

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201992852 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.03.27

(51) Int. Cl. *A61K 31/337* (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.06.01

(54) СХЕМА ДОЗИРОВАНИЯ ТЕЗЕТАКСЕЛА И КАПЕЦИТАБИНА

(31) 62/514,483

(32) 2017.06.02

(33) US

(86) PCT/US2018/035653

(87) WO 2018/223029 2018.12.06

(71) Заявитель:
ОДОНЕЙТ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Вей Томас, Танг Кевин, Кролл Стью,
Лемки Джон Г., Пфайффер Стивен,
Васирка Джефф (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложены способы лечения пациентов с раком, таким как метастатический рак молочной железы, включающие введение пациенту тезетаксела и капецитабина.

A1

201992852

201992852

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-560359EA/032

СХЕМА ДОЗИРОВАНИЯ ТЕЗЕТАКСЕЛА И КАПЕЦИТАБИНА

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка испрашивает приоритет попредварительной заявке на патент США № 62/514,483, поданной 2 июня 2017 года. Содержание данной заявки полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Рак молочной железы является самой распространенной формой рака у женщин во всем мире, причем согласно оценкам ежегодно диагностируют около 1,7 миллиона новых случаев. Согласно оценкам в Европе ежегодно диагностируют 512 000 новых случаев и приблизительно 149 000 женщин умирают от данного заболевания, что делает его основной причиной смерти от рака у женщин. Согласно оценкам в Соединенных Штатах (США) ежегодно диагностируют 269 000 новых случаев и приблизительно 41 000 женщин умирают от данного заболевания, что делает его второй по значимости причиной смерти от рака у женщин.

Как правило, стадию рака молочной железы (стадия 0-IV) устанавливают на основании размера опухоли, инвазивности опухоли, наличия или отсутствия поражения раком лимфатических узлов, а также наличия или отсутствия распространения (метастазирования) рака в другие части организма за пределами молочной железы. Прогноз для женщин с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы (МРМЖ) остается плохим; 5-летняя выживаемость при метастатическом заболевании составляет около 22%, что приводит к тому, что в данной области имеет место постоянная высокая неудовлетворенная потребность в медицинском лечении.

Рак молочной железы является гетерогенным заболеванием, состоящим из нескольких молекулярных подтипов, которые обычно распределяют по группам в клинические подтипы на основании статуса рецептора. Рецепторы, которые оценивают в рамках стандартной клинической практики, включают рецептор эстрогена (ЭР) и рецептор прогестерона (ПР), которые в совокупности называются гормональными рецепторами (ГР), а также рецептор 2 эпидермального фактора роста человека (HER2). Виды рака молочной железы обычно классифицируют в зависимости от наличия или отсутствия этих рецепторов. Наиболее распространенной формой рака молочной железы является HER2-отрицательный и ГР-положительный рак, что составляет примерно 60-75% впервые диагностированных случаев. HER2-положительный рак молочной железы и трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), при котором отсутствуют все 3 рецептора, встречаются реже, что составляет приблизительно 10-25% и 10-20% случаев рака молочной железы, соответственно.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В некоторых аспектах настоящее описание относится к способу лечения рака у пациента-человека, включающему: ежедневное введение пациенту-человеку 27 мг/м^2

тезетаксела в 1-е сутки 21-дневного цикла; и введение пациенту-человеку 1650 мг/м^2 капецитабина (предпочтительно, разделенного на две суточные дозы) в 1-14-е сутки 21-дневного цикла.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В некоторых аспектах в настоящем описании предлагается способ лечения рака у пациента-человека, включающий: введение тезетаксела (например, $18\text{-}31 \text{ мг/м}^2$ тезетаксела) в 1-е сутки 21-дневного цикла; и введение 28 доз капецитабина (например, 825 мг/м^2 капецитабина) с интервалами два раза в сутки, начиная с 1-х суток 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления 27 мг/м^2 тезетаксела вводят в 1-е сутки 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления каждая доза капецитабина, вводимая с интервалом два раза в сутки, составляет 875 мг/м^2 . В некоторых вариантах осуществления каждая доза капецитабина, вводимая с интервалом два раза в сутки, составляет $150\text{-}1000 \text{ мг/м}^2$. В некоторых таких вариантах осуществления каждая доза капецитабина, вводимая с интервалом два раза в сутки, составляет $300\text{-}1000 \text{ мг/м}^2$, $450\text{-}1000 \text{ мг/м}^2$, $600\text{-}1000 \text{ мг/м}^2$, $750\text{-}1000 \text{ мг/м}^2$ или $750\text{-}900 \text{ мг/м}^2$.

В некоторых аспектах в настоящем описании предлагается способ лечения рака у пациента-человека, включающий: введение тезетаксела (например, $18\text{-}31 \text{ мг/м}^2$ тезетаксела) в 1-е сутки 21-дневного цикла; и введение капецитабина (например, 1650 мг/м^2 капецитабина) ежедневно в 1-14-е сутки 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления 27 мг/м^2 тезетаксела вводят в 1-е сутки 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления 1750 мг/м^2 капецитабина вводят в 1-14-е сутки 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления $300\text{-}2000 \text{ мг/м}^2$ капецитабина вводят в 1-14-е сутки 21-дневного цикла. В некоторых таких вариантах осуществления $600\text{-}2000 \text{ мг/м}^2$, $900\text{-}2000 \text{ мг/м}^2$, $1200\text{-}2000 \text{ мг/м}^2$, $1500\text{-}2000 \text{ мг/м}^2$ или $1500\text{-}1800 \text{ мг/м}^2$ капецитабина вводят в 1-14-е сутки 21-дневного цикла.

В некоторых аспектах в настоящем описании предлагается способ лечения рака у пациента-человека, включающий: введение тезетаксела (например, $18\text{-}31 \text{ мг/м}^2$ тезетаксела) в 1-е сутки 21-дневного цикла; и введение капецитабина (например, 825 мг/м^2 капецитабина) с интервалами два раза в сутки, начиная с первой дозы в 1-е сутки 21-дневного цикла (например, вечером) и заканчивая 28-й дозой на 15-е сутки 21-дневного цикла (например, утром). В некоторых вариантах осуществления 27 мг/м^2 тезетаксела вводят в 1-е сутки 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления 825 мг/м^2 капецитабина вводят с интервалами два раза в сутки, начиная с первой дозы в 1-е сутки 21-дневного цикла и заканчивая 28-й дозой на 15-е сутки 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления 875 мг/м^2 капецитабина вводят с интервалами два раза в сутки, начиная с первой дозы в 1-е сутки 21-дневного цикла и заканчивая 28-й дозой на 15-е сутки 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления $150\text{-}1000 \text{ мг/м}^2$ капецитабина вводят с интервалами два раза в сутки, начиная с первой дозы в 1-е сутки 21-дневного цикла и заканчивая 28-й дозой на 15-е сутки 21-дневного цикла. В некоторых таких вариантах осуществления $300\text{-}1000 \text{ мг/м}^2$, $450\text{-}1000 \text{ мг/м}^2$, $600\text{-}1000 \text{ мг/м}^2$, $750\text{-}1000$

мг/м² или 750-900 мг/м² капецитабина вводят с интервалами два раза в сутки, начиная с первой дозы в 1-е сутки 21-дневного цикла и заканчивая 28-й дозой на 15-е сутки 21-дневного цикла.

В предпочтительных вариантах осуществления суточную дозу капецитабина разделяют на две дозы в сутки, в которые его вводят. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления введение капецитабина включает введение капецитабина два раза в сутки в 1-14-е сутки 21-дневного цикла (например, введение 825 мг/м² капецитабина два раза в сутки в 1-14-е сутки 21-дневного цикла или введение 875 мг/м² капецитабина два раза в сутки в 1-14-е сутки 21-дневного цикла). В определенных вариантах осуществления схема дозирования два раза в сутки или дозирование с интервалами два раза в сутки может начинаться или заканчиваться в середине календарного дня таким образом, что в первый календарный день и/или последний календарный день схемы вводят только одну дозу. В некоторых вариантах осуществления, в которых применяют дозирование два раза в сутки или дозирование с интервалами два раза в сутки, вводят только одну дозу в первый календарный день дозирования, например, вечером. В некоторых таких вариантах осуществления вводят только одну дозу в последний календарный день дозирования (который для схемы с 28 дозами будет 15-м календарным днем цикла), например, утром.

В некоторых вариантах осуществления 21-дневный цикл повторяют один или несколько раз, таким образом, 21-дневный цикл проводят 2, 3, 4, 5 или более раз. В соответствии с этими вариантами осуществления в рамках каждого повторения 21-дневного цикла тезетаксел вводят в 1-е сутки, а капецитабин вводят в 1-14-е сутки, как описано в данном документе. Альтернативно в течение каждого повторения 21-дневного цикла тезетаксел могут вводить в 1-е сутки, а капецитабин могут вводить в виде 28 доз капецитабина (например, 825 мг/м² капецитабина) с интервалами два раза в сутки, начиная с 1-х суток 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления 21-дневный цикл повторяют до прогрессирования рака или развития неприемлемой токсичности.

В некоторых вариантах осуществления описанную в настоящем документе совместную терапию проводят пациенту, который ранее проходил лечение таксаном (например, паклитакселом, доцетакселом или наб-паклитакселом). В определенных предпочтительных вариантах осуществления описанную в настоящем документе совместную терапию проводят пациенту, который ранее проходил лечение таксаном в условиях неоадьювантной или адьювантной терапии. В некоторых вариантах осуществления рак пациента устойчив к таксану (например, рак устойчив к лечению по меньшей мере одним таксаном). В некоторых вариантах осуществления рак рецидивировал менее чем через шесть месяцев после прекращения предшествующей терапии таксаном. В некоторых вариантах осуществления рак рецидивировал через шесть-двенадцать месяцев после прекращения предшествующей терапии таксаном. В некоторых вариантах осуществления рак рецидивировал через двенадцать месяцев или более после

прекращения предшествующей терапии таксаном.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы, такой как МРМЖ. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой местно-распространенный рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы является ГР-положительным, таким как ЭР-положительный или ПР-положительный. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее получал эндокринную терапию. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы является HER2-отрицательным. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы является ГР-положительным и HER2-отрицательным.

Было обнаружено, что тезетаксел и капецитабин можно эффективно использовать в совместной терапии, как описано в настоящем документе. При таком использовании комбинация может обеспечить большую эффективность, чем монотерапия капецитабином. Например, способы, описанные в настоящем документе, могут приводить к увеличению выживаемости без прогрессирования заболевания, увеличению выживаемости, увеличению ответа на лечение, увеличению продолжительности ответа и/или лучшему контролю заболевания. В некоторых вариантах осуществления комбинация, по меньшей мере, так же эффективна, как и введение капецитабина в монотерапии (например, в дозе 2500 мг/м^2 от 2000 мг/м^2 ежедневно в течение 14 последовательных дней 21-дневного цикла), но с лучшим профилем безопасности. Более приемлемые схемы лечения, такие как описанные в настоящем документе, более вероятно будут продолжены пациентами и, следовательно, могут быть более эффективными.

Определения

В контексте настоящего документа терапевтический агент, который «предупреждает» развитие расстройства или состояния, относится к соединению, которое в статистической выборке приводит к снижению возникновения расстройства или состояния в проходившей лечение выборке относительно не проходившей лечение контрольной выборки, или задерживает возникновение, или снижает тяжесть одного или более симптомов расстройства или состояния относительно не проходившей лечение контрольной выборки. Таким образом, профилактика рака включает, например, уменьшение количества выявляемых раковых образований в популяции пациентов, получавших профилактическое лечение по сравнению с контрольной популяцией, которая не получала лечение, и/или задержку появления выявляемых раковых образований в получавшей лечение популяции по сравнению с контрольной популяцией, которая не получала лечение (например, на статистически и/или клинически значимое количество).

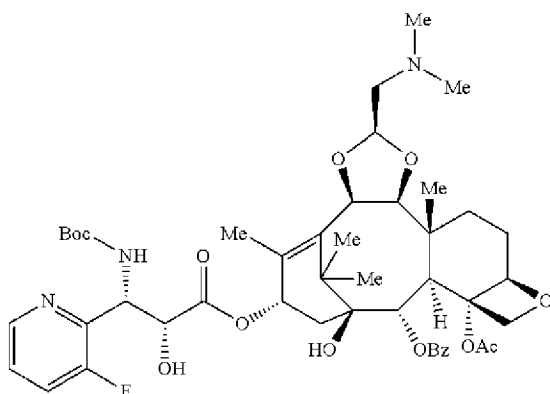
Термин «лечение» включает профилактическое и/или терапевтическое лечение. Термин «профилактическое или терапевтическое» лечение признан в данной области техники и включает введение хозяину одной или нескольких рассматриваемых композиций. Если его проводят до клинического проявления нежелательного состояния

(например, заболевания или другого нежелательного состояния животного-хозяина), тогда лечение является профилактическим (т. е. оно защищает хозяина от развития нежелательного состояния); тогда как, если его проводят после проявления нежелательного состояния, лечение является терапевтическим (т. е. оно предназначено для уменьшения, улучшения или стабилизации существующего нежелательного состояния или его побочных эффектов).

Выражения «совместное введение» и «вводимые совместно» относятся к любой форме введения двух или более различных терапевтических соединений таким образом, что второе соединение вводят, в то время как ранее введенное терапевтическое соединение все еще действует в организме (например, два соединения одновременно действуют в организме пациента, что может включать синергетическое действие двух соединений). Например, различные терапевтические соединения можно вводить либо в одном и том же составе, либо в отдельном составе, либо одновременно (т. е. по существу в одно и то же время), либо последовательно (т. е. одно соединение вводят первым, а другое соединение вводят позднее). В определенных вариантах осуществления различные терапевтические соединения могут вводить в течение одного часа, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 72 часов или недели по очереди. Таким образом, индивидуум, получающий такое лечение, может получить пользу от комбинированного эффекта различных терапевтических соединений.

Термин «пролекарство» предназначен для охвата соединений, которые в физиологических условиях превращаются в терапевтически активные агенты по настоящему изобретению. Обычный способ получения пролекарства состоит в том, чтобы включать одну или несколько выбранных групп, которые гидролизуются в физиологических условиях для получения желаемой молекулы. В других вариантах осуществления пролекарство превращается путем ферментативной активности животного-хозяина. Например, сложные эфиры или карбонаты (например, сложные эфиры или карбонаты спиртов, или карбоновых кислот) являются предпочтительными пролекарствами по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления некоторые или все соединения по изобретению в представленном выше составе могут быть заменены на соответствующее подходящее пролекарство, например, в котором гидроксил исходного соединения представлен в виде сложного эфира или карбоната, или карбоновая кислота, содержащаяся в исходном соединении, представлена в виде сложного эфира.

Тезетаксел является таксаном, имеющим следующую структуру:



Тезетаксел и его препараты описаны в патенте США № 6,677,456, который в полном объеме включен в данный документ путем ссылки. Различные кристаллические формы тезетаксела описаны в патенте США № 7,410,980, который в полном объеме включен в настоящее описание путем ссылки.

Фармацевтические композиции

Композиции и способы по настоящему изобретению могут быть использованы для лечения индивидуума, нуждающегося в этом. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения индивидуум представляет собой человека. При введении композицию или соединение предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области техники и включают, например, водные растворы, такие как вода или забуференный физиологический раствор, или другие растворители или носители, такие как гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло, или инъекционные органические сложные эфиры. В предпочтительном варианте осуществления, если такие фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, особенно для инвазивных способов введения (т. е. таких способов, как инъекция или имплантация, которые обходят перенос или диффузию через эпителиальный барьер), водный раствор не содержит пирогены или практически не содержит пирогены. Вспомогательные вещества могут быть выбраны, например, для реализации замедленного высвобождения агента или для избирательного воздействия на одну или несколько клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может быть представлена в виде единичной дозированной формы, такой как таблетка, капсула (включая вскрываемую капсулу и желатиновую капсулу), гранула, лиофил для восстановления, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекционный препарат или т. п. Композиция может также присутствовать в трансдермальной системе доставки (например, в трансдермальном пластыре). Композиция также может присутствовать в растворе, подходящем для местного применения, таком как глазные капли.

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые агенты, которые служат, например, для стабилизации, увеличения растворимости или увеличения абсорбции соединения, такого как соединение по

настоящему изобретению. Такие физиологически приемлемые агенты включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатирующие агенты, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы, или вспомогательные вещества. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, включая физиологически приемлемый агент, зависит, например, от способа введения композиции. Препарат или фармацевтическая композиция может представлять собой самоэмульгирующуюся систему доставки препарата или самомикроэмульгирующуюся систему доставки препарата. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, которая может включать в себя, например, соединение по настоящему изобретению. Липосомы, которые, например, включают фосфолипиды или другие липиды, являются нетоксичными, физиологически приемлемыми и метаболизируемыми носителями, которые относительно просты в приготовлении и введении.

Выражение «фармацевтически приемлемый» в контексте данного документа используют для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерно с разумным соотношением пользы/риска.

Выражение «фармацевтически приемлемый носитель» в контексте данного документа означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в отношении совместимости с другими ингредиентами препарата и безвредности для пациента. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают: (1) сахар, такой как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмал, такой как зерновой крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и целлюлозы ацетат; (4) порошковый трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и суппозиторные воски; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновой кислоты; (16) апирогенную воду; (17) изотонический физиологический раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы; и (21) другие нетоксичные совместимые субстанции, применяемые в фармацевтических препаратах.

Фармацевтическую композицию (препарат) можно вводить субъекту любым из

ряда способов введения, включая, например, такие: перорально (например, жидкие лекарственные формы, такие как в водных или неводных растворах или суспензиях, таблетки, капсулы (в том числе вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык); абсорбция через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально); анально, ректально или вагинально (например, как пессарий, крем или пена); парентерально (включая внутримышечно, внутривенно, подкожно или интратекально, как, например, стерильный раствор или суспензия); интраназально; внутрибрюшинно; подкожно; трансдермально (например, в виде пластыря, нанесенного на кожу); и наружно (например, в виде крема, мази или спрея, нанесенных на кожу, или в виде глазных капель). Соединение также может быть выполнено в виде состава для ингаляции. В определенных вариантах осуществления соединение может быть просто растворено или суспендировано в стерильной воде. Подробное описание применимых способов введения и подходящих для них композиций можно найти, например, в патентах США №№6,110,973, 5,763,493, 5,731,000, 5,541,231, 5,427,798, 5,358,970 и 4,172,896, а также в цитируемых в них патентах.

Композиции для удобства могут быть представлены в виде единичной лекарственной формы и могут быть приготовлены любыми способами, хорошо известными специалистам в области фармацевтики. Количество активного ингредиента, который можно комбинировать с материалом-носителем для получения разовой лекарственной формы, будет варьировать в зависимости от пациента, проходящего лечения, и конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, который можно комбинировать с материалом-носителем с целью получения разовой лекарственной формы, в общем, будет представлять собой такое количество соединения, которое обеспечивает терапевтический эффект. Обычно из 100 процентов это количество будет составлять от приблизительно 1 до приблизительно 99 процентов активного ингредиента, предпочтительно от приблизительно 5 до приблизительно 70 процентов, наиболее предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 30 процентов.

Способы приготовления этих составов или композиций включают стадию объединения активного соединения, такого как соединение по настоящему изобретению, с носителем и при необходимости с одним или несколькими дополнительными ингредиентами. В целом, композиции получают путем равномерного и тщательного смешивания соединения по настоящему изобретению с жидкими носителями, или мелкозернистыми твердыми носителями, или обоими, а затем при необходимости формования продукта.

Композиции по настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в форме капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), саше, пилюль, таблеток, пастилок (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и акации или трагаканта), лиофилов, порошков, гранул или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с

использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин или сахароза и акация) и/или в качестве средств для полоскания ротовой полости и т. п., каждый из которых содержит заданное количество соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения также можно вводить в виде болюса, электуария или пасты.

Для получения твердых лекарственных форм для перорального введения (капсулы [включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы], таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т. п.) активный ингредиент смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как натрия цитрат или дикальция фосфат и/или любым из следующих компонентов: (1) наполнители или экстендеры, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремневая кислота; (2) связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или гуммиарабик; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, определенные силикаты и карбонат натрия; (5) агенты, замедляющие растворение, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения; (7) смачивающие вещества, такие как, например, цетиловый спирт и глицеринмоностеарат; (8) абсорбенты, такие как каолиновая и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и (10) комплексообразующие агенты, такие как модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; а также (11) красящие вещества. В случае капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток и пилюль фармацевтические композиции могут также содержать буферные агенты. Кроме того, твердые композиции подобного типа могут применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, с применением таких вспомогательных веществ как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п.

Таблетка может быть приготовлена путем прессования или формования, при необходимости с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены с использованием связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, крахмалгликолята натрия или сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного или диспергирующего агента. Формованные таблетки могут быть получены путем формования в соответствующем аппарате смеси порошковых компонентов, увлажненных инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, могут быть при необходимости разделены рисками или приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие

покрытия, хорошо известные в области фармацевтики. Они также могут быть приготовлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента в них, используя, например, гидроксипропилметилцеллюлозу в различных пропорциях с целью получения желаемой кривой высвобождения, другие полимерные матрицы, липосомы и/или микросферы. Они могут быть стерилизованы путем, например, фильтрации через задерживающий бактерии фильтр или введения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены в стерильной воде или некоторой другой стерильной вводимой среде непосредственно перед применением. Такие композиции дополнительно могут при необходимости содержать замутнители и могут представлять собой композиции, которые высвобождают активный(е) ингредиент(ы) только или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта, при необходимости в замедленной форме. Примеры капсулирующих составов, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски. Кроме того, активный ингредиент может находиться в микроинкапсулированной форме, если необходимо, с одним или несколькими вышеописанными вспомогательными веществами.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активного ингредиента жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области техники, например, такие как вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное масло, масло зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбита, а также их смеси.

Кроме инертных разбавителей, композиции для перорального применения могут дополнительно содержать вспомогательные вещества, такие как увлажнители, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые добавки, красители, ароматизаторы и консерванты.

Суспензии наряду с активными соединениями могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, мета-гидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также их смеси.

Составы фармацевтических композиций для ректального, вагинального или уретрального введения могут быть представлены в виде суппозитория, который может быть приготовлен путем смешивания одного или нескольких активных соединений с одним или несколькими подходящими нераздражающими наполнителями или носителями, включающими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозиториев или салицилат, и который является твердым при комнатной температуре,

но жидким при температуре тела и, следовательно, будет расплавляться в прямой кишке или полости влагалища и высвобождать активное соединение.

Составы фармацевтических композиций для введения в полость рта могут быть представлены в виде жидкости для полоскания рта или перорального спрея, или пероральной мази.

Альтернативно или дополнительно композиции могут быть приготовлены для доставки через катетер, стент, проволочный интродьюсер или другое внутрисветное устройство. Введение через такие устройства может быть особенно эффективным для доставки в мочевой пузырь, уретру, мочеточник, прямую кишку или кишечник.

Композиции, пригодные для вагинального введения, также включают пессарии, тампоны, кремы, гели, пасты, пенки или композиции спреев, содержащие носители, считающиеся пригодными для использования в данной области техники.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. Активное соединение может быть смешано в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми консервантами, буферными агентами или пропеллентами, которые могут быть необходимыми.

Мази, пасты, кремы и гели в дополнение к активному соединению могут содержать вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка, или их смеси.

Порошки и спреи в дополнение к активному соединению могут содержать вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок, или смесь этих субстанций. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, обеспечивающее контролируемую доставку соединения данного изобретения в организм. Такие лекарственные формы могут быть приготовлены путем растворения или диспергирования активного соединения в подходящей среде. Усилители абсорбции также могут быть использованы для улучшения прохождения соединения через кожу. Скоростью такого прохождения можно управлять с помощью контролирующей скорости мембраны или диспергируя соединение в полимерной матрице или геле.

Офтальмологические композиции, глазные мази, порошки, растворы и подобные композиции также рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения. Примеры офтальмологических композиций описаны в публикациях США №№2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 и 2005/004074 и в патенте США №6,583,124, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки. В случае необходимости жидкие офтальмологические составы могут обладать свойствами, аналогичными свойствам слезных жидкостей, внутриглазной жидкости или

стекловидного тела, или совместимы с такими жидкостями. Предпочтительным способом введения является местное введение (например, местное применение, такое как глазные капли или введение через имплантат).

Выражения «парентеральное введение» и «вводимые парентерально» в контексте данного документа означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекций, и включают, помимо прочего, внутривенные, внутримышечные, внутриартериальные, интратекальные, внутрикапсулярные, внутриорбитальные, внутрисердечные, внутрикожные, внутрибрюшинные, транстрахеальные, подкожные, субкутикулярные, внутрисуставные, субкапсулярные, субарахноидальные, внутриспинальные и внутрисуставные инъекции и инфузии. Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, могут содержать одно или несколько активных соединений в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, или стерильными порошками, которые можно непосредственно перед применением разводить стерильными растворами или дисперсиями для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические агенты, растворимые вещества, которые поддерживают изотоничность препарата с кровью предусмотренного реципиента, или суспендирующие агенты или загустители.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и подходящие для инъекций органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Необходимая текучесть может быть обеспечена, например, за счет использования покрывающих материалов, таких как лецитин, за счет сохранения заданного размера частиц в случае дисперсий, а также при помощи поверхностно-активных веществ.

Эти композиции могут содержать также адъюванты, такие как консервирующие, увлажняющие, эмульгирующие и диспергирующие агенты. Предотвращение воздействия микроорганизмов может быть обеспечено введением различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т. п. Дополнительно может быть желательным введение в композиции агентов для поддержания изотоничности, таких как сахара, натрия хлорид и т. п. Кроме того, пролонгированная абсорбция инъекционной фармацевтической формы может быть достигнута введением агентов, которые замедляют абсорбцию, таких как алюминия моностеарат и желатин.

В некоторых случаях, чтобы продлить действие лекарственного средства, желательно замедлить абсорбцию лекарственного средства при подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью в воде.

Скорость всасывания лекарства далее зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно замедление абсорбции парентерально вводимой лекарственной формы осуществляется путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном связующем.

Инъекционные формы замедленного всасывания готовят путем формирования микрокапсулированных матриц заявленных соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства и полимера, а также природы конкретного применяемого полимера, скоростью высвобождения лекарственного средства можно управлять. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают сложные поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Кроме того, инъекционные формы замедленного всасывания получают путем включения лекарственного средства в липосомы, микроэмульсии или наноэмульсии, которые совместимы с тканью организма.

В способах согласно данному изобретению активные соединения могут быть использованы сами по себе или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5%, более предпочтительно от 0,5 до 90% активного ингредиента в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

Способы введения могут также осуществляться перезаряжаемыми или биоразлагаемыми устройствами. В последние годы были разработаны и протестированы различные полимерные устройства с медленным высвобождением *in vivo* для контролируемой доставки лекарств, включая белковые биофармацевтические препараты. Множество биосовместимых полимеров (включая гидрогели), включая как биоразлагаемые, так и нерастворимые полимеры, могут быть использованы для формирования имплантата для пролонгированного высвобождения соединения в конкретном участке-мишени.

Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях по настоящему изобретению могут варьировать для получения определенного количества активного ингредиента, которое является эффективным для достижения заданного терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, не будучи токсичным для указанного пациента.

Выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного соединения или комбинации соединений, или их сложного эфира, соли или амида, способа введения, времени введения, скорости выведения конкретного(-ых) соединения(-ий), продолжительности лечения, от других лекарственных препаратов, соединений и/или веществ, используемых в сочетании с конкретным(-и) соединением(-ями), от возраста, пола, массы тела, состояния, общего состояния здоровья и предшествующей истории болезни пациента, проходящего лечение, и подобных факторов, хорошо известных в медицине.

Под термином «терапевтически эффективное количество» подразумевают

концентрацию соединения, достаточную для достижения желаемого терапевтического эффекта.

Как правило, приемлемая суточная доза активного соединения, используемого в композициях и способах по настоящему изобретению, будет представлять собой такое количество соединения, которое является самой низкой дозой, эффективной для достижения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно зависит от факторов, описанных выше.

При необходимости эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более поддоз, вводимых отдельно через соответствующие интервалы в течение дня, необязательно, в однократных лекарственных формах. В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения активное соединение может вводиться один или два раза в сутки в дни, в которые оно вводится.

В определенных вариантах осуществления способы по настоящему изобретению могут использоваться отдельно или вводимые соединения могут применяться совместно с другим типом терапевтического агента.

Настоящее изобретение включает применение фармацевтически приемлемых солей по настоящему изобретению в композициях и способах по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления предполагаемые соли по настоящему изобретению включают, помимо прочего, соли алкила, диалкила, триалкила или тетраалкиламмония. В некоторых вариантах осуществления предусмотренные соли по настоящему изобретению включают, помимо прочего, соли L-аргинина, бенетамина, бензатина, бетаина, гидроксида кальция, холина, динола, диэтанолamina, диэтиламина, 2-(диэтиламино)этанола, этаноламина, этилендиамина, N-метилглюкамина, гидрабамина, 1H-имидазола, лития, L-лизина, магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, пиперазина, калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина, натрия, триэтанолamina, трометамина и цинка. В некоторых вариантах осуществления предусмотренные соли по настоящему изобретению включают, помимо прочего, соли Na, Ca, K, Mg, Zn или других металлов. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемые соли по настоящему изобретению включают, помимо прочего, соли 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, 2,2-дихлоруксусной кислоты, 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты, 2-оксоглутаровой кислоты, 4-ацетамидобензойной кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, уксусной кислоты, адипиновой кислоты, 1-аскорбиновой кислоты, 1-аспаргиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, (+)-камфорной кислоты, (+)-камфора-10-сульфоновой кислоты, каприновой кислоты (декановой кислоты), капроновой кислоты (гексановой кислоты), каприловой кислоты (октановой кислоты), угольной кислоты, коричной кислоты, лимонной кислоты, цикламиновой кислоты, додецилсульфоновой кислоты, этан-1,2-дисульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, муравьиной кислоты, фумаровой кислоты, галактаровой кислоты, гентизиновой кислоты, D-глюкогептоновой кислоты, D-глюконовой кислоты, D-глюкуроновой кислоты, глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, глицерофосфорной

кислоты, гликолевой кислоты, гиппуровой кислоты, бромистоводородной кислоты, соляной кислоты, изобутириновой кислоты, молочной кислоты, лактобионовой кислоты, лауриновой кислоты, малеиновой кислоты, L-яблочной кислоты, малоновой кислоты, миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, никотиновой кислоты, азотной кислоты, олеиновой кислоты, щавелевой кислоты, пальмитиновой кислоты, памоевой кислоты, фосфорной кислоты, пропионовой кислоты, L-пироглутаминовой кислоты, салициловой кислоты, себаценовой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, L-винной кислоты, тиоциановой кислоты, p-толуолсульфоновой кислоты, трифторуксусной кислоты и ундециленовой кислоты.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты также могут существовать в виде различных сольватов, например, с водой, метанолом, этанолом, диметилформамидом и т. п. Также могут быть приготовлены смеси таких сольватов. Источником такого сольвата может быть растворитель, использованный при кристаллизации, соединение, неотъемлемо присутствующее в растворителе, использованном при получении или кристаллизации, или соединение, случайно внесенное в такой растворитель.

Кроме того, в композициях могут присутствовать увлажняющие агенты, эмульгаторы и смазывающие агенты, такие как натрия лаурилсульфат и магния стеарат, а также красители, разделительные агенты, покрытия, подсластители, вкусовые добавки и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, натрия бисульфат, натрия мета-бисульфит, натрия сульфит и т. п.; (2) растворимые в масле антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (БГА), бутилированный гидрокситолуол (БГТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т. п.; и (3) металлохелирующие агенты, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбитол, винная кислота, фосфорная кислота и т. п.

ПРИМЕРЫ

Описываемое в данном документе в общих чертах изобретение будет более легко понять со ссылкой на следующие примеры, которые включены только в целях иллюстрации определенных аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения и не предназначены для ограничения изобретения.

Пример 1. Клиническое исследование

Пациентов с HER2-отрицательным, ГР-положительным МРМЖ, которые получали не более одной схемы химиотерапии для лечения распространенного заболевания и получали таксан в рамках неадьювантной, адьювантной или метастатической терапии (и, как указано, должны получать эндокринную терапию с применением ингибитора CDK 4/6 или без него) набирают и рандомизируют в одну из двух групп лечения.

Пациенты 1-й группы получают 27 мг/м^2 тезетаксела в 1-е сутки 21-дневного цикла и 1650 мг/м^2 капецитабина (825 мг/м^2 два раза в сутки) в 1-14-е сутки 21-дневного цикла. Лечение продолжается в рамках 21-дневного цикла до прогрессирования заболевания или до развития у пациента неприемлемой токсичности.

Пациенты в группе 2 получают 2500 мг/м^2 капецитабина (1250 мг/м^2 два раза в сутки) в 1-14-е сутки 21-дневного цикла. Лечение продолжается в рамках 21-дневного цикла до прогрессирования заболевания или до развития у пациента неприемлемой токсичности.

Первичной конечной точкой исследования является выживаемость без прогрессирования согласно решению независимого наблюдательного комитета. Вторичные конечные точки включают общую выживаемость, частоту объективных ответов, уровень контроля заболевания и исходы, сообщаемые пациентами.

Пример 2. Клиническое исследование

Пациентов с HER2-отрицательным, ГР-положительным МРМЖ, которые получали не более одной схемы химиотерапии для лечения распространенного заболевания и получали таксан в рамках неадьювантной или адьювантной терапии (и, как указано, должны получать эндокринную терапию с применением ингибитора CDK 4/6 или без него) набирают и рандомизируют в одну из двух групп лечения.

Пациенты в группе 1 проходят лечение в рамках 21-дневного цикла. 27 мг/м^2 тезетаксела вводят в 1-е сутки цикла. Вводят 1650 мг/м^2 в сутки (например, за 24-часовой период времени) в разделенной дозе (по 825 мг/м^2 на дозу), причем первую дозу 825 мг/м^2 вводят вечером в 1-е сутки, а последнюю дозу вводят утром на 15-е сутки. Лечение продолжается в рамках 21-дневного цикла до прогрессирования заболевания или до развития у пациента неприемлемой токсичности.

Пациенты в группе 2 получают 2500 мг/м^2 капецитабина в сутки (например, за 24-часовой период) в разделенной дозе (1250 мг/м^2 на дозу), причем первую дозу 1250 мг/м^2 вводят вечером в 1-е сутки, а последнюю дозу вводят утром на 15-е сутки. Лечение продолжается в рамках 21-дневного цикла до прогрессирования заболевания или до развития у пациента неприемлемой токсичности.

Первичной конечной точкой исследования является выживаемость без прогрессирования согласно решению независимого наблюдательного комитета. Вторичные конечные точки включают общую выживаемость, частоту объективных ответов, уровень контроля заболевания и исходы, сообщаемые пациентами.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

Все публикации и патенты, упоминаемые в данном документе, настоящим включены в качестве ссылок в полном объеме, как если бы для каждой индивидуальной публикации или патента было конкретно и индивидуально указано, что они включены в качестве ссылок. В случае конфликта, главенствующей является данная заявка, включая любые приведенные в ней определения.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

Специалистам в данной области техники будет ясно или они смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, множество эквивалентов соединений и способов их применения, описанных в настоящем документе. Такие эквиваленты считаются находящимися в пределах объема данного изобретения и описываются следующей формулой изобретения. Специалистам в данной области также будет понятно, что все комбинации вариантов осуществления, описанных в данном документе, находятся в пределах объема изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у пациента-человека, включающий:
введение тезетаксела в 1-е сутки 21-дневного цикла; а также
введение капецитабина ежедневно в 1-14-е сутки 21-дневного цикла.
2. Способ лечения рака у пациента-человека, включающий:
введение тезетаксела в 1-е сутки 21-дневного цикла; а также
введение капецитабина в 28 дозах с интервалами два раза в сутки, начиная с 1-х
суток 21-дневного цикла.
3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что каждый цикл включает введение первой
дозы капецитабина в 1-е сутки 21-дневного цикла и введение последней 28-й дозы на 15-е
сутки 21-дневного цикла.
4. Способ по любому из пп. 1-3, включающий повторение 21-дневного цикла по
меньшей мере один раз.
5. Способ по любому из пп. 1-3, включающий повторение 21-дневного цикла до
прогрессирования рака или до развития неприемлемой токсичности.
6. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что введение
тезетаксела включает введение $18-31 \text{ мг/м}^2$ тезетаксела в 1-е сутки 21-дневного цикла.
7. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что введение
тезетаксела включает введение 27 мг/м^2 тезетаксела в 1-е сутки 21-дневного цикла.
8. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что введение
капецитабина включает введение капецитабина два раза в сутки в 1-14-е сутки 21-
дневного цикла.
9. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что введение
капецитабина включает введение $300-2000 \text{ мг/м}^2$ капецитабина в 1-14-е сутки 21-дневного
цикла.
10. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что введение капецитабина
включает введение 1650 мг/м^2 капецитабина в 1-14-е сутки 21-дневного цикла.
11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что введение капецитабина включает
введение 825 мг/м^2 капецитабина два раза в сутки в 1-14-е сутки 21-дневного цикла.
12. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что введение капецитабина
включает введение 1750 мг/м^2 капецитабина в 1-14-е сутки 21-дневного цикла.
13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что введение капецитабина включает
введение 875 мг/м^2 капецитабина два раза в сутки в 1-14-е сутки 21-дневного цикла.
14. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что введение
капецитабина включает введение 28 доз капецитабина по $150-1000 \text{ мг/м}^2$ с интервалами
два раза в сутки.
15. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что введение
капецитабина включает введение 28 доз по $150-1000 \text{ мг/м}^2$ капецитабина с интервалами
два раза в сутки, начиная с первой дозы в 1-е сутки 21-дневного цикла и заканчивая 28-й
дозой на 15-е сутки 21-дневного цикла.

16. Способ по п. 14 или п. 15, отличающийся тем, что введение капецитабина включает введение 28 доз по 825 мг/м^2 капецитабина с интервалами два раза в сутки.

17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что введение капецитабина включает введение 28 доз по 825 мг/м^2 капецитабина с интервалами два раза в сутки, начиная с первой дозы в 1-е сутки 21-дневного цикла и заканчивая 28-й дозой на 15-е сутки 21-дневного цикла.

18. Способ по п. 14 или п. 15, отличающийся тем, что введение капецитабина включает введение 28 доз по 875 мг/м^2 капецитабина с интервалами два раза в сутки.

19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что введение капецитабина включает введение 28 доз по 875 мг/м^2 капецитабина с интервалами два раза в сутки, начиная с первой дозы в 1-е сутки 21-дневного цикла и заканчивая 28-й дозой на 15-е сутки 21-дневного цикла.

20. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что пациент ранее проходил лечение таксаном.

21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что пациент ранее проходил лечение таксаном в рамках неoadъювантной или адъювантной терапии.

22. Способ по п. 20 или п. 21, отличающийся тем, что таксан представляет собой паклитаксел, доцетаксел или альбумин-связанный паклитаксел.

23. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что рак представляет собой рак молочной железы.

24. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что рак представляет собой местно-распространенный или метастатический рак молочной железы.

25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что рак представляет собой местно-распространенный рак молочной железы.

26. Способ по п. 24, отличающийся тем, что рак представляет собой метастатический рак молочной железы.

27. Способ по любому из пп. 23-26, отличающийся тем, что рак молочной железы является положительным на гормональные рецепторы.

28. Способ по любому из пп. 23-27, отличающийся тем, что пациент ранее получал эндокринную терапию.

29. Способ по любому из пп. 23-28, отличающийся тем, что рак молочной железы является положительным на рецепторы эстрогена.

30. Способ по любому из пп. 23-29, отличающийся тем, что рак молочной железы является положительным на рецепторы прогестерона.

31. Способ по любому из пп. 23-30, отличающийся тем, что рак молочной железы является HER2-отрицательным.

32. Способ по любому из пп. 23-30, отличающийся тем, что рак молочной железы является положительным на гормональные рецепторы и HER2-отрицательным.

По доверенности