

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290779 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.07

(51) Int. Cl. A61K 31/4704 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.09.02

(54) РЕБАМИПИД ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РАКА

(31) 19020505.4

(32) 2019.09.03

(33) EP

(86) PCT/EP2020/074494

(87) WO 2021/043840 2021.03.11

(71) Заявитель:
СКВЭР ПАУЭР ЛТД (GB)

(72) Изобретатель:
Данек Иван (CZ)

(74) Представитель:
Имансаева А.М. (KZ)

(57) Изобретение относится к ребамипиду для применения в способе профилактики и/или лечения рака у человека, страдающего повышенной кишечной проницаемостью, или у человека, который подвержен риску повышенной кишечной проницаемости, например, из-за семейного анамнеза или под воздействием условий или веществ, вызывающих повышенную кишечную проницаемость.

A1

202290779

202290779

A1

Ребамипид для применения в профилактике и лечении рака

Область техники, к которой относится изобретение

Данное изобретение относится к ребамипиду для применения в способе профилактики и/или лечения рака, в частности, у человека, страдающего от или подверженного риску повышенной кишечной проницаемости.

Уровень техники

Рак — одна из главных причин смерти во всем мире, на долю которой приходится 25% смертей в Европе. Это болезнь, вызванная генетическими изменениями, которые могут носить как случайный, так и наследственный характер, приводящий к неконтролируемому клеточному росту и формированию опухоли. Большинство раковых заболеваний связано с воздействием факторов окружающей среды, образа жизни или поведения. Факторы окружающей среды, которые как правило способствуют развитию рака, включают в себя различные канцерогены, такие как излучение с высокой энергией, включающее в себя УФ, рентгеновское и гамма-излучение, табачный дым, алкогольные напитки, некоторые микроорганизмы и паразиты, различные химические соединения.

Считается, что рацион играет существенную роль в этиологии рака, и появляется все больше доказательств того, что некоторые пищевые привычки повышают риск развития рака. К ним относятся рационы с высокой гликемической нагрузкой, богатые жирами и с низким содержанием антиоксидантов, и это лишь некоторые из них. Кроме того, некоторые виды пищи содержат вещества, которые, как известно, способствуют развитию рака. Это могут быть как натуральные продукты, так и антропогенные химические вещества, которые либо присутствуют в качестве загрязнения, либо специально добавляются в пищу в качестве консервантов, красителей, ароматизаторов и т. д.

Хроническое воспаление, даже слабовыраженное, представляет собой еще один важный фактор риска развития рака. Воспалительная микросреда, состоящая из различных иммунных клеток, эпителиальных клеток, стромальных клеток, цитокинов и хемокинов, имеет много общего с микросредой раковых заболеваний, что предполагает сходные медиаторы воспаления и механизмы, которые способствуют как хроническому воспалению, так и развитию рака. Эти медиаторы, произведенные клетками зоны воспаления, включают в себя фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), ИЛ-1, 6, 12, 13, 17, 22, 23. Точные молекулярные механизмы, лежащие в основе перехода от воспаления к раку, до конца не изучены. По имеющимся на данный момент сведениям, предполагается, что в развитии рака играют роль несколько факторов: иммунный ответ, активация онкогенов, ингибирование супрессоров опухоли, модификации нормальных паттернов экспрессии микро-РНК, изменения в эпигенетическом ландшафте, а также комменсальной микробиоте, и соответствующая воспалительная реакция эпителиальных клеток.

Хотя для совершенствования терапии раковых заболеваний было использовано множество средств, до сих пор не найдено эффективного метода лечения. Следовательно, существует огромная неудовлетворенная потребность в новых лекарственных средствах, которые можно было бы использовать при лечении или профилактике рака.

Ребамипид, представленный химической формулой 2-[(4-хлорбензоил)амино]-3-(2-оксо-1Н-хинолин-4-ил)пропановая кислота, используется для лечения острого и/или хронического гастрита и гастродуоденальных язв. Его механизм действия связан с защитой слизистой оболочки, удалением свободных радикалов и временной активацией генов, кодирующих циклооксигеназу-2.

Раскрытие изобретения

В рамках данного изобретения было обнаружено, что ребамипид способен осуществлять профилактику и/или лечение видов рака, связанных с повышенной кишечной проницаемостью. В нормальных физиологических условиях стенки кишечника работают как барьер, эффективно поглощающий питательные вещества, но препятствующий проникновению вредоносных молекул и микроорганизмов из кишечника в собственно организм. Однако, если барьер по какой-либо причине поврежден, он не работает должным образом, пропуская в организм вещества, которые в норме остаются в просвете кишечника. Поскольку рацион человека содержит не только питательные вещества, но и вещества, обладающие канцерогенным потенциалом, как те, что встречаются в пригоревшей пище, переработанном или красном мясе, повышенная кишечная проницаемость представляет собой серьезный фактор риска развития рака. Кроме того, проникновение нежелательных инородных веществ в слизистую оболочку кишечника и в сам организм приводит к активации иммунной системы и секреции медиаторов воспаления, что приводит к хроническому воспалению кишечника, часто скрытого характера, что в дальнейшем способствует развитию как кишечной проницаемости, так и рака.

Предполагаемый механизм действия ребамипида, вероятно, основан на его способности индуцировать выработку муцина в кишечнике, подавлять воспаление и восстанавливать функцию плотных контактов эпителиальных клеток, таким образом снижая проницаемость стенки кишечника. Это приводит к восстановлению кишечника, заключающемуся в восстановлении иммунологического барьера в кишечнике, который предотвращает дальнейшее повреждение тканей токсинами или патогенами, присутствующими в желудочно-кишечном тракте, тем самым предотвращая хроническое воспаление и последующее развитие злокачественных новообразований как в желудочно-кишечном тракте, так и в других частях тела.

Таким образом, настоящее изобретение предлагает ребамипид для применения в способе профилактики и/или лечения рака у человека, страдающего повышенной кишечной проницаемостью, или у человека, который подвержен риску повышенной кишечной проницаемости, например, из-за семейного анамнеза или под воздействием условий или веществ, вызывающих повышенную кишечную проницаемость. В предпочтительном варианте осуществления ребамипид используется в способе профилактики рака, особенно связанного с рационом или воспалением кишечника.

«Ребамипид» в контексте настоящего описания должен включать все формы этого активного ингредиента, такие как безводная форма, гидратированная или сольватированная форма (например, полугидратная форма), кристаллические формы; и их фармацевтически приемлемые соли.

«Рак» в контексте настоящего описания — это группа заболеваний, включающих в себя аномальный клеточный рост, который потенциально может проникнуть или распространиться на другие части тела. Данное изобретение относится в частности к видам рака, связанным с повышенной кишечной проницаемостью — условием, при котором возможно проникновение канцерогенов, имеющих в желудочно-кишечном тракте, непосредственно в организм, таким образом, способствующим развитию злокачественных новообразований. Эти канцерогены могут вызывать рост рака непосредственно в кишечнике и/или окружающих тканях, а также в более отдаленных органах и тканях. Механизм, на котором основывается данное явление, заключается в способности канцерогенов распространяться через кровоток даже в удаленные части тела.

«Канцерогены» — это вещества и их смеси, которые после попадания в организм способны запустить процессы, приводящие к развитию рака. Это может быть связано с их способностью повреждать геном или нарушать метаболические процессы клеток. Они образуют разнородную группу, классифицированную Международным агентством по изучению рака (МАИР) на несколько групп на основе достоверности свидетельств канцерогенности. В

то время как некоторые вещества могут быть канцерогенными сами по себе, другие могут стать канцерогенными только в результате метаболизма как в кишечнике, так и в любой части тела. Данное изобретение относится предпочтительно к канцерогенам, которые в нормальных физиологических условиях не способны пройти через стенку кишечника или способны пройти через нее в относительно малом количестве, но их попадание непосредственно в организм существенно увеличивается, если человек страдает от повышенной кишечной проницаемости.

В одном варианте осуществления изобретение предлагает ребамипид для применения в способе профилактики и/или лечения рака, связанного с рационом. Виды рака, связанного с рационом — это злокачественные новообразования, вызванные канцерогенами, присутствующими в еде, куда они попадают или естественным путем, или в качестве загрязнителя, либо специально добавлены как пищевая добавка. Люди, страдающие от или подверженные риску повышенной кишечной проницаемости, более чувствительны к различным пищевым канцерогенам, таким как встречающимся в пригорелой пище, переработанном или красном мясе.

Под переработанным мясом понимается мясо, которое было преобразовано путем соления, консервирования, ферментации, копчения или других процессов для улучшения вкуса или увеличения сохранности. МАИР классифицировало его как канцероген 1 категории, что означает, что оно канцерогенно для человека. Под красным мясом понимаются все мышечное мясо млекопитающих, включая говядину, телятину, свинину, ягнятину, баранину, конину и козлятину, и оно было классифицировано как канцероген категории 2А, что означает «вероятно канцерогенное для человека». Текущие исследования показывают, что эти пищевые продукты содержат как добавленные, так и присутствующие естественным образом канцерогены, включая акриламид, полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), такие как бенз[а]пирен, бенз[а]антрацен, бенз[б]флуорантен и хризен; гетероциклические ароматические амины (НСА), такие как 2-амино-3-

метилимидазо[4,5-f]хинолин (IQ), 2-Амино-3,4-диметилимидазо[4,5-f]хинолин (MeIQ), 2-амино-3,8-диметилимидазо[4,5-f]хиноксалин (MeIQx), 2-амино-1-метил-6-фенилимиадо[4,5-b]пиридин (PhIP); и N-нитрозамины, такие как N-метил-N'-нитро-N-нитрозогуанидин (MNNG), N-нитрозоди-N-бутиламин, N-нитрозодиэтиламин (DEN), N-нитрозодиметиламин (NDMA), N-нитрозопиперидин, N-нитрозопирролидин и N-нитрозосаркозин.

Другие канцерогены, попадающие в желудочно-кишечный тракт и вызывающие рак, связанный с рационом, возникают в результате микробного загрязнения пищи, которое отвечает за выработку различных и часто канцерогенных токсинов, таких как микотоксины, в частности, афлатоксины, охратоксины и фумонизины. Кроме того, некоторые микроорганизмы, присутствующие в желудочно-кишечном тракте, могут продуцировать и выделять *in situ* различные канцерогенные соединения, такие как нитрозамины.

Пищевые продукты также могут быть загрязнены многими другими соединениями, которые могут прямо или косвенно привести к развитию рака, включая остатки пестицидов, ароматические соединения, такие как бензол, полихлорированные и полибромированные дибензодиоксины, дибензофураны и бифенилы, такие как 2,3,7,8-тетрахлордибензо-р-диоксин, тяжелые металлы, такие как свинец, мышьяк, кадмий и их соединения, выделяемые упаковочными материалами соединения, такие как формальдегид, винилхлорид или бисфенол А.

Виды рака, подлежащие лечению в соответствии с настоящим изобретением, включают как кишечные, так и внекишечные злокачественные новообразования. Злокачественные новообразования кишечника образуют группу раковых заболеваний, поражающих тонкий кишечник, толстую кишку, прямую кишку и задний проход, и включают аденокарциномы, плоскоклеточные опухоли, карциноидные опухоли, кишечные лимфомы, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, лейомиосаркомы и меланомы. Однако они также могут поражать соседние ткани, такие как

поджелудочная железа, печень и желчный пузырь. В предпочтительном варианте осуществления рак кишечника выбирается из рака тонкой кишки, рака толстой кишки, колоректальной карциномы, рака поджелудочной железы, рака печени и холангиокарциномы. Внекишечные злокачественные новообразования включают рак ротовой полости, рак глотки, рак слюнных желез, рак пищевода, рак желудка, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак яичников, рак мочевого пузыря, рак легкого, рак кожи, рак кровеносных сосудов, рак кроветворных клеток, В-клеточную лимфому и рак щитовидной железы.

«Повышенная кишечная проницаемость» используется здесь как термин, обозначающий малые дефекты кишечной стенки, включая дефекты, вызванные субклиническим хроническим воспалением (воспаление легкой степени) стенки кишечника. Эти дефекты кишечной стенки могут проявляться, например, в виде хронического запора или гастропареза. Повышенную кишечную проницаемость можно диагностировать с помощью специальных тестов, таких как тест на лактулозу и маннитол (тест LAMA; например, Sequeira IR et al. (2014) PLoS One; 9 (6): e99256), тест A-1-AT или тест на зонулин. Обычно под повышенной кишечной проницаемостью понимают проницаемость кишечной стенки для частиц, имеющих радиус более 4 ангстрем.

Вещества, вызывающие повышенную кишечную проницаемость, включают в себя нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), такие как ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, напроксен, кетопрофен, фенопрофен, флурбипрофен, диклофенак, кеторолак, этодолак, индометацин, толметин, пироксикам и селективные COX-2 ингибиторы, такие как целекоксиб и эторикоксиб; спирт; никотин; пищевые добавки; антибиотики; химиотерапевтические препараты. Таким образом, одновременное или последовательное совместное введение ребамипида с нестероидными противовоспалительными препаратами, химиотерапевтическими средствами или антибиотиками предотвращает повреждение стенки кишечника и, таким

образом, предотвращает или отсрочивает возникновение видов рака, связанных с повышенной кишечной проницаемостью. Профилактическое применение ребамипида также может быть полезно людям, злоупотребляющим алкоголем, никотином или другими препаратами, которые, как известно, повреждают стенку кишечника. Термин «злоупотребление», используемый в настоящем описании, включает в себя любое потребление, которое не является необходимым по медицинским причинам и приводит к зависимости и/или ухудшению здоровья, включая воспаление стенки кишечника легкой степени.

Условия, вызывающие повышенную кишечную проницаемость, связаны со стрессом, несбалансированным питанием, аллергией, бактериальными, вирусными или паразитарными инфекциями и различными видами лечения. К таким условиям, в частности, относятся стресс-индуцированный гастрит, пищевая интоксикация, дисбаланс холевых кислот, секреция HCl и пепсина желудочного сока, неинфекционная диарея, лучевая терапия, химиотерапия, инфекционное или постинфекционное нарушение слизистой оболочки ЖКТ, дисбактериоз (например, вызванная лечением антибиотиками).

В одном варианте осуществления изобретение предлагает ребамипид для применения в способе профилактики и/или лечения рака у человека, страдающего от хронического воспаления кишечника, включая воспаление стенки кишечника легкой степени. Предпочтительно, рак выбирается из колоректального рака, аденокарциномы тонкой кишки, кишечной лимфомы, анального рака и холангиокарциномы. Наиболее предпочтительно, рак — это колоректальный рак.

Под «профилактикой» или «профилактическим применением» здесь понимается предотвращение или отсрочка начала заболевания, включая его рецидив, у пациентов с полной или частичной ремиссией, например, после хирургического лечения, химиотерапии, лучевой терапии или иммунотерапии. Также эти понятия включают в себя предотвращение или отсрочку развития заболевания. В этом случае пациенту, находящемуся на

начальной или ранней стадии болезни, подлежащей лечению, вводят ребамипид, чтобы предотвратить или отсрочить ее развитие до следующей стадии. Профилактическое действие ребамипида заключается в его способности предотвращать поступление канцерогенных веществ и других токсинов в собственно организм, тем самым предотвращая события, провоцирующие инициацию рака.

Под «лечением» следует понимать терапию, которая способна замедлить, остановить, затормозить или обратить заболевание. Также подразумевается, что оно включает в себя уменьшение или облегчение клинических симптомов заболевания. Под «замедлением» болезни подразумевается замедление ее развития, при отсутствии возможности полностью остановить или обратить ее вспять, тогда как под «прекращением» болезни подразумевается способность полностью остановить ее развитие.

Таким образом, настоящее изобретение предлагает способ профилактики и/или лечения рака у человека, страдающего повышенной кишечной проницаемостью, или у человека, который подвержен риску повышенной кишечной проницаемости, путем введения фармацевтически эффективной дозы ребамипида или его фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в таком лечении. Субъект — предпочтительно человек, у которого рак предпочтительно связан с рационом или воспалением кишечника. Кроме того, настоящее изобретение также включает использование ребамипида в производстве лекарственного средства для профилактики и/или лечения рака у человека, страдающего повышенной кишечной проницаемостью, или человека, подверженного риску повышенной кишечной проницаемости.

В терапевтических показаниях, описанных в настоящем изобретении, ребамипид может предпочтительно применяться в пероральных лекарственных формах, таких как таблетки, капсулы, драже, гранулы, микрогранулы (саше), таблетки или пленки, диспергируемые в полости рта, подъязычные таблетки, измельченные таблетки, пероральные растворы,

пероральные суспензии, сиропы, жидкости для полоскания рта или для промывания. В соответствии с другим вариантом, может применяться в ректальных лекарственных формах, таких как суппозитории и клизмы. Предпочтительно пероральная лекарственная форма, такая как таблетки, капсулы, драже и гранулы, — это форма с энтеросолюбильным высвобождением, таким как энтеросолюбильное пролонгированное высвобождение или энтеросолюбильное контролируемое высвобождение.

Лекарственные формы могут содержать по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, выбранное из наполнителей, склеивающих, смазывающих, скользящих веществ, агентов, способствующих разрыхлению/набуханию, солюбилизаторов, энтеросолюбильных агентов, мукоадгезивных компонентов, агентов пролонгированного высвобождения, консервантов, покрытий и красителей. Такие вспомогательные вещества известны в технологии приготовления лекарственных средств, и специалист в данной области способен выбрать подходящие вспомогательные вещества для соответствующих лекарственных форм.

Подходящие способы приготовления лекарственных форм и композиций включают в себя процессы влажной грануляции или сухой грануляции активного ингредиента с вспомогательными веществами и компонентами или прямой гомогенизации активного ингредиента с вспомогательными веществами и компонентами.

Наполнители предпочтительно могут быть выбраны из сахаридных спиртов (таких как маннит, сорбит, ксилит), лактозы, крахмала, прежелатинизированного крахмала, целлюлозы, силикатированной целлюлозы, гидрофосфата кальция, фосфата кальция, сахарозы и сульфата кальция. Наполнители могут предпочтительно присутствовать в количестве от 5 до 90 мас. % по отношению к общей массе композиции.

Склеивающие вещества можно предпочтительно выбирать из крахмала, прежелатинизированного крахмала, повидона, коповидона,

гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, этилцеллюлозы, целлюлозы. Склеивающие вещества могут предпочтительно присутствовать в количестве от 1 до 20 мас. % по отношению к общей массе композиции.

Смазывающие вещества предпочтительно могут быть выбраны из стеарата магния, стеарата кальция, стеариновой кислоты, полиэтиленгликоля и стеарилфумарата натрия. Смазывающие вещества могут предпочтительно присутствовать в количестве до 5 мас. % по отношению к общей массе композиции.

Скользкие вещества предпочтительно могут быть выбраны из диоксида кремния, талька и лаурилсульфата натрия. Скользкие вещества могут предпочтительно присутствовать в количестве от 0,5 до 10 мас. % по отношению к общей массе композиции.

Агенты, способствующие набуханию и/или разрыхлению, могут предпочтительно быть выбраны из кросповидона, коповидона, повидона, кроскармеллозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, крахмала, прежелатинизированного крахмала, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, натрий карбоксиметилкрахмала. Агенты, способствующие набуханию и/или разрыхлению, могут предпочтительно присутствовать в количестве от 1 до 50 мас. % по отношению к общей массе композиции.

Солубилизаторы предпочтительно могут быть выбраны из полоксамера, лаурилсульфата натрия, полисорбата, полиоксилированных олеиновых глицеридов, моностеарата глицерина и циклодекстринов. Солубилизаторы могут предпочтительно присутствовать в количестве до 30 мас. % по отношению к общей массе композиции.

Энтеросолубильные агенты могут быть предпочтительно выбраны из фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, поли(метакриловая кислота-со-метилметакрилат)а, фталата ацетата целлюлозы, поли(винилацетатфталата), сложных эфиров алевритовой кислоты. Энтеросолубильные агенты могут

предпочтительно присутствовать в количестве от 2 до 40 мас. % по отношению к общей массе композиции.

Мукоадгезивные компоненты предпочтительно могут быть выбраны из альгината пропиленгликоля, альгината натрия, альгината кальция, альгината калия, гидроксипропилметилцеллюлозы, кармеллозы натрия, полиакриловой кислоты, полиэтиленоксида, повидона и коповидона. Мукоадгезивные компоненты могут предпочтительно присутствовать в количестве от 5 до 70 мас. % по отношению к общей массе композиции.

Агенты пролонгированного высвобождения предпочтительно могут быть выбраны из целлюлозы и простых эфиров целлюлозы, таких как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, метилцеллюлоза, поливинилацетат, альгиновая кислота, альгинат пропиленгликоля, альгинат натрия, альгинат кальция, альгинат калия, полиметакрилаты, гуаровая камедь, ксантановая камедь, каррагинан, касторовое масло, пчелиный воск, карнаубский воск, пальмитостеарат глицерина, моностеарат глицерина, бегенат глицерина, стеариловый спирт, полиакриловая кислота. Агенты пролонгированного высвобождения могут предпочтительно присутствовать в количестве от 5 до 70 мас. % по отношению к общей массе композиции.

Пероральная лекарственная композиция в некоторых вариантах осуществления может дополнительно содержать фармацевтически приемлемый компонент, способный образовывать диоксид углерода при контакте с желудочным соком, такой компонент предпочтительно может быть выбран из карбонатов и гидрокарбонатов щелочных металлов и щелочноземельных металлов; и предпочтительно может присутствовать в количестве от 1 до 50 мас. % по отношению к общей массе композиции.

Типичная суточная доза ребамипида может составлять от 1 до 5000 мг для среднего человека (вес 70 кг), более предпочтительно от 50 до 2500 мг, еще более предпочтительно от 100 до 1000 мг и наиболее предпочтительно от

300 до 500 мг. При расчете суточной дозы с учетом массы тела человека типичная доза составляет от 15 мкг/кг/день до 70 мг/кг/день, более предпочтительно от 750 мкг/кг/день до 35 мг/кг/день, еще более предпочтительно от 1,5 мг/кг/день до 15 мг/кг/день и наиболее предпочтительно от 4 мг/кг/день до 7 мг/кг/день.

При введении композиции с немедленным высвобождением ребамипида, суточная доза обычно делится на несколько доз, которые вводятся отдельно. Суточная доза может быть разделена на от двух до шести отдельных доз, принимаемых дважды в день или три раза в день, или четыре раза в день, или пять раз в день, или шесть раз в день. В предпочтительном варианте осуществления суточная доза делится на три отдельные дозы, вводимые три раза в день, например доза 100 мг вводится 3 раза в день. В соответствии с другим вариантом, всю суточную дозу можно принять сразу, особенно если она представлена в форме препарата с пролонгированным высвобождением, например, доза 300 мг вводится один раз в сутки.

Примеры осуществления изобретения

Для изучения влияния ребамипида на повышенную кишечную проницаемость, воспаление толстой кишки и развитие рака использовалась модель DSS в сочетании с обработкой PhIP. В исследовании использовали самцов мышей CD-1, разделенных на три группы, обозначенные от А до С. В начале исследования мышам всех групп однократно внутрижелудочно вводили (200 мг/кг массы тела) PhIP (2-амино-1-метил-6-фенилимидазо[4,5-*b*]пиридин) — гетероциклический амин (HCA), присутствующий в вареном мясе, который обладает канцерогенным потенциалом. Впоследствии все животные получали воспалительное повреждение с использованием 2% декстрансульфата натрия (DSS) в питьевой воде в течение 7 дней, после чего следовал период восстановления 2–4 недели, в течение которого мышам давали необработанную воду. Этот цикл повторялся до четырех раз, чтобы вызвать повышенную кишечную проницаемость, приводящую к тяжелому

колиту с потерей массы тела и кровавой диареей. Впоследствии у большинства животных развились множественные опухоли толстой кишки.

Обработка DSS (декстрансульфатом натрия) вызывает повышенную кишечную проницаемость у мышей за счет связывания с жирными кислотами со средней длиной цепи, присутствующими в толстой кишке, что приводит к развитию воспаления и колита. Кроме того, введение DSS приводит к длительному развитию дисплазии и даже рака толстой кишки у некоторых обработанных мышей. Обработка PhIP ускоряет этот процесс и еще больше увеличивает частоту возникновения опухолей толстой кишки. Еще одним преимуществом включения PhIP в протокол является то, что он позволяет снизить дозу DSS у мышей и снизить смертность от острого колита, связанного с DSS.

Канцерогенный процесс системы DSS/PhIP имеет патологическую прогрессию от нормальных кишечных крипт к образованию очагов, содержащих аберрантные крипты с делением клеток крипт, и, наконец, к возникновению микроаденом. Эти шаги повторяют последовательность формирования колоректального рака у людей от повышенной кишечной проницаемости и воспаления через дисплазию до карциномы.

Лечение ребамипидом начиналось за четыре недели до введения канцерогена и продолжалось на протяжении всего исследования. Группы А и В получали ребамипид в дозах 50 мг/кг/сут и 350 мг/кг/сут соответственно. Ребамипид применяли в рамках стандартного ежедневного кормления или через зонд, если это необходимо. Лечение продолжалось в течение 20 недель. Мыши в контрольной группе С не получали ребамипид или какое-либо другое защитное лечение.

Таблица 1: Общий график исследования

Процедура	Продолжительность	Примечания
-----------	-------------------	------------

Вводная фаза	4 недели	Предшествующий прием ребамипида
	1 неделя	1 внутрижелудочная (в.ж.) доза PhIP, 200 мг/кг массы тела
Фаза воздействия/лечения	15 недель	DSS (1 неделя) + период восстановления (2 недели), 4 цикла, приводящие к повышенной кишечной проницаемости и колиту
Завершение	1 неделя	Умерщвление, вскрытие, анализ post-mortem

Наблюдаемые параметры были следующими:

- Количество и размер опухолей
- Гистологическая оценка опухолей
- Потеря веса
- Оценка тяжести колита
- Проницаемость кишечника
- Цитокины и связанные маркеры (IL-6, IL-10, IL-1b, TNFa, iNOS, IL-23p19, MCP 1, MIP 2, CXCL1)
- Белки межклеточной адгезии (клаудин 1, b-катенин)
- Экспрессия целевых генов

Обработка PhIP/DSS вызвало быстрое разрушение слизистой оболочки толстой кишки с сильным воспалением, за которым последовало развитие аденокарцином толстой кишки. Примечательно, что предварительные результаты, полученные в ходе исследования, указывают на значительную разницу между контрольной группой и группами, получавшими ребамипид. Мыши в группах А и В быстрее выздоравливали от обработки DSS, а также

демонстрировали более низкую частоту возникновения и размер опухолей в конце исследования.

Это неожиданное наблюдение, поскольку известно, что ребамипид индуцирует экспрессию циклооксигеназы-2 (COX-2), которая повышена примерно в 50% колоректальных аденом и 85% аденокарцином (Eberhart CE et al. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology*. 1994; 107(4): 1183-8; Gupta RA and Dubois RN. Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2. *Nat Rev Cancer*. 2001;1(1):11-21; Marnett LJ and Dubois RN. COX-2: a target for colon cancer prevention. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 2002;42:55-80) и связана с худшей выживаемостью среди пациентов с колоректальным раком (Ogino S et al. Cyclooxygenase-2 expression is an independent predictor of poor prognosis in colon cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14(24):8221-7). Считается, что aberrантная экспрессия COX-2, которая возникает в большинстве колоректальных опухолей, играет решающую роль в развитии колоректального рака.

Результаты, полученные в ходе исследования, показывают, что введение ребамипида способствует восстановлению кишечного барьера, что приводит к снижению проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, тем самым предотвращая поступление в организм канцерогенных веществ, подавляет воспаление кишечника, тем самым предотвращая или, по крайней мере, отсрочивая начало появления симптомов и маркеров, соответствующих раку толстой кишки как представителя вида рака, связанного с рационом и воспалением, по сравнению с животными, не получавшими лечение.

Формула изобретения

1. Ребамипид для применения в способе профилактики и/или лечения рака у человека, страдающего повышенной кишечной проницаемостью, или у человека, подверженного риску повышенной кишечной проницаемости.

2. Ребамипид для применения в соответствии с п. 1, отличающийся тем, что рак — это рак, связанный с рационом.

3. Ребамипид для применения в соответствии с п. 2, отличающийся тем, что рак, связанный с рационом — это злокачественное новообразование в кишечнике, которое выбирается из рака тонкой кишки, рака толстой кишки, колоректальной карциномы, рака поджелудочной железы, рака печени и холангиокарциномы.

4. Ребамипид для применения в соответствии с п. 2, отличающийся тем, что рак, связанный с рационом — это злокачественное новообразование вне кишечника, которое выбирается из рака ротовой полости, рака глотки, рака слюнных желез, рака пищевода, рака желудка, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака яичников, рака мочевого пузыря, рака легкого, рака кожи, рака кровеносных сосудов, рака кроветворных клеток, В-клеточной лимфомы и рака щитовидной железы.

5. Ребамипид для применения в соответствии с любым из пунктов 1–4, отличающийся тем, что человек, подверженный риску повышенной кишечной проницаемости, — это человек, страдающий от стресса, несбалансированного питания, бактериальных, вирусных или паразитарных инфекций.

6. Ребамипид для применения в соответствии с любым из пунктов 1–4, отличающийся тем, что человек, подверженный риску повышенной кишечной проницаемости, — это человек, подверженный воздействию по меньшей мере одного из следующих веществ: нестероидные противовоспалительные препараты, алкоголь, никотин, пищевые добавки, химиотерапевтические препараты и антибиотики.

7. Ребамипид для применения в соответствии с п. 6, отличающийся тем, что ребамипид вводится одновременно или последовательно совместно с нестероидными противовоспалительными препаратами, химиотерапевтическими препаратами или антибиотиками.

8. Ребамипид для применения в соответствии с п. 6, отличающийся тем, что ребамипид вводится человеку, злоупотребляющему наркотиком, предпочтительно, наркотиком, выбираемым из алкоголя и никотина.

9. Ребамипид для применения в соответствии с любым из пунктов 1–4, отличающийся тем, что человек, подверженный риску повышенной кишечной проницаемости, — это человек, страдающий от по меньшей мере одного из следующих условий или подверженные им: стресс-индуцированный гастрит, пищевая интоксикация, дисбаланс холевых кислот, секреция HCl и пепсина желудочного сока, неинфекционная диарея, лучевая терапия, химиотерапия, инфекционное или постинфекционное нарушение слизистой оболочки ЖКТ, дисбактериоз.

10. Ребамипид для применения в соответствии с п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что человек, страдающий повышенной кишечной проницаемостью, — это человек, страдающий от хронического воспаления кишечника, включая воспаление стенки кишечника легкой степени.

11. Ребамипид для применения в соответствии с п. 10, отличающийся тем, что рак выбирается из группы, состоящей из колоректального рака, аденокарциномы тонкой кишки, кишечной лимфомы, анального рака и холангиокарциномы.

12. Ребамипид для применения в соответствии с п. 11, отличающийся тем, что рак — это колоректальный рак.

13. Ребамипид для применения в соответствии с любым из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что человек находится в полной или частичной ремиссии рака после предшествующего лечения.

14. Ребамипид для применения в соответствии с любым из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что человек находится в начальной или ранней стадии рака.

15. Ребамипид для применения в соответствии с любым из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что ребамипид применяется в способе профилактики рака.

16. Ребамипид для применения в соответствии с любым из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что ребамипид вводится в пероральной лекарственной форме, предпочтительно такой как таблетки, капсулы, драже, гранулы, микрогранулы, таблетки или пленки, диспергируемые в полости рта, подъязычные таблетки, измельченные таблетки, пероральные растворы, пероральные суспензии, сиропы, жидкости для полоскания рта, жидкости для промывания; или в ректальной лекарственной форме, предпочтительно такой как суппозитории и клизмы.

17. Ребамипид для применения в соответствии с п. 16, отличающийся тем, что пероральная лекарственная форма — это форма с энтеросолюбильным высвобождением, предпочтительно энтеросолюбильным пролонгированным высвобождением или энтеросолюбильным контролируемым высвобождением.

18. Ребамипид для применения в соответствии с п. 16 или п. 17, отличающийся тем, что лекарственная форма включает в себя ребамипид и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, выбранное из наполнителей, склеивающих, смазывающих, скользящих веществ, агентов, способствующих разрыхлению или набуханию, солюбилизаторов, энтеросолюбильных агентов, мукоадгезивных компонентов, агентов пролонгированного высвобождения, консервантов, покрытий и красителей.

19. Ребамипид для применения в соответствии с любым из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что ребамипид вводится в

суточной дозе от 1 до 5000 мг, более предпочтительно от 50 до 2500 мг, еще более предпочтительно от 100 до 1000 мг и наиболее предпочтительно от 300 до 500 мг.