млекопитающему антрациклину формул Ia или Ib, определенных выше, и противоопухолевый ингибитор топоизомеразы-I в количестве, достаточном для достижения синергического противоопухолевого действия. Также настоящее изобретение - относится к способу снижения побочных эффектов у млекопитающих, включая человека, нуждающихся в таком лечении, вызванных противоопухолевой терапией с использованием противоопухолевого агента, который включает введение указанному млекопитающему комбинированной композиции, включающей противоопухолевый ингибитор топоизомеразы-I, определенный выше, и антрациклин формул Ia или Ib, определенных выше, в количестве, эффективном для достижения синергического противоопухолевого действия.

Используемый в описании термин "синергическое противоопухолевое действие" обозначает подавление роста опухоли, предпочтительно, полное рассасывание опухоли введением млекопитающим, включая человека, эффективного количества комбинации антрациклина формул Ia или Ib, определенных выше, и ингибитора топоизомеразы-I.

Используемый в описании термин "введение" обозначает парентеральное и/или пероральное введение. Под "парентеральным" понимают внутривенное, подкожное и внутримышечное введение. В способе по настоящему изобретению антрациклин может быть введен одновременно с соединением, обладающим ингибирующей топоизомеразу-I активностью, например, относящимся к классу аналогов камптотецинов, или эти соединения могут быть введены последовательно, причем, в любом порядке. Должно быть понятно, что конкретный предпочтительный способ и порядок введения будет варьироваться в зависимости от, помимо прочего, конкретного типа препартивной формы антрациклина формул Ia или Ib, который используется, конкретной препартивной формы ингибитора топоизомеразы-I, такого как представитель класса аналогов камптотецинов, который используется, конкретного вида опухоли, лечение которой проводится, а также от конкретного пациента, которого лечат.

В способе по настоящему изобретению для введения антрациклин формул Ia или Ib в ходе лечения применяются дозы от примерно 0,1 до примерно 200 мг на 1 м² поверхности тела. Более предпочтительно в курсе лечения применя-

ются дозы от примерно 1 до примерно 50 мг на 1 м² поверхности тела.

В способе по настоящему изобретению для введения ингибитора топоизомеразы-І в курсе лечения обычно используют дозы от примерно 1 до примерно 1000 мг на 1 м² поверхности тела в течение от примерно 1 до примерно 5 последовательных дней. Более предпочтительно в курсе лечения используется от примерно 100 до примерно 500 мг на 1 м² поверхности тела в течение от примерно 1 до примерно 5 последовательных дней.

Противоопухолевая терапия по настоящему изобретению является, в частности, применимой для лечения опухолей молочной железы, яичников, легких, толстой кишки, почек и головного мозга у млекопитающих, включая человека.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество антрациклина формулы Ia, для лечения злокачественных опухолей головного мозга, а также к использованию антрациклина формулы Ia для лечения злокачественных опухолей головного мозга. На самом деле антрациклин формулы Ia преодолевает гематоэнцефалический барьер и проявляет активность в отношении имплантированной внутричерепной опухоли.

Как отмечалось выше, действие антрациклина формул Ia или Ib и ингибитора топоизомеразы-І, такого как производное камптотецина, в значительной степени повышает без одновременного повышения токсичности. Другими словами, комбинированная терапия по настоящему изобретению усиливает противоопухолевое действие алкилированного антрациклина и ингибитора топоизомеразы-І, что, тем самым, обуславливает наиболее эффективное и наименее токсичное лечение раковых опухолей. Взаимодополняющее действие комбинированной композиции по настоящему изобретению показано, например, в описанных ниже *in vivo* тестах, которые представлены для иллюстрации настоящего изобретения, но не ограничивают его объем.

В табл. 1 показана противолейкозная активность на модели рассеянного мышного лейкоза L1210, сочетания Ia с CPT-11. Доза 20 мг/кг одного CPT-11 (дни +1, 2) и дозы 2,9 и 3,8 мг/кг одного Ia (день +3) дают величину ILS% 100, 92 и 108, соответственно, причем без проявления токсического действия; сочетание CPT-11 и Ia при тех же дозах 2,9, вводимых по той же схеме, дает повышение активности по величине ILS% до 375 (вылечено 3 мыши из 10) и > 950 (вылечено 8 мышей из 10), что указывает на наличие синергического эффекта. Для этих экспериментов Ia растворяли в смеси Стеторфог®/этанол = 6,5:3,5/нормальный солевой раствор в объемном

соотношении 20:80 в то время, как CPT-11 растворяли в воде.

Активность в отношении модели с имплантированной опухолью головного мозга

В значительной степени невосприимчивость первичных опухолей головного мозга и их метастаз к лечению определяется тем, что цитотоксические лекарственные препараты не способны преодолевать гематоэнцефалический барьер. С учетом выявленной способности антрациклина формулы Ia преодолевать гематоэнцефалический барьер противоопухолевая активность антрациклина формулы Ia была протестирована в отношении имплантированных мышам внутрь черепа опухолевых клеток P388. Соединение вводили внутривенно на 1-й, 5-й и 9-й дни. Результаты, приведенные в табл. 2, показывают, что антрациклин формулы Ia имеет хорошую противоопухолевую активность, выраженную величиной ILS%, равной 46, при оптимальной кумулятивной дозе 8,1 мг/кг.

Таблица 1. Противолейкозная активность в отношении диссеминированных опухолевых клеток L1210¹ соединения Ia в комбинации с CPT-11

Соединение	Порядок введения	Доза ² (мг/кг в день)	ILS % ³	Токс ⁴	LTS ⁵
CPT-11	в/в, дни 1, 2	20	100	0/10	1/10
Ia	в/в, день 3	2,9	92	0/10	0/10
		3,8	108	0/10	0/10
CPT-11	в/в, дни 1, 2 + Ia в/в, день 3	20 2,9	375	0/10	3/10
CPT-11	в/в, дни 1, 2 + Ia в/в, день 3	20 3,8	>950	0/10	8/10

1) Лейкозные клетки L1210 (10^5 на 1 мышь) инъецируют внутривенно (в/в) на 0-й день.

2) Лечение осуществляют в/в введением на 1-й день после трансплантации опухоли (0-й день).

3) ILS% - увеличение продолжительности жизни: [(среднее время выживания обрабатываемых мышей/среднее время выживания контрольных мышей) x 100] - 100.

4) Токс = количество мышей, погибших от интоксикации/общее количество мышей.

5) LTS - долговременное выживание (свыше 60 дней) по окончании эксперимента.

Таблица 2. Активность по отношению к трансплантируемым внутрь черепа лейкозным клеткам P388 мыши¹

Соединение	Доза ² (мг/кг в день)	ILS% ³	Токс ⁴
Ia	2,1	44	0/20
	2,7	46	1/20

1) Лейкозные клетки P388 (10^4 на 1 мышь) внутриверное инъектирование в 0 день.

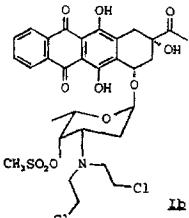
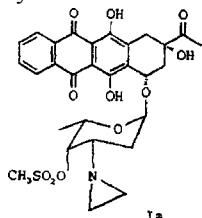
2) Лечение осуществляют внутривенным введением (в/в) на 1-й, 5-й и 9-й день после трансплантации опухоли (0-й день). Соединение Ia растворяют в Твин-80 в концентрации 10%.

3) ILS% - увеличение продолжительности жизни: [(среднее время выживания обрабатываемых мышей/среднее время выживания контрольных мышей) x 100] - 100.

4) Токс = количество мышей, погибших от интоксикации/общее количество мышей.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая антрациклины формул Ia или Ib



и противоопухолевый ингибитор топоизомеразы-І в виде комбинированного препарата, предназначенного для одновременного, раздельного или последовательного введения для лечения опухолей.

2. Композиция по п.1, где ингибитором топоизомеразы-І является камптотецин, 9-амино-камптотецин, иринотекан (CPT-11), топотекан,

7-этил-10-гидроксикамптоцин, GI-147211 или 9-нитрокамптоцин.

3. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель и в качестве активного ингредиента анатрациклин формул Ia или Ib, определенных в п.1, и противоопухолевый ингибитор топоизомеразы-I.

4. Композиция по п.3, в которой ингибитором топоизомеразы-І является камптотецин, 9-аминокамптотецин, иринотекан (CPT-11), топотекан, 7-этил-10-гидроксикамптотецин, GI-147211 или 9-нитрокамптотецин.

5. Применение антрациклина формул Ia или Ib, определенных в п.1, и противоопухолевого ингибитора топоизомеразы-І для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения опухолей.

6. Применение по п.5, где ингибитором топоизомеразы-I является камптотецин, 9-аминокамптотецин, иринотекан (СРТ-11), топотекан, 7-этил-10-гидроксикамптотецин, GI-147211 или 9-нитрокамптотецин.