

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201990976 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(22) Дата подачи заявки
2017.11.24

(51) Int. Cl. *A61K 31/05* (2006.01)
A61K 31/164 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 33/24 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(54) НОВЫЙ СПОСОБ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕПРОИЗВОЛЬНОЙ ПОТЕРИ МАССЫ

(31) 16200498.0

(32) 2016.11.24

(33) EP

(86) PCT/EP2017/080353

(87) WO 2018/096100 2018.05.31

(71) Заявитель:
АОП ОРФАН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
АГ (АТ)

(72) Изобретатель:
Коль Агнес, Ленхард Ральф (АТ)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложено новое применение каннабиноидов для предотвращения пре-кахексии или кахексии у пациента, страдающего раком, отличающееся тем, что указанный каннабиноид вводят в низких дозах, и отличающееся тем, что введение начинают до химиотерапии и поддерживают, по меньшей мере, в течение химиотерапии.

A1

201990976

201990976

A1

НОВЫЙ СПОСОБ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕПРОИЗВОЛЬНОЙ ПОТЕРИ МАССЫ

В настоящем изобретении предложено новое применение каннабиноидов в низких
5 дозах для предотвращения пре-кахексии или кахексии у пациента, страдающего раком, где
введение начинают до химиотерапии и поддерживают по меньшей мере в течение
химиотерапии.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

10 Кахексия представляет собой синдром истощения, связанный с хроническими
заболеваниями, такими как рак, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), сепсис
или хроническая сердечная недостаточность. По единому мнению, кахектический синдром
определяют как сложный метаболический многофакторный синдром, связанный с
основным заболеванием и характеризующийся потерей массы скелетных мышц с потерей
15 или без потери жировой массы, которая не может быть полностью устранена обычной
нутритивной поддержкой и приводит к прогрессирующему функциональному нарушению
(Argiles JM. et al., J Cachexia Sarcopenia Muscle 2011, 2:87-93, Fearon K. et al., 2011, Lancet
Oncol., 12, 489-95). Кахексия обычно характеризуется потерей массы, превышающей 5% в
течение предыдущих 3-12 месяцев, или потерей массы >2% в течение последних 6 месяцев
20 и индексом массы тела (ИМТ) <20 кг/м² в сочетании с усталостью, потерей скелетных
мышц и биохимическими нарушениями (например, анемией или резистентностью к
инсулину) (Blum D. et al., 2014, Annals of Oncology, 25, 1635-1642). Индуцированную раком
кахексию (CIC) испытывают до 80% пациентов, страдающих раком на поздней стадии,
особенно злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта,
25 поджелудочной железы, органов грудной клетки и головы и шеи. Несмотря на такие
вмешательства, как полное парентеральное питание (полное ежедневное внутривенное
питание), противовоспалительные препараты и стимуляцию анаболиками, пациенты с
индуцированной раком кахексией продолжают терять массу и часто становятся настолько
слабыми, что не способны получать противораковую терапию. Это отличает CIC от других
30 форм кахексии, которые могут реагировать на пищевые добавки в сочетании с
противовоспалительной терапией.

По единому мнению, термин «пре-кахексия» представляет собой состояние,
связанное с отсутствием или очень малой потерей массы (менее 5% потери массы тела через

6 месяцев), которое связано с основным хроническим заболеванием и характеризуется воспалением и/или метаболическими изменениями.

Разработка новых методов лечения онкологии превратила многие виды рака в управляемые в течение длительного времени заболевания. Тем не менее, эффективность этих новых режимов лечения не гарантирует увеличение выживаемости. Хотя хирургическое вмешательство, лучевая или химиотерапия могут уменьшить размер опухоли, это уменьшение не всегда коррелирует с увеличением выживаемости. Фактически, для многих пациентов степень опухолевой нагрузки не коррелирует с прогнозом. Различие во времени выживания для пациентов с незначительной опухолевой нагрузкой всего примерно на восемь месяцев больше, чем у пациентов со значительной опухолевой нагрузкой. Этот результат может быть обусловлен, по крайней мере частично, кахексией. Клинические проявления кахексии являются сложными: истощение мышечной и жировой ткани, полиорганная недостаточность (например, сердечная, легочная, желудочно-кишечная) и выраженные нарушения метаболизма.

Более 25% случаев смерти от рака вызваны не раком, а кахексией. Смерть, связанная с кахексией, включает смерть от дыхательной недостаточности, сердечной недостаточности и метаболических нарушений.

Хотя кахексия имеет некоторые фенотипические сходства с пищевой депривацией, на самом деле кахексия отличается от голодания. Даже когда пациентам с кахексией обеспечивают полное парентеральное питание, потеря массы, включая потерю безжировой массы тела, продолжается. Эти потери оказались невосприимчивыми ко всем терапевтическим вмешательствам, за исключением полного удаления рака, что остается труднодостижимым для подавляющего большинства пациентов с раком.

В целом, было выдвинуто несколько предложений для классификации пациентов по стадиям кахексии. Первое, для оценки по шкале кахексии (CASCO) анализируют значимость и суммируют пять различных факторов: массу тела и потерю безжировой массы тела, воспалительные, иммунологические и метаболические нарушения, физическую работоспособность и качество жизни (Argiles JM. et al., J Cachexia Sarcopenia Muscle 2011, 2:87-9).

Например, CASCO рассчитывают по Argiles et al., 2011 следующим образом:

Потеря массы тела и состав тканей организма, BWC (0-40)

+ воспаление / метаболические нарушения / иммуносупрессия, IMD (0-20)

+ физическая работоспособность, PHP (0-15)

+ анорексия, ANO (0-15) + качество жизни, QDL (0-10),

где: 0-25 представляет собой слабую, 25-50 представляет собой умеренную, 50-75 представляет собой тяжелую, а 75-100 представляет собой терминальную фазу (Argiles et al., 2011).

5 Vigano et al. (Crit Rev Oncog 2012, 17:293-304) классифицировали пациентов по трем стадиям раковой кахексии с помощью двух независимых исследователей в соответствии с различными комбинациями клинических критериев и биологических измерений. Пациенты были классифицированы как не страдающие кахексией, страдающие пре-кахексией, страдающие кахексией и страдающие рефрактерной кахексией.

10 Еще одна классификация представляет собой модифицированный прогностический балл по Глазго для обозначения степени тяжести кахексии и сопутствующих воспалительных процессов (Douglas E. and McMillan D.C., 2014, Cancer Treatment Reviews, 40, 685-691).

Прогностический балл по Глазго (GPS) определяют следующим образом:

15 GPS = 0, то есть отсутствие кахексии: альбумин > 35 г/л, С-реактивный белок (< 10 мг/л); потеря массы не характерна - отсутствие нарушения метаболизма.

GPS = 1, то есть пре-кахексия: альбумин > 35 г/л, С-реактивный белок (> 10 мг/л), потеря массы не характерна - нарушение метаболизма.

20 GPS = 2, т. е. рефрактерная кахексия: альбумин < 35 г/л, С-реактивный белок (> 10 мг/л), общая потеря массы - нарушение метаболизма.

Gorter R. W. (SCHMERZ, 2004, vol. 18, suppl. 2, pp. 31-33) сообщает о применении дронабинола у онкологических пациентов с анорексией-кахексией более 2,5 мг в день.

25 Plasse T. F. et al. (Pharmacology Biochemistry and Behavior, Elsevier, US, vol. 20, no. 3, 1991, pp. 695-700) описывает применение дронабинола у пациентов, получающих противораковую терапию.

В GB 2 450 493 А описан каннабигерол для лечения кахексии.

Brierley D. I. et al. (Appetite, vol. 101, 2016, page 221) описывает потенциал каннабигерола для индуцированной химиотерапией кахексии.

30 Применение каннабиноидов в медицине описано Marzo Di Vincenzo et al. (Annual Review of Medicine: Selected Topics in the Clinical Sciences, vol. 57, 2005, pp. 553-574).

Несмотря на то, что кахексия часто встречается при многих формах солидных опухолей, в основном она остается осложнением, не подвергнутым лечению, которое предрасполагает к повышенной смертности пациентов. Подходы к лечению СИС, включая

анаболические стероиды, антикатаболическую терапию, стимуляторы аппетита и нутритивные вмешательства, не смогли продемонстрировать значительную эффективность. На самом деле, после установления диагноза, ни один терапевтический подход не был способен купировать индуцированную раком кахексию.

5 Соответственно, существует острая и неудовлетворенная потребность в разработке способов лечения пациентов до удовлетворения ими клиническим критериям пре-кахексии или кахексии, то есть, при отсутствии каких-либо признаков кахексии или при наличии пре-кахексии, таким образом, предотвращается возникновение пре-кахексии у пациента или нарушается прогрессирование пре-кахексии в кахексию.

10

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Потребность удовлетворяют с помощью вариантов реализации настоящего изобретения.

В настоящем изобретении предложен новый режим лечения для предотвращения
15 возникновения пре-кахексии или кахексии у субъектов, страдающих хроническим заболеванием, таким как рак.

В настоящем изобретении предложен новый способ подавления возникновения пре-кахексии у субъекта, подвергающегося риску пре-кахексии, путем введения каннабиноида.

В настоящем изобретении дополнительно предложен новый способ подавления
20 прогрессирования пре-кахексии в кахексию у субъекта путем введения каннабиноида.

В частности, в настоящем изобретении предложен способ лечения, снижения степени тяжести, снижения частоты возникновения, задержки возникновения или уменьшения патогенеза пре-кахексии, ранней кахексии или кахексии у субъекта.

В настоящем изобретении предложен каннабиноид для применения в
25 профилактическом лечении пре-кахексии или кахексии и у пациента, страдающего раком, путем введения низких доз каннабиноида или смесей каннабиноидов, при этом введение начинают до химиотерапии и поддерживают по меньшей мере в течение химиотерапии.

Согласно варианту реализации настоящего изобретения, каннабиноид вводят
дополнительно в сочетании с химиотерапевтическим лечением. Дополнительное лечение
30 начинают до первоначального традиционного лечения рака и продолжают по меньшей мере в интервале между последующими лечениями.

В частности, предложен каннабиноид для применения для профилактического лечения пре-кахексии или кахексии у пациента, страдающего раком, где указанный

каннабиноид вводят в количестве от 0,1 мг до 20 мг/день, конкретно в количестве от 0,25 до 5 мг/день, и введение начинают до химиотерапии и поддерживают по меньшей мере в течение химиотерапии.

5 Авторы настоящего изобретения неожиданно продемонстрировали, что введение низких доз не более 20 мг/день и даже очень низких доз не более 5 мг/день во время терапии рака приводило к значительному предотвращению наступления пре-кахексии и кахексии.

Согласно варианту реализации настоящего изобретения, каннабиноид выбран из природных, модифицированных или синтетических каннабиноидов, в частности, он выбран из группы, состоящей из 9-тетрагидроканнабинола, в частности (-)-*транс*- Δ^9 -тетрагидроканнабинола, 8-тетрагидроканнабинола, (+)-1,1-диметилгептильного аналога 7-гидрокси-дельта-6-тетрагидроканнабинола, гидрохлорида 3-(5'-циано-1,1'-диметилпентил)-1-(4-N-морфолинобутирилокси)-дельта-8-тетрагидроканнабинола, дексанабинола, набилона, дронабинола, левонантрадола, N-(2-гидроксиэтил)гексадеканоамида, дельта-8-тетрагидроканнабинола, любого их активного метаболита, производного или аналога.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения набилон применяют для профилактического лечения пре-кахексии или кахексии.

Согласно конкретному варианту реализации настоящего изобретения, каннабиноид вводят до возникновения пре-кахексии или кахексии.

20 Согласно дополнительному варианту реализации, введение каннабиноида начинают после диагностирования у субъекта рака или метастатического рака.

Согласно конкретному варианту реализации, каннабиноид вводят во время химиотерапии.

25 Согласно конкретному варианту реализации, введение каннабиноида продолжают после приостановки или окончания химиотерапевтического лечения.

Согласно конкретному варианту реализации, каннабиноид включен в состав для пероральной, ингаляционной или подкожной доставки.

30 Согласно конкретному варианту реализации, состав для пероральной доставки находится в форме таблетки, капсулы, саше, капсул с гранулированным наполнением или суспензии.

Согласно дополнительному варианту реализации, каннабиноид приготовлен в форме состава с медленным высвобождением.

Согласно дополнительному варианту реализации, состав для ингаляции находится в форме спрея, жидкости, эмульсии или сухого порошка.

Согласно дополнительному варианту реализации, пациент страдает метастатическим раком.

5 В дополнительном аспекте рак выбран из группы, состоящей из рака предстательной железы, рака молочной железы, мелкоклеточной карциномы легкого, немелкоклеточной карциномы легкого, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака мочевого пузыря, рака почки, лейкоза, рака ротовой полости, рака пищевода, рака гортани, рака желудка, меланомы, рака поджелудочной железы, рака эндометрия, саркомы матки, рака яичника,
10 рака яичка, множественной миеломы, опухоли головного мозга, рака щитовидной железы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, рака печени, рака желудочно-кишечного тракта, саркомы, остеосаркомы, острого нелимфоцитарного лейкоза, рака кожи, рака опорно-двигательного аппарата, рака головы и шеи и глиомы.

Согласно варианту реализации настоящего изобретения, каннабиноид применяют
15 для профилактического лечения пре-кахексии, которая конкретно характеризуется потерей массы у пациента >1 кг и $<5\%$ по сравнению с массой до начала цикла химиотерапевтического лечения.

Согласно варианту реализации настоящего изобретения, каннабиноид применяют для профилактического лечения кахексии, которая конкретно характеризуется потерей
20 массы $>5\%$ у пациента по сравнению с массой до начала цикла химиотерапевтического лечения.

В еще одном дополнительном варианте реализации пациент дополнительно страдает одним или более из следующих состояний:

- а) прогрессирующая потеря как жира, так и скелетных мышц,
- 25 б) невосприимчивость потери массы к увеличению питания,
- с) повышенный расход энергии в состоянии покоя (REE),
- д) снижение синтеза белка,
- е) измененный углеводный обмен веществ,
- ф) гиперкатаболизм мышц посредством АТФ-убиквитин-протеасомного пути
30 протеолиза,
- г) повышенная деградация жировой ткани посредством липолиза,
- h) астения,
- i) анемия,

- j) хроническая усталость,
- k) тошнота или
- l) потеря костной массы.

5 В настоящем изобретении дополнительно предложен способ, в котором введение каннабиноида начинают сразу после первичной постановки диагноза рака или сразу после постановки диагноза рецидива заболевания раком.

10 Согласно варианту реализации настоящего изобретения, введение начинают по меньшей мере за 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 день или по меньшей мере за 1 неделю, предпочтительно по меньшей мере за 2 недели, предпочтительно, по меньшей мере за 3 недели до химиотерапии.

Согласно варианту реализации настоящего изобретения, каннабиноид вводят от начала до конца полного курса химиотерапевтического лечения и необязательно не более 12 месяцев после окончания химиотерапии.

15 В конкретном варианте реализации благодаря лечению согласно настоящему изобретению потеря массы пациента после одного цикла химиотерапевтического лечения составляет менее 15%, конкретно менее 10%, конкретно менее 5%, конкретно менее 2,5 %, конкретно менее 2%, конкретно менее 1% по сравнению с массой до начала цикла химиотерапевтического лечения.

20 В конкретном варианте реализации благодаря лечению в соответствии с настоящим изобретением прогностический балл по Глазго поддерживают на уровне <1 .

25 В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу предотвращения прекахекии, включающему введение субъекту каннабиноида, в котором указанный каннабиноид вводят до начала цикла химиотерапевтического лечения, вводят во время цикла лечения и необязательно продолжают после окончания цикла химиотерапевтического лечения.

30 В конкретном варианте реализации введение каннабиноида продолжают в течение 1, 2, 3, 4, 5 недель или более после окончания химиотерапии. В частности, введение каннабиноида можно продолжать в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 дней или более после окончания химиотерапии.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу подавления прогрессирования прекахекии в кахекию у субъекта, причем способ включает введение субъекту каннабиноида, в котором указанный каннабиноид вводят до начала цикла

химиотерапевтического лечения, вводят во время цикла лечения и необязательно продолжают после окончания цикла химиотерапевтического лечения.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения нежелательной потери мышечной массы или жира у пациента с раком, включающему введение субъекту каннабиноида, в котором указанный каннабиноид вводят до начала цикла химиотерапевтического лечения, вводят во время цикла лечения и необязательно продолжают после окончания цикла химиотерапевтического лечения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе определенный и неопределенный артикли применяют для обозначения одного или более чем одного, т.е. по меньшей мере одного.

В настоящем документе термин «каннабиноид» относится, но не ограничивается этим, к химическому соединению, которое действует на каннабиноидные рецепторы в клетках, которые подавляют высвобождение нейротрансммиттера в головном мозге.

Лиганды для этих рецепторных белков включают эндоканнабиноиды, которые естественным образом вырабатываются в организме человека и животных, фитоканнабиноиды, содержащиеся в каннабисе и некоторых других растениях, и синтетические каннабиноиды. Наиболее заметным каннабиноидом является фитоканнабиноид тетрагидроканнабинол (ТГК), основное психоактивное соединение в каннабисе. Каннабидиол (КБД) представляет собой еще один важный компонент растения. Существует не менее 113 различных каннабиноидов, выделенных из каннабиса, демонстрирующих различные эффекты.

Синтетические каннабиноиды охватывают множество различных химических классов: классические каннабиноиды, структурно родственные с ТГК, неклассические каннабиноиды (каннабимиметики), включая аминоквалиндолы, 1,5-диарилпиразолы, хинолины и арилсульфонамиды, а также эйкозаноиды, относящиеся к эндоканнабиноидам.

Согласно варианту реализации настоящего изобретения, каннабиноид выбран из природных, модифицированных или синтетических каннабиноидов, конкретно он выбран из группы, состоящей из каннабидиола (КБД), 9-тетрагидроканнабинола, 8-тетрагидроканнабинола, (+)-1,1-диметилгептильного аналога 7-гидрокси-дельта-6-тетрагидроканнабинола, гидрохлорида 3-(5'-циано-1,1'-диметилпентил)-1-(4-N-морфолинобутирилокси)-дельта-8-тетрагидроканнабинола, дексанабинола, набилона,

левонантрадола, N-(2-гидроксиэтил)гексадеканоамида, дельта-8-тетрагидроканнабинола или любого активного метаболита, его производного или аналога.

В частности, набилон применяют согласно настоящему изобретению.

В частности, Canemes®, который содержит активный ингредиент набилон, применяют согласно настоящему изобретению. Canemes® выпускают в форме капсул, содержащих 1 мг набилон.

В качестве альтернативы можно применять капсулы, которые содержат 0,25 мг набилон в качестве активного ингредиента.

Если конкретно не указано иное, термины «аналоги», «метаболиты» или «производные» относятся к соединениям, которые имеют те же свойства, что и каннабиноиды, т.е. указанные аналоги, метаболиты и производные каннабиноидов действуют на тот же каннабиноидный рецептор и оказывают аналогичное действие на указанный рецептор, как и каннабиноид, из которого получены соответствующие аналоги, метаболиты и производные. Например, аналоги также могут действовать на каннабиноидные рецепторы в клетках, которые изменяют высвобождение нейротрансммиттера в головном мозге.

Если не указано иное, каннабиноиды также включают аналоги, производные и метаболиты из них, как определено выше.

В соответствии с вариантами реализации настоящего изобретения, термин «каннабиноид» также охватывает комбинации или смеси из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более различных каннабиноидов или множество различных каннабиноидов различного происхождения и любые комбинации или смеси, необязательно также в комбинации с другими активными агентами, соединениями или фармацевтическими вспомогательными веществами.

Термин «низкая доза» согласно настоящему изобретению обозначает количество каннабиноида не более 10 мг/день, вводимое субъекту. Конкретно, низкая доза каннабиноида может содержать любые количества каннабиноида в миллиграммах, например, 0,1, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10 мг в день.

Низкая доза набилон согласно настоящему изобретению, в частности, относится к количеству не более 10 мг/день, вводимому субъекту. Конкретно, низкая доза набилон относится к 0,1, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10 мг в день. В частности, диапазон низких доз составляет от >0,5 мг/день до <10 мг/день, в частности, от 1 до 5 мг/день.

Термин «очень низкая доза» согласно настоящему изобретению обозначает максимальное количество каннабиноида, вводимое субъекту, составляющее 0,5 мг/день. Конкретно, очень низкая доза каннабиноида может содержать 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5 мг в день. В частности, очень низкая доза содержит от 0,1 до 0,5 мг/день, в частности она содержит от 0,25 до 0,5 мг/день, в частности, она составляет примерно 0,25 мг/день или примерно 0,5 мг/день. Оптимальная дозировка может быть определена специалистом в данной области техники путем оценки, среди прочих факторов, эффективности и безопасности.

Очень низкая доза набилона относится к 0,5 мг набилон/день, вводимого субъекту. Конкретно, очень низкая доза набилон относится к 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5 мг в день. В частности, очень низкая доза набилон находится в диапазоне от 0,1 до 0,5 мг/день, конкретно в диапазоне от 0,25 до 0,5 мг/день, в частности, она составляет примерно 0,25 мг/день или примерно 0,5 мг/день.

Согласно варианту реализации, дозу каннабиноида можно изменять во время лечения, например, после дозы каннабиноида, составляющей 0,25 мг, в течение от примерно 1 до 4 недель следует доза, составляющая 0,5 мг. Дозировка может быть определена специалистом в данной области техники в соответствии с потребностями субъекта.

Термин «лечение» относится к любому лечению, которое улучшает состояние здоровья, уменьшает или подавляет нежелательную потерю массы и/или продлевает и/или увеличивает продолжительность жизни индивидуума. Указанное лечение может устранять заболевание у индивидуума, останавливать или замедлять развитие заболевания у индивидуума, ингибировать или замедлять развитие заболевания у индивидуума, уменьшать частоту или тяжесть симптомов у индивидуума и/или уменьшать возникновение рецидивов у индивидуума, который в настоящее время имеет или который ранее имел заболевание.

Термины «профилактическое лечение» или «превентивное лечение» относятся к любому лечению, которое предназначено для предотвращения возникновения заболевания у индивидуума. Термины «профилактическое лечение» или «превентивное лечение» используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

В настоящем документе «предотвращать» или «предотвращение» заболевания, расстройства или состояния относится к снижению возникновения расстройства или состояния у субъекта, получавшего лечение, по сравнению с контрольным субъектом, не

получавшим лечение, или задержке начала или уменьшения тяжести одного или более симптомов расстройства или состояния относительно контрольного субъекта, не получавшего лечение. В настоящем документе состояние конкретно относится к пре-кахексии и кахексии.

- 5 Термины «защищать», «предотвращать», «профилактический», «превентивный» или «защитный» относятся к предотвращению и/или лечению возникновения и/или распространения заболевания, например, кахексии или пре-кахексии, у индивидуума. Например, профилактическое введение каннабиноида согласно настоящему изобретению может защитить получающего индивидуума от развития пре-кахексии или кахексии.
- 10 Например, терапевтическое введение каннабиноида, например, посредством введения композиции согласно настоящему изобретению, может остановить развитие нежелательной потери массы, например, подавить пре-кахексию или кахексию.

- В настоящем документе «субъект» обозначает человека или животное (в случае животного, но не ограничиваясь этим, оно может представлять собой животное, не
- 15 являющееся человеком, или млекопитающее). «Субъект» млекопитающее может включать, но не ограничивается этим, человека или млекопитающее, не являющееся человеком, такое как примат, бык, лошадь, собака, овца, кошка или грызун. В одном аспекте, субъект является человеком. Следует понимать, что взрослый человек обычно составляет примерно 70 кг, а мышь составляет примерно 20 г, и что дозировка для мыши или другого
- 20 млекопитающего, не являющегося человеком, может быть приведена квалифицированным специалистом к 70 кг человека без излишних экспериментов.

- Путь введения может представлять собой пероральный, назальный, ректальный, местный, внутривенный, внутримышечный, подкожный, сублингвальный, интратекальный, внутрибрюшинный, внутрисуставный или внутрикожный. Его также
- 25 можно осуществлять с помощью имплантата для непрерывного высвобождения агента.

- Каннабиноиды могут быть приготовлены в форме корма, пищи, жидкости, эликсира, аэрозоля, спрея, таблетки, капсулы, капсул с гранулированным наполнением, геля, наносуспензии, наночастиц, микрогеля, крема, мази, суппозитория, пластыря или в любой другой форме, которая применима для введения каннабиноида.

- 30 В конкретном варианте реализации каннабиноид может быть включен в состав для перорального введения, например, в форме капсулы, в частности, в форме мягкой гелевой капсулы или сиропа. Он может быть включен в состав для немедленного высвобождения или замедленного высвобождения.

В другом варианте реализации каннабиноид особенно подходит для ингаляции или для курения.

Конкретно, введение может быть пероральным, особенно на ежедневной основе. Введение, однако, также можно осуществлять несколько раз в день, или может существовать интервал между введениями, составляющий 2, 3, 4, 5, 6 или более дней в зависимости от состава соответствующего каннабиноида. Пероральное введение может представлять собой утреннюю дозу натощак или позже в течение дня, особенно после еды. Введение натощак не может привести к каким-либо побочным эффектам.

Каннабиноид может представлять собой активный агент фармацевтического состава. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «вспомогательное вещество» включает любые и все растворители, буферы, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и задерживающие абсорбцию агенты и тому подобное, которые являются физиологически совместимыми. Носитель выбран для введения посредством выбранного пути введения. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники (Rowe R.C. et al, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2012, 7th edition, Pharmaceutical Press, London UK). За исключением случаев, когда какая-либо обычная среда или агент несовместимы с активным соединением, предполагается его применение в фармацевтических композициях настоящего изобретения.

Неограничивающие фармацевтически подходящие материалы, которые могут быть включены в фармацевтические препараты согласно настоящему изобретению, включают солюбилизирующие/разбавляющие агенты, антиоксиданты, энтеросолюбильные покрытия, усилители абсорбции, регуляторы pH и буферы, диспергирующие агенты, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, замедляющие абсорбцию агенты, регуляторы осмолярности, изотонические агенты, консерванты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, загустители, растворители, сорастворители, эмульгенты, красители, смачивающие агенты и лиганды/пилотные/целевые молекулы. Способы приготовления соответствующих составов хорошо известны в данной области техники.

В случаях, когда парентеральное введение выбрано в качестве пути введения, фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть предложены пациентам в комбинации с дополнительными фармацевтически приемлемыми

стерильными водными или неводными растворителями, суспензиями или эмульсиями. Составы для применения *in vivo* предпочтительно являются стерильными. Этого легко достичь, например, фильтрацией через стерильные фильтрующие мембраны.

5 Фармацевтически приемлемые носители для парентеральных составов включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для немедленного приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Водные растворители включают воду, водно-спиртовые растворы, эмульсии или суспензии, включая физиологический раствор и забуференные медицинские парентеральные носители, включая раствор хлорида натрия, декстрозный раствор Рингера, раствор декстрозы и 10 хлорида натрия, раствор Рингера, содержащий лактозу, или нелетучие масла.

Внутривенные носители могут включать компенсаторы жидкости и питательных веществ, компенсаторы электролитов, например, на основе декстрозы Рингера, и тому подобное.

Составы, подходящие для перорального введения, могут включать жидкие растворы, 15 такие как эффективное количество активного агента(ов), суспендированного в разбавителях/солюбилизаторах, таких как вода, растительные или животные масла, физиологический раствор или PEG 400; капсулы, такие как капсулы с мягкой оболочкой, саше или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента, например, жидкости, твердого вещества, гранул или желатина; суспензии в 20 соответствующей жидкости; и подходящие эмульсии.

Водные растворы, подходящие для перорального применения, готовят путем растворения активного соединения(й) в воде и добавления подходящих красителей, ароматизаторов, стабилизаторов и загустителей, если необходимо. Водные суспензии, подходящие для перорального применения, могут быть получены путем диспергирования 25 тонкоизмельченного активного компонента в воде с вязким материалом, таким как природные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия и другие хорошо известные суспендирующие агенты. Примеры неводных растворителей представляют собой спирт, бензилбензоат, бутиловый спирт, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, N,N-диметилацетамид, этилолеат, олеилолеат, 30 глицерилтриолеат, глицерилдиолеат, глицерилмоноолеат, цетиловый спирт, стеариловый спирт, каприновую кислоту, ундеценовую кислоту, ундекановую кислоту, лауриновую кислоту, олеиновую кислоту, синтетические глицериды насыщенных жирных кислот, содержащие 8-12 атомов углерода, полиоксиэтиленовые производные глицерина,

пчелиный воск, глицерин, минеральное масло, растительное масло, такое как, но не ограничиваясь, кукурузное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, рапсовое масло, кунжутное масло, сафлоровое масло, касторовое масло, льняное масло, соевое масло, подсолнечное масло, оливковое масло, масло печени рыб и любые их комбинации.

5 Таблетированные формы могут включать один или более из лактозы, сахарозы, маннита, сорбита, фосфатов кальция, кукурузного крахмала, картофельного крахмала, микрокристаллической целлюлозы, желатина, коллоидного диоксида кремния, талька, стеарата магния, стеариновой кислоты и других вспомогательных веществ, красителей, наполнителей, связующих веществ, разбавителей, буферных агентов, увлажняющих
10 агентов, консервантов, ароматизаторов, красителей, дезинтегрирующих агентов и фармацевтически совместимых носителей. Лекарственные формы для рассасывания могут содержать активный ингредиент с вкусом, например, сахарозу, а также пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, например, эмульсии желатина и глицерина или сахарозы и аравийской камеди, гели и тому подобное, содержащие, помимо
15 активного ингредиента, носители, известные в данной области техники.

В одном варианте реализации фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть предложены субъектам в капсулированной форме, такой как капсулы с мягкой оболочкой.

Энтеросолюбильные покрытия можно дополнительно применять на капсулах
20 согласно настоящему изобретению, чтобы противостоять их длительному контакту с сильно кислым желудочным соком, но чтобы они растворялись в слабокислой или нейтральной кишечной среде. Не ограничиваясь этим, ацетатфталат целлюлозы, Eudragit™ и фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP) можно применять в энтеросолюбильных покрытиях фармацевтических композиций согласно настоящему
25 изобретению.

Применяемые обычно концентрации ацетатфталата целлюлозы составляют 0,5-9,0% от массы ядра. Добавление пластификаторов улучшает устойчивость этого материала покрытия к влаге, и составы, в которых применяют такие пластификаторы, являются более эффективными, чем при применении одного ацетатфталата целлюлозы. Ацетатфталат
30 целлюлозы является совместимым со многими пластификаторами, включая ацетилованный моноглицерид; бутилфталилбутил гликолят; дибутилтартрат; диэтилфталат; диметилфталат; этилфталилэтил гликолят; глицерин; пропиленгликоль; триацетин; цитрат триацетина; и трипропионин. Его также применяют в комбинации с

другими покрывающими агентами, такими как этилцеллюлоза, в препаратах с контролируемым или медленным высвобождением.

5 Согласно конкретному варианту реализации, применяют композицию, содержащую набилон и случайным образом метилированный β -циклодекстрин (RAMEB) в массовом соотношении (сухая масса к сухой массе) 1:60-1:140, как подробно описано в EP2643022, где набилон и RAMEB находятся в форме водорастворимого комплекса.

10 Фармацевтические препараты, содержащие каннабиноиды, хорошо известны в данной области техники. Например, но не ограничиваясь ими, они могут представлять собой Сативекс, спрей для полости рта с натуральными экстрактами растения каннабис; Дронабинол, синтетический Дельта-9 ТГК; Набилон; Дексанабинол, синтетический каннабиноид; СТ-3 (ажулемовая кислота), синтетический аналог метаболита ТГК ТГК-11-олевая кислота (THC-11-oic acid); HU308, синтетическое химическое соединение, состоящее из центрального каннабиноида (CB1), периферического каннабиноида (CB2) и лекарственного средства, опосредованного не каннабиноидным рецептором;

15 Римонабант/Акомплия, синтетическое химическое вещество, которое блокирует поступление эндоканнабиноидов в мозг; Таранабант/МК-0364, который нацелен на рецепторы в головном мозге, связанные с аппетитом; действует как обратный агонист каннабиноидного рецептора типа 1 (CB1R); Canemes®, содержащий набилон в качестве активного ингредиента.

20 Термин «пре-кахексия» в настоящее время определяют как патологическое состояние, требующее вмешательства (например, Fearon K. et al., Lancet Oncol, 2011, Vol. 12(5), 489-495). Соответственно, пре-кахексия охватывает раннее патофизиологическое состояние истощения или атрофии здоровой ткани, которое еще не соответствует клиническим критериям кахексии.

25 «Пре-кахексию» или «раннюю кахексию» определяют на основании наличия одного, двух, трех или всех следующих критериев:

- (a) основное хроническое заболевание; особенно рак;
- (b) непреднамеренная потеря массы >1 кг, но <5% от обычной массы тела в течение последних 6 месяцев;
- 30 (c) хронический или рецидивирующий системный воспалительный ответ;
- (d) анорексия или симптомы, связанные с анорексией; и
- (e) прогностический балл по Глазго ниже 2.

Таким образом, пре-кахексия или ранняя кахексия могут включать пациентов с хроническим заболеванием, небольшой потерей массы и хроническим или рецидивирующим системным воспалительным заболеванием и/или анорексией.

5 Пре-кахексия может быть определена с применением одного из следующих параметров:

Например, субъект может иметь пре-кахексию, когда масса субъекта является стабильной или когда потеря массы субъекта составляет примерно 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 3,5%, 4% или 4,5% от массы тела, и прогностический балл по Глазго составляет > 0 и < 2 .

10 «Кахексия» представляет собой состояние, часто, но не исключительно, связанное с раком, которое проявляется в потере массы по меньшей мере на 5% или более от массы тела. Универсальное определение кахексии приведено в Fearon K. et al., 2011 and in Blum D. et al., 2014. В целом, кахексия относится к прогрессирующей потере безжировой массы тела (особенно мышечной массы), которая обычно связана с большой потерей массы тела, которая составляет по меньшей мере 5, 6, 7, 8, 9, 10% или более, и прогностический балл
15 по Глазго ≥ 2 . Потеря мышечной и жировой ткани, свидетельствующая о кахексии, может быть обнаружена посредством компьютерной томографии (КТ) (Martin et al, J. et al., 2013, Clin Oncol 31: 1539-1547).

Кахексия может быть определена с помощью расчета CASCО, как описано выше. Следовательно, CASCО можно рассчитать как описано далее (Argiles et al., 2011).

20 В некоторых вариантах реализации кахексия у субъекта приводит к снижению запасов белка, пониженной силе и функциональной возможности, хрупкости, падениям, уменьшенной аэробной способности, уменьшенным потребностям в энергии или повышенной смертности у пациентов, и способы согласно настоящему изобретению служат для предотвращения этих состояний.

25 В некоторых вариантах реализации, кахексия у субъекта приводит к увеличению потребности в белке с пищей, воспалению (ускоренное расщепление мышечного белка), потере двигательных единиц (старение ЦНС), снижению скорости синтеза мышечного белка (после приема пищи) и/или изменению эндокринной функции (тестостерон, эстроген, гормон роста, резистентность к инсулину).

30 Согласно варианту реализации настоящего изобретения, кахексия характеризуется наличием одного или более из следующих критериев:

- a) потеря массы $> 5\%$ за последние 6 месяцев,
- b) потеря массы $> 2\%$ за последние 6 месяцев и ИМТ $< 20 \text{ кг/м}^2$,

- с) повышенная сывороточная концентрация С-реактивного белка (СРБ),
и необязательно совместно с любыми из следующих
- а) прогрессирующая потеря как жира, так и скелетных мышц,
б) невосприимчивость потери массы к увеличению питания,
5 с) повышенный расход энергии в состоянии покоя (REE),
д) снижение синтеза белка,
е) измененный углеводный обмен веществ,
ф) гиперкатаболизм мышц посредством АТФ-убиквитин-протеасомного пути
протеолиза,
10 г) повышенная деградация жировой ткани посредством липолиза,
h) астения,
i) анемия,
j) хроническая усталость,
к) тошнота,
15 l) потеря костной массы,
m) прогностический балл по Глазго ≥ 2 , то есть С-реактивный белок составляет >10 мг/л, и альбумин составляет <35 г/л.

«Индукцированная раком кахексия» характеризует кахексию, связанную с наличием рака или опухоли.

- 20 В настоящем документе термин «химиотерапия» относится к любому лечению с применением химиотерапевтических лекарственных средств, которые обычно представляют собой скорее неспецифичные внутриклеточные яды, особенно связанные с ингибированием процесса клеточного деления. Химиотерапию, как правило, проводят циклично, то есть после лечения следует период отдыха. Цикл может длиться один или
25 более дней, но обычно он длится одну, две, три или четыре недели. Курс химиотерапии состоит из нескольких циклов. Каждый курс является отличающимся, но обычно состоит из четырех-шести циклов. Применяемая в настоящем документе химиотерапия может охватывать один цикл, но также может включать два или более цикла лечения.

- Химиотерапевтические агенты могут представлять собой лекарственные средства
30 или цитотоксические агенты, которые ингибируют или предотвращают функцию клеток и/или вызывают разрушение клеток. Лекарственные средства или цитотоксические агенты могут быть направленного или общего действия.

Примеры цитотоксических агентов включают радиоактивные изотопы, химиотерапевтические агенты и токсины, такие как низкомолекулярные токсины или ферментативно активные токсины бактериального, грибкового, растительного или животного происхождения, включая синтетические аналоги и их производные.

- 5 Цитотоксический агент может быть выбран из группы, состоящей из ауристатина, агента, связывающегося с малой бороздкой ДНК, алкилирующего агента малой бороздки ДНК, энединиина, лекситропсина, дуокармицина, таксана, пуромицина, доластатина, майтанзиноида и алкалоида барвинка или комбинации двух или более из них.

- 10 В одном варианте реализации, лекарственное средство представляет собой химиотерапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из ингибитора топоизомеразы, алкилирующего агента (например, азотистых ипритов; этилениминов; алкилсульфонатов; триазенов; пиперазинов и нитрозомочевин), антиметаболита (например, меркаптопурина, тиогуанина, 5-фторурацила), антибиотиков (например, антрациклинов, дактиномицина, блеомицина, адриамицина, митрамицина), средств, прерывающих митоз
- 15 (например, растительных алкалоидов, таких как винкристин, и/или антагонистов микротрубочек, таких как паклитаксел), интеркалирующего агента ДНК (например, карбоплатин и/или цисплатин), ингибитора синтеза ДНК, регулятора транскрипции ДНК-РНК, ингибитора фермента, гена-регулятора, модификатора гормонального ответа, гипоксия-селективного цитотоксина (например, тирапазамина), ингибитора
- 20 эпидермального фактора роста, антивазкулярного агента (например, ксантенон-5,6-диметилксантенон-4-уксусной кислоты), активируемого радиацией пролекарства (например, нитроарилэтил-четвертичные (NMQ) соли) и биоредуктивного лекарственного средства и комбинации двух или более из них.

- Химиотерапевтический агент может быть выбран из группы, состоящей из
- 25 эрлотиниба (TARCEVA®), бортезомиба (VELCADE®), фулвестранта (FAS LODEX®), сутента (SU 11248), летрозола (FEMARA®), мезилата иматиниба (GLEEVEC®), РТК787/ZK 222584, оксалиплатина (Элоксатин®), 5-FU (5-фторурацил), лейковорина, рапамицина (Сиролимус, RAPAMUNE®), лапатиниба (GSK572016), лонафарниба (SCH 66336), сорафениба (BAY43-9006) и гефитиниба (IRESSA®), AG1478, AG 1571 (SU 5271;
- 30 Sugen) и комбинации двух или более из них.

Химиотерапевтический агент может представлять собой алкилирующий агент, такой как тиотепа, CYTOXAN® и/или циклофосфамид; алкил сульфонат, такой как бусульфан, импросульфан и/или пипосульфан; азиридин, такой как бензодопа, карбоквон,

метуредопа и/или уредопа; этиленимины и/или метиламиламины, такие как альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамида, триэтилентифосфорамида и/или триметилломеламин; ацетогенин, такой как буллатацин и/или буллатацинон; камптотецин; бриостатин; каллистатин; криптофицины; доластатин; дуокармицин; элеутеробин; 5 панкратистатин; саркодиктин; спонгистатин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, циклофосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, гидрохлорид оксида мехлорэтамина, мелфалан, новэмбихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид и/или урациловый иприт; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и/или ранимнустин; динемидин; бифосфонаты, такие как 10 клодронат; эсперамидин; неокарциностатиновый хромофор; аклациномицины, актиномицин, антрамидин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, карминомицин, карцинофилин, хромомицин, дактиномицин, даунорубидин, деторубидин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, ADRIAMYCIN®, доксорубидин, такой как морфолино- доксорубидин, цианоморфолино-доксорубидин, 2-пирролино-доксорубидин и/или 15 дезоксидоксорубидин, эпирубидин, эзрубидин, идарубидин, марцелломицин, митомицины, такие как митомицин С, микофеноловая кислота, ногаламидин, оливомицины, депомидин, пуromидин, квеламицин, родорубидин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубидин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, 20 метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6- меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, пропионат дромостанолон, эпителиостанол, мепитиостан, тестолактон; антиадреналиновые средства, такие как 25 аминоглютетимид, митотан, трилостан; компенсаторы фолиевой кислоты, такие как фролиновая кислота; ацеглатон; гликозид альдофосфамида; аминолевулиновая кислота; енилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бизантрин; эдотраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; эльфорнитин; ацетат эллиптиния; эпотилон; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидамин; макроциклические депсипептиды, такие как 30 майтанзин и анзамитоцины; митогуазон; митоксантрон; нитразерин; пентостатин; фенамет; пирарубидин; лозоксантрон; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; разоксан; ризоксин; сизофидан; спирогерманий; теназоновая кислота; триазиквон; 2,2',2"- трихлортриэтиламин; трихотечены, такие как верракурин А, роридин А и/или ангиудин;

уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид; циклофосфамид; тиотепа; таксоиды, такие как TAXOL®, паклитаксел абраксан и/или TAXOTERE®, доксетаксел; хлорамбуцил; GEMZAR® гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; платина; этопозид; ифосфамид; митоксантрон; винкристин; NAVELBINE®, винорелбин; новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоптерин; кселода; ибандронат; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; диформетилорнитин (DMFO); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; капецитабин; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты, производные или комбинации двух или более из любых из вышеприведенных.

Лекарственное средство может представлять собой агент, разрушающий тубулин, включая, но не ограничиваясь ими: таксаны, такие как паклитаксел и доцетаксел, алкалоиды барвинка, дискодермолид, эпотилоны А и В, дезоксиэпотилон, криптофицины, курацин А, комбретастатин А-4-фосфат, BMS 247550, BMS 184476, BMS 188791; LEP, RPR 109881A, EPO 906, I X D 258, ZD 6126, винфлунин, LU 103793, доластатин 10, E7010, T1 38067 и T900607, колхицин, фенстатин, халконы, инданоцин, T138067, онкоцидин, винкристин, винбластин, винорелбин, винфлунин, галихондрин В, ER-86526, пиронетин, спонгистатин 1, спикет Р (spiket Р), криптофицин, ризоксин, саркодиктин, элеутеробин, лаулималид, VP-16 и D-24851 и фармацевтически приемлемые соли, кислоты, производные или комбинации двух или более из любых из вышеперечисленных.

Лекарственное средство может представлять собой интеркалятор ДНК, включая, но не ограничиваясь ими: акридины, актиномицины, антрациклины, бензотиопираноиндазолы, пиксантрон, криснатол, бросталлицин, CI-958, доксорубицин (адриамицин), актиномицин D, даунорубицин, (дауномицин), блеомицин, идарубицин, циклофосфамид, мелфалан, митомицин С, бизелезин, этопозид, митоксантрон, SN-38, карбоплатин, цисплатин, актиномицин D, амсакрин, DACA, пиразолоакридин, иринотекан и топотекан и фармацевтически приемлемые соли, кислоты, производные или комбинации двух или более из любых из вышеперечисленных.

Лекарственное средство может представлять собой антигормональный агент, который действует для регуляции или ингибирования действия гормонов на опухоли, такой как антиэстрогены и селективные модуляторы рецепторов эстрогена, включая, но не ограничиваясь ими, тамоксифен, ралоксифен, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY1 17018, онапристон и/или фарестон торемифен и

фармацевтически приемлемые соли, кислоты, производные или комбинации двух или более из любых из вышеперечисленных. Лекарственное средство может представлять собой ингибитор ароматазы, который ингибирует фермент ароматазу, которая регулирует выработку эстрогена в надпочечниках, такой как, например, 4(5)-имидазолы, 5
аминоглутетимид, ацетат мегестрола, AROMASIN®, экземестан, фадрозол, RIVISOR®, ворозол, FEMARA®, летрозол и ARJMIDEX® и/или анастрозол и фармацевтически приемлемые соли, кислоты, производные или комбинации двух или более из любых из вышеперечисленных.

Лекарственное средство может представлять собой антиандроген, такой как 10
флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид, гoserелин и/или троксацитабин и фармацевтически приемлемые соли, кислоты, производные или комбинации двух или более из любых из вышеперечисленных.

Согласно терминам настоящего изобретения, «цикл химиотерапии» или «курс химиотерапии» относится к введению химиотерапевтического лекарственного средства с 15
последующей паузой, таким образом, введение происходит в определенные промежутки времени. Большинство видов химиотерапевтического лечения проводят повторяющимися циклами. Продолжительность цикла зависит от предоставляемого лечения. Большинство циклов варьируется от 2 до 6 недель. Например, химиотерапевтический агент вводят в течение двух недель с последующим периодом отдыха в течение одной недели, что 20
обеспечивает трехнедельный цикл, который необязательно можно повторить. Количество доз лечения, запланированных в каждом цикле, также варьируется в зависимости от назначаемых лекарственных средств. Определение цикла химиотерапии может быть выполнено квалифицированным врачом в соответствии с потребностями субъекта.

Таким образом, поддержание введения каннабиноида в течение периода 25
химиотерапии относится к одному или более циклам химиотерапии, каждый из которых может составлять от нескольких дней до нескольких недель.

Начало введения каннабиноидов «сразу после постановки диагноза рака» согласно настоящему изобретению обозначает период менее 1 недели, менее 6, 5, 4, 3, 2, 1 дней после того, как врач проинформировал пациента о заболевании раком.

Начало введения каннабиноидов «сразу после постановки диагноза рецидива рака» 30
согласно настоящему изобретению обозначает период менее 1 недели, менее 6, 5, 4, 3, 2, 1 дней после того, как врач проинформировал пациента о рецидиве заболевания раком.

Согласно альтернативному варианту реализации, введение каннабиноида можно начинать по меньшей мере за 4 недели, по меньшей мере за 3 недели, по меньшей мере за 2 недели, по меньшей мере за 1 неделю до начала химиотерапии.

В качестве альтернативы, дополнительное введение каннабиноида начинают за 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 дней до начала химиотерапии.

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, не ограничиваясь ими.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Проспективное одноцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности низкодозовой каннабиноидной терапии с помощью набилона (Canemes®) в профилактическом лечении кахексии у пациентов с верифицированным метастатическим колоректальным раком или метастатическим раком поджелудочной железы. Целью исследования является предотвращение критической потери массы более чем на 10% у пациентов с метастатическим колоректальным раком или метастатическим раком поджелудочной железы путем дополнительного введения низкой дозы каннабиноида набилона (Canemes®).

Пациентов лечили с применением одной из следующих химиотерапий:

а) Паллиативная химиотерапия (на основе платины):

Рак поджелудочной железы:

Цисплатин (Цисплатин) 25 мг/м² в/в

Гемцитабин (Гемзар) 1000 мг/м² в/в

(день 1 и день 8, повторение на день 22 - всего 8 циклов до прогрессирования)

Колоректальный рак:

Капецитабин (Кселода) 2500 мг/м² п/о

(1-14 день, повторение на 22 день - до прогрессирования заболевания) в соответствии с местным стандартом

Группа А (контрольная группа): препарат плацебо

Группа В (экспериментальная группа): дополнительное введение капсул

синтетического каннабиноида набилона по 0,25 мг, начиная не менее чем за 7 дней до начала химиотерапии, ежедневно в течение первого месяца терапии с последующим повышением дозы до 0,5 мг во второй месяц.

5 Любой пациент, у которого диагностирован метастатический колоректальный рак или метастатический рак поджелудочной железы подходит для химиотерапии посредством цисплатина/гемцитабина соответственно. Капецитабин будет стратифицирован в соответствии с назначенным режимом химиотерапии.

10 Пациенты в группе В, экспериментальной группе, дополнительно к стандартной схеме химиотерапии получали 0,25 мг набилона (Canemes®) перорально непрерывно в течение первого месяца терапии ежедневно (день 1-28), начиная по меньшей мере с 7 дней до химиотерапии. Canemes® вводили дополнительно.

В начале второго месяца терапии (29 день) дозировку каннабиноидов увеличивали до 0,5 мг в день.

15 В случае токсичности в течение первых 28 дней химиотерапии оставляли дозировку 0,25 мг, соответственно, после 29-го дня поддерживали на уровне 0,25 мг набилона в день.

Последующее повторное повышение до 0,5 мг не допускается.

Пациенты в группе А, контрольной группе, ежедневно получали препарат плацебо в дополнение к стандартной химиотерапии.

20 Конечная точка исследования:

В экспериментальной группе и в контрольной группе сравнивали следующие параметры:

Основная конечная точка:

25 Предотвращение критической потери массы более чем на 10% у пациентов с метастатическим колоректальным раком или метастатическим раком поджелудочной железы путем дополнительного введения каннабиноида, низкой дозы набилона.

Вторичные конечные точки:

30 ▪ Анализ биоэлектрического сопротивления (BIA): определение параметров функционального статуса питания: безжировая масса (FFM), общая вода тела (TBW), жир тела и фазовый угол оценивали с помощью BIA (уменьшение фазового угла более чем на 10 % за период лечения/наблюдения)

▪ Предотвращение признаков пре-кахексии.

▪ Модифицированный прогностический балл по Глазго mGPS: определение параметров воспаления СРБ и альбумина на начальном этапе, а затем во время химиотерапии

Потерю массы более чем на 5% в сочетании с повышенными уровнями СРБ, сниженными уровнями альбумина и истощением массы скелетных мышц оценивали для выявления признаков пре-кахексии.

▪ Сопутствующая оценка индекса коморбидности по Чарлсону - CCI на исходном уровне

▪ Качество жизни (QoL): оценка по краткому опроснику оценки общего состояния здоровья формы 12 (SF-12) на начальном этапе, а затем во время химиотерапии Включая анкеты по качеству сна, боли и депрессии/тревоги

▪ Токсичность во время химиотерапии:

▪ Оценка нежелательных явлений в течение периода лечения до окончания химиотерапии в соответствии с Общими Терминологическими Критериями для Неблагоприятных Явлений (CTCAE 4,0)

▪ Оценка хронической токсичности

Выживаемость без прогрессирования (PFS) от начала лечения до прогрессирования или смерти от любой причины и общая выживаемость (OS) от начала лечения до смерти от любой причины через год.

Обоснование исследования:

Недостаточное питание и потеря массы являются актуальными клиническими проблемами у пациентов с метастатическим колоректальным раком или метастатическим раком поджелудочной железы и связаны со снижением переносимости и эффективности лечения, повышенной токсичностью и ухудшением качества жизни.

На момент постановки диагноза у большинства пациентов с раком на поздней стадии уже наблюдалась непреднамеренная потеря массы (Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, Strasser F, Thoresen L, Jagoe RT, Chasen M, Lundholm K, Bosaeus I, Fearon K, Baracos VE. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. J Clin Oncol. 2015 Jan 1; 33(1):90-9. doi: 10,1200/JCO.2014,56,1894. Epub 2014 Nov 24), во время химиотерапии пациенты с метастатическим колоректальным раком, и особенно метастатическим раком поджелудочной железы часто сообщают о прогрессирующем снижении потребления пищи вследствие раннего чувства насыщения,

беспокойства, депрессии, боли и тошноты.

Каннабиноиды все чаще назначают при желудочно-кишечных расстройствах, особенно при тошноте и рвоте, в качестве стимулятора аппетита и при лечении висцеральной боли (Malik Z, Baik D, Schey R. The role of cannabinoids in regulation of nausea and vomiting, and visceral pain. Curr Gastroenterol Rep. 2015 Feb;17(2):429).

Целью данного исследования является оценка эффективности низкодозовой дополнительной терапии каннабиноидами у пациентов с метастатическим колоректальным и метастатическим раком поджелудочной железы, получающих паллиативную химиотерапию на основе платины, с целью предотвращения критической потери массы и признаков кахексии.

Авторы предполагают, что потеря массы более чем на 10% по оценке через год после начала химиотерапии, будет улучшена у 20% пациентов в исследуемой группе, получающей низкие дозы каннабиноидов, благодаря дополнительной терапии низкими дозами каннабиноидов. Эта дополнительная терапия ослабляет симптомы боли, беспокойства и тошноты и, следовательно, приводит к улучшению переносимости, улучшению качества жизни и снижению токсичности.

Потерю массы более чем на 5% в комбинации с повышенными уровнями СРБ, сниженными уровнями альбумина и истощением скелетной мышечной массы оценивают с целью выявления признаков кахексии.

Клинические исследования показали, что при оценке состояния питания для метастатической колоректальной карциномы до одной трети пациентов уже потеряли более 10% своей стабильной массы тела в течение предшествующих 6 месяцев до начала химиотерапии. Кахексия и недостаточное питание являются значимыми предвестниками для выживания пациентов с метастатическим колоректальным раком, при этом медиана выживаемости для пациентов, получающих химиотерапию первой линии, составляет 17,5 месяцев, и снижается к 8,5 месяцам для получающих химиотерапию второй линии и более. У пациентов с кахексией, связанной с метастатическим колоректальным раком, часто наблюдаются различные показатели, определяющие раковую кахексию, такие как повышенные значения СРБ, снижение критической массы тела и снижение потребления энергии, при этом утверждается, наличие признаков кахексии варьируется у от 22% до 55% пациентов - различные результаты возникают вследствие отклонения критериев раковой кахексии (Blauwhoff-Buskermolen S, Versteeg KS, de van der Schueren MAE, den Braver NR, Berkhof J, Langius JAE, Verheul HMW. Loss of Muscle Mass During Chemotherapy Is Predictive

for Poor Survival of Patients With Metastatic Colorectal Cancer. JCO 2016; Thoresen L, Frykholm G, Lydersen S, Ulveland H, Baracos V, Prado CMM, Birdsell L, Falkmer U. Nutritional status, cachexia and survival in patients with advanced colorectal carcinoma. Different assessment criteria for nutritional status provide unequal results. Clinical Nutrition 2013;32:65-72).

5 Одним из наиболее тревожных факторов метастатического рака поджелудочной железы является отчетливая и прогрессирующая потеря массы, значительная клиническая проблема во время химиотерапии, приводящая к плохой переносимости и более высокой токсичности, связанной с лечением.

10 Среднее время выживаемости составляет от 6 до 10 месяцев для пациентов с местнораспространенным раком поджелудочной железы и от 3 до 6 месяцев для пациентов с метастатическим заболеванием (Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, Miller Jr WH, Jeffrey MG, Cisar LA, Morganti A, Orlande N, Gruia G, Miller LL. Irinotecan Plus Gemcitabine Results in No Survival Advantage Compared With Gemcitabine Monotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer Despite Increased Tumor Response Rate. JCO 2004: 15 22:3776-3783).

Рандомизированные клинические исследования у пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы показывают, что у 85% пациентов наблюдается потеря массы уже во время постановки диагноза, и эта потеря массы прогрессирует до самой смерти.

20 При оценке массы до заболевания и продолжительности потери массы у 20 пациентов с неоперабельным раком поджелудочной железы Wigmore et al. показали, что при постановке диагноза все пациенты имели потерю массы, медианная потеря составляла 14,2% от их стабильной массы до заболевания, и эта потеря массы была прогрессирующей, увеличиваясь до медианы 24,5% к моменту их последней оценки перед смертью. Если бы потеря массы более чем на 20% указывала на серьезное истощение, 15% пациентов были 25 бы классифицированы как сильно истощенные уже при постановке диагноза, перед смертью 60% всех пациентов были бы отнесены к этой категории². Раковая кахексия ухудшает прогноз, а также связана с нарушением физических функций, повышенным психологическим стрессом и низким качеством жизни и встречается у 80% пациентов с раком поджелудочной железы на поздней стадии (Tan BHL, Birdsell LA, Martin L, Baracos 30 VE, Fearon KCH. Sarcopenia in an Overweight or Obese Patient Is an Adverse Prognostic Factor in Pancreatic Cancer. Clin Cancer Res 2009;15(22)).

План исследования:

Количество пациентов: всего 40 пациентов (1:1 исследуемое лекарственное средство : плацебо)

5 Разницу между двумя исследуемыми группами для первичной конечной точки (потеря массы >10% от начала химиотерапии до последнего дня химиотерапии) оценивали с помощью критерия хи-квадрат.

Когда размер выборки в каждой группе составлял 20, проводили стратификацию в соответствии с назначенным режимом химиотерапии.

Критерии включения:

- 10
- Любой пациент с диагнозом метастатический рак поджелудочной железы или колоректальная карцинома, подходящий для паллиативной химиотерапии.
 - Письменное информированное согласие, полученное до какого-либо конкретного скрининга, и пациенты должны быть в состоянии соблюдать этот протокол.
 - Гистологически подтвержденная метастатическая карцинома поджелудочной
- 15 железы или метастатическая колоректальная карцинома, которую лечат посредством паллиативной химиотерапии на основе платины.
- Женщины, способные к деторождению, должны иметь отрицательный тест на беременность при скрининге и должны использовать эффективную контрацепцию.

20 Критерий исключения:

- Противопоказания к исследуемому лекарственному средству (набилон - Canemes ®)
 - Беременные или кормящие женщины
 - Другие злокачественные новообразования в анамнезе; тем не менее,
- 25 пациенты, которые не имели заболевания в течение 5 лет или пациенты с полностью иссеченным немеланомным раком кожи в анамнезе или успешно излеченной карциномой in situ, подходят
- Параллельное лечение других видов рака (химиотерапия, иммунотерапия, антигормональная или биологическая терапия) или одновременное лечение исследуемым
- 30 лекарственным средством
- Серьезные медицинские или психические расстройства, которые могут повлиять на безопасность пациента или информированное согласие, особенно психотическое заболевание в анамнезе у пациента

▪ Участие в другом интервенционном клиническом исследовании во время включения в исследование (кроме периода наблюдения без лечения в течение более 30 дней) или отрицание одновременного участия в неинтервенционном исследовании со стороны ИП исследовательского центра.

5

Пример 2

Когортное исследование по оценке эффективности низкодозовой терапии каннабиноидами с помощью набилона (Canemes®) в профилактическом лечении кахексии у пациентов с верифицированным метастатическим колоректальным раком. Целью исследования является предотвращение критической потери массы более чем на 10% у пациентов с метастатическим колоректальным раком путем дополнительного введения низкой дозы каннабиноида набилона (Canemes®).

Пациенты проходили курс химиотерапии, выбранный специалистом. Кроме того, после постановки диагноза и перед химиотерапией начинали дополнительное ежедневное введение синтетического каннабиноида набилона в капсулах по 0,25 мг, а при необходимости дозу увеличивали до 0,5 мг.

Массу и параметры воспаления (СРБ и альбумин) измеряли на начальном этапе, а затем во время химиотерапии в течение периода химиотерапии и до шести месяцев после нее.

Потерю массы более чем на 5% в комбинации с повышенным уровнем СРБ и сниженным уровнем альбумина оценивали для выявления признаков пре-кахексии.

Пример 3

Когортное исследование по оценке эффективности низкодозовой терапии каннабиноидами с помощью набилона (Canemes®) в профилактическом лечении кахексии у пациентов с верифицированным метастатическим колоректальным раком. Целью исследования является предотвращение критической потери массы более чем на 10% у пациентов с метастатическим колоректальным раком путем дополнительного введения низкой дозы каннабиноида набилона (Canemes®).

Пациенты проходили курс химиотерапии, выбранный специалистом. Кроме того, после постановки диагноза и перед химиотерапией начинали дополнительное ежедневное введение синтетического каннабиноида набилона в капсулах по 0,25 мг, а при необходимости дозу увеличивали до 0,5 мг.

Массу измеряли на начальном этапе, а затем во время химиотерапии в течение периода химиотерапии и до шести месяцев после нее.

Потерю массы более чем на 5% оценивали для выявления признаков пре-кахексии.

5 **Пример 4**

Когортное исследование по оценке эффективности низкодозовой терапии каннабиноидами с помощью набилона (Canemes®) в профилактическом лечении кахексии у пациентов с верифицированным метастатическим колоректальным раком. Целью исследования является предотвращение критической потери массы более чем на 5% у 10 пациентов с метастатическим колоректальным раком путем дополнительного введения низкой дозы каннабиноида набилона (Canemes®).

Пациенты проходили курс химиотерапии, выбранный специалистом. Кроме того, после постановки диагноза и перед химиотерапией начинали дополнительное ежедневное введение синтетического каннабиноида набилона в капсулах по 0,25 мг, а при 15 необходимости дозу увеличивали до 0,5 мг. Массу измеряли на начальном этапе, а затем во время химиотерапии в течение периода химиотерапии и до шести месяцев после нее.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Каннабиноид для применения для профилактического лечения пре-кахексии или кахексии у пациента, страдающего раком, при этом указанный каннабиноид вводят в количестве от 0,1 мг до 10 мг/день, и введение начинают до начала химиотерапии и поддерживают по меньшей мере в течение химиотерапии.

2. Каннабиноид для применения по п. 1, отличающийся тем, что указанный каннабиноид вводят в количестве от 0,25 мг до 0,5 мг/день.

3. Каннабиноид для применения по п. 1 или 2, отличающийся тем, что указанный каннабиноид выбран из природных, модифицированных или синтетических каннабиноидов, в частности, он выбран из группы, состоящей из каннабидиола (КБД), 9-тетрагидроканнабинола, 8-тетрагидроканнабинола, (+)-1,1-диметилгептильного аналога 7-гидрокси-дельта-6-тетрагидроканнабинола, гидрохлорида 3-(5'-циано-1,1'-диметилпентил)-1-(4-N-морфолинобутирилокси)-дельта-8-тетрагидроканнабинола, дексанабинола, набилона, левонантрадола, N-(2-гидроксиэтил)гексадекананоамида, дельта-8-тетрагидроканнабинола.

4. Каннабиноид для применения по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что указанный каннабиноид включен в состав для пероральной, ингаляционной или парентеральной доставки.

5. Каннабиноид для применения по п. 4, отличающийся тем, что состав для перорального введения находится в форме таблетки, капсулы, саше, капсул с гранулированным наполнением или суспензии, в частности, он представляет собой состав с замедленным высвобождением.

6. Каннабиноид для применения по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что рак выбран из группы, состоящей из рака предстательной железы, рака молочной железы, мелкоклеточной карциномы легкого, немелкоклеточной карциномы легкого, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака мочевого пузыря, рака почки, лейкоза, рака ротовой полости, рака пищевода, рака гортани, рака желудка, меланомы, рака поджелудочной железы, рака эндометрия, саркомы матки, рака яичника, рака яичка, множественной миеломы, опухоли головного мозга, рака щитовидной железы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, рака печени, рака желудочно-кишечного тракта, саркомы, остеосаркомы, острого нелимфоцитарного лейкоза и глиомы.

7. Каннабиноид для применения по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что прекахекия характеризуется потерей массы >1 кг и <5 % у пациента по сравнению с массой до начала цикла химиотерапевтического лечения.

5 8. Каннабиноид для применения по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что кахекия характеризуется потерей массы >5 % у пациента по сравнению с массой до начала цикла химиотерапевтического лечения.

9. Каннабиноид для применения по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что пациент дополнительно страдает одним или более из следующих состояний:

- а) прогрессирующая потеря как жира, так и скелетных мышц,
- 10 б) невосприимчивость потери массы к увеличению питания,
- с) повышенный расход энергии в состоянии покоя (REE),
- д) снижение синтеза белка,
- е) измененный углеводный обмен веществ,
- 15 ф) гиперкатаболизм мышц посредством АТФ-убиквитин-протеасомного пути протеолиза,
- г) повышенная деградация жировой ткани посредством липолиза,
- h) астения,
- i) анемия,
- j) хроническая усталость,
- 20 k) тошнота,
- l) потеря костной массы,
- m) прогностический балл по шкале Глазго составляет менее 2.

10. Каннабиноид для применения по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что введение начинают немедленно после первичной постановки диагноза рака или немедленно 25 после постановки диагноза рецидива заболевания раком.

11. Каннабиноид для применения по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что введение начинают по меньшей мере за 1 неделю, предпочтительно по меньшей мере за 2 недели, предпочтительно по меньшей мере за 3 недели до химиотерапии.

12. Каннабиноид для применения по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что его 30 вводят постоянно от начала до окончания полного курса химиотерапевтического лечения и необязательно в течение не более 12 месяцев после окончания химиотерапии.

13. Каннабиноид для применения по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что потеря массы пациента после одного цикла химиотерапевтического лечения составляет

менее 15%, конкретно менее 10%, конкретно менее 5%, конкретно менее 2,5 %, конкретно менее 2%, конкретно менее 1% по сравнению с массой до начала цикла химиотерапевтического лечения.

- 5 14. Каннабиноид для применения по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что уровни С-реактивного белка составляют менее 10 мг/л, и уровни альбумина составляют более 35 г/л.