

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202191022 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.09.22

(22) Дата подачи заявки
2019.09.05

(51) Int. Cl. A61K 31/357 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ЦНС ТЕЗЕТАКСЕЛОМ

(31) 62/746,926; 62/811,181

(32) 2018.10.17; 2019.02.27

(33) US

(86) PCT/US2019/049642

(87) WO 2020/081165 2020.04.23

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

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

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

(57) В изобретении представлены способы лечения пациента с раком центральной нервной системы, таким как рак, который представляет собой метастаз первичного рака, включающий введение пациенту тезетаксела и капецитабина.

202191022

A1

A1

202191022

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ЦНС ТЕЗЕТАКСЕЛОМ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Для настоящей патентной заявки испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/746,926, поданной 17 октября 2018 г., и по предварительной заявке на патент США № 62/811,181, поданной 27 февраля 2019 г., каждая из которых включена в настоящее описание во всей своей полноте посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Пятилетняя выживаемость людей с раковыми опухолями центральной нервной системы (ЦНС) составляет 34% среди мужчин и 36% среди женщин. Опухоли ЦНС часто возникают в результате метастазирования других видов рака в других частях тела, которые распространяются или метастазируют в мозг. У взрослых вторичные (метастатические) опухоли ЦНС встречаются гораздо чаще, чем первичные опухоли ЦНС (возникающие в самой ЦНС или близких к ней тканях). Несмотря на то, что любой вид рака может метастазировать в мозг, наиболее часто это происходит в случае двух видов рака, рака молочной железы и рака легких.

Рак молочной железы является самым распространенным видом рака среди женщин во всем мире, количество ежегодно диагностируемых новых случаев которого составляет примерно 2,1 миллиона. В Европе ежегодно диагностируют 523000 новых случаев этого заболевания и примерно 138000 женщин ежегодно умирают от этого заболевания, что делает его основной причиной смерти от рака среди женщин. В Соединенных Штатах (США) ежегодно диагностируют примерно 269000 новых случаев этого заболевания и примерно 41000 женщин ежегодно умирают от этого заболевания, что делает его второй по значимости причиной смерти от рака среди женщин.

Рак молочной железы представляет собой гетерогенное заболевание, состоящее из нескольких молекулярных подтипов, которые обычно группируют в клинические подтипы в зависимости от статуса рецептора. Рецепторы, которые оценивают в стандартной клинической практике, включают рецептор эстрогена (ER) и рецептор прогестерона (PR), которые вместе называются рецепторами гормонов (HR), и рецептор эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2). Рак молочной железы обычно классифицируют по наличию или отсутствию этих рецепторов. Наиболее распространенной формой рака молочной железы является HER2-негативная и HR-положительная, что составляет примерно 64% впервые диагностированных случаев. HER2-положительный рак молочной железы и тройной негативный рак молочной железы (TNBC), в котором отсутствуют все три рецептора, встречаются реже и составляют примерно 13% и 11% случаев рака молочной железы, соответственно.

Как правило, стадию рака молочной железы (стадия 0-IV) устанавливают в зависимости от размера опухоли, инвазивности опухоли, наличия или отсутствия рака в лимфатических узлах и его распространения (метастазирования) в другие части тела за

пределами молочной железы, чаще всего в кости, легкие, печень или мозг. Прогноз для женщин с местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы (LA/MBC) остается плохим; 5-летняя выживаемость при метастатическом поражении составляет примерно 22%, в связи с чем в данной области имеется постоянная и острая неудовлетворенная потребность в медицинском лечении. Наличие и/или развитие метастазов в ЦНС обычно ухудшает исходы у пациентов с онкологическими заболеваниями, включая LA/MBC. Необходимы новые методы лечения метастазов в ЦНС.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Тезетаксел представляет собой новый высокоэффективный таксан для перорального введения. Таксаны являются признанным классом противоопухолевых агентов, которые широко используются при различных формах рака, включая рак молочной железы. Первичный фармакологический механизм тезетаксела, как и других таксанов, заключается в стабилизации образования клеточных микротрубочек (ингибировании деполимеризации тубулина) в быстро делящихся клетках, что приводит к остановке незапланированного деления клеток в фазе G_2/M клеточного цикла и гибели клеток. Тезетаксел обладает несколькими фармакологическими свойствами, которые делают его уникальным среди таксанов:

- Тезетаксел представляет собой капсулу для перорального введения с низкой дозировкой;
- Тезетаксел имеет длительный (~8 дней) конечный период полувыведения из плазмы ($t_{1/2}$) у людей, что позволяет поддерживать адекватные уровни препарата при относительно редком дозировании;
- Состав тезетаксела не содержит полиоксиэтилированного касторового масла или полисорбата 80, солюбилизирующих агентов, содержащихся в других составах таксанов, которые, как известно, вызывают реакции гиперчувствительности; и
- Доклинические исследования показали, что тезетаксел сохраняет активность против опухолей, устойчивых к таксану.

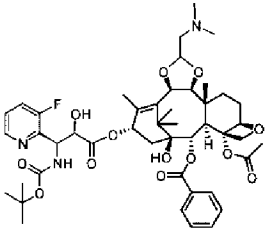
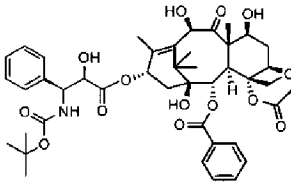
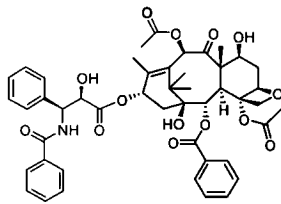
Тезетаксел имеет такое же таксановое ядро, что и одобренные таксаны, но содержит две добавленные новые азотсодержащие функциональные группы. Тезетаксел химически разработан таким образом, чтобы он: (1) не выводился в значительных количествах насосом Р-гликопротеином (Р-gp) для сохранения активности против опухолевых клеток, устойчивых к химиотерапии; (2) имел высокую пероральную биодоступность; (3) обладал высокой растворимостью; и (4) имел продолжительный $t_{1/2}$ у людей.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу лечения рака ЦНС у пациента-человека, включающему системное введение терапевтически эффективного количества тезетаксела (например, в 1-й день 21-дневного цикла). В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает ежедневное введение терапевтически эффективного количества капецитабина (предпочтительно разделенного на две дневные дозы), начиная с 1-го дня 21-дневного цикла, в течение 14-ти

последовательных 24-часовых периодов.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Было обнаружено, что тезетаксел проникает в мозг; т. е. пересекает гематоэнцефалический барьер. Этот результат оказался неожиданным, поскольку было обнаружено, что другие таксаны, такие как доцетаксел и паклитаксел, не являются эффективными против метастазов в ЦНС. Соответственно, тезетаксел, в отличие от доцетаксела и паклитаксела, можно благополучно использовать для лечения опухолей ЦНС, таких как опухоли головного мозга. Структуры тезетаксела, доцетаксела и паклитаксела показаны ниже:

		
тезетаксел	доцетаксел	паклитаксел

Кроме того, тезетаксел и капецитабин можно эффективно использовать в совместной терапии, как описано в международной патентной заявке PCT/US18/35653, которая включена в настоящее описание во всей своей полноте посредством ссылки. При таком использовании комбинация может обеспечить более высокую эффективность, чем в случае одного капецитабина. Например, раскрытые в настоящем описании способы могут приводить к более длительной выживаемости без прогрессирования заболевания, более длительной выживаемости, более сильному ответу на лечение, более длительной продолжительности ответа и/или лучшему контролю заболевания. В некоторых вариантах осуществления комбинация по меньшей мере является столь же эффективной, как и ежедневное введение только капецитабина (например, в дозе 2500 мг/м² или 2000 мг/м² непрерывно в течение 14-ти дней 21-дневного цикла), но с более переносимым профилем безопасности. Пациенты с большей вероятностью будут соблюдать более переносимые схемы лечения, такие как раскрытые в настоящем описании, которые, таким образом, могут быть более эффективными.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу лечения рака ЦНС у пациента-человека, включающему системное введение терапевтически эффективного количества тезетаксела. В некоторых вариантах осуществления тезетаксел вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления рак включает метастатическую опухоль, т. е. рак ЦНС возникает из первичного рака, локализованного в другом месте тела пациента. В некоторых вариантах осуществления метастатическая опухоль представляет собой метастаз первичного рака, выбранного из рака молочной железы или рака легких.

В некоторых вариантах осуществления метастатическая опухоль представляет собой метастаз первичного рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления

рак молочной железы является HR-положительным. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее получал эндокринную терапию. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы является ER-положительным. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы является PR-положительным. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы является HER2-негативным. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы является HR-положительным и HER2-негативным. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы является HR-негативным и HER2-негативным. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы является HER2-положительным.

В некоторых вариантах осуществления метастатическая опухоль представляет собой метастаз первичного рака легкого, такого как немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ, NSCLC) или мелкоклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак легкого представляет собой НМРЛ. В некоторых вариантах осуществления рак легкого представляет собой мелкоклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак легкого имеет плоскоклеточную гистологию. В некоторых вариантах осуществления гистология рака легкого не является плоскоклеточной.

В некоторых вариантах осуществления рак включает первичную опухоль ЦНС. В некоторых вариантах осуществления изобретения первичная опухоль ЦНС представляет собой акустическую невриному, астроцитому, хордому, лимфому ЦНС, краниофарингиому, глиому, медуллобластому, менингиому, олигодендроглиому, опухоль гипофиза, примитивную нейроэктодермальную опухоль или шванному.

Тезетаксел можно вводить в любой подходящей дозировке и в соответствии с любым подходящим графиком. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение тезетаксела в 1-й день 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления введение терапевтически эффективного количества тезетаксела включает введение $18\text{--}31\text{ мг/м}^2$ тезетаксела в 1-й день 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления введение терапевтически эффективного количества тезетаксела включает введение 27 мг/м^2 тезетаксела в 1-й день 21-дневного цикла.

При необходимости цикл лечения можно повторить. В некоторых вариантах осуществления способ включает повторение 21-дневного цикла по меньшей мере один раз. В некоторых вариантах осуществления способ включает повторение 21-дневного цикла до начала прогрессирования рака или до появления неприемлемой токсичности.

Тезетаксел также можно вводить совместно с другими подходящими терапевтическими агентами, такими как капецитабин. В некоторых вариантах осуществления способ включает одновременное введение терапевтически эффективного количества тезетаксела и терапевтически эффективного количества капецитабина. В некоторых таких вариантах осуществления, когда тезетаксел вводят в 1-й день 21-дневного цикла, способ дополнительно включает ежедневное введение капецитабина, начиная с 1-го дня 21-дневного цикла, в течение 14-ти последовательных 24-часовых периодов.

Можно использовать любую подходящую дозу капецитабина. Если указана суточная доза капецитабина, суточная доза может быть разделена на несколько более мелких дробных доз, например две, три, четыре, пять, шесть или более дробных доз. В некоторых предпочтительных вариантах суточная доза капецитабина разделена на две дробные дозы. При введении дробными дозами режим введения суточной дозы может начинаться с частичной дозы в первый день и заканчиваться частичной дозой в последний день, при этом суточная доза вводится в течение нескольких 24-часовых периодов, которые могут соответствовать календарным дням или могут не соответствовать им. Таким образом, дозирование капецитабина обсуждается в настоящем описании либо с точки зрения общей суточной дозы (т.е. общего количества, вводимого за сутки или в течение 24-часового периода), либо с точки зрения дробных доз (т.е. отдельных доз, вводимых в течение дневного курса или 24-часового периода, которые в совокупности соответствуют общей суточной дозе).

В некоторых вариантах осуществления капецитабин вводят с интервалами два раза в сутки (т. е. два раза за 24-часовой период) в течение определенного периода времени, например, в течение 14-ти последовательных 24-часовых периодов. В некоторых таких вариантах осуществления, которые дополнительно описаны ниже, первую дозу капецитабина вводят в 1-й день, а последующие дозы вводят с интервалами два раза в сутки, и последнюю дозу вводят на 15-й день. В других таких вариантах осуществления, которые дополнительно описаны ниже, капецитабин вводят два раза в сутки в течение последовательных 14-ти календарных дней (т.е. две дозы капецитабина вводят каждый день с 1-го по 14-й день). Таким образом, ссылка на несколько «суточных доз» капецитабина в настоящем описании относится к введению капецитабина в течение этого количества 24-часовых периодов и включает введение капецитабина в течение этого количества календарных дней.

В некоторых вариантах осуществления изобретения введение терапевтически эффективного количества капецитабина включает введение капецитабина два раза в сутки в 1-14-й дни 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение терапевтически эффективного количества капецитабина в виде 28 доз с интервалами два раза в сутки, начиная с 1-го дня 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение первой дозы капецитабина в 1-й день 21-дневного цикла и введение последней 28-й дозы на 15-й день 21-дневного цикла. В некоторых таких вариантах осуществления введение терапевтически эффективного количества капецитабина включает введение первой дозы капецитабина после полудня (например, вечером) в 1-й день 21-дневного цикла и введение последней 28-й дозы до полудня (например, утром) на 15-й день 21-дневного цикла.

В некоторых вариантах осуществления введение терапевтически эффективного количества капецитабина включает введение 14-ти суточных доз по 300-2000 мг/м² (например, 1000-1800 мг/м²) капецитабина, начиная с 1-го дня 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления введение терапевтически эффективного количества

капецитабина включает введение 14-ти суточных доз 1650 мг/м^2 капецитабина, начиная с 1-го дня 21-дневного цикла.

В некоторых вариантах осуществления изобретения введение терапевтически эффективного количества капецитабина включает введение 825 мг/м^2 капецитабина с интервалами два раза в сутки в течение 14-ти последовательных 24-часовых периодов, начиная с 1-го дня 21-дневного цикла. В некоторых таких вариантах осуществления введение терапевтически эффективного количества капецитабина включает введение 825 мг/м^2 капецитабина два раза в сутки в 1-14-й дни 21-дневного цикла. В других таких вариантах осуществления введение капецитабина включает введение первой дозы 825 мг/м^2 капецитабина в 1-й день, введение последующих доз 825 мг/м^2 капецитабина с интервалами два раза в сутки и введение последней дозы 825 мг/м^2 капецитабина на 15-й день. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение терапевтически эффективного количества капецитабина включает введение 825 мг/м^2 капецитабина с интервалами два раза в сутки в течение 14-ти последовательных 24-часовых периодов, начиная с 1-го дня 21-дневного цикла.

В некоторых вариантах осуществления введения терапевтически эффективного количества капецитабина включает введение 14-ти суточных доз 1750 мг/м^2 капецитабина, начиная с 1-го дня 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение терапевтически эффективного количества капецитабина включает введение 875 мг/м^2 капецитабина с интервалами два раза в сутки в течение 14-ти последовательных 24-часовых периодов, начиная с 1-го дня 21-дневного цикла. В некоторых таких вариантах осуществления введения терапевтически эффективного количества капецитабина включает введение 875 мг/м^2 два раза в сутки в 1-14-й дни 21-дневного цикла. В других таких вариантах осуществления введения терапевтически эффективного количества капецитабина включает введение первой дозы 875 мг/м^2 в 1-й день, введение последующих доз 875 мг/м^2 капецитабина с интервалами два раза в сутки и введение последней дозы 875 мг/м^2 капецитабина на 15-й день.

В некоторых вариантах осуществления введения терапевтически эффективного количества капецитабина включает введение 28 доз $150\text{-}1000 \text{ мг/м}^2$ капецитабина с интервалами два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение терапевтически эффективного количества капецитабина включает введение $150\text{-}1000 \text{ мг/м}^2$ капецитабина с интервалами два раза в сутки в течение 14-ти последовательных 24-часовых периодов. В некоторых таких вариантах осуществления введения терапевтически эффективного количества капецитабина включает введение $150\text{-}1000 \text{ мг/м}^2$ два раза в сутки в 1-14-й дни 21-дневного цикла. В других таких вариантах осуществления введения терапевтически эффективного количества капецитабина включает введение первой дозы $150\text{-}1000 \text{ мг/м}^2$ капецитабина в 1-й день и введение последующих доз $150\text{-}1000 \text{ мг/м}^2$ капецитабина с интервалами два раза в сутки и завершается введением последней дозы $150\text{-}1000 \text{ мг/м}^2$ капецитабина на 15-й день.

В некоторых вариантах осуществления изобретения введение терапевтически

эффективного количества капецитабина включает введение 28 доз 150-1000 мг/м² капецитабина с интервалами два раза в сутки, начиная с первой дозы в 1-й день 21-дневного цикла и заканчивая 28-й дозой на 15-й день 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления введение терапевтически эффективного количества капецитабина включает введение 28 доз 825 мг/м² капецитабина с интервалами два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение терапевтически эффективного количества капецитабина включает введение 28 доз 825 мг/м² капецитабина с интервалами два раза в сутки, начиная с первой дозы в 1-й день 21-дневного цикла и заканчивая 28-й дозой на 15-й день 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение терапевтически эффективного количества капецитабина включает введение 28 доз 875 мг/м² капецитабина с интервалами два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение терапевтически эффективного количества капецитабина включает введение 28 доз 875 мг/м² капецитабина с интервалами два раза в сутки, начиная с первой дозы в 1-й день 21-дневного цикла и заканчивая 28-й дозой на 15-й день 21-дневного цикла.

В некоторых вариантах осуществления пациента ранее получал лечение таксаном. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее получал лечение таксаном в неоадьювантном или адьювантном режиме. В некоторых вариантах осуществления таксан представляет собой паклитаксел, доцетаксел или связанный с альбумином (наб)паклитаксел. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее не получал лечения таксаном.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу лечения рака ЦНС у пациента-человека, включающему: введение тезетаксела (например, 18-31 мг/м² тезетаксела) в 1-й день 21-дневного цикла; и введение 28 доз капецитабина (например, 825 мг/м² капецитабина) с интервалами два раза в сутки, начиная с 1-го дня 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления 27 мг/м² тезетаксела вводят в 1-й день 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления каждая доза капецитабина, вводимая с интервалом два раза в сутки, составляет 875 мг/м². В некоторых вариантах осуществления каждая доза капецитабина, вводимая с интервалом два раза в сутки, составляет 150-1000 мг/м². В некоторых таких вариантах осуществления каждая доза капецитабина, вводимая с интервалом два раза в сутки, составляет 300-1000 мг/м², 450-1000 мг/м², 600-1000 мг/м², 750-1000 мг/м² или 750-900 мг/м².

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу лечения рака ЦНС у пациента-человека, включающему: введение тезетаксела (например, 18-31 мг/м² тезетаксела) в 1-й день 21-дневного цикла; и ежедневное введение капецитабина (например, 1650 мг/м² капецитабина) в 1-14-й дни 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления 27 мг/м² тезетаксела вводят в 1-й день 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления 1750 мг/м² капецитабина вводят в 1-14-й дни 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления 300-2000 мг/м² капецитабина вводят в дни 1-14 21-дневного цикла. В некоторых таких вариантах осуществления 600-

2000 мг/м², 900-2000 мг/м², 1200-2000 мг/м², 1500-2000 мг/м² или 1500-1800 мг/м² капецитабина вводят в 1-14-й дни 21-дневного цикла.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу лечения рака ЦНС у пациента-человека, включающему введение тезетаксела (например, 18-31 мг/м² тезетаксела) в 1-й день 21-дневного цикла; и введение капецитабина (например, 825 мг/м² капецитабина) с интервалами два раза в сутки, начиная с первой дозы в 1-й день 21-дневного цикла (например, вечером) и заканчивая 28-й дозой на 15-й день 21-дневного цикла (например, утром). В некоторых вариантах осуществления 27 мг/м² тезетаксела вводят в 1-й день 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления 825 мг/м² капецитабина вводят с интервалами два раза в сутки, начиная с первой дозы в 1-й день 21-дневного цикла и заканчивая 28-й дозой на 15-й день 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления 875 мг/м² капецитабина вводят с интервалами два раза в сутки, начиная с первой дозы в 1-й день 21-дневного цикла и заканчивая 28-й дозой на 15-й день 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления 150-1000 мг/м² капецитабина вводят с интервалами два раза в сутки, начиная с первой дозы в 1-й день 21-дневного цикла и заканчивая 28-й дозой на 15-й день 21-дневного цикла. В некоторых таких вариантах осуществления 300-1000 мг/м², 450-1000 мг/м², 600-1000 мг/м², 750-1000 мг/м² или 750-900 мг/м² капецитабина вводят с интервалами два раза в сутки, начиная с первой дозы в 1-й день 21-дневного цикла и заканчивая 28-й дозой на 15-й день 21-дневного цикла.

В предпочтительных вариантах осуществления суточную дозу капецитабина делят на две дозы в дни его введения. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления изобретения введение капецитабина включает введение капецитабина два раза в сутки в 1-14-й дни 21-дневного цикла (например, введение 825 мг/м² капецитабина два раза в сутки в 1-14-й дни 21-дневного цикла или введение 875 мг/м² капецитабина два раза в сутки в 1-14-й дни 21-дневного цикла). В некоторых вариантах осуществления режим дозирования два раза в сутки (например, два раза в течение календарного дня) или дозирование с интервалами два раза в сутки (например, два раза в течение 24-часового периода) может начинаться или заканчиваться в середине календарного дня так, что в первый календарный день режима и/или последний календарный день режима вводится только одна доза. В некоторых вариантах осуществления, в которых используется дозирование два раза в сутки или дозирование с интервалами два раза в сутки, в первый календарный день дозирования (например, вечером) вводят только одну дозу. В некоторых таких вариантах осуществления в последний календарный день дозирования, который для схемы из 28 доз будет 15-м календарным днем цикла (например, утром) вводят только одну дозу.

В некоторых вариантах осуществления 21-дневный цикл повторяют один или более раз так, что 21-дневный цикл осуществляют 2, 3, 4, 5 или более раз. Согласно этим вариантам осуществления при каждом повторении 21-дневного цикла тезетаксел вводят в 1-й день, и капецитабин вводят в 1-14-й дни, как описано в настоящем документе. В

качестве альтернативы, при каждом повторении 21-дневного цикла тезетаксел можно вводить в 1-й день, а капецитабин можно вводить в виде 28 доз капецитабина (например, 825 мг/м² капецитабина) с интервалами два раза в сутки, начиная с 1-го дня 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления 21-дневный цикл повторяют до начала прогрессирования рака или развития неприемлемой токсичности.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение терапевтически эффективного количества ингибитора белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1) или лиганда 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-L1), такого как ниволумаб, пембролизумаб или атезолизумаб. В некоторых таких вариантах осуществления ингибитор PD-1 или PD-L1 вводят в 1-й день 21-дневного цикла. В некоторых таких вариантах осуществления ингибитор вводят путем внутривенной инфузии. В некоторых таких вариантах осуществления внутривенная инфузия длится в течение 30 минут. В других таких вариантах осуществления внутривенная инфузия длится в течение 60 минут.

Можно использовать любую подходящую дозу ингибитора PD-1 или PD-L1. В некоторых вариантах осуществления вводят 360 мг ниволумаба, например путем внутривенной инфузии, например в течение 30 минут. В некоторых вариантах осуществления вводят 200 мг пембролизумаба, например путем внутривенной инфузии, например в течение 30 минут. В некоторых вариантах осуществления вводят 1200 мг атезолизумаба, например путем внутривенной инфузии, например в течение 30 или 60 минут. В некоторых таких вариантах осуществления первую инфузию атезолизумаба осуществляют в течение 60 минут, и, в случае ее переносимости, все последующие инфузии (например, последующие инфузии атезолизумаба в 1-й день последующих 21-дневных циклов) вводят в течение 30 минут.

В некоторых вариантах осуществления пациенту, который ранее получал лечение таксаном (например, паклитакселом, доцетакселом или наб-паклитакселом), назначают комбинированную терапию, описанную в настоящем документе. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления комбинированную терапию, описанную в настоящем документе, назначают пациенту, который ранее получал лечение таксаном в неoadъювантном или адъювантном режиме. В некоторых вариантах осуществления рак пациента является устойчивым к таксану (например, раком, устойчивым 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 первичный рак представляет собой рак молочной железы, такой как MBC или LA/MBC. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой местно-распространенный рак молочной

железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы является HR-положительным, например ER-положительным или PR-положительным. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее получал эндокринную терапию. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы является HER2-негативным. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы является HR-положительным и HER2-негативным. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы является HER2-положительным. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы является HR-негативным (т. е. ER-негативным и PR-негативным) и HER2-негативным.

Определения

В контексте настоящего описания терапевтическое средство, которое «предупреждает» расстройство или состояние, относится к соединению, которое в статистической выборке снижает вероятность возникновения расстройства или состояния в получившей лечение выборке по сравнению с контрольной выборкой, не получившей лечение, или задерживает возникновение или уменьшает тяжесть одного или более симптомов расстройства или состояния по сравнению с контрольной выборкой, не получившей лечение. Таким образом, профилактика рака включает, например, уменьшение количества выявляемых раковых новообразований в популяции пациентов, получавших профилактическое лечение, по сравнению с контрольной популяцией, не получившей лечение, и/или задержку появления выявляемых раковых новообразований в получившей лечение популяции по сравнению с контрольной популяцией, не получившей лечение (например, 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 более рассматриваемых композиций. Если лечение 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 вводят после проявления нежелательного состояния, лечение является терапевтическим (т.е. оно предназначено для уменьшения, улучшения или стабилизации существующего нежелательного состояния или его побочных эффектов).

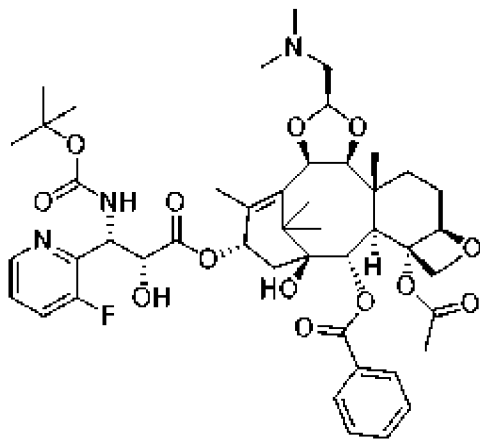
Фраза «терапевтически эффективное количество» означает концентрацию соединения, достаточную для достижения желаемого терапевтического эффекта.

Фразы «совместное введение» и «вводимые совместно» относятся к любой форме введения двух или более различных терапевтических соединений такой, что второе соединение вводят, когда ранее введенное терапевтическое соединение все еще является терапевтически эффективным в организме (например, два соединения одновременно являются терапевтически эффективными 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 отдельных составах,

либо одновременно (т. е. по существу, в одно и то же время), либо последовательно (т. е. одно соединение вводят первым, а другое соединение вводят позже). В некоторых вариантах осуществления разные терапевтические соединения можно вводить друг за другом через один час, 12 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 72 часа, 7 дней, 14 дней или 15 дней, или разные терапевтические соединения вводят в пределах одного и того же цикла лечения. Таким образом, человек, получающий такое лечение, может получить пользу от комбинированного действия различных терапевтических соединений.

Термин «пролекарство» охватывает соединения, которые в физиологических условиях превращаются в терапевтически активные агенты по настоящему изобретению. Обычный способ получения пролекарства состоит во включении одного или более выбранных фрагментов, которые гидролизуются в физиологических условиях с получением желаемой молекулы. В других вариантах осуществления пролекарство превращается под действием 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 в исходном соединении представлен в виде сложного эфира, или карбонат или карбоновая кислота, присутствующая в исходном соединении, представлена в виде сложного эфира).

Тезетаксел представляет собой таксан, имеющий следующую структуру:



Тезетаксел и его получение описаны в патенте США № 6677456, который включен в настоящее описание во всей своей полноте в качестве ссылки. Различные кристаллические формы тезетаксела описаны в патенте США № 7410980, который включен в настоящее описание во всей своей полноте в качестве ссылки.

Фармацевтические композиции

Композиции и способы по настоящему изобретению могут быть использованы для лечения нуждающегося в этом индивидуума. В некоторых вариантах осуществления индивидуум представляет собой человека. При введении композицию или соединение предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например,

соединение по 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 несущие среды, 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, в частности, для инвазивных способов введения (т.е. таких способов, как инъекция или имплантация, которые позволяют избежать переноса или диффузии через эпителиальный барьер), водный раствор не содержит пирогены, или практически не содержит пирогены. Вспомогательные вещества могут быть выбраны, например, для достижения замедленного высвобождения агента или избирательного воздействия на одну или более 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 также может присутствовать в системе трансдермальной доставки (например, в кожном 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 изобретения. 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 наполнители. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, включая физиологически приемлемый агент, зависит, например, от способа введения композиции. Препарат или фармацевтическая композиция может представлять собой самоэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства или самомикроэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, которая может включать, например, соединение по изобретению. Липосомы, например, которые содержат фосфолипиды или другие липиды, являются нетоксичными, физиологически приемлемыми и метаболизируемыми носителями, которые относительно просты в приготовлении и введении.

Фраза «фармацевтически приемлемый» в контексте настоящего описания обозначает те соединения, материалы, композиции и/или лекарственные формы, которые, с медицинской точки зрения, подходят для применения в контакте с тканями человека и животных, не вызывая чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза-риск.

Фраза «фармацевтически приемлемый носитель» в контексте настоящего описания

означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или несущую среду, например 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) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиторий; (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) альгиновую кислоту; (16) апиrogenную воду; (17) изотонический физиологический раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

Фармацевтическую композицию (препарат) можно вводить субъекту любым из нескольких способов введения, включая, например, пероральный (например, жидкие лекарственные формы, такие как водные или неводные растворы или суспензии, таблетки, капсулы [включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы], болюсы, порошки, гранулы или пасты для нанесения на язык); всасывание через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально); анальный, ректальный или вагинальный (например, в виде пессария, крема или пены); парентеральный (включая внутримышечный, внутривенный, подкожный или интратекальный, например, в виде стерильного раствора или суспензии); назальный; внутрибрюшинный; подкожный; трансдермальный (например, в виде пластыря, накладываемого на кожу); и местный (например, в виде крема, мази или спрея, наносимого на кожу, или в виде глазных капель). Соединение также может быть приготовлено в виде состава для ингаляции. В некоторых вариантах осуществления соединение может быть просто растворено или суспендировано в стерильной воде. Подробное описание подходящих 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 в области фармацевтики. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом-носителем для получения единичной лекарственной формы, будет меняться в зависимости от пациента, проходящего лечение, и конкретного

способа введения. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом-носителем для получения единичной лекарственной формы, обычно представляет собой количество соединения, которое оказывает терапевтический эффект. Обычно из 100 процентов это количество находится в диапазоне от примерно 1 процента до примерно 99 процентов активного ингредиента, предпочтительно от примерно 5 процентов до примерно 70 процентов, наиболее предпочтительно от примерно 10 процентов до примерно 30 процентов.

Способы приготовления этих составов или композиций включают стадию объединения активного соединения, такого как соединение по изобретению, с носителем и, необязательно, одним или более дополнительными ингредиентами. Как правило, составы готовят путем тщательного смешивания до однородного состояния соединения по настоящему изобретению с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями, или обоими, а затем, при необходимости, формования продукта.

Составы по изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть в форме капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), саше, пилюль, таблеток, пастилок (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и гуммиарабика или трагаканта), лиофилов, порошков, гранул или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертной основы, такие как желатин и глицерин или сахароза и гуммиарабик) и/или в виде ополаскивателей для рта 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 (капсул [включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы], таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т. п.), активный ингредиент смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальция фосфат, и/или любым из следующих компонентов: (1) наполнители или разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая 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, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) агенты, замедляющие растворение, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения; (7) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и глицеринмоностеарат; (8) абсорбенты, такие как каолиновая и бентонитовая глина; (9) лубриканты, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; (10) комплексообразующие агенты, такие как модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; и (11) красители. В случае капсул (включая вскрываемые капсулы и

желатиновые капсулы), таблеток и пилюль фармацевтические композиции могут также содержать буферные агенты. Твердые композиции подобного типа также 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, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены с использованием связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), лубриканта, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, крахмалагликолята натрия или сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия) или поверхностно-активного или диспергирующего агента. Формованные таблетки могут быть получены формованием смеси порошкообразной смеси, смоченной инертным жидким разбавителем в подходящем аппарате.

Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, необязательно могут быть выполнены с рисками или приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известны в области фармацевтики. Они также могут быть приготовлены таким образом, чтобы обеспечивалось медленное или контролируемое высвобождение содержащего в них активного ингредиента, используя, например, гидроксипропилметилцеллюлозу в различных пропорциях с целью обеспечения желаемого профиля высвобождения, другие полимерные матрицы, липосомы и/или микросферы. Они могут быть стерилизованы, например, фильтрацией через задерживающий бактерии фильтр, или введения стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены в стерильной воде или какой-либо другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед использованием. Эти композиции также необязательно могут содержать замутнители и могут представлять собой композиции, которые высвобождают активный(ые) ингредиент(ы) только или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно, в замедленной форме. Примеры капсулирующих композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может быть в микрокапсулированной форме, если необходимо, с одним или более из описанных выше вспомогательных веществ.

Жидкие лекарственные формы, пригодные для перорального введения, включают фармацевтически приемлемые эмульсии, лиофилы для восстановления, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активного ингредиента жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, циклодекстрины и их производные, 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 и их смеси.

Помимо инертных разбавителей, композиции для перорального введения также могут содержать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители, отдушки и консерванты.

Суспензии, помимо активных соединений, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбитол и сложные эфиры сорбита, 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 можно приготовить путем смешивания одного или более активных соединений с одним или более подходящими нераздражающими наполнителями или носителями, включающими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозитория или салицилат, который является твердым при комнатной температуре, но становится жидким при температуре тела и, следовательно, плавится в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождает активное соединение.

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

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

Составы, подходящие для вагинального введения, также включают pessaries, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или спреи, содержащие носители, которые в данной области техники считаются как подходящими для такого введения.

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, буферами или пропеллентами, которые могут быть необходимыми.

Мази, пасты, кремы и гели, помимо активного соединения, 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, помимо активного соединения, могут содержать вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды, и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки в организм соединения по настоящему изобретению. Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или диспергирования активного соединения в подходящей среде. Для улучшения проникновения соединения через кожу также можно использовать усилители абсорбции. Скорость такого потока можно контролировать либо с помощью контролирующей скорости мембраны, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Офтальмологические составы, глазные мази, порошки, растворы и подобные композиции также рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения. Типичные офтальмологические составы описаны в публикациях США №№ 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 и 2005/004074 и в патенте США № 6,583,124, содержание которых включено в настоящее описание в виде ссылки. Жидкие офтальмологические составы, при необходимости, 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 введение, такое как глазные капли, или введение через имплантат).

Фразы «парентеральное введение» и «вводимый парентерально» в контексте настоящего описания означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включают, без ограничения, внутривенные, внутримышечные, внутриартериальные, интратекальные, внутрикапсулярные, внутриорбитальные, внутрисердечные, внутрикожные, внутрибрюшинные, транстрахеальные, подкожные, субкутикулярные, внутрисуставные, субкапсулярные, субарахноидальные, внутриспинальные и внутригрудинные инъекции и инфузии. Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат одно или более активных соединений в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые непосредственно перед применением могут быть восстановлены в виде стерильных растворов или дисперсий для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические вещества, растворенные вещества, обеспечивающие изотоничность препарат с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие агенты или загустители.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно использовать в фармацевтических композициях по изобретению, включают воду, этанол, полиолы

(такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и сложные органические эфиры для инъекций, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем использования покрывающих материалов, таких как лецитин, за счет сохранения требуемого размера частиц в случае дисперсий, и путем использования поверхностно-активных веществ.

Эти композиции также могут содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгаторы и диспергирующие агенты. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено включением различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т. п. Также может быть желательно введение в композиции изотонических агентов, таких как сахара, хлорид натрия и т. п. Кроме того, пролонгированная абсорбция инъекционной фармацевтической формы может быть достигнута включением агентов, замедляющих абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях, с целью продления действия 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 абсорбции лекарственного средства 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 достигается путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляной несущей среде.

Инъекционные депо-формы получают путем образования микрокапсулированных матриц заявленных соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства к полимеру и природы конкретного используемого полимера скорость высвобождения лекарственного средства можно контролировать. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают сложные поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъекционные составы депо-формы также получают путем включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

В способах по настоящему изобретению активные соединения можно вводить в виде самостоятельных агентов или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5%, более предпочтительно от 0,5 до 90% активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

Способы введения также могут осуществляться с помощью перезаряжаемых или биоразлагаемых устройств. В последние годы были разработаны и испытаны *in vivo* различные полимерные устройства с медленным высвобождением для контролируемой доставки лекарственных средств, включая белковые биофармацевтические препараты. Для формирования имплантата с замедленным высвобождением соединения в конкретном

целевом участке можно использовать множество биосовместимых полимеров (включая гидрогели), включая как биоразлагаемые, так и неразлагаемые полимеры.

Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях можно менять, чтобы получить количество активного ингредиента, эффективное для достижения желаемого терапевтического ответа у конкретного пациента, для конкретной композиции и способа введения, которые при этом не являются токсичными для пациента.

Выборный уровень дозирования будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного соединения или комбинации используемых соединений, или их сложного эфира, соли или амида, пути введения, времени введения, скорости выведения конкретного(ых) используемого(ых) соединения(ий), продолжительности лечения, других лекарственных средств, соединений и/или материалов, используемых в сочетании с конкретным используемым(и) соединением(ями), от возраста, пола, веса, состояния, общего состояния здоровья и предшествующей истории болезни пациент, проходящего лечение, и подобных факторов, хорошо известных в области медицины.

Как правило, подходящая суточная доза активного соединения, используемого в композициях и способах по изобретению, представляет 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 частей одной дозы (или дробных доз), вводимых отдельно через соответствующие интервалы в течение дня, необязательно в виде единичной дозированной формы. В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения активное соединение можно вводить один или два раза в сутки в дни его введения.

В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению можно использовать отдельно, или вводимые соединения можно использовать вместе с другим типом терапевтического агента.

Настоящее изобретение включает применение фармацевтически приемлемых солей соединений по изобретению в композициях и способах по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления предусмотренные соли по изобретению включают, без ограничения, соли алкила, диалкила, триалкила или тетраалкиламмония. В некоторых вариантах осуществления предусмотренные соли по изобретению включают, без ограничения, соли L-аргинина, бентамина, 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, трометаминa и цинка. В некоторых вариантах осуществления предусмотренные соли по изобретению включают, без

ограничения, соли Na, Ca, K, Mg, Zn или других металлов. В некоторых вариантах осуществления предусмотренные соли по изобретению включают, без ограничения, 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, L-аскорбиновой кислоты, L-аспарагиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, (+)-камфорной кислоты, (+)-камфор-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, изомасляной 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, палмовой кислоты, фосфорной кислоты, пропионовой кислоты, L-пироглутаминовой кислоты, салициловой кислоты, себациновой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, L-винной кислоты, тиоциановой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, трифторуксусной кислоты и ундециленовой кислоты.

Фармацевтически приемлемые соли, полученные в результате реакции с кислотой, также могут существовать в виде различных сольватов, таких как сольваты с водой, метанолом, этанолом, диметилформамидом и т. п. Также могут быть приготовлены смеси таких сольватов. Источником такого сольвата может быть растворитель, использованный при кристаллизации, или он может быть присущ растворителю, использованному при получении или кристаллизации, или может быть случайно внесен в такой растворитель.

В композициях также могут присутствовать смачивающие агенты, эмульгаторы и лубриканты, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, агенты, облегчающие высвобождение, покрывающие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки, консерванты и антиоксиданты.

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

и т. п.

ПРИМЕР

Изобретение, описанное в общих чертах, станет более понятным со ссылкой на приведенные ниже 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-негативным, HR-положительными LA/MBC, которые ранее получали лечение таксаном в рамках неoadъювантной или адъювантной терапии, набирают и распределяют в одну из двух групп лечения. Наличие уже диагностированных метастазов в ЦНС допускается, но не является обязательным. У пациентов с метастазами опухоли в ЦНС проводят дополнительный анализ эффективности опухоли ЦНС.

Пациенты в группе 1 получают перорально 27 мг/м² тезетаксела в 1-й день 21-дневного цикла и 14 суточных доз 1650 мг/м² капецитабина (825 мг/м² с интервалом два раза в сутки), начиная с 1-го дня и заканчивая на 15-й день 21-дневного цикла, причем прием начинают с вечерней дозы в 1-й день и заканчивают утренней дозой на 15-й день каждого 21-дневного цикла. Лечение продолжают в виде 21-дневных циклов до начала прогрессирования заболевания или появления у пациента неприемлемой токсичности.

Пациенты в группе 2 получают 14 суточных доз 2500 мг/м² капецитабина (1250 мг/м² с интервалами два раза в сутки), начиная с 1-го дня и заканчивая на 15-й день 21-дневного цикла, причем прием начинают с вечерней дозы в 1-й день и заканчивают утренней дозой на 15-й день каждого 21-дневного цикла. Лечение продолжают в виде 21-дневных циклов до начала прогрессирования заболевания или появления у пациента неприемлемой токсичности.

Первичной конечной точкой исследования является выживаемость без прогрессирования заболевания, согласно заключению комитета по независимой оценке. Вторичные конечные точки включают общую выживаемость, частоту объективных ответов и уровень контроля заболевания. Конечные точки эффективности в отношении метастазов в ЦНС включают частоту объективных ответов в ЦНС, продолжительность ответа в ЦНС и выживаемость без прогрессирования заболевания в ЦНС, определенные комитетом по независимой оценке ЦНС, и общую выживаемость ЦНС.

Пример 2: Клиническое исследование

Пожилых пациентов (возраст ≥ 65 лет) с HER2-негативным LA/MBC, ранее не получавших химиотерапию для лечения LA/MBC, набирают в одну группу лечения без рандомизации. Критерии включения включают предшествующую эндокринную терапию с ингибитором CDK 4/6 или без него, если эндокринная терапия не показана. Наличие уже диагностированных метастазов в ЦНС допускается, но не является обязательным.

Пациенты получают монотерапию тезетакселом в дозе 27 мг/м² перорально один раз в 1-й день каждого 21-дневного цикла. Лечение продолжают в виде 21-дневных циклов до регистрации прогрессирования заболевания (PD), появления неприемлемой

токсичности, наблюдаемой у пациента, или до принятия другого(их) решения(й) о прекращении лечения.

Первичной конечной точкой исследования является частота объективных ответов, оцененная исследователями с помощью критериев RECIST 1.1. Вторичные конечные точки включают выживаемость без прогрессирования, оцененную исследователями с помощью критериев RECIST 1.1, и общую выживаемость. Эффективность метастазов в ЦНС измеряют по частоте объективных ответов в ЦНС и продолжительности ответа в ЦНС.

Пример 3: Клиническое исследование

Взрослых пациентов (возраст ≥ 18) с тройным негативным LA/MBC, которые ранее не получали химиотерапию для лечения LA или метастатического заболевания, набирают и распределяют по трем группам лечения. Последняя биопсия пациента должна быть HR-негативной. Наличие уже диагностированных метастазов в ЦНС допускается, но не является обязательным.

Пациенты получают 27 мг/м^2 тезетаксела перорально в 1-й день каждого 21-дневного цикла плюс одно из следующего: (A1) ниволумаб (360 мг) в виде 30-минутной внутривенной инфузии в 1-й день каждого 21-дневного цикла; (A2) пембролизумаб (200 мг) в виде 30-минутной внутривенной инфузии в 1-й день каждого 21-дневного цикла; или (A3) атезолизумаб (1200 мг) в виде 60-минутной внутривенной инфузии (в случае переносимости первой инфузии, все последующие инфузии могут выполняться в течение 30 минут) в 1-й день каждого 21-дневного цикла. Лечение продолжают в виде 21-дневных циклов до регистрации прогрессирования заболевания, появления неприемлемой токсичности, наблюдаемой у пациента, или до принятия другого(их) решения(й) о прекращении лечения.

Первичной конечной точкой исследования является частота объективных ответов, оцененная исследователями с помощью критериев RECIST 1.1. Вторичные конечные точки включают выживаемость без прогрессирования, оцененную исследователями с помощью критериев RECIST 1.1, и общую выживаемость. Эффективность метастазов в ЦНС измеряют по частоте объективных ответов в ЦНС и продолжительности ответа в ЦНС.

Пример 4: Клиническое исследование

Пациентов с HER2-негативным, HR-положительным LA/MBC, которые не получали лечение таксаном в рамках неoadъювантной, адъювантной или метастатической терапии (и, если указано, что у них наблюдалось прогрессирование после эндокринной терапии), набирают в одну группу. Наличие уже диагностированных метастазов в ЦНС допускается, но не является обязательным. Параллельно набирают две когорты.

Первая когорта

Пациентам первой когорты вводят тезетаксел в дозе 27 мг/м^2 перорально один раз в 1-й день каждого 21-дневного цикла и капецитабин в дозе 825 мг/м^2 перорально два раза в сутки, начиная с вечерней дозы в 1-й день и заканчивая утренней дозой на 15-й день

каждого 21-дневного цикла.

Вторая когорта

Вторая когорта предназначена для сбора фармакокинетических данных («РК») по графику частой выборки для тезетаксела и для изучения потенциального фармакокинетического взаимодействия тезетаксела с капецитабином и его активным метаболитом, 5-фторурацилом (5-FU). Пациентов в когорте 2 распределяют (1:1) в группы однократного введения в 1-ый день 1-ого цикла либо уменьшенной дозы 825 мг/м^2 капецитабина в (когорта 2А), либо дозы 1250 мг/м^2 (когорта 2В). В частности, в 1-й день после ночного голодания в течение не менее 8 часов пациентам в клинике вводят однократную утреннюю дозу капецитабина в течение 10 минут после стандартного завтрака. Сбор РК образцов происходит в интервале до введения дозы капецитабина и в течение 4 часов после введения дозы капецитабина. В 1-й день пациенты не получают вечернюю дозу капецитабина.

В 1-й день 1-го цикла после ночного голодания продолжительностью не менее 8 часов всем пациентам в когорте 2 вводят перорально однократную утреннюю дозу тезетаксела (27 мг/м^2), и через 2 часа вводят капецитабин (825 мг/м^2) в течение 10 минут после стандартного завтрака. Сбор образцов РК происходит в интервале до введения дозы тезетаксела и в течение 6 часов после введения дозы тезетаксела (т. е. через 4 часа после введения дозы капецитабина). Пациенты принимают вечернюю дозу капецитабина (825 мг/м^2) во время еды.

Затем капецитабин (825 мг/м^2) вводят перорально два раза в сутки (утром и вечером после еды, общая суточная доза составляет 1650 мг/м^2), начиная с утренней дозы на 2-й день и заканчивая вечерней дозой на 14-й день 1-го цикла. Пациенты посещают клинику в дни 2, 7 и 14 1-го цикла после 8-часового ночного голодания для введения утренней дозы капецитабина в течение 10 минут после стандартного завтрака. В случае всех остальных доз пациенты самостоятельно принимают капецитабин в домашних условиях. Сбор образцов РК в дни 2, 7 и 14 1-го цикла происходит в интервале до введения дозы прекапецитабина и в течение 2 часов после дозы капецитабина.

Начиная со 2-го цикла, всем пациентам второй группы назначают 27 мг/м^2 тезетаксела перорально один раз каждые 21 день в 1-й день каждого 21-дневного цикла и 825 мг/м^2 капецитабина перорально два раза в сутки, начиная с вечерней дозы 1-го дня и заканчивая утренней дозой на 15-й день каждого 21-дневного цикла.

Первичная конечная точка представляет собой частоту объективных ответов, определенную комитетом по независимой оценке. Вторичные конечные точки включают продолжительность ответа, оцененную комитетом по независимой оценке, выживаемость без прогрессирования, оцененную комитетом по независимой оценке, уровень контроля заболевания, оцененную комитетом по независимой оценке, и общую выживаемость. Эффективность в отношении метастазов в ЦНС измеряют у пациентов с метастазами в ЦНС на исходном уровне по частоте объективных ответов в ЦНС и продолжительности ответа в ЦНС, оцененные комитетом по независимой оценке ЦНС.

Пример 5: Клиническое исследование

Набирают пациентов с метастазами в ЦНС, вторичными по отношению к раку молочной железы любой гистологии. Пациенты получают монотерапию тезетакселом в 1-й день каждого 21-дневного цикла. Лечение продолжается в виде 21-дневных циклов до начала прогрессирования заболевания, появления неприемлемой токсичности у пациента или до принятия другого решения о прекращении лечения.

Эффективность лечения метастазов в ЦНС измеряют по частоте объективных ответов в ЦНС и продолжительностью ответа в ЦНС.

Пример 6: Клиническое исследование

Набирают пациентов с метастазами в ЦНС, вторичными по отношению к раку молочной железы любой гистологии.

Пациенты получают терапию тезетакселом в 1-й день 21-дневного цикла и 14 суточных доз капецитабина (825 мг/м^2 два раза в сутки), начиная с 1-го дня 21-дневного цикла в течение 14 последовательных 24-часовых периодов. Лечение продолжают в виде 21-дневных циклов до начала прогрессирования заболевания, появления неприемлемой токсичности у пациента или принятия другого решения о прекращении лечения.

Эффективность лечения метастазов в ЦНС измеряют по частоте объективных ответов в ЦНС и продолжительности ответа в ЦНС.

Пример 7: Клиническое исследование

Набирают пациентов с метастазами в ЦНС, вторичными по отношению к раку легких любой гистологии. Пациенты получают монотерапию тезетакселом в 1-й день каждого 21-дневного цикла. Лечение продолжают в виде 21-дневных циклов до начала прогрессирования заболевания, появления неприемлемой токсичности у пациента или принятия другого решения о прекращении лечения.

Эффективность лечения метастазов в ЦНС измеряют по частоте объективных ответов в ЦНС и продолжительности ответа в ЦНС.

Пример 8: Клиническое исследование

Набирают пациентов с метастазами в ЦНС вторичных по отношению к раку легких любой гистологии.

Пациентам вводят тезетаксел перорально в 1-й день каждого 21-дневного цикла, и ингибитор PD-1 или PD-L1, такой как ниволумаб (360 мг) путем 30-минутной внутривенной инфузии в 1-й день каждого 21-дневного цикла; пембролизумаб (200 мг) путем 30-минутной внутривенной инфузии в 1-й день каждого 21-дневного цикла; или атезолизумаб (1200 мг) путем 60-минутной внутривенной инфузии (в случае переносимости первой инфузии все последующие инфузии могут проводиться в течение 30 минут) в 1-й день каждого 21-дневного цикла. Лечение продолжают в виде 21-дневных циклов до начала прогрессирования заболевания, появления неприемлемой токсичности у пациента или принятия другого решения о прекращении лечения.

Эффективность лечения метастазов в ЦНС измеряют по частоте объективных ответов в ЦНС и продолжительности ответа в ЦНС.

Пример 9: Доклиническое исследование

Распределение тезетаксела *in vivo* в тканях ранее изучали на мышах, получавших ^{14}C -тезетаксел в дозе 4 мг/кг, которых затем умерщвляли в период от 1 до 168 часов.¹ Два дополнительных исследования проводили на собаках и обезьянах.

Методы:

Собакам и обезьянам вводили 0,6 мг/кг и 1 мг/кг ^{14}C -тезетаксела соответственно, и распределение в тканях оценивали через 336 часов после введения дозы (14 дней). Эти дозы составляли ~44% от дозы 27 мг/м², используемой в продолжающемся клиническом исследовании фазы 3. Концентрации радиоактивности *in vivo* в головном мозге и мозжечке сравнивали с концентрациями в плазме, и определяли среднее значение GI_{50} опухоли (концентрация, приводящая к 50% ингибированию роста опухоли)² с помощью анализа МТТ в 23 линиях опухолевых клеток.

Полученные результаты:

Проникновение в ЦНС наблюдали у собак и обезьян как после перорального (РО), так и внутривенного (IV) введения, и соотношение ЦНС к плазме было высоким для головного мозга как до, так и после перорального и внутривенного введения (таблица 1). Примечательно, что 14-й день представляет 4-6 периодов полувыведения после однократной дозы у собак и обезьян для обоих способов введения, что предполагает возможность еще более высоких соотношений ЦНС/плазма после многократных доз тезетаксела. Это предполагает более медленное выведение из ЦНС, чем из плазмы. Абсолютные концентрации тезетаксела в ЦНС у собак и обезьян на 14-й день превышали GI_{50} опухоли в 23-х из 23-х линий опухолевых клеток, включая две из двух линий опухолевых клеток ЦНС (таблица 2). В отдельном исследовании изучали связывание в человеческой плазме и ткани ЦНС с помощью быстрого равновесного диализа, и было показано, что значения эквивалентны 98,2% и 98,9% соответственно.

Таблица 1: Доза и концентрация ^{14}C -тезетаксела в тканях собак и обезьян через 14 дней после введения дозы

Вид	Доза (мг/кг)	Способ введения	$t_{1/2}$ (дни)	Плазма (нг экв./мл)	Головной мозг (нг экв./г)	Мозжечок (нг экв./г)
Собака	0,6	РО	4,0	$0,9 \pm 0,1$	$10,9 \pm 4,0$	$6,1 \pm 1,9$
		IV	3,0	$0,5 \pm 0,0$	$16,8 \pm 2,9$	$7,8 \pm 0,6$
Обезьяна	1	РО	2,2	$0,9 \pm 0,2$	$6,5 \pm 3,8$	$4,4 \pm 1,7$
		IV	3,0	$1,0 \pm 0,0$	$21 \pm 2,0$	$18 \pm 1,0$

Таблица 2: Уровни тезетаксела в ЦНС превышают GI_{50}^a опухоли у собак и обезьян после перорального введения

	Концентрация радиоактивности ^{14}C -тезетаксела (нг экв./г или мл) через 14 дней после введения	Концентрация в головном
--	---	-------------------------

	N	Головной мозг (Ср. значение $\pm$ SD)	Плазма (Ср. значение $\pm$ SD)	Головной мозг/ Плазма	мозге/ GI ₅₀ опухоли ^b
собака ^c	3	10,9 $\pm$ 4,0	0,9 $\pm$ 0,1	12х	18х
Обезьяна ^d	3	6,5 $\pm$ 3,8	0,9 $\pm$ 0,2	7х	11х

^a Концентрация препарата, необходимая для подавления роста на 50%

^b Среднее значение GI₅₀ для тезетаксела в 23 линиях опухолевых клеток=0,6 нг/мл.

^c Единичная доза 0,6 мг/кг (эквивалентна 44% дозы для человека, составляющей 27 мг/м²)

^d Единичная доза 1 мг/кг (эквивалентна 44% дозы для человека, составляющей 27 мг/м²)

Обсуждение:

Концентрации тезетаксела в ЦНС у собак и обезьян на 14-й день превышали GI₅₀ опухоли в 23-х из 23-х линий опухолевых клеток и в двух из двух линий опухолевых клеток ЦНС, что позволяет предположить достижимость эффективных уровней в ЦНС (таблица 2). Положительное соотношение ЦНС и плазмы на 14-й день относительно фармакокинетики плазмы и режима дозирования у людей предполагает, что после введения нескольких доз уровни тезетаксела в ЦНС могут быть даже выше.

Литература:

1. Ono et al, Biological and Pharmaceutical Bulletin 2004;27(3):345-351.
2. Shionoya et al, Cancer Science 2003;94(5):459-66.

ВКЛЮЧЕНИЕ В ВИДЕ ССЫЛКИ

Все публикации и патенты, упомянутые в настоящем описании, настоящим самым включены в описание во всей своей полноте в виде ссылки, как если бы в отношении каждой отдельной публикации или патента было бы специально и индивидуально указано, что они включения в виде ссылки. В случае конфликта главенствующей является настоящая заявка, включая любые определения, приведенные в настоящем описании.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

Специалистам в данной области будет ясно или они смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, множество эквивалентов приведенных в настоящем описании соединений и способов их применения. Такие эквиваленты считаются находящимися в объеме настоящего изобретения и охвачены приведенной ниже формулой изобретения. Специалистам в данной области техники также будет понятно, что все представленные в настоящем описании комбинации вариантов осуществления находятся в пределах объема изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака центральной нервной системы (ЦНС) у пациента-человека, включающий системное введение терапевтически эффективного количества тезетаксела.
2. Способ по п.1, в котором тезетаксел вводят перорально.
3. Способ по п.1 или п.2, в котором рак включает метастатическую опухоль.
4. Способ по п.3, в котором метастатическая опухоль представляет собой метастаз первичного рака, выбранного из рака молочной железы.
5. Способ по п.4, в котором рак молочной железы является положительным по рецептору гормона.
6. Способ по любому из пп.4-5, в котором пациент ранее получал эндокринную терапию.
7. Способ по любому из пп.4-6, в котором рак молочной железы является положительным по рецептору эстрогена.
8. Способ по любому из пп.4-7, в котором рак молочной железы является положительным по рецептору прогестерона.
9. Способ по любому из пп.4-8, в котором рак молочной железы является негативным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2).
10. Способ по любому из пп.4-9, в котором рак молочной железы является положительным по рецептору гормона и негативным по HER2.
11. Способ по п.4, в котором рак молочной железы является негативным по рецептору гормона (HR) и негативным по HER2.
12. Способ по п.3, в котором метастатическая опухоль представляет собой метастаз первичного рака легкого, такого как немелкоклеточный рак легкого или мелкоклеточный рак легкого.
13. Способ по п.1 или п.2, в котором рак включает первичную опухоль ЦНС.
14. Способ по п.13, в котором первичная опухоль ЦНС представляет собой акустическую неврому, астроцитому, хордому, лимфому ЦНС, краниофарингиому, глиому, медуллобластому, менингиому, олигодендроглиому, опухоль гипофиза, примитивную нейроэктодермальную опухоль или шванному.
15. Способ по любому из предшествующих пунктов, включающий введение тезетаксела в 1-й день 21-дневного цикла.
16. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий введение терапевтически эффективного количества капецитабина.
17. Способ по п.16, включающий введение 14-ти суточных доз капецитабина, начиная с 1-го дня 21-дневного цикла.
18. Способ по любому из пп.15-17, включающий повторение 21-дневного цикла по меньшей мере один раз.
19. Способ по п.18, включающий повторение 21-дневного цикла до начала прогрессирования рака или до появления неприемлемой токсичности.
20. Способ по любому из пп.15-18, в котором введение терапевтически

эффективного количества тезетаксела включает введение 18-31 мг/м² тезетаксела в 1-й день 21-дневного цикла.

21. Способ по любому из пп.15-20, в котором введение терапевтически эффективного количества тезетаксела включает введение 27 мг/м² тезетаксела в 1-й день 21-дневного цикла.

22. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий введение терапевтически эффективного количества ингибитора белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1) или лиганда 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-L1), такого как ниволумаб, пембролизумаб, или атезолизумаб.

23. Способ по п.22, в котором ингибитор PD-1 или PD-L1 вводят в 1-й день 21-дневного цикла.

24. Способ по п.23, в котором ингибитор вводят в виде внутривенной инфузии.

25. Способ по п.24, в котором внутривенная инфузия длится в течение 30 минут.

26. Способ по п.24, в котором внутривенная инфузия длится в течение 60 минут.

27. Способ по любому из пп.16-26, в котором введение терапевтически эффективного количества капецитабина включает введение 14-ти дневных доз капецитабина с интервалами два раза в сутки.

28. Способ по любому из пп.16-26, в котором введение терапевтически эффективного количества капецитабина включает введение капецитабина 28 дозами с интервалами два раза в сутки, начиная с 1-го дня 21-дневного цикла.

29. Способ по п.28, в котором введение терапевтически эффективного количества капецитабина включает введение первой дозы капецитабина в 1-й день 21-дневного цикла и введение последней 28-й дозы на 15-й день 21-дневного цикла.

30. Способ по любому из пп.16-29, в котором введение терапевтически эффективного количества капецитабина включает введение 14-ти дневных доз 300-2000 мг/м² капецитабина, начиная с 1-го дня 21-дневного цикла.

31. Способ по любому из пп.16-30, в котором введение терапевтически эффективного количества капецитабина включает введение 14-ти дневных доз 1650 мг/м² капецитабина, начиная с 1-го дня 21-дневного цикла.

32. Способ по п.31, в котором введение терапевтически эффективного количества капецитабина включает введение 825 мг/м² капецитабина с интервалами два раза в сутки в течение 14-ти последовательных 24-часовых периодов, начиная с 1-го дня 21-дневного цикла.

33. Способ по любому из пп.16-30, в котором введение терапевтически эффективного количества капецитабина включает введение 14-ти дневных доз капецитабина 1750 мг/м², начиная с 1-го дня 21-дневного цикла.

34. Способ по п.33, в котором введение терапевтически эффективного количества капецитабина включает введение 875 мг/м² капецитабина с интервалами два раза в сутки в течение 14-ти последовательных 24-часовых периодов, начиная с 1-го дня 21-дневного цикла.

35. Способ по любому из пп.16-30, в котором введение терапевтически эффективного количества капецитабина включает введение 28 доз 150-1000 мг/м² капецитабина с интервалами два раза в сутки.

36. Способ по п.35, в котором введение терапевтически эффективного количества капецитабина включает введение 28 доз капецитабина по 150-1000 мг/м² с интервалами два раза в сутки, начиная с первой дозы в 1-й день 21-дневного цикла и заканчивая 28-й дозой на 15-й день 21-дневного цикла.

37. Способ по п.35, в котором введение терапевтически эффективного количества капецитабина включает введение 28 доз 825 мг/м² капецитабина с интервалами два раза в сутки.

38. Способ по любому из пп.16-26, в котором введение терапевтически эффективного количества капецитабина включает введение 28 доз 825 мг/м² капецитабина с интервалами два раза в сутки, начиная с первой дозы в 1-й день 21-дневного цикла и заканчивая 28-й дозой на 15-й день 21-дневного цикла.

39. Способ по пп.16-26, в котором введение терапевтически эффективного количества капецитабина включает введение 28 доз 875 мг/м² капецитабина с интервалами два раза в сутки.

40. Способ по п.39, в котором введение терапевтически эффективного количества капецитабина включает введение 28 доз 875 мг/м² капецитабина с интервалами два раза в сутки, начиная с первой дозы в 1-й день 21-дневного цикла и заканчивая 28-ой дозой на 15-й день 21-дневного цикла.

41. Способ по любому из пп.1-40, в котором пациент ранее получал лечение таксаном.

42. Способ по любому из пп.1-40, в котором пациент ранее не получал лечение таксаном.

43. Способ по п.41, в котором пациент ранее получал лечение таксаном в виде неoadъювантной или адъювантной терапии.

44. Способ по п.41 или п.43, в котором таксан представляет собой паклитаксел, доцетаксел или связанный с альбумином паклитаксел.