



(51) МПК  
*A61K 38/08* (2006.01)  
*A61K 38/12* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010126053/15, 25.11.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 25.11.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
 28.11.2007 US 61/004,549

(43) Дата публикации заявки: 10.01.2012 Бюл. № 1

(45) Опубликовано: 20.07.2014 Бюл. № 20

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **Jaffrain-Rea ML., et al., "Visual improvement during octreotide therapy in a case of episellar meningioma." Clin Neurol Neurosurg. 1998 Mar;100(1):40-3. WO 02/10192 A2, 07.02.2002. EP 1 291 022 A1, 12.03.2003**

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 28.06.2010

(86) Заявка РСТ:  
 US 2008/084598 (25.11.2008)

(87) Публикация заявки РСТ:  
 WO 2009/070551 (04.06.2009)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спаская, 25, стр.3, ООО  
 "Юридическая фирма Городисский и  
 Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

**Габриела ГРЮЙБЯ (US),  
 Ранджана ТАВОРАТ (US)**

(73) Патентообладатель(и):

**НОВАРТИС АГ (CH)**

(54) ПРИМЕНЕНИЕ АНАЛОГОВ СОМАТОСТАТИНА ПРИ МЕНИНГИОМЕ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине и касается способа лечения менингиомы у субъекта, нуждающегося в этом, включающего парентеральное введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества пасиреотида или его фармацевтически приемлемой соли; состава для парентерального введения для лечения менингиомы, включающего пасиреотид или его фармацевтически приемлемую

соль вместе с одним или несколькими их фармацевтически приемлемыми разбавителями или носителями. Группа изобретений обеспечивает лучшую эффективность и переносимость пасиреотида у пациентов с рецидивирующими менингиомами, чем при другом лечении, например октреотидом. 2 н.п. ф-лы, 1 пр.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61K 38/08* (2006.01)  
*A61K 38/12* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2010126053/15, 25.11.2008**

(24) Effective date for property rights:  
**25.11.2008**

Priority:

(30) Convention priority:  
**28.11.2007 US 61/004,549**

(43) Application published: **10.01.2012 Bull. № 1**

(45) Date of publication: **20.07.2014 Bull. № 20**

(85) Commencement of national phase: **28.06.2010**

(86) PCT application:  
**US 2008/084598 (25.11.2008)**

(87) PCT publication:  
**WO 2009/070551 (04.06.2009)**

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B.Spaskaja, 25, str.3, OOO  
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",  
pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**Gabriela GRJuJJa (US),  
Randzhana TAVORAT (US)**

(73) Proprietor(s):

**NOVARTIS AG (CH)**

(54) **USING SOMATOSTATIN ANALOGUES IN MENINGIOMA**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: group of inventions refers to medicine and concerns a method of treating meningioma in an individual in need thereof involving parenteral administration of a therapeutically effective amount of pasireotide or its pharmaceutically acceptable salt into the above individual; a compound for parenteral administration for treating meningioma containing pasireotide

or its pharmaceutically acceptable salt together with one or more of their pharmaceutically acceptable solvents or carriers.

EFFECT: group of inventions provides better effectiveness and tolerance of pasireotide in patients with recurrent meningiomas than if applying the other treatment, eg with octreotide.

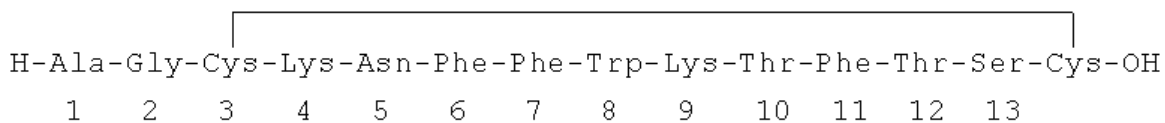
2 cl, 1 ex

C 2  
6  
1  
4  
3  
2  
5  
2  
R U

R U  
2  
5  
2  
3  
4  
1  
6  
C 2

Настоящее изобретение относится к новому применению пептидомиметиков соматостатина, также называемого фактором ингибирования высвобождения соматотропина (somatotropin release-inhibiting factor - SRIF), которые называются аналогами соматостатина или SRIF-аналогами.

5 Соматостатин является тетрадекапептидом следующей структуры:



10 Класс соматостатина является известным классом низкомолекулярных пептидов, включающим природный соматостатин-14 и аналоги, обладающие действием, близким действию соматостатина, например описанные A.S.Dutta в кн.: «Small Peptides»), 19, 1993, изд-во Elsevier. Понятие «аналог соматостатина» в контексте настоящего изобретения означает какой-либо полипептид с прямой цепью или циклический полипептид со  
15 структурой, основанной на структуре природного соматостатина-14, в котором одна или несколько аминокислотных единиц исключены и/или заменены одним или несколькими другими аминорадикалами, и/или в котором одна или несколько функциональных групп замещены одной или несколькими другими функциональными группами, и/или одна или несколько групп замещены одной или несколькими другими  
20 изостерическими группами. Вообще, настоящее понятие относится ко всем модифицированным производным природного соматостатина-14, которые проявляют действие близкое к действию соматостатина, например они связываются по меньшей мере с одним из пяти рецепторов соматостатина (somatostatin receptor - SSTR), предпочтительно в наномолярном диапазоне.

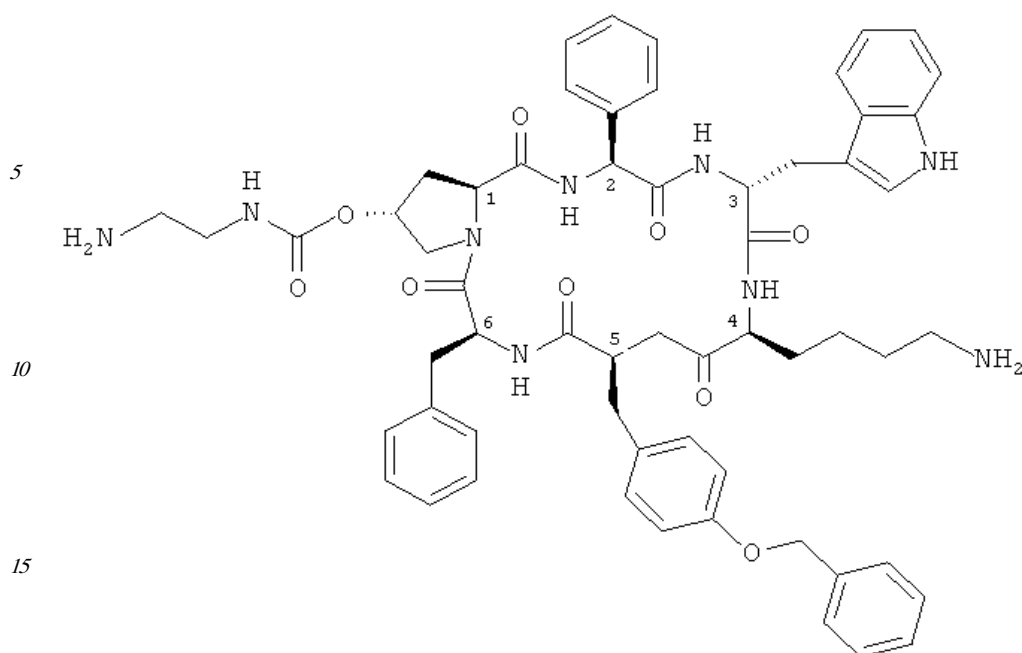
25 Природный соматостатин связывает и активирует все 5 рецепторов соматостатина (somatostatin receptors - SSTR1-5) в наномолярной эффективности и таким образом вызывает множественные физиологические проявления соматостатина.

Имеющиеся синтетические аналоги соматостатина отличаются по связывающему  
30 средству с разными подтипами рецепторов соматостатина и часто избирательно связывают один или несколько подтипов с существенно большим средством.

Аналог соматостатина по настоящему изобретению, представляющий особенный интерес, имеет высокое связывающее средство с рецептором SSTR1,2,3,5 и описан, например, в патенте WO 97/01579, содержание которого включено в настоящее изобретение в виде ссылки. Предпочтительным примером такого пептидомиметика  
35 соматостатина (SRIF) (также называемого аналогом соматостатина или SRIF-аналогом) является пасиреотид.

Пасиреотид, также называемый цикло[{4-(NH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-NH-CO-O-)Pro}-Phg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe], в котором Phg означает -HN-CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CO- и Bzl означает бензил, описан, например, в WO 02/10192 и обозначается формулой:  
40

45



В WO 02/10192 также описаны синтез и применения пасиреотида.

Установлено, что пасиреотид обладает ингибирующим эффектом на секрецию  
 20 нескольких гормонов (например, гормона роста (ГР), ГР-зависимой и ГР-независимой  
 секрецией инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), адренокортикотропного  
 гормона (АКТГ), кортизола относительно кортикостерона) и может применяться,  
 например, для лечения расстройств с этиологией, включающей или связанной с

25 Менингиомы очень распространены и (примерно в 90% случаев) гистологически  
 являются доброкачественными интрадуральными внеосевыми первичными опухолями  
 мозга, которые развиваются из неопластических менинготелиальных клеток (паутинной  
 оболочки головного мозга) и которые после глиом являются наиболее  
 распространенными опухолями мозга у взрослых.

30 Агрессивная хирургическая резекция представляет лечение выбора при менингиомах,  
 и, если она клинически и анатомически возможна, полное удаление опухоли представляет  
 наилучший вариант лечения. К сожалению состояние пациента или расположение  
 опухоли часто несовместимо с большим полным удалением опухоли.

35 Однако при отсутствии полной хирургической резекции рецидив опухоли по  
 прошествии времени становится обычным из-за стандартного или стереотаксического  
 иррадиирования, и показатели пяти- и десятилетнего выживания являются  
 неутешительно низкими.

Гормональное и химиотерапевтическое лечение редко дает существенное или  
 длительное воздействие на опухоль.

40 Менингиомы являются опухолями, отличающимися высокой частотой расположения  
 рецепторов соматостатина на поверхности. Сообщают, что добавление соматостатина  
 ингибирует рост менингиомы *in vitro*.

45 Лечение менингиомы октреотидом - октапептидным аналогом соматостатина с  
 увеличенным периодом полураспада по сравнению с природным соматостатином,  
 составляющим примерно 1,5 ч, который может быть введен подкожно, было описано  
 у весьма ограниченного числа пациентов с неясными результатами (Jaffrain-Rea M.L.,  
 Minniti G., Santoro A., Bastianello S., Tamburrano G. и др., Clin Neurol Neurosurg 100, 1998,  
 cc. 40-43; Garcia-Luna P.P., Relimpo F., Pumar A. и др., J Neurosurg Sci 37, 1993, cc. 237-241;

Runzi M.W., Jaspers C, Windeck R., Benker G., Mehdorn M. и др., Lancet 2, 17, 1989, с. 217-218).

Кроме того, в недавно проведенном экспериментальном исследовании 16 пациентов с увеличенными рецидивами неподдающиеся лечению октреотидом менингиомы были исследованы, и получены обнадеживающие результаты по ответу на лечение и по токсичности (Glantz M.J., Fadul C.E., Chambarlain M.C., Neurology 69, с.969-973).

Однако октреотид представляет относительно крупную липофильную молекулу (состоящую из 8 аминокислот) с преимущественным связыванием с рецептором SSTR2 и лишь в меньшей степени с рецепторами SSTR3 и SSTR5, причем период полураспада октреотида составляет только 1,5 ч.

Из-за ограниченной доступности агентов некоторые пациенты не имеют допустимого более краткого варианта лечения.

Таким образом, существует потребность в развитии новых фармакологических подходов к эффективности и безопасности лечения пациентов с менингиомами.

Неожиданно было установлено, что соединением по настоящему изобретению, обладающим высоким связывающим средством с несколькими рецепторами SSTR, особенно SSTR1,2,3,5, предпочтительно является пасиреотид, проявивший полезное действие при лечении менингиомы, включая рецидивирующие или прогрессирующие менингиомы.

Неожиданно было установлено, что и эффективность, и переносимость пасиреотида (обладающего увеличенным периодом полураспада 11 ч) у пациентов с рецидивирующими менингиомами лучше, чем при другом лечении, например октреотидом.

В контексте настоящего изобретения понятие «SRIF-аналог с высоким связывающим средством с рецепторами человека SSTR1,2,3,5» (также называемый «соединением по настоящему изобретению») относится к соединениям с высоким связывающим средством в отношении рецепторов SSTR1, SSTR2, SSTR3 и SSTR5, предпочтительно с величиной ингибирующей концентрации  $IC_{50} < 10$  нмоль/л для SSTR1 и SSTR2 и величиной  $IC_{50} < 3$  нмоль/л для SSTR3 и SSTR5; (Schmid и др., Neuroendocrinol. 80, 2004, с.47-50). Особенно предпочтительным соединением по настоящему изобретению является пасиреотид или его фармацевтически приемлемая соль.

В контексте настоящего изобретения понятие «лечение» включает лечение пациентов с менингиомами, которое задерживает прогрессирование заболевания указанных пациентов со стабильным, т.е. клинически неизменным заболеванием, или у пациентов, отвечающих на лечение, т.е. со снижением размера опухоли.

С помощью установленных тест-моделей можно показать, что применение соединения по настоящему изобретению, предпочтительно пасиреотида, приводит к эффективному лечению менингиомы.

В соответствии с результатами, полученными в настоящем изобретении, настоящее изобретение также предусматривает способ лечения менингиомы у субъекта, нуждающегося в нем, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению, предпочтительно пасиреотида или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой объект настоящего изобретения относится к применению соединения по настоящему изобретению, предпочтительно пасиреотида или его фармацевтически приемлемой соли, для получения фармацевтической композиции для лечения менингиомы.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения

менингиомы, включающей терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению, предпочтительно пасиреотида или его фармацевтически приемлемой соли, вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми разбавителями или носителями.

5 Настоящее изобретение также относится к коммерческой упаковке, включающей соединение по настоящему изобретению, предпочтительно пасиреотид, вместе с инструкциями по его применению для лечения менингиомы.

10 Фармацевтические композиции для лечения менингиомы включают эффективное количество соединения по настоящему изобретению, предпочтительно пасиреотида, в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми разбавителями или носителями. Такие композиции могут быть переработаны обычным методом. Соединение по настоящему изобретению, предпочтительно пасиреотид, также может быть введено в форме устойчивого высвобождения, например, в форме имплантатов, микрокапсул, микросфер 15 или наносфер, включающих, например, биоразрушаемый полимер или сополимер в форме липосомального состава или в форме аутогеля, например, твердой или полутвердой композиции, способной формировать гель после взаимодействия с жидкостями тела пациента.

20 Соединение по настоящему изобретению, предпочтительно пасиреотид, может, например, формироваться согласно описанию патента WO 05/046645.

25 Соединение по настоящему изобретению, предпочтительно пасиреотид или его фармацевтически приемлемая соль, могут вводиться каким-либо традиционным способом, например, парентерально, например в форме инъекционных растворов или суспензий (включая, например, форму устойчивого высвобождения, согласно указанному 30 выше), перорально, используя при необходимости традиционный адсорбционный энхансер, в виде препарата в назальной или суппозиторной форме, или местно, например в форме глазной жидкости, геля, мази или суспензии, например липосомальный, микросферический или наносферический состав, например, для закапывания или инъекции под конъюнктиву, или внутрь глаза, или периокулярно.

35 Настоящие фармацевтические композиции получают способом, известным специалистам; указанные композиции включают примерно от 1% до 100%, предпочтительно примерно от 1% до 40%, особенно примерно от 20% до 30% действующего ингредиента.

40 Со структурой действующих ингредиентов, идентифицируемых кодовым номером, генерическими или торговыми названиями, можно ознакомиться в последнем издании известного справочника «The Merck Index» или из баз данных, например Patents International (например, IMS World Publications). Соответствующее содержание включено в настоящее описание в виде ссылки. Специалисты в данной области в полной мере способны идентифицировать действующие ингредиенты и, основываясь на этих ссылках, также способны получать и тестировать фармацевтические признаки и свойства на стандартных тест-моделях, и *in vitro*, и *in vivo*.

45 Следует учитывать, что при обсуждении способов ссылки на действующие ингредиенты подразумевают также включение фармацевтически приемлемых солей. Если эти действующие ингредиенты имеют, например, по меньшей мере один основной центр, они могут формировать кислые аддитивные соли. Соответствующие кислые аддитивные соли могут также быть сформированы при желании при наличии дополнительного основного центра. Действующие ингредиенты, имеющие кислотную группу (например, COOH), также могут формировать соли с основаниями. К солям

относятся кислые аддитивные соли, например, с неорганическими кислотами, полимерными кислотами или органическими кислотами, например, с соляной кислотой, уксусной кислотой, молочной кислотой, аспарагиновой кислотой, бензойной кислотой, янтарной кислотой или памовой кислотой. Кислые аддитивные соли могут существовать  
5 в виде моно- или двухвалентных солей, например, в зависимости от того, добавлены ли 1 или 2 кислотных эквивалента к соединению по настоящему изобретению в форме свободного основания. Предпочтительными солями по настоящему изобретению являются соли пасиреотида.

Предпочтительными солями пасиреотида являются лактат, аспартат, бензоат,  
10 сукцинат и памоат, включая моно- и двухосновные соли, более предпочтительно двухосновную соль аспартата и моносоль памоата.

Действующий ингредиент или его фармацевтически приемлемая соль могут также применяться в форме гидрата или включают другие растворители, применяемые для кристаллизации.

15 Специалист в данной области в полной мере способен выбрать соответствующую тест-модель для подтверждения выявленных терапевтических показаний и полезных действий, указанных в настоящем изобретении выше и ниже.

Фармакологическое действие соединения по настоящему изобретению, предпочтительно пасиреотида, на менингиомы может, например, также быть показано  
20 в клинических исследованиях.

Эффективное дозирование используемых действующих ингредиентов может варьироваться в зависимости от применяемого определенного соединения или фармацевтической композиции, способа введения, тяжести подвергаемого лечению  
25 состояния. Таким образом, режим дозирования выбирают в соответствии с множеством факторов, включая способ введения, функционирование почек и печени пациента. Врач или ветеринар может легко определить и прописать эффективное количество отдельных действующих ингредиентов, необходимых для предупреждения, облегчения или прекращения прогрессирования состояния. Оптимальная четкость при достижении  
30 концентрации действующих ингредиентов в диапазоне, который дает эффективность без токсичности, нуждается в режиме, основанном на кинетике доступности действующих ингредиентов к сайтам-мишеням. При этом рассматривают распределение, баланс и элиминацию действующих ингредиентов.

Эффективность пасиреотида в лечении менингиомы показана в исследовании на одной группе во второй фазе у пациентов с подтвержденным рецидивом или  
35 прогрессирующей внутричерепной менингиомой, традиционное лечение которых было неудачным и которые не являются кандидатами для полной хирургической резекции имеющихся у них опухолей и/или облучения на момент начала исследования. Пациенты получают пасиреотид подкожно в дозе 1200 мкг дважды в сутки. Один цикл лечения определен длительностью четыре недели терапии. Получают клинические анализы  
40 крови и проводят неврологические обследования и повышенной контрастности магнитно-резонансные сканирования черепа.

Пациенты продолжают лечение до тех пор, пока фиксируют прогрессирование заболевания, развитие неприемлемой токсичности, пациент/исследователь потребует прекратить лечение или в случае смерти.

45

#### Формула изобретения

1. Способ лечения менингиомы у субъекта, нуждающегося в этом, включающий парентеральное введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества

пасиреотида или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Состав для парентерального введения для лечения менингиомы, включающий пасиреотид или его фармацевтически приемлемую соль вместе с одним или несколькими их фармацевтически приемлемыми разбавителями или носителями.

5

10

15

20

25

30

35

40

45