

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040249**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.05.13

(21) Номер заявки
201892194

(22) Дата подачи заявки
2017.03.31

(51) Int. Cl. **A61K 31/351** (2006.01)
A61K 33/26 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ КОМПОЗИЦИИ КОМПЛЕКСА ТРЕХВАЛЕНТНОГО ЖЕЛЕЗА И МАЛЬТОЛА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО РАКА ИЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОЙ ОПУХОЛИ У СУБЪЕКТА

(31) 1605474.4

(32) 2016.03.31

(33) GB

(43) 2019.04.30

(86) PCT/EP2017/057705

(87) WO 2017/167972 2017.10.05

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ШИЛД ТиИкс (Юкей) ЛИМИТЕД
(GB)

(72) Изобретатель:
Пауэлл Джонатан Джозеф, Перейра
Дора И.А. (GB)

(74) Представитель:
Угрюмов В.М. (RU)

(56) EVSTATIEV RAYKO; AUSTERLITZ TINA; KHARE VINEETA; JIMENEZ KRISTINE; KLIMSCHA SOPHIE; LANG MICHAELA; KRNJIC ANITA; GASCHE CHRISTOPH: "Iron (III)-Sodium-EDTA As Used for Food Fortification Aggravates Intestinal Inflammation and Drives Tumorigenesis in Mouse Models of Colitis-Associated Cancer", GASTROENTEROLOGY, vol. 148, no. 4, Suppl. 1, 1 April 2015 (2015-04-01), page S188, XP009194677, the whole document

MURAKAMI ET AL.: "Maltol/iron-mediated apoptosis in HL60 cells: Participation of reactive oxygen species", TOXICOLOGY LETT, ELSEVIER BIOMEDICAL PRESS, AMSTERDAM, NL, vol. 161, no. 2, 20 February 2006 (2006-02-20), pages 102-107, XP005212905, ISSN: 0378-4274, DOI: 10.1016/J.TOXLET.2005.08.002 the whole document, in particular the abstract, page 103, 3. Results 4. Discussion

WO-A1-2015101971

GASCHE CHRISTOPH ET AL.: "Ferric maltol is effective in correcting iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: results from a phase-3 clinical trial program", INFLAMMATORY BOWEL DISE, JOHN WILEY & SONS, INC, UNITED STATES, vol. 21, no. 3, 1 March 2015 (2015-03-01), pages 579-588, XP009183586, ISSN: 1536-4844, DOI: 10.1097/MIB.0000000000000314 [retrieved on 2014-12-24] the whole document

(57) Описано применение композиций комплекса трехвалентного железа с мальтолом для лечения или предотвращения рака и опухолей, в частности для лечения или предотвращения желудочно-кишечных раковых заболеваний или желудочно-кишечных опухолей, таких как рак толстого кишечника (толстой и прямой кишок), рак тонкого кишечника или рак верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

B1

040249

040249

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к применению композиций комплекса трехвалентного железа с мальтолом для лечения или предотвращения рака и опухолей, и в частности для лечения или предотвращения желудочно-кишечных раковых заболеваний или желудочно-кишечных опухолей, таких как рак толстого кишечника (толстой и прямой кишки), рак тонкого кишечника или рак верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Уровень техники

Пероральное введение железа считают одним из главных инструментов для предотвращения или лечения дефицита железа и сопутствующей анемии у людей и других животных. Железо представляет собой активный в окислительно-восстановительных реакциях элемент, и при переходе между восстановленной (Fe^{2+} , называемой двухвалентным железом) и окисленной (Fe^{3+} , называемой трехвалентным железом) формами он образует свободные радикалы, которые могут затем повреждать ткани. Таким образом, традиционно полагают, что простые соли железа при пероральной доставке^{1,2} могут вызывать побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта. С учетом этого разработаны различные соединения железа. Использование связывания железа в хелаты является одним из способов модификации микроокружения железа, так что оно одновременно является растворимым в полости кишечника и, следовательно, абсорбируется, и защищенным от окислительно-восстановительной активности, и, следовательно, обеспечено уменьшение острых побочных эффектов, таких как тошнота, рвота и боль в области желудка и кишечника. Примеры связанного в хелаты железа, которое можно использовать указанным способом, представляют собой цитрат трехвалентного железа, ЭДТА трехвалентного железа и комплекс трехвалентного железа с мальтолом.

Однако в настоящее время установлено, что некоторые формы хелатированного железа, а именно цитрат трехвалентного железа и ЭДТА трехвалентного железа, усиливают рак кишечника, по меньшей мере, в животных моделях^{3,4}. Это не является неожиданным, поскольку основная часть железа, вводимого в качестве добавки, не поглощается. Даже у пациентов с железодефицитной анемией из перорального препарата железа поглощается менее 50% железа. Остальное проходит через кишечник и выводится с калом. Поскольку указанные хелатообразующие агенты должны обеспечивать растворимость железа в полости желудочно-кишечного тракта для его абсорбции в проксимальной и средней части тонкого кишечника, можно ожидать, что в они также будут обеспечивать по меньшей мере часть железа, доступного для клеточного поглощения, в дистальной части кишечника. Дистальная часть кишечника, в частности толстый кишечник, является основным местом, где у людей образуются опухоли кишечника, и хорошо известно, что клеткам со злокачественным потенциалом или фенотипом необходимо железо для роста и выживания.

Железо, введенное в качестве добавки, которое остается биодоступным для клеток в толстом кишечнике, обладает потенциалом ускорения опухолеобразования^{3,4}. Таким же образом для злокачественных клеток или клеток в состоянии злокачественного перерождения, которые встречаются, но реже, в других отделах кишечника, помимо толстого кишечника, биодоступное железо предположительно усиливает их онкогенный потенциал.

Сущность изобретения

В широком смысле настоящее изобретение основано на аналитических выводах авторов о том, что различные формы пероральных добавок железа оказывают различное действие на раковые клетки желудочно-кишечного тракта, в частности, что комплекс трехвалентного железа с мальтолом оказывает пагубное (неблагоприятное) влияние на клетки рака желудочно-кишечного тракта, в отличие от препаратов железа в других формах, которые оказывают преимущественное (благоприятное) действие на клетки рака желудочно-кишечного тракта. Пероральные препараты железа, по предварительным расчетам, обычно обеспечивают просветную концентрацию у людей от 50 до 200 мкМ железа (см., например, Mergler et al. *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences*, 2012, 2, 27-34). Настоящее изобретение основано на обнаружении того факта, что в серии из трех различных клеточных линий эпителиального рака кишечника и при двух различных условиях клеточной культуры, ЭДТА трехвалентного железа и широко распространенный препарат железа, сульфат двухвалентного железа, ускоряют пролиферацию клеток в концентрациях, которые предположительно возникают в просвете кишечника при приеме препаратов железа. В противоположность этому и неожиданно при стандартных уровнях препарата железа настоящее изобретение демонстрирует, что комплекс трехвалентного железа и мальтола ингибирует пролиферацию раковых клеток во всех испытанных клеточных линиях рака. Это означает, что помимо их применения в качестве добавки, композиции комплекса трехвалентного железа и мальтола можно использовать для лечения или предотвращения рака или опухолей, в частности раковых заболеваний или опухолей желудочно-кишечного тракта, таких как заболевания толстой и прямой кишки (в данном контексте включая все виды рака или опухолей, поражающих толстый кишечник, например анального отверстия, прямой кишки, толстой кишки и слепой кишки), тонкого кишечника (в данном контексте включая раковые заболевания или опухоли, поражающие двенадцатиперстную кишку, тощую кишку или подвздошную кишку) или верхних отделов желудочно-кишечной зоны (в данном контексте включая раковые заболевания или опухоли, поражающие желудок, пищевод или ротовую полость). Термин "желудочно-кишечные раковые

заболевания или опухоли" включает желудочно-кишечные ткани или области желудочно-кишечной ткани, которые, по мнению специалистов в данной области техники, таких как профильные врачи, можно считать предраковыми, имеющими риск возникновения рака, раковыми или опухоленесущими. Указанный термин включает различные сфинктеры кишечника и сочленения с панкреатической/гепатобилиарной системой и включает раковые заболевания или опухоли первичной или не первичной природы, но имеющие определенное положение в желудочно-кишечной области.

Результаты, описанные в настоящем документе, особенно неожиданны, поскольку не связанный в комплекс мальтола, т.е. не связанный с железом, демонстрирует умеренное ингибирование пролиферации раковых клеток и в этом отношении очень похож на действие ЭДТК, не связанной с железом. Однако особенно неожиданным является тот факт, что эффект ЭДТК в действительности ослабляется при ее связывании с железом, тогда как действие мальтола усиливается. Другими словами, указанные два хелатообразующих агента, которые используют в препаратах железа, демонстрируют полярные эффекты при связывании с железом с точки зрения их свойств ингибирования раковых клеток.

Таким образом, приведенные выше данные не только дают информацию о выборе перорального препарата железа для пациентов, имеющих риск или страдающих от желудочно-кишечного (ЖК) рака, но и обеспечивают способ лечения или предотвращения ЖК опухолей с преимущественной параллельной доставкой железа. В последнем случае железо может быть в пероральном препарате, предназначенном для направленной доставки в кишечник, например непосредственно в тонкий кишечник с помощью энтеросолюбильного покрытия или в толстый кишечник с помощью покрытий, которые высвобождаются по времени или реагируют на pH или бактерии и т.д. Амфипатическая природа комплекса трехвалентного железа с мальтолом способствует его абсорбции в любой части кишечника.

Соответственно в первом аспекте настоящего изобретения предложено применение композиции комплекса трехвалентного железа и мальтола для получения лекарственного средства для применения для лечения и/или предотвращения желудочно-кишечного рака или желудочно-кишечной опухоли у субъекта.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения и/или предотвращения желудочно-кишечного рака или желудочно-кишечной опухоли у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически или профилактически эффективного количества композиции комплекса трехвалентного железа и мальтола, описанной в настоящем документе.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение можно использовать для лечения (риска) дефицита железа (анемии) у пациентов, имеющих риск развития желудочно-кишечного рака или желудочно-кишечной опухоли.

Далее варианты реализации настоящего изобретения описаны с помощью примера, и оно не ограничено ссылкой на сопроводительные чертежи. Однако различные дополнительные аспекты и варианты реализации настоящего изобретения станут понятны специалистам в данной области техники при прочтении настоящего описания.

В данном контексте "и/или" следует понимать как конкретное описание каждого из двух указанных признаков или компонентов вместе с другим или отдельно от другого. Например, "А и/или В" следует понимать как конкретное описание каждого из (i) А, (ii) В и (iii) А и В, как если бы каждый из указанных случаев был специально описан в данном документе.

Если из контекста не следует иное, описания и определения признаков, изложенных выше, не ограничены каким-либо конкретным аспектом или вариантом реализации настоящего изобретения и в равной степени относятся ко всем описанным аспектам и вариантам реализации.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1. Ингибирование клеточной пролиферации в клеточной линии эпителиальной колоректальной аденокарциномы человека Caco2 под действием различных соединений железа, оцениваемое посредством визуализации живых клеток в реальном времени (Incucyte™). Клетки обрабатывали в течение 72 ч указанными соединениями железа в полной питательной среде, содержащей 5% FBS (А) или 10% FBS (В), соответствующие контрольные образцы, содержащие "только лиганд" представлены на панелях С и D. Нормированная клеточная пролиферация соответствует площади под кривой пролиферации для роста клеток в среде с добавлением каждого соединения, деленной на площадь под кривой для роста клеток только в среде (т.е. без каких-либо добавленных соединений). Данные представлены как среднее значение с СОС (n=3 независимых эксперимента с 3 повторениями для каждого эксперимента).

Фиг. 2. Ингибирование клеточной пролиферации в клеточной линии эпителиальной аденокарциномы двенадцатиперстной кишки человека Htu 80 под действием различных соединений железа, оцениваемое посредством визуализации живых клеток в реальном времени (Incucyte™). Клетки обрабатывали в течение 72 ч указанными соединениями железа в полной питательной среде, содержащей 5% FBS (А) или 10% FBS (В), соответствующие контрольные образцы, содержащие "только лиганд", представлены на панелях С и D. Нормированная клеточная пролиферация соответствует площади под кривой пролиферации для роста клеток в среде с добавлением каждого соединения, деленной на площадь под кривой для роста клеток только в среде (т.е. без каких-либо добавленных соединений). Данные представлены как

среднее значение с СОС (n=2 независимых эксперимента с 3 повторениями для каждого эксперимента).

Фиг. 3. Ингибирование клеточной пролиферации в клеточной линии эпителиальной колоректальной аденокарциномы человека HT29 под действием различных соединений железа, оцениваемое посредством визуализации живых клеток в реальном времени (Incucyte™). Использовали условия, указанные выше в легенде к фиг. 2.

Подробное описание

Композиции комплекса трехвалентного железа и мальтола и их применение

Комплекс трехвалентного железа с мальтолом представляет собой форму хелатированного железа, который в целом имеет три молекулы мальтола (3-гидрокси-2-метил-4-пирона), окружающие центральный атом железа (три(мальтол)железа, также записываемый как тримальтол железа). Таким образом, тримальтол железа представляет собой химический комплекс, образованный между ионом трехвалентного железа (Fe^{3+}) и гидроксипирином, мальтолом (название по ИЮПАК: 3-гидрокси-2-метил-4Н-пиран-4-он), в молярном отношении трехвалентного железа к мальтолу 3:1. В частности, его можно синтезировать в виде комплекса с молярным соотношением 3:1 или можно получить в растворе посредством смешивания трех или более моль мальтола на один моль железа.

Однако хорошо известно, что при растворении в водной среде, включая кишечную среду, могут образовываться другие частицы, существующие в равновесии, зависящие от концентрации и pH, включая олигомеры, такие как димеры, или частицы железа с одной или двумя молекулами мальтола. Тримальтол железа в твердой или порошкообразной форме также может существовать в виде олигомеров, включая димеры, и не каждый атом железа обязательно координирован с тремя молекулами мальтола, но термин "тримальтол железа" является общепринятым в данной области техники.

Соответственно в настоящей заявке ссылка на "комплекс трехвалентного железа и мальтола" включает частицы трехвалентного железа, связанные в комплекс с одной, двумя или тремя частицами мальтола, а также олигомерные частицы, такие как димеры, и другие частицы, которые могут существовать в равновесии с ними, а также смеси любых из указанных частиц, хотя, по-видимому, свойства указанного комплекса по большей части обусловлены его тримальтольной формой в тех концентрациях, которые содержатся в препаратах железа^{5,6}.

Указанный комплекс является амфипатическим и, следовательно, может растворяться в водной среде, такой как в просвете кишечника, а затем также проходить в слой клеток с высоким содержанием липидов. Таким образом, он предположительно обладает хорошей биодоступностью, и это было показано, например, в ряде исследований, в том числе у пациентов с воспалительной болезнью кишечника, в которых комплекс трехвалентного железа с мальтолом обеспечивал эффективную доставку железа для коррекции железодефицитной анемии⁷. Кроме того, учитывая его амфипатические свойства, комплекс трехвалентного железа с мальтолом предположительно абсорбируется, по меньшей мере до некоторой степени, в любом месте кишечного тракта.

Мальтол прочно связывает железо в хелат. По всем указанным причинам полученный комплекс трехвалентного железа с мальтолом (особенно тримальтол железа) обеспечивает хорошо абсорбируемую форму железа, в отличие от многих других терапевтических препаратов трехвалентного железа. Структура тримальтола железа представлена в WO 2015/101971 (Iron Therapeutics Holdings AG). Тримальтол железа также известен как "ST10", и его обычно вводят в дозе 30 мг, где 30 мг относится к количеству железа в дозе, но его также можно вводить в меньшей дозе, такой как 20 мг, или в большей дозе, такой как 60 мг. Количество ST10, эквивалентное 30 мг элементарного железа (Fe^{3+}), составляет 231,5 мг. Тримальтол железа успешно прошел клинические исследования для лечения или предотвращения железодефицитной анемии, в частности у пациентов с воспалительной болезнью кишечника (IBD) или у пациентов с непереносимостью других препаратов железа. Способы получения тримальтола железа описаны среди прочего в WO 03/097627 и WO 2012/101442.

Согласно настоящему изобретению субъектом может быть человек или животное, например включая ветеринарное применение для лечения животных, таких как собаки, кошки и лошади.

Композиции комплекса трехвалентного железа и мальтола, используемые в соответствии с настоящим изобретением, могут быть составлены для введения индивидууму и могут содержать, помимо комплекса трехвалентного железа и мальтола, фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель, буфер, стабилизатор или другие материалы, хорошо известные специалистам в данной области техники. Такие материалы должны быть нетоксичными и не должны снижать эффективность комплекса трехвалентного железа с мальтолом.

Точная природа носителя или другого компонента может быть связана со способом или путем введения композиции. Указанные композиции можно доставлять различными способами доставки, включая, но не ограничиваясь этим, желудочно-кишечную доставку, включая пероральную и ректальную доставку, или посредством имплантации в конкретные очаги, включая протезирование, которое можно использовать для данной цели или, главным образом, для другой цели, но имеющей указанное преимущество.

Фармацевтические композиции, полученные в соответствии с настоящим изобретением, в целом предназначены для перорального введения и могут быть в форме таблетки, капсулы, порошка, геля или жидкости. Таблетка может содержать твердый носитель, такой как желатин, и может содержать вспомога-

тельные вещества. Капсулы могут иметь специальные свойства, такие как энтеросолюбильное покрытие.

Жидкие фармацевтические композиции обычно содержат жидкий носитель, такой как вода, нефтяные, животные или растительные масла, минеральное масло или синтетическое масло. Можно использовать физиологический солевой раствор, раствор декстрозы или другого сахара или гликоли, такие как этиленгликоль, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль.

Композиции комплекса трехвалентного железа с мальтолом, используемые в соответствии с настоящим изобретением, которые подлежат введению индивидууму, предпочтительно вводят в "профилактически эффективном количестве" или "терапевтически эффективном количестве" (в зависимости от ситуации, хотя профилактику можно считать лечением), достаточном для обеспечения пользы для индивидуума (например, биодоступности и/или противоракового действия). Фактически введенное количество, а также частота и продолжительность введения зависят от природы и тяжести состояния, подлежащего лечению.

За предписанное лечение, например решение о размере доз и т.д., отвечает врач общей практики и другие лечащие врачи, и, как правило, они учитывают расстройство, подлежащее лечению, состояние конкретного пациента, место доставки, способ введения и другие факторы, известные практикующим специалистам. Примеры технологий и протоколов, упомянутых выше, представлены в публикации Remington's Pharmaceutical Sciences, 20-ое издание, 2000, Lippincott, Williams & Wilkins. Композицию можно вводить отдельно или в комбинации с другими способами лечения, одновременно или последовательно, в зависимости от состояния, подлежащего лечению. Как правило, композиции комплекса трехвалентного железа и мальтола вводят субъекту перорально один, два, три или четыре раза в сутки. Обычно вводимые дозы содержат менее 200 мг железа на дозу, предпочтительно менее 100 мг на дозу, более предпочтительно менее 70 мг на дозу. Предпочтительные примеры доз композиции комплекса трехвалентного железа с мальтолом содержат 3-201 мг железа на дозу пересчете на комплекс трехвалентного железа с мальтолом, предпочтительно 5-100 мг на дозу, более предпочтительно 10-70 мг на дозу, более предпочтительно 18-65 мг на дозу и наиболее предпочтительно 18-65 мг на дозу.

Композиции комплекса трехвалентного железа и мальтола согласно настоящему изобретению можно использовать для лечения или предотвращения рака или опухолей, в частности раковых заболеваний или опухолей желудочно-кишечного тракта, таких как заболевания толстой и прямой кишки (в данном контексте в отношении всех видов рака или опухолей, поражающих толстый кишечник, включая заболевания анального отверстия, прямой кишки, толстой кишки и слепой кишки), тонкого кишечника (в данном контексте в отношении раковых заболеваний или опухолей, поражающих двенадцатиперстную кишку, тощую кишку или подвздошную кишку) или верхних отделов желудочно-кишечной зоны (в данном контексте в отношении раковых заболеваний или опухолей, поражающие желудок, пищевод или ротовую полость). Термин "желудочно-кишечные раковые заболевания или опухоли" включает желудочно-кишечные ткани или области желудочно-кишечной ткани, которые по мнению специалистов в данной области техники, таких как профильные врачи, можно считать предраковыми, имеющими риск возникновения рака, раковыми или опухоленесущими. Указанный термин включает различные сфинктеры кишечника, а также аспекты панкреатической/гепатобилиарной системы, которые специалисты в данной области техники считают частью желудочно-кишечной системы. В целом композиции комплекса трехвалентного железа и мальтола вводят перорально, хотя указанные композиции могут быть составлены так, что комплекс трехвалентного железа и мальтола предназначен для доставки в кишечник, например для направленной доставки композиции в тонкий кишечник с помощью энтеросолюбильного покрытия или в толстый кишечник с помощью покрытий, которые высвобождаются по времени или реагируют на pH или бактерии и т.д. Амфипатическая природа комплекса трехвалентного железа с мальтолом способствует его абсорбции в любом месте кишечника. Композиции комплекса трехвалентного железа и мальтола согласно настоящему изобретению можно использовать при лечении первичного или вторичного рака или опухолей, а также для проникновения в такие слои как эпителиальная, слизистая или подслизистая области желудочно-кишечного тракта, или в мышечные слои кишечника, или в лимфатические узлы. Рак или опухоль может поражать, например, нормальные ткани и клетки кишечника, включая слои, упомянутые выше, лимфоидные ткани и клетки, эндокринные клетки, стволовые клетки, стромальные клетки или лимфатические узлы, связанные с кишечником.

В целом энтеросолюбильные покрытия представляют собой полимерный барьер, нанесенный на пероральный лекарственный препарат, такой как таблетки или капсулы, который замедляет или предотвращает его растворение или распад в желудочной среде. Это способствует защите активного компонента лекарственных форм (в данном случае композиций комплекса трехвалентного железа и мальтола) от потенциально разрушительной кислотности желудка или высвобождению активного компонента после прохождения желудка. Использование энтеросолюбильных или других подобных покрытий обеспечивает возможность прицельной доставки лекарства, например доставки активного компонента в разные части желудочно-кишечного тракта. Как и в случае применения энтеросолюбильных покрытий, формы энтеральной доставки можно использовать для достижения того же эффекта посредством добавления энтеральных полимерных систем в матрицу лекарственной формы, например в форме минитаблеток, пеллет или гранул. Большинство энтеросолюбильных покрытий действуют посредством обеспечения поверхно-

сти, стабильной при весьма кислотном рН в желудке, но быстро разрушающейся при менее кислотном (относительно более щелочном) рН. Например, они не растворяются в желудочных кислотах (рН~3), но растворяются в щелочной (рН 4-9) среде тонкого кишечника, тонкой кишки или толстой кишки. Время, необходимое для того, чтобы лекарственная форма с энтеросолюбильным покрытием достигла кишечника, по большей части зависит от присутствия и типа пищи в желудке, а также от выбора покрытия. Когда активный компонент достигает менее кислотной, нейтральной или щелочной среды кишечника, его активные ингредиенты растворяются и становятся доступными в предполагаемом месте действия желудочно-кишечного тракта. Альтернативно или дополнительно можно использовать покрытия, которые характеризуются временной задержкой до растворения капсулы или таблетки с высвобождением ее содержимого в кишечном тракте, или указанные покрытия могут реагировать и растворяться в присутствии сайт-специфических компонентов кишечного тракта, таких как бактерии, что обеспечивает возможность доставки в более удаленные части кишечника, и в частности в толстый кишечник, который включает прямую кишку, толстую кишку и слепую кишку. Материалы, используемые для всех указанных различных типов покрытий для сайт-специфического высвобождения содержимого перорально доставленной лекарственной формы в кишечнике, хорошо известны в данной области техники и включают, но не ограничиваются этим, жирные кислоты, воски, шеллак, пластики и растительные волокна. Другие традиционно используемые материалы представляют собой растворы пленкообразующих смол.

Композиции с высвобождением по времени в целом включают лекарственные формы активных компонентов (в данном случае композиций комплекса трехвалентного железа с мальтолом), получаемые их заливкой в матрицу из нерастворимого вещества (веществ), такого как, но не ограничиваясь этим, акриловое соединение или хитин, так что растворение активного компонента должно происходить через отверстия в указанной матрице. В некоторых лекарственных формах с высвобождением по времени активный компонент растворяется в матрице, и матрица физически набухает с образованием геля, обеспечивая возможность выхода активного компонента через внешнюю поверхность геля. Подобный эффект может быть обеспечен с помощью микроинкапсулирования, благодаря которому может быть достигнут более сложный профиль растворения, например посредством нанесения ингредиента активного компонента вокруг инертной сердцевинки и нанесения слоев из нерастворимых веществ с получением микросферы зачастую можно обеспечивать более постоянную и воспроизводимую скорость растворения в удобном формате. Как и более традиционные способы синтеза, известные в данной области техники, трехмерная печать является одним из признанных способов получения таких комплексных систем доставки.

В некоторых вариантах реализации применение композиций комплекса трехвалентного железа с мальтолом согласно настоящему изобретению можно комбинировать или использовать вместе с другими терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, например комплекс трехвалентного железа с мальтолом можно вводить в комбинации с хирургической операцией, лучевой терапией, химиотерапией, иммунотерапией и/или другими прицельными средствами лечения. Композиции комплекса трехвалентного железа с мальтолом относительно хорошо переносятся, что означает, что их, вероятно, можно легко комбинировать с другими противораковыми терапиями, многие из которых имеют побочные эффекты, ограничивающие их применение, как отдельно, так и в комбинации.

В качестве альтернативы пероральной доставке композиций комплекса трехвалентного железа с мальтолом может потребоваться композиция комплекса трехвалентного железа с мальтолом не для пероральной доставки, например для доставки ректально, внутривенно, чрескожно или парентерально. В одном варианте реализации композицию комплекса трехвалентного железа с мальтолом можно доставлять в требуемое положение желудочно-кишечного тракта через трубку или эндоскоп.

В некоторых вариантах реализации композиции комплекса трехвалентного железа с мальтолом можно использовать для предотвращения рака у субъекта. Необязательно такое превентивное лечение также можно использовать для обеспечения лечения субъектов, страдающих от дефицита железа или имеющих риск возникновения дефицита железа, или иным образом нуждающихся в пополнении железа. Например, композиции комплекса трехвалентного железа с мальтолом можно использовать для доставки железа индивидууму в качестве профилактики или лечения дефицита железа или железодефицитной анемии, которая может быть предполагаемой или диагностированной с помощью стандартных гематологических и клинических химических анализов. Дефицит железа и железодефицитная анемия могут возникать самостоятельно, например вследствие неправильного питания или чрезмерных потерь железа, или они могут быть связаны со стрессами, такими как беременность или лактация, или они могут быть связаны с заболеваниями, такими как воспалительные расстройства, раковые заболевания и почечная недостаточность. Кроме того, существуют данные, что сниженный эритропоэз, связанный с анемией хронического заболевания, можно облегчать или корректировать посредством эффективной доставки системного железа и что совместная доставка железа с эритропоэтином или его аналогами может быть особенно эффективной для борьбы со сниженной эритропоэтической активностью. Анемия хронического заболевания может быть связана с такими патологическими состояниями как почечная недостаточность, рак и воспалительные расстройства. Как отмечено выше, дефицит железа также часто встречается при указанных расстройствах, следовательно, лечение с помощью препаратов железа может быть направлено только на дефицит железа и/или на облегчение анемии хронического заболевания. Осо-

бое преимущество обеспечивает введение тримальтола железа пациентам, страдающим или имеющим риск возникновения рака, поскольку они страдают или имеют риск возникновения анемии. Специалистам в данной области техники понятно, что приведенные выше примеры медицинского применения препаратов железа не являются ограничивающими.

Примеры

Материалы и способы.

Препараты железа.

Гептагидрат сульфата двухвалентного железа (FeSO_4) и натриевую соль ЭДТА трехвалентного железа (Fe-ЭДТА) приобретали у компании Sigma Aldrich. Сульфат двухвалентного железа растворяли в подкисленной сверхчистой воде с получением исходного раствора с концентрацией $[\text{Fe}]$ 40 мМ. ЭДТА трехвалентного железа растворяли в сверхчистой воде с получением исходного раствора с концентрацией $[\text{Fe}]$ 8 мМ. Исходный раствор цитрата трехвалентного железа (цитрата Fe) с концентрацией $[\text{Fe}]$ 8 мМ получали посредством добавления лимонной кислоты к хлориду трехвалентного железа в молярном соотношении 1:1. Тримальтол трехвалентного железа (FTMB) получали из гидроксидов железа и мальтола, а исходный раствор с концентрацией $[\text{Fe}]$ примерно 8 мМ получали посредством его растворения в сверхчистой воде. Все исходные растворы стерилизовали фильтрованием (0,2 мкм).

Клеточная культура.

Использовали три различные клеточные линии эпителиального рака: аденокарциномы толстой и прямой кишки [Caco2 (ATCC) и HT29 (ECAAAC)] и аденокарциномы двенадцатиперстной кишки [Hutu 80 (ATCC)]. Клетки выращивали в инкубаторе при 37°C в атмосфере 5% CO_2 и 95% воздуха при относительной влажности примерно 95%. Раковые клетки выращивали в среде Gibco® MEM с добавлением 5 или 10% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS), в соответствии с указанным значением, 1% пенициллина/стрептомицина (10.000 ед./мл пенициллина, 10.000 г/мл стрептомицина) и 1% фунгизона (амфотерицин В, 250 г/мл).

Анализ пролиферации.

Рабочие растворы каждого соединения железа с концентрацией $[\text{Fe}]$ 2 мМ получали непосредственно в день эксперимента, разбавляя исходные растворы различных соединений железа в полной среде для выращивания клеток, и использовали полученные в 2 М растворы в серийных разбавлениях для получения 8 различных концентраций для анализа пролиферации (0,89, 0,49, 0,27, 0,15, 0,08, 0,05, 0,026, 0,015) в 96-луночных планшетах для клеточных культур ImageLock. Испытывали также контрольное состояние, содержащее только полную питательную среду без добавления соединений железа. Клетки высевали с плотностью 10000-20000 клеток на лунку. Планшеты инкубировали в инкубаторе для визуализации содержания живых клеток (Incucyte ZOOM, Essen BioScience Ltd., Великобритания) и получали фотографии и данные о слиянии каждые 3 ч в течение 72 ч после посева. В каждом эксперименте каждую концентрацию железа испытывали в трех лунках.

Анализ данных.

Строили график зависимости слияния (%) от времени (ч) для каждого соединения железа и каждой концентрации. Рассчитывали площадь под кривой (AUC) и наносили на график в зависимости от концентрации для каждого экспериментального соединения или контрольного образца. AUC для каждого соединения железа нормировали по AUC контрольного образца (т.е. с использованием только полной питательной среды).

Результаты.

В указанной серии из трех различных клеточных линий эпителиального рака кишечника и при двух различных условиях клеточной культуры (концентрация FBS 5 или 10%) цитрат трехвалентного железа, ЭДТА трехвалентного железа и широко распространенный препарат железа, сульфат двухвалентного железа, ускоряли пролиферацию клеток в концентрациях, которые предположительно возникают в просвете кишечника при приеме препаратов железа (фиг. 1-3). Это согласуется с полученными ранее *in vivo* данными, демонстрирующими, что, по меньшей мере, некоторые из указанных форм железа могут ускорять кишечное опухолеобразование при пероральной доставке. В противоположность этому и неожиданно, тримальтол железа в стандартных концентрациях препарата железа действительно ингибировал пролиферацию раковых клеток во всех случаях (фиг. 1-3).

Интересно, что сама молекула мальтола, не связанная с железом, демонстрировала умеренное ингибирование пролиферации раковых клеток и в этом отношении была весьма схожа с действием ЭДТК, не связанной с железом (фиг. 1-3). Однако особенно неожиданным стал тот факт, что эффект ЭДТК был в действительности ослаблен при ее связывании с железом, тогда как действие мальтола было усилено. Другими словами, полученные данные свидетельствуют о том, что указанные два хелатообразующих агента, которые используют в препаратах железа, демонстрируют полярные эффекты при связывании с железом с точки зрения их свойств ингибирования раковых клеток.

При визуальном анализе фотографий клеток, записанных в реальном времени, было очевидно, что клетки Caco2 и HT29 слабо разрастаются при 50-микромольной концентрации железа в форме тримальтола железа и не разрастаются при 80-микромольной концентрации в форме тримальтола железа. Для клеток

аденокарциномы двенадцатиперстной кишки (Hutu 80) указанные значения составляли 150 и 400 мкМ соответственно. Таким образом, пролиферацию раковых клеток можно останавливать или, по меньшей мере, подавлять с применением тримальтола железа в концентрации, которая может встречаться в просвете кишечника при обычном приеме препаратов железа. При более высоких дозах препарата и/или при приеме специальных лекарственных форм тримальтола железа прицельного воздействия в кишечнике может быть достигнута концентрация даже 400 мкМ, как описано выше. Это может иметь преимущество для людей и других животных субъектов.

Ссылки.

Все публикации, патенты и патентные заявки, цитированные в настоящем документе или поданные вместе с настоящей заявкой, включая ссылки, поданные как часть заявления о раскрытии информации, включены посредством ссылки в полном объеме.

1. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. PLoS One. 2015 Feb 20; 10 (2): e0117383. doi: 10.1371/journal.pone.0117383.eCollection 2015. Review.
2. A rapid, simple questionnaire to assess gastrointestinal symptoms after oral ferrous sulphate supplementation. Pereira DI, Couto Irving SS, Lomer MC, Powell JJ. BMC Gastroenterol. 2014 Jun 4; 14:103. doi: 10.1186/1471-230X-14-103
3. Luminal iron levels govern intestinal tumorigenesis after Ape loss in vivo. Radulescu S, Brookes MJ, Salgueiro P, Ridgway RA, McGhee E, Anderson K, Ford SJ, Stones DH, Iqbal TH, Tselepis C, Sansom OJ. Cell Rep. 2012 Aug 30; 2 (2): 270-82. doi: 10.1016/j.celrep.2012.07.003. Epub 2012 Aug 9
4. Systemic iron supplementation replenishes iron stores without enhancing colon carcinogenesis in murine models of ulcerative colitis: comparison with iron-enriched diet. Seril DN, Liao J, Yang CS, Yang GY. Dig Dis Sci. 2005 Apr; 50 (4): 696-707
5. Bruggraber SFA, Hider RC and Powell JJ. Does ferric-maltol speciation model defined by electrospray ionisation mass spectrometry fit the spectrophotometry/potentiometry data? In Pele L, Powell JJ, Kinrade S, Jugdaohsingh R, Collery P, Maynard I, and Badawi A. (Eds.). Metal Ions in Biology and Medicine, vol II. John Libbey Eurotext, Paris 2011, pp 158-163.
6. Bruggraber SFA, Langley G and Powell JJ. Direct identification of iron (III) complexes In Pele L, Powell JJ, Kinrade S, Jugdaohsingh R, Collery P, Maynard I, and Badawi A. (Eds.). Metal Ions in Biology and Medicine, vol 11. John Libbey Eurotext, Paris 2011, pp 152-157.
7. Ferric maltol is effective in correcting iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: results from a phase-3 clinical trial program. Gasche C, Ahmad T, Tulassay Z, Baumgart DC, Bokemeyer B, Büning C, Howaldt S, Stallmach A; AEGIS Study Group. Inflamm Bowel Dis. 2015 Mar; 21 (3): 579-88.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение композиции комплекса трехвалентного железа и мальтола для получения лекарственного средства для лечения и/или предотвращения желудочно-кишечного рака или желудочно-кишечной опухоли у субъекта.
2. Применение по п.1, отличающееся тем, что субъектом является человек или животное.
3. Применение по п.1 или 2, отличающееся тем, что композиция комплекса трехвалентного железа и мальтола содержит тримальтол железа.
4. Применение по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что комплекс трехвалентного железа и мальтола составлен в лекарственную форму для перорального введения субъекту.
5. Применение по любому из пп.1-4, отличающееся тем, что желудочно-кишечный рак представляет собой колоректальный рак или опухоль, рак или опухоль тонкого кишечника или рак или опухоль верх-

них отделов желудочно-кишечного тракта.

6. Применение по п.5, отличающееся тем, что желудочно-кишечный рак представляет собой опухоль толстой кишки, и/или опухоль прямой кишки, или опухоль желудка.

7. Применение по любому из пп.1-6, отличающееся тем, что композиция комплекса трехвалентного железа и мальтола составлена в лекарственную форму таблетки или капсулы.

8. Применение по п.7, отличающееся тем, что таблетка или капсула содержит покрытие для направленного высвобождения комплекса трехвалентного железа и мальтола в тонком кишечнике или в толстом кишечнике.

9. Применение по любому из пп.1-8, отличающееся тем, что композиция составлена в форме таблетки или капсулы, которая содержит покрытие с pH-зависимым высвобождением и/или покрытие, которое растворяется в присутствии бактерий кишечного тракта.

10. Применение по любому из пп.1-9, отличающееся тем, что введение композиции осуществляют в комбинации с хирургической операцией, лучевой терапией, химиотерапией, иммунотерапией и/или терапией природными продуктами.

11. Применение по любому из пп.1-10, отличающееся тем, что субъект страдает от анемии или дефицита железа, или имеет риск возникновения анемии или дефицита железа, или нуждается в пополнении железа.

12. Применение по любому из пп.1-11, отличающееся тем, что композиция содержит 3-201 мг железа на дозу в пересчете на комплекс трехвалентного железа и мальтола, предпочтительно 5-100 мг на дозу, более предпочтительно 10-70 мг на дозу и наиболее предпочтительно 18-65 мг на дозу.

13. Применение по любому из пп.1-12, отличающееся тем, что композиция предназначена для введения один, два, три или четыре раза в сутки.

14. Применение по любому из пп.1-3 и 5-13 ректально, внутривенно, чрескожно или парентерально.

15. Применение по п.14, отличающееся тем, что, когда композицию комплекса трехвалентного железа и мальтола вводят внутривенно, чрескожно или парентерально, композицию комплекса трехвалентного железа и мальтола вводят через трубку или эндоскоп.

16. Способ лечения и/или предотвращения желудочно-кишечного рака или желудочно-кишечной опухоли у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически или профилактически эффективно количества композиции комплекса трехвалентного железа и мальтола.

17. Способ по п.16, где субъектом является человек или животное.

18. Способ по п.16 или 17, где композиция комплекса трехвалентного железа и мальтола содержит тримальтол железа.

19. Способ по любому из пп.16-18, где комплекс трехвалентного железа и мальтола составлен в лекарственную форму для перорального введения субъекту.

20. Способ по любому из пп.16-19, где желудочно-кишечный рак представляет собой колоректальный рак или опухоль, рак или опухоль тонкого кишечника или рак или опухоль верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

21. Способ по п.20, где желудочно-кишечный рак представляет собой опухоль толстой кишки, и/или опухоль прямой кишки, или опухоль желудка.

22. Способ по любому из пп.16-21, где композиция комплекса трехвалентного железа и мальтола составлена в лекарственную форму таблетки или капсулы.

23. Способ по п.22, где таблетка или капсула содержит покрытие для направленного высвобождения комплекса трехвалентного железа и мальтола в тонком кишечнике или в толстом кишечнике.

24. Способ по любому из пп.16-23, где композиция комплекса трехвалентного железа и мальтола составлена в форме таблетки или капсулы, которая содержит покрытие с pH-зависимым высвобождением, и/или покрытие, которое реагирует на присутствие бактерий кишечного тракта.

25. Способ по любому из пп.16-24, где введение композиции осуществляют в комбинации с хирургической операцией, лучевой терапией, химиотерапией, иммунотерапией и/или терапией природными продуктами.

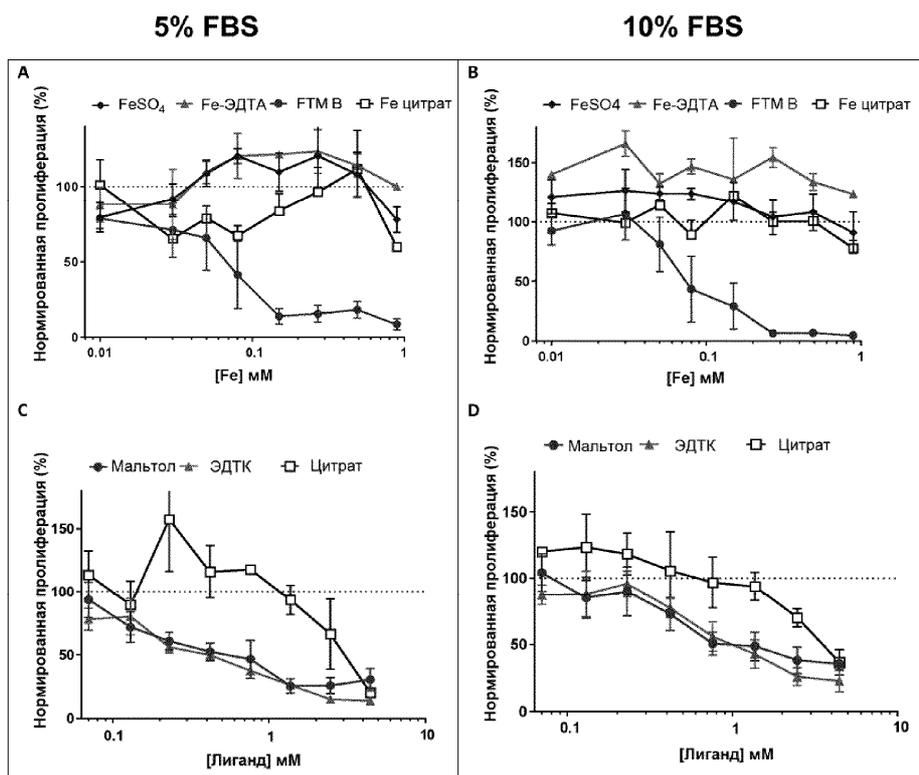
26. Способ по любому из пп.16-25, где субъект страдает от анемии или дефицита железа, или имеет риск возникновения анемии или дефицита железа, или нуждается в пополнении железа.

27. Способ по любому из пп.16-26, где композиция содержит 3-201 мг железа на дозу в пересчете на комплекс трехвалентного железа и мальтола, предпочтительно 5-100 мг на дозу, более предпочтительно 10-70 мг на дозу и наиболее предпочтительно 18-65 мг на дозу.

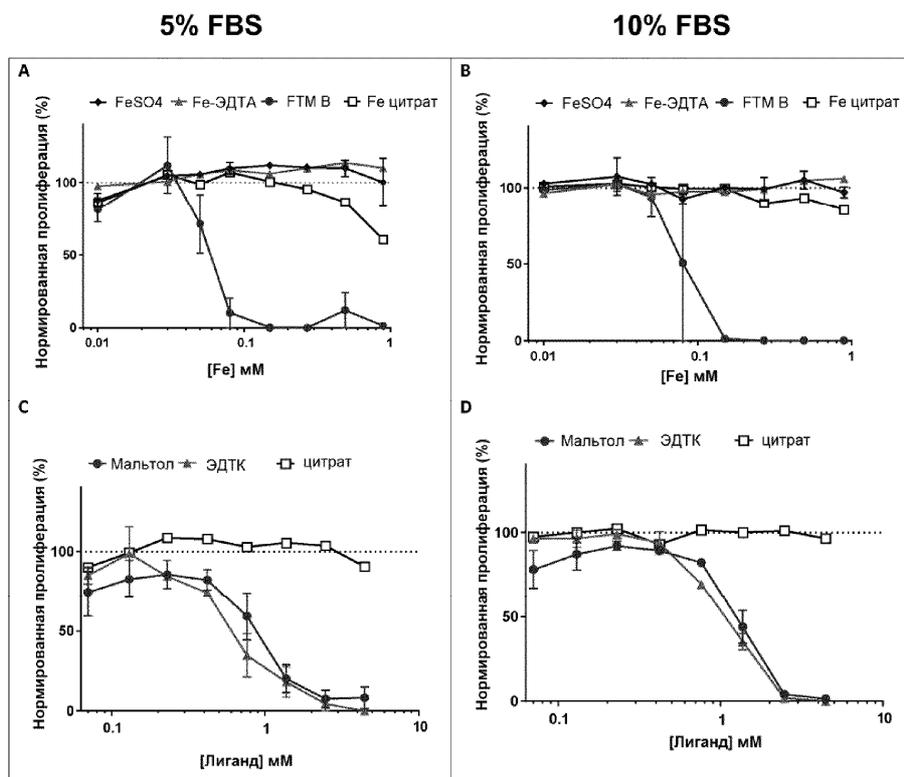
28. Способ по любому из пп.16-27, где композиция предназначена для введения один, два, три или четыре раза в сутки.

29. Способ по любому из пп.16-18 и 20-28, где композицию комплекса трехвалентного железа и мальтола вводят ректально, внутривенно, чрескожно или парентерально.

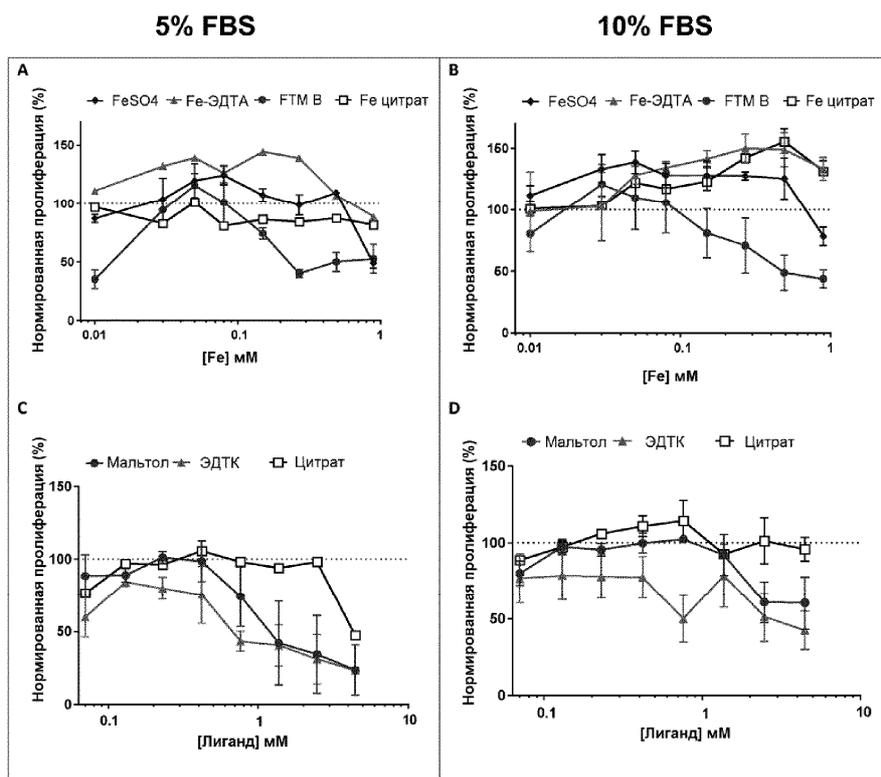
30. Способ по п.29, отличающийся тем, что, когда композицию комплекса трехвалентного железа и мальтола вводят внутривенно, чрескожно или парентерально, композицию комплекса трехвалентного железа и мальтола вводят через трубку или эндоскоп.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

