



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

A61K 31/17 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61K 38/02 (2006.01)

A61K 38/18 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003132584/14, 08.04.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
08.04.2002(30) Конвенционный приоритет:
09.04.2001 US 60/282,621

(43) Дата публикации заявки: 10.04.2005

(45) Опубликовано: 10.04.2007 Бюл. № 10

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 98/10650 A1, 19.03.1998. RU 2202361
C2, 20.04.2003. Переводчикова Н.И.
Противоопухолевая химиотерапия. - М.:
Медицина, 1986, с.166-180. Filip S. et al.
Circulation of progenitor cells after
intensive chemotherapy followed by
combination G-CSF and EPO in breast
carcinoma// Neoplasma. 1997; 44(4):212-8.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
10.11.2003(86) Заявка РСТ:
US 02/11081 (08.04.2002)(87) Публикация РСТ:
WO 02/080676 (17.10.2002)Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Г.Б. Егоровой, рег.№ 513

(72) Автор(ы):

СИГОУНАС Джордж (US),
МЭЛХОП Пол (US)

(73) Патентообладатель(и):

ИСТ КАРОЛИНА ЮНИВЕРСИТИ (US)

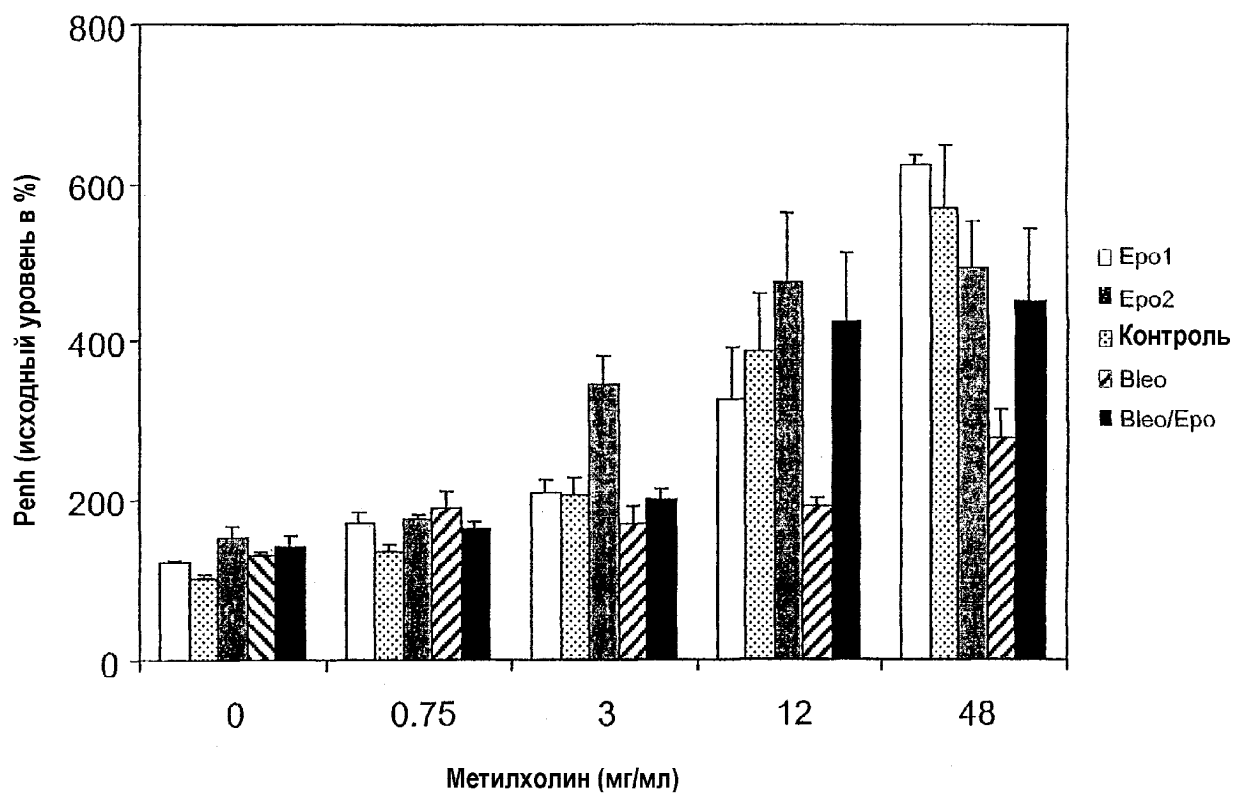
(54) ЭРИТРОПОЭТИН ОБЛЕГЧАЕТ IN VIVO ТОКСИЧНОСТЬ, ИНДУЦИРОВАННУЮ ХИМИОТЕРАПИЕЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии, и может быть использовано для уменьшения легочной цитотоксичности у пациентов, которым вводят блеомицин. Для этого

пациенту одновременно с блеомицином вводят эритропоэтин. Изобретение позволяет улучшить функционирование легких у данной категории пациентов. 3 з.п. ф-лы, 2 ил.

Влияние ЕРО и блеомицина на функционирование
легких (2 недели)





FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/17 (2006.01)**A61K 31/407** (2006.01)**A61K 38/02** (2006.01)**A61K 38/18** (2006.01)**A61P 35/00** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2003132584/14, 08.04.2002**(24) Effective date for property rights: **08.04.2002**(30) Priority:
09.04.2001 US 60/282,621(43) Application published: **10.04.2005**(45) Date of publication: **10.04.2007 Bull. 10**(85) Commencement of national phase: **10.11.2003**(86) PCT application:
US 02/11081 (08.04.2002)(87) PCT publication:
WO 02/080676 (17.10.2002)

Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. G.B. Egorovoj, reg.№ 513**

(72) Inventor(s):
**SIGOUNAS Dzhordzh (US),
MEhLKHoP Pol (US)**

(73) Proprietor(s):
IST KAROLINA JuNIVERSITI (US)

(54) **ERYTHROPOIETIN RELIEVES TOXICITY IN VIVO INDUCED BY CHEMOTHERAPY**

(57) Abstract:

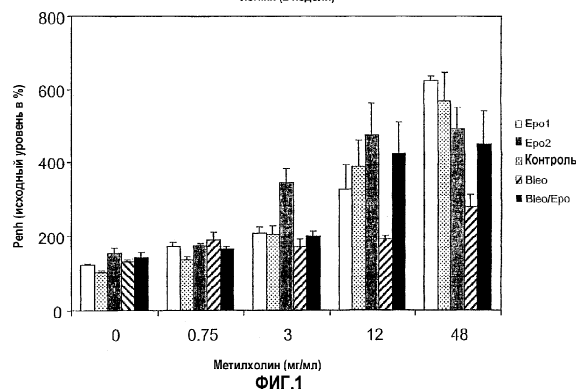
FIELD: medicine, oncology.

SUBSTANCE: method involves administration of bleomycin and erythropoietin simultaneously in patients. Invention can be used for decreasing pulmonary cytotoxicity in patients treated with bleomycin. Invention provides improving functioning lung in patients of this category.

EFFECT: valuable medicinal properties of erythropoietin.

4 cl, 2 dwg, 2 ex

Влияние ЕРО и блеомицина на функционирование
легких (2 недели)



Настоящая заявка имеет приоритет в соответствии с предварительной заявкой 60/282621, поданной 9 апреля 2001 г., раскрытие которой включено сюда путем ссылки в полном объеме.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

5 Настоящее изобретение относится к способам уменьшения органной цитотоксичности, такой как легочная токсичность, у субъекта, которому вводят цитотоксический агент, такой как противоопухолевый агент.

Предпосылки изобретения

10 Эритропоэтин (ЕРО) представляет собой гликопротеин, продуцируемый в почках, и является основным гормоном, ответственным за стимуляцию образования эритроцитов (эритро(cito)поэз). ЕРО стимулирует деление и дифференциацию, осуществляемые эритроидными клетками-предшественниками в костном мозге. В норме уровень эритропоэтина плазмы колеблется в диапазоне от 0,01 до 0,03 ед./мл и может повыситься в 100-1000 раз при гипоксии или анемии. Graber and Krantz, Ann. rev. Med. 29:51
15 (1978); Eschbach and Adamson, Kidney Intl. 28:1 (1985). Рекомбинантный эритропоэтин человека (rHuЕро или epoetin alfa) коммерчески доступен в виде Epogen® (Amgen Inc., Thousand Oaks, CA) и в виде Procrit® (Ortho Biotech Inc., Raritan, NJ). ЕРО зачастую используют для увеличения гематокрита раковых больных, которые становятся
20 анемичными из-за своей болезни или вследствие лечения химиотерапевтическими лекарственными препаратами. ЕРО показан для лечения анемии, в том числе и анемий, ассоциированных с химиотерапией при раке, хронической почечной недостаточностью, малигнизациями, ревматоидным артритом у взрослых и юношеским ревматоидным артритом, нарушениями синтеза гемоглобина, недоношенностью и лечением ВИЧ-инфекции зидовудином.

25 Легочный фиброз является наиболее обычным проявлением легочной токсичности при использовании химиотерапевтических лекарственных средств. Легочный фиброз представляет собой патологическое отложение полимеризованного фибрина в интерстициальном пространстве. Его точная патофизиология установлена не полностью, хотя обычно обнаруживается при хроническом воспалении, возникающем под действием
30 экзогенных агентов. Несмотря на то, что повреждение легких ассоциируют с действием многих противоопухолевых агентов, блеомицин, нитрозомочевина, митомицин, бусульфан, ага-С, интерлейкин-2 и метотрексат являются теми химиотерапевтическими агентами, которые наиболее часто связывают с легочной токсичностью. Поэтому существует потребность в новых способах уменьшения органной токсичности, ассоциированной с
35 введением цитотоксического агента.

Краткое изложение существа изобретения

В соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение представляет собой способ уменьшения органной токсичности у субъекта, которому вводят цитотоксический агент, включающий одновременное введение с
40 цитотоксическим агентом эритропоэтина (ЕРО; "активный агент"), который вводят в количестве, эффективном для уменьшения органной токсичности, обусловленной данным цитотоксическим агентом. Как правило, цитотоксический агент вводят в количестве, необходимом для достижения терапевтического эффекта, таком как противоопухолевое количество противоопухолевого агента.

45 В соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения органы, которые нужно лечить или защитить с помощью способов настоящего изобретения, включают печень, мозг, почки и легкие, причем легкие являются особенно предпочтительными.

В соответствии с другими вариантами осуществления настоящего изобретения противоопухолевый агент является тем агентом, который цитотоксичен для легких
50 субъекта.

В соответствии с конкретными вариантами осуществления настоящего изобретения противоопухолевый агент представляет собой антибиотик, нитрозомочевину, алкилсульфонат, аналог цитодина, алкалоид барвинка, эпиподофиллотоксин, интерлейкин,

аналог фолиевой кислоты или их сочетания.

В соответствии с еще одними вариантами осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение включает применение активного агента, который описан выше, для производства лекарственного средства для осуществления вышеописанного способа.

5 Вышеупомянутые и другие варианты осуществления и аспекты настоящего изобретения более подробно поясняются в нижеизложенных чертежах и описании.

Краткое описание чертежей

Фиг.1 иллюстрирует действие ЕРО и блеомицина на функционирование легких после лечения в течение двух недель; и

10 Фиг.2 иллюстрирует действие ЕРО и блеомицина на функционирование легких после лечения в течение четырех недель.

Подробное описание предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения

Субъекты, которые подвергаются лечению с помощью способа настоящего изобретения, 15 включают человека и животного (например, собаку, кошку, корову, лошадь) и являются предпочтительными субъектами-млекопитающими.

Как использовано в данном тексте, введение, по меньшей мере, одного соединения одновременно, по меньшей мере, с другим соединением означает, что соединения вводят почти одновременно с тем, чтобы присутствие одного изменяло биологическое действие 20 другого. Во всяком случае, эти два соединения можно вводить одновременно или последовательно. Последовательное введение позволяет вводить соединения, эффективные для снижения токсичности, индуцированной химиотерапией в качестве профилактического лечения перед введением цитотоксического агента, или для лечения, которое снижает токсичность, индуцированную химиотерапией в результате 25 предшествующего введения, по меньшей мере, одного цитотоксического агента.

Цитотоксические агенты. Цитотоксические агенты, которые можно использовать в сочетании с настоящим изобретением, как правило, представляют собой 30 противоопухолевые агенты. Используемый здесь термин противоопухолевый или химиотерапевтический агент относится к агентам, которые предпочтительно уничтожают неопластические клетки или нарушают жизненный цикл быстро пролиферирующих клеток, и терапевтически используют для предотвращения или уменьшения роста неопластических клеток. Используемая здесь химиотерапия включает лечение только одним химиотерапевтическим агентом или комбинацией агентов. Для субъекта, нуждающегося в 35 лечении, химиотерапию можно сочетать с хирургическим лечением или с лучевой терапией, или же с иными способами противоопухолевого лечения.

Противоопухолевые агенты включают агенты, большей частью известные специалистам в данной области. Типичные противоопухолевые агенты включают, но не ограничиваются, алкалоиды барвинка, эпиподофиллотоксины, антрациклиновые антибиотики, актиномицин D, пликамицин, пуромицин, грамицидин D, паклитаксел (Taxol®, Bristol Myers Squibb), 40 колхицин, цитохалазин В, эметин, мейтанзин, амсакрин (или "mAMSA") и нитрозомочевины. Класс алкалоида барвинка описан у Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 1277-1280 (7th ed. 1985) (в дальнейшем "Goodman and Gilman"). Примеры алкалоидов барвинка включают, но не ограничиваются, винкристин, винбластин и виндезин. Класс эпиподофиллотоксинов описан у Goodman and Gilman, выше на стр.1280- 45 1281. Типичные эпиподофиллотоксины включают, но не ограничиваются, этопозид, этопозидортохинон и тенипозид. Класс антрациклиновых антибиотиков описан у Goodman and Gilman, выше на стр.1283-1285. Примеры антрациклиновых антибиотиков включают, но не ограничиваются, даунорубицин, доксорубицин, митоксантрон и бисантрон. Актиномицин D, именуемый также дактиномицин, описан у Goodman and Gilman, выше на стр.1281-1283. 50 Пликамицин, именуемый также митрамицин, описан у Goodman and Gilman, выше на стр.1287-1288. Нитрозомочевины включают, но не ограничиваются, ломустин [CCNU] (CeeNU®, Bristol Myers Squibb), кармустин [BCNU] (BiCNU®, Bristol Myers Squibb), семустин [метил-CCNU] и стрептозоцин.

Дополнительные химиотерапевтические агенты включают, но не ограничиваются, цисплатин (Platinol®, Bristol Mayers Squibb); карбоплатин (Paraplatin®, Bristol Mayers Squibb); митомицин (Mutamycin®, Bristol Mayers Squibb); альтретамин (Hexalen®, U.S. Bioscience, Inc.); циклофосфамид (Cytosan®, Bristol Mayers Squibb); бусульфан (MYLERAN®, GlaxoSmithKline); цитарабин, такой, например, как ara-C, интерлейкин-2, и метотрексат.

Способы введения химиотерапевтических лекарственных средств меняются в зависимости от конкретного используемого агента, которые известны специалистам в данной области. В зависимости от используемого агента химиотерапевтические агенты можно вводить, например, с помощью инъекции (внутривенной, внутримышечной, внутривенной, подкожной, интратрахеальной, внутриопухолевой, интраплевральной) или перорально.

Эритропоэтин. Используемый здесь термин эритропоэтин человека (ЕРО) относится к природному гликопротеину эритропоэтина человека и к рекомбинантному эритропоэтину человека (rHuEpo или epoetin alfa, коммерчески доступному в виде Epogen® (Amgen Inc., Thousand Oaks, CA) и в виде Procrit® (Ortho Biotech Inc., Raritan, NJ)). В способах настоящего изобретения можно также использовать пептидные аналоги ЕРО.

Используемые здесь пептидные аналоги представляют собой соединения, которые хотя и не обладают аминокислотными последовательностями, идентичными последовательностям ЕРО, обладают аналогичной трехмерной структурой. Что касается белковых молекул, которые взаимодействуют с рецептором, взаимодействие осуществляется на поверхностно-доступных участках стабильной трехмерной молекулы. Благодаря упорядочиванию существенных остатков на участках связывания в надлежащую конформацию, можно, в соответствии с известными методами, спроектировать и синтезировать пептиды, которые имитируют существенные поверхностные признаки участков связывания ЕРО. Молекула, которая обладает участком поверхности с такой же, в сущности, молекулярной топологией для связывания поверхности ЕРО, способна имитировать взаимодействие ЕРО с рецептором ЕРО. Способы определения трехмерной структуры пептида и его аналогов известны, и иногда их называют "методами рационального конструирования лекарственного средства". См., например, патент США №4833092 Geysen; патент США №4859765 Nestor; патент США №4853871 Pantoliano; патент США №4863857 Blalock (авторы изобретения в данном случае подразумевают, что содержание процитированных здесь всех патентов США включено сюда в виде ссылки в полном объеме).

Пептиды, которые имитируют биологическую активность эритропоэтина (пептидные лиганды ЕРО-рецептора), можно заменить на ЕРО способами настоящего изобретения. Последовательность таких пептидов может соответствовать фрагментам полноразмерной последовательности ЕРО-белка, фрагменты которого способны связываться с ЕРО-рецептором и активировать его. Кроме того, в способах настоящего изобретения можно использовать пептиды с последовательностями, отличающимися от последовательности ЕРО, поскольку такие пептиды имитируют биологическую активность ЕРО. Wrighton и соавторы сообщают об идентификации и характеристике небольших пептидов, которые связываются с эритропоэтиновым рецептором на поверхности клеток-мишеней и активируют его, несмотря на то, что последовательности этих пептидов отличаются от первичной последовательности ЕРО (Wrighton и соавторы, Science 273:458 (26 июля 1996 г.)). Данные пептидные агонисты представлены циклическим пептидом из 14 аминокислот, связанных дисульфидной связью, с идентифицируемой минимальной консенсусной последовательностью. Структура комплекса одного такого пептидмиметика с эритропоэтиновым рецептором описана у Livnah и соавторов, Science 273:464 (26 июля 1996 г.).

ЕРО, используемый в соответствии со способами настоящего изобретения, можно вводить любым подходящим путем, который очевиден специалисту в данной области. ЕРО можно вводить системно (например, внутривенно) или местно (например, инъекцией)

в опухоль) в ткани, непосредственно окружающие опухоль, или в анатомический участок, содержащий опухоль). В тех случаях, когда, например, химиотерапевтический агент доставляется системно, количество ЕРО, защищающее эндотелий, можно вводить системно с помощью внутривенной инъекции.

5 Дозировка и время введения ЕРО, используемого в сочетании с химиотерапевтическим агентом, зависит также от требуемого эффекта. Авторы настоящего изобретения установили, что в зависимости от времени введения ЕРО (одновременно, до или после введения химиотерапевтического агента) и дозировки ЕРО, ЕРО либо защищает эндотелий от ингибирующих рост воздействий химиотерапевтических агентов, либо усиливает
10 ингибирование роста эндотелия, обусловленное химиотерапевтическими агентами. Специалистам в данной области должно быть очевидно, каким образом с помощью обычного экспериментирования определить дозировку и время введения ЕРО в сочетании с конкретным химиотерапевтическим агентом для достижения нужного эффекта.

Максимальное количество ЕРО, которое можно вводить однократно или многократно, не
15 установлено. Вводимые дозы, вплоть до 1500 ед./кг в течение трех-четырех недель, не имеют токсических последствий, обусловленных собственно ЕРО. Eschbach и соавт., в: Prevention of Chronic Uremia (Friedman и соавторы, eds.), Field and Wood Inc., Philadelphia, pp.148-155 (1989). Подходящие дозы могут изменяться от около 1, 10 или 100 единиц на килограмм (ед./кг) до около 200, 1000 или 2000 ед./кг.

20 Фармацевтические композиции. Вышеописанные активные соединения можно приготовить для введения в фармацевтическом носителе в соответствии с известными методами. См., например, Remington, The Science And Practice of Pharmacy (9th Ed. 1995). Для производства фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением активное соединение (включая его физиологически приемлемые соли)
25 обычно смешивают, в частности, с физиологически приемлемым носителем. Разумеется, данный носитель должен быть приемлем в смысле совместимости с любыми другими ингредиентами данной композиции и не должен вредить данному пациенту. Носитель может быть твердым или жидким, либо тем и другим, и предпочтительно готовиться с данным соединением в виде композиции с однократной дозировкой, например таблетки,
30 которая может содержать по массе от 0,01 или 0,5% до 95% или 99% активного соединения. Одно или более активных соединений могут быть включены в композиции настоящего изобретения, которые можно изготовить любым хорошо известным фармацевтическим методом, представляющим собой, в сущности, смешивание компонентов, и необязательно включающим одно или более вспомогательных
35 ингредиентов.

Композиции настоящего изобретения включают композиции, пригодные для перорального, ректального, местного, буккального (например, подъязычного), вагинального, парентерального (например, подкожного, внутримышечного, внутрикожного или внутривенного), местного (т.е. для кожных и слизистых поверхностей, в том числе
40 поверхностей воздухоносных путей) и чрескожного введения, хотя самый подходящий путь в любом данном случае будет зависеть от характера и тяжести состояния, которое лечат, и от природы применяемого конкретного активного соединения.

Композиции, пригодные для перорального введения, могут быть представлены в дискретных единицах, таких как капсулы, облатки, лепешка или таблетки, каждая из
45 которых содержит заданное количество данного активного соединения; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной или в неводной жидкости; или в виде водомасляной либо обратной эмульсии. Такие композиции можно изготовить с помощью любого подходящего фармацевтического способа, которые включают стадию ассоциации активного соединения и соответствующего носителя (который, как указано выше, может
50 содержать один или более вспомогательных ингредиентов). Вообще, композиции настоящего изобретения изготавливают путем однородного и тщательного перемешивания активного соединения с жидкостью или с тонкоизмельченным твердым носителем, или, при необходимости, с тем и другим, формируя и получая данную смесь. Например, таблетку

можно изготовить прессованием или штамповкой порошка или гранул, содержащих активное соединение, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессуемые таблетки можно изготовить путем сжатия в соответствующем устройстве данного соединения в сыпучем виде, таком как порошок или гранулы,

- 5 необязательно смешанные со связывающим веществом, скользящим веществом, инертным разбавителем и/или поверхностно активным/диспергирующим агентом(ами). Формованные таблетки можно создать с помощью штамповки в соответствующем устройстве данного соединения в виде порошка, увлажненного инертной связывающей жидкостью.
- 10 Композиции настоящего изобретения, пригодные для парентерального введения, включают стерильные водные или неводные инъекционные растворы активного соединения, при этом препараты предпочтительно должны быть изотоничны по отношению к крови предполагаемого реципиента. Эти препараты могут содержать антиоксиданты, буферы, антимикробные добавки и растворенные вещества, которые придают данной
- 15 композиции изотоничность по отношению к крови предполагаемого реципиента. Водные и неводные стерильные суспензии могут включать суспендирующие агенты и загустители. Получаемые композиции могут быть представлены в виде упаковок с однократными/многократными дозами, к примеру, запаянными ампулами и флаконами, и могут храниться в лиофилизированном состоянии, требуя лишь добавления стерильного
- 20 жидкого носителя, например, физиологического раствора или воды для инъекций, непосредственно перед использованием. Инъекционные растворы и суспензии для немедленного приема можно готовить из вышеописанных стерильных порошков, гранул и таблеток. Например, первая цель настоящего изобретения заключается в получении инъекционной, стабильной, стерильной композиции, включающей активное соединение,
- 25 или его соль, в виде дозированной формы в запаянной упаковке. Данное соединение или его соль готовят в виде лиофилизата, который можно воссоздать в жидком виде с помощью подходящего фармацевтически приемлемого носителя с образованием жидкой композиции, пригодной для ее инъекции пациенту. Единица лекарственной формы обычно включает от около 10 мг до около 10 г данного соединения или его соли. Если данное соединение или
- 30 его соль являются практически нерастворимыми в воде, можно употребить адекватное количество эмульгирующего агента, который физиологически приемлем, в достаточном количестве для того, чтобы эмульгировать данное соединение или его соль в водном носителе. Одним из таких пригодных эмульгирующих агентов является фосфатидилхолин.

- Помимо активных агентов или их солей, фармацевтические композиции могут содержать
- 35 другие добавки, например, для доведения pH. В частности, агенты для доведения pH включают, но не ограничиваются, кислоты, такие как соляная кислота, основания или буферы, такие как лактат натрия, ацетат натрия, фосфат натрия, цитрат натрия, борат натрия или глюконат натрия. Кроме того, композиции могут содержать антибактериальные консерванты. Пригодные антибактериальные консерванты включают, но не
- 40 ограничиваются, метилпарабензоат, пропилпарабензоат и бензиловый спирт. Антибактериальные консерванты обычно используют в том случае, если данную композицию помещают во флакон, предназначенный для неоднократного использования. Разумеется, показано, что фармацевтические композиции настоящего изобретения можно лиофилизировать с использованием методов, хорошо известных в данной области техники.
- 45 Значительно подробнее настоящее изобретение поясняется в нижеследующих, не ограничивающих его примерах.

ПРИМЕР 1

Лечебный протокол

- Самок мышей C57 B16 в возрасте между 7 и 12 неделями с приблизительной массой 20
- 50 г подвергают лечению изменяющимися дозами одного лишь ЕРО и в сочетании с блеомицином. Животным дважды в неделю вводят плацебо, только ЕРО (5-40 мкг/мышь, i.p.), только блеомицин (0,25-0,75 мкг/мышь, i.p.) или же ЕРО и блеомицин в сочетании. Животным ставят провокационный тест с метахолином (0-48 мг/мл) через 2

недели, 4 недели и через 6 недель. В эти временные точки измеряют легочную функцию с использованием плетизмографа для всего объема тела (Buxco, Niskayuna, NY). В данном неинвазивном методе исследования используют прозрачную пластиковую камеру для животного, снабженную двумя пневмотахометрами и датчиком, который сопряжен с компьютером. Сопrotивляемость легких и изменение объема легких оценивают с помощью анализатора, который измеряет поток и давление и считывает показания, эквивалентные объему легких во время вдоха и выдоха ("Iso-Volumetric Method"). Артефакты, связанные с движением или с атипичным дыханием (например, "сопение") у животных, игнорируются в компьютерном анализе с использованием параметров, которые можно задать по обстоятельствам для дыхательного объема и времени вдоха отдельного животного. Способ плетизмографии всего объема тела был изучен, и показано, что он дает достоверный показатель функционирования легких у мышей (Hamelmann и соавторы, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 156(3 Pt1) 776-75 (1997)).

ПРИМЕР 2

Экспериментальные данные

Установлено, что блеомицин ослабляет функционирование легких, что отражается в изменениях увеличения паузы ("Penh", заменитель сопротивления дыхательных путей). Дважды в неделю в течение двух недель животным назначают блеомицин и ставят провокационный тест с метахолином (0-48 мг/мл), что в 2,6 раза ухудшает значения Penh по сравнению с контрольными животными (см. Фиг.1). ЕРО, даваемый в отсутствие блеомицина, вызывает небольшое усиление функции легких. Однако мыши, обработанные сочетанием блеомицина и эритропоетина, демонстрируют 60%-е улучшение функции легких в сравнении с мышами, обработанными только блеомицином. Аналогичную картину значений Penh наблюдают в том случае, если регистрацию функции легких осуществляют через четыре недели лечения (см. Фиг.2).

Вышеприведенное является иллюстрацией настоящего изобретения, а не в качестве какого-либо его ограничения. Настоящее изобретение определяет нижеследующую формулу изобретения, при этом эквиваленты также должны охватываться указанной формулой.

Формула изобретения

1. Способ уменьшения легочной токсичности у субъекта, которому вводят блеомицин, включающий введение блеомицина одновременно с эритропоетином в количестве, эффективном для уменьшения легочной токсичности.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что блеомицин представляет собой противоопухолевый агент.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанный противоопухолевый агент цитотоксичен для легких указанного субъекта.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что введение эритропоетина включает пероральное, ректальное, наружное, буккальное, вагинальное, парентеральное, местное или чрескожное введение и их сочетания.

Влияние ЕРО и блеомицина на функционирование легких (4 недели)

