

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201890894** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.09.28

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

(22) Дата подачи заявки
2015.10.05

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

(86) **PCT/GB2015/052902**

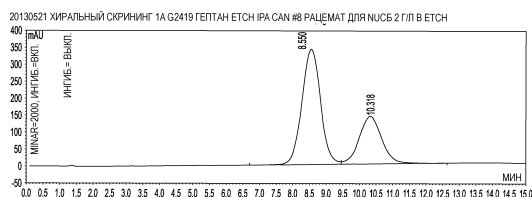
(87) **WO 2017/060661 2017.04.13**

(71) Заявитель:
НУКАНА ПиЭлСи (GB)

(72) Изобретатель:
Гриффит Хью (GB)

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

(57) Настоящее изобретение относится к комбинации гемцитабин[фенилбензоксид-L-аланинил]фосфата (химическое название: 2'-дезоксид-2',2'-дифтор-D-цитидин-5'-О-[фенил(бензоксид-L-аланинил)]фосфат) (NUC-1031) и противоракового средства на основе платины, выбранного из карбоплатина, дициклоплатина, оксалиплатина, сатраплатина и недаплатина. Комбинации могут использоваться для лечения злокачественного новообразования и, в частности, рака яичников.



A1

201890894

201890894

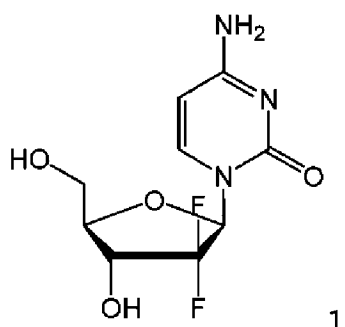
A1

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Настоящее изобретение относится к комбинации гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфата (химическое название: 2'-дезоксиде-2',2'-дифтор-D-цитидин-5'-O-[фенил(бензокси-L-аланинил)]-фосфат) (NUC-1031) и противоракового средства на основе платины, выбранного из карбоплатина, дициклоплатина, оксалиплатина, сатраплатина и недаплатина.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**NUC-1031**

Гемцитабин (**1**; продаваемый как Гемзар®) является эффективным нуклеозидным аналогом, который в настоящее время одобрен для лечения рака молочной железы, немелкоклеточного рака легкого, рака яичников и поджелудочной железы и широко используется для лечения ряда других злокачественных новообразований, включая рак мочевого пузыря, билиарный рак, колоректальный рак и лимфому.

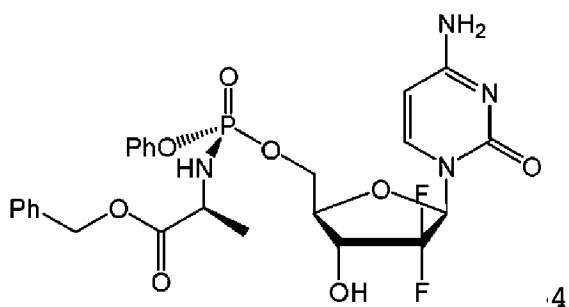
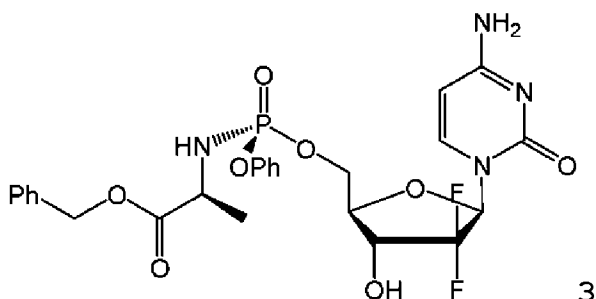
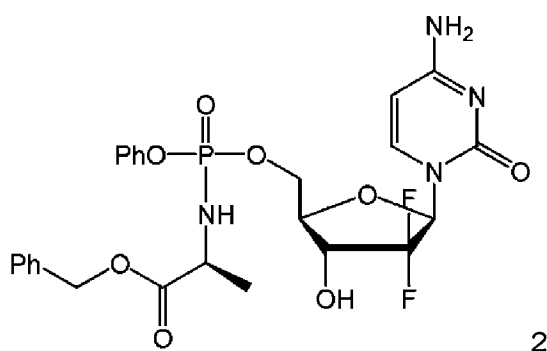


Клиническое использование гемцитабина ограничено рядом присущих организму и приобретенных механизмов резистентности. На клеточном уровне резистентность зависит от трех параметров: (i) ингибирования дезоксицитидинкиназы, необходимой для активации в фосфорилированную молекулу; (ii) пониженной экспрессии нуклеозидных переносчиков, в частности, hENT1, необходимых для захвата раковыми клетками; и (iii) стимуляции каталитических ферментов, особенно цитидиндезаминазы, которая разрушает гемцитабин.

В WO2005/012327 описана серия нуклеотидных пролекарств гемцитабина и связанных с ними нуклеозидных лекарственных молекул. Среди них гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-

фосфат (NUC-1031; **2**) выделен как особенно эффективное соединение. Эти пролекарства, по-видимому, минуют многие присущие и приобретенные механизмы резистентности, которые ограничивают применимость гемцитабина (*«Application of ProTide Technology to Gemcitabine: A Successful Approach to Overcome the Key Cancer Resistance Mechanisms Leads to a New Agent (NUC-1031) in Clinical Development»*; Slusarczyk et al.; *J. Med. Chem.*; **2014**, 57, 1531–1542).

NUC-1031 **2** обычно получают в виде смеси двух диастереоизомеров, эпитерных по фосфатному центру (*S*-эпимер **3** и *R*-эпимер **4**), которые могут быть разделены и введены в виде отдельного эпитера.



ProGem1 был первым исследованием на людях (FTIH), фаза I, без контроля плацебо двухстадийное исследование безопасности, переносимости, клинической эффективности, фармакокинетики (PK) и фармакодинамики (PD) NUC-1031, который вводили двумя параллельными графиками введения пациентам с солидными

злокачественными новообразованиями на поздних стадиях (EudraCT Number: 2011-005232-26). На стадии включения в исследование у индивидов были следующие типы опухолей: колоректальный рак (3 индивида), неизвестный первичный рак (3), рак яичников (4), рак молочной железы (2), рак поджелудочной железы (3), холангиокарцинома (2), рак матки или эндометрия (3), рак шейки матки (1), рак легкого (2), мезотелиома (3) и рак щитовидной железы (1). Исследование подтвердило противоопухолевую активность NUC-1031 у пациентов с прогрессирующими видами рака на поздних стадиях, которые получили все варианты стандартной терапии, многие из которых были резистентны или невосприимчивы к ранее проводимой терапии нуклеозидными аналогами, включая гемцитабин. Особо следует отметить, что фармакокинетические данные показали, что NUC-1031 в качестве самостоятельного средства дает $C_{\max}$ внутриклеточных уровней активной трифосфатной группы (dFdCTP) в 10 раз выше, чем гемцитабин в качестве самостоятельного средства в эквимоларной дозе. Кроме того, анализ показал, что NUC-1031 высвобождает уровни токсического метаболита, обычно связанного с гемцитабином, которые составляют меньше половины.

Рак яичников

Рак яичников является шестым наиболее часто диагностируемым раком у женщин во всем мире и ежегодно диагностируется 204000 новых случаев. Отмечается высокий уровень смертности с 5-летней выживаемостью в 45% случаев прежде всего из-за того, что у многих женщин наблюдается поздняя стадия заболевания, а также высокая частота рецидивов заболевания и развитие резистентности к платине. Первоначальной терапией рака яичников на поздних стадиях является комбинация оптимальной циторедуктирующей хирургической операции и системного воздействия химиотерапевтическим режимом лечения препаратами платины и таксана. Несмотря на то, что полный ответ после лечения наблюдается у 70%, у большинства из них в течение последующих 2 лет возникнет рецидив заболевания.

Терапия рецидивирующего заболевания регулируется временем между первичной терапией и рецидивом. Этот интервал определяют

как бесплатиновый интервал (БПИ): (1) пациентов с прогрессированием заболевания в процессе проведения терапии на основе платины или в течение 4 недель после последней дозы платины определяют как страдающие заболеванием, трудно поддающимся лечению платиной; (2) пациенты с БПИ > 1 месяца и менее 6 месяцев, страдают заболеванием, резистентным к платине; (3) у пациентов, у которых БПИ равно 6-12 месяцам, имеется частичная резистентность к платине; (4) у пациентов, у которых БПИ > чем 12 месяцев, имеется платино-чувствительный рецидив. Согласно рекомендациям NICE, пациентов с резистентностью к платине или с трудно поддающимся заболеванием следует лечить топотеканом, липосомальным доксорубицином, еженедельно паклитакселем, или включать в клиническое испытание. У пациентов с частичной резистентностью к платине и с рецидивом, следует проводить терапию, основанную на платине, такую как терапию карбоплатином с гемцитабином, карбоплатином с липосомальным доксорубицином или включать в клиническое испытание. У пациентов с заболеванием, резистентным к платине, следует снова провести терапию карбоплатином либо в виде монотерапии, либо в комбинации с паклитакселем. К сожалению, у пациентов с резистентностью к платине и рецидивом средняя выживаемость (35-61 недель) значительно меньше, чем у пациентов с заболеванием, чувствительным к платине (> 104 недели), что указывает на то, что ответ на платину является основным фактором, определяющим выживаемость.

Резистентность к химиотерапии при раке яичников

Почти неизбежным результатом повторяющихся курсов химиотерапии на основе платины является развитие резистентности к платине. Это происходит посредством ряда механизмов, таких как стимуляция репарации повреждений ДНК и анти-апоптозных белков, снижение переносчиков меди и увеличение выхода лекарственного средства из раковой клетки. Основной причиной комбинированной химиотерапии на основе платины (например, карбоплатина) с другим химиотерапевтическим средством, таким как гемцитабин или липосомальный доксорубицин, является преодоление резистентности и улучшение чувствительности к платине. Безусловно, ответ на

один карбоплатин при частичной резистентности к платине с рецидивом уступает по сравнению со случаем, когда назначают карбоплатин в комбинации с гемцитабином или липосомальным доксорубицином. Хотя ответ на комбинированную терапию превосходит монотерапию платиной, общий прогноз для таких пациентов очень низок, и для этой группы необходимы новые подходы лечения.

Гемцитабин при раке яичников

Гемцитабин в сочетании с платиной (например, карбоплатином) эффективен при рецидивирующем раке яичников, даже после ранее проводимого лечения платиной, благодаря способности гемцитабина к регрессии резистентности, связанной с улучшенной репарацией ДНК. В исследовании AGO-OVAR 356 пациентам с рецидивом рака яичников, чувствительным к платине, назначали либо только карбоплатин AUC5, либо карбоплатин AUC4 (день 1) плюс гемцитабин 1000 мг/м² на 1-ый и 8-ой день каждые 3 недели. После среднего периода наблюдения 17 месяцев регистрировали среднюю PFS, равную 8,6 месяца (95% CI, 7,9-9,7 месяца) для гемцитабина плюс карбоплатин, и равную 5,8 месяца (95% CI, 5,2-7,1 месяца) для только карбоплатина (HR 0,72 (95% CI, 0,58-0,90, P=0,0031)). Частота ответа составила 47,2% (95% CI, 39,9%-54,5%) для гемцитабина плюс карбоплатин и 30,9% (95% CI, 24,1%-37,7%) для только карбоплатина (P=0,0016). Ввиду улучшения реакции и выживания, гемцитабин обычно назначают вместе с карбоплатином при рецидивирующей чувствительной к платине форме.

Комбинацию карбоплатина AUC4 (день 1) и гемцитабина 1000 мг/м² в (1-ый и 8-ой день) каждые 3 недели испытывали в контрольной группе исследования OCEANS, рандомизированное исследование у пациентов с чувствительным к платине раком яичников. 242 пациента получали эту комбинацию и продемонстрировали частоту объективного ответа - 57,4%, частичный ответ - 48,3% и продолжительность ответа - 7,4 месяца. У женщин с резистентным к платине рецидивом гемцитабин, назначенный вместе с карбоплатином, показал в одном исследовании общую частоту ответа - 47%. Однако, учитывая вероятную резистентность к карбоплатину и относительно низкий клеточный

захват гемцитабина у этих пациентов, обычно предпочтительны другие неплатиновые режимы по сравнению с карбоплатином и гемцитабином.

Целью настоящего изобретения является комбинированная терапия рака. Целью настоящего изобретения является терапия, которая более эффективна, чем существующие способы лечения.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения удовлетворяют некоторым или всем вышеуказанным целям.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В соответствии с настоящим изобретением предложен гемцитабин-[фенил-бензоксип-L-аланинил)]-фосфат или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения в лечении злокачественного новообразования в сочетании с противораковым средством на основе платины, выбранным из карбоплатина, дициклоплатина, оксалиплатина, сатраплатина и недаплатина.

Изобретение также касается гемцитабин-[фенил-бензоксип-L-аланинил)]-фосфата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в комбинации с противораковым средством на основе платины, выбранным из карбоплатина, дициклоплатина, оксалиплатина, сатраплатина и недаплатина. Комбинация, как правило, используется для лечения злокачественного новообразования.

Изобретение также относится к противораковым средствам на основе платины, выбранным из карбоплатина, дициклоплатина, оксалиплатина, сатраплатина и недаплатина для применения в лечении злокачественного новообразования в сочетании с гемцитабин-[фенил-бензоксип-L-аланинил)]-фосфатом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом.

Изобретение также относится к способу лечения злокачественного новообразования, причем способ включает введение нуждающемуся в этом индивиду терапевтически эффективного количества гемцитабин-[фенил-бензоксип-L-аланинил)]-фосфата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в комбинации с противораковым средством на основе платины, выбранным из карбоплатина, дициклоплатина, оксалиплатина,

сатраплатина и недаплатина.

Изобретение также касается гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в комбинации с противораковым средством на основе платины, выбранным из карбоплатина, дициклоплатина, оксалиплатина, сатраплатина и недаплатина для применения при получении лекарственного средства для лечения злокачественного новообразования.

Изобретение также касается гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата для применения при получении лекарственного средства для лечения злокачественного новообразования в комбинации с противораковым средством на основе платины, выбранным из карбоплатина, дициклоплатина, оксалиплатина, сатраплатина и недаплатина.

Изобретение также относится к противораковым средствам на основе платины, выбранным из карбоплатина, дициклоплатина, оксалиплатина, сатраплатина и недаплатина для применения при получении лекарственного средства для лечения злокачественного новообразования в комбинации с гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфатом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом.

Изобретение также касается фармацевтического состава, содержащего гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфата или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вместе с противораковым средством на основе платины, выбранным из карбоплатина, дициклоплатина, оксалиплатина, сатраплатина и недаплатина, и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного средства.

Состав может содержать единичную дозу гемцитабин-фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфата и единичную дозу противоракового средства на основе платины. Единичные дозы могут быть одинаковыми, но обычно отличаются.

Изобретение также относится к двум отдельным составам для совместного использования, причем составы представляют собой:

первый состав, содержащий гемцитабин-[фенил-бензокси-L-

аланинил)]-фосфат или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество; и

второй состав, содержащий противораковое средство на основе платины, выбранное из карбоплатина, дициклоплатина, оксалиплатина, сатраплатина и недаплатина, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Составы могут быть в форме набора. Составы (т.е. набор, содержащий указанные составы), обычно применяются для лечения злокачественного новообразования.

Лечение по настоящему изобретению основано на том факте, что комбинация двух средств (т.е. гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфата и противоракового средства на основе платины) показывает большую эффективность при введении в комбинации, чем в случае самостоятельного введения. Термин «в комбинации» или «вместе» в контексте настоящего изобретения относится к тому факту, что оба средства одновременно вводят одному и тому же пациенту в течение периода лечения. Введение может быть разделным в том смысле, что дозы вводят отдельно или введением может быть одной дозой. Введение может происходить одновременно или последовательно либо сразу один за другим, либо с временным интервалом между введением двух средств. Термин «самостоятельно» или «отдельно», в контексте настоящего описания означает, таким образом, введение только одного активного средства без введения другого средства в течение периода лечения, даже после временного интервала.

Комбинированная терапия по изобретению предусматривает совместное введение или последовательное введение двух активных средств так, что улучшается общий терапевтический результат по сравнению с введением одного из активных средств отдельно в течение всего периода лечения. Фармацевтический(ие) состав(ы), используемый для этой цели, может быть индивидуальным, т.е. отдельными составами, или представлены в одной смеси. Каждый состав может быть в жидкой форме, либо разведенный, либо готовой к разведению, либо может быть в твердой форме. Твердые формы могут быть предназначены для растворения в подходящей среде

растворителя. Твердые формы также могут быть представлены в виде концентрированной стандартной лекарственной формы в виде таблеток, капсул, пастилок и тому подобное.

В частности, авторы настоящего изобретения обнаружили, что концентрации в плазме активного метаболита NUC-1031 dFdCTP (гемцитабин трифосфат) вскоре после введения значительно выше, если NUC-1031 вводят больным людям в комбинации с карбоплатином, характерным противораковым средством на основе платины, по сравнению с введением в отсутствие карбоплатина. Таким образом, использование двух средств в комбинации дает неожиданный синергетический эффект.

Положительный клинический результат и улучшенные фармакокинетические результаты, полученные с NUC-1031 в комбинации с карбоплатином, являются неожиданными по двум причинам: (i) средство NUC-1031 при отдельном введении достигало удивительно высоких уровней активного метаболита dFdCTP, который, как оказалось, достиг ферментативной насыщенности и (ii) молекулярные механизмы, лежащие в основе синергического эффекта, наблюдаемого для гемцитабина и платины, нельзя считать применимыми к NUC-1031.

Фермент нуклеозиддифосфаткиназа (NDPK) превращает dFdCDP в dFdCTP. Считалось, что NUC-1031 насыщает фермент NDPK, потому что в клинике, в качестве самостоятельного средства NUC-1031 дает 10-кратное повышение $C_{\max}$ внутриклеточных уровней dFdCTP, чем средство гемцитабин, вводимое отдельно, и в 4 раза выше, чем гемцитабин в комбинации с карбоплатином при эквимоларной дозе. NUC-1031 преодолевает все основные механизмы резистентности, характерные для гемцитабина, давая высокие уровни dFdCDP, которые насыщают фермент NDPK. С другой стороны, гемцитабин является слабым источником субстрата для NDPK из-за ограниченного обратного захвата hENT1 (50% злокачественных опухолей имеют дефицит hENT1) и обширной деградации CDA (экспрессия CDA и активность повышена на 60% в злокачественных новообразованиях), а также из-за плохой активации dCK (dCK снижена на 30% при раковых новообразованиях). Поэтому, если в опухолевых клетках имеются эти 3 механизма резистентности, то на

каждые 100 вводимые молекулы гемцитабина только 9 могут быть превращены в субстрат NDPK dFdCDP с образованием dFdCTP. Напротив, поскольку метаболизм NUC-1031 не зависит от этих ферментов, то можно ожидать, что из 100 молекул NUC-1031 все 100 могут стать источником субстрата для NDPK и насытить фермент.

(ii) Синергический эффект, наблюдаемый для гемцитабина и препаратов на основе платины, объясняется увеличением уровня активного метаболита dFdCTP в 1,5 раза (van Moorsel et al., *British Journal of Cancer*, 1999, **80**(7), 981-990), что было описано как результат улучшенной активности дезоксицитидинкиназы (dCK). При объединении с гемцитабином предполагаются два механизма на основе платины для увеличения dCK-опосредованных уровней dFdCTP. Первый клеточный механизм включает ингибирование рибонуклеотидредуктазы, фермента, ответственного за синтез дезоксицитидинтрифосфата (dCTP), который, как известно, ингибирует dCK (Bajetta et al., *Annals of Oncology*, 2003, 14, 242-247). При втором молекулярном механизме индуцированное платиной повреждение ДНК активирует процессы репарации вырезанного нуклеотидного сегмента, которые требуют дезоксирибонуклеотидов (dNTP). В свою очередь, активированы несколько ферментов, участвующих в синтезе dNTP, включая dCK (van Moorsel et al., 1999). NUC-1031 синтезируется как нуклеотидный аналог в монофосфатной форме, который обходит dCK-зависимое образование dFdCTP, и, следовательно, синергический эффект, наблюдаемый при объединении NUC-1031 и карбоплатина, по-видимому, возникает по-другому и еще неизвестному пути.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления противораковым средством на основе платины является карбоплатин.

Гемцитабин-[фенил-бензоксид-Л-аланинил]-фосфат может быть в смеси фосфатных диастереоизомеров, или может быть (S)-эпимером или (R)-эпимером в по существу диастереомерно чистой форме. «По существу диастереомерно чистая» для целей настоящего изобретения определяется как диастереомерная чистота более чем приблизительно 90%. Если гемцитабин-[фенил-бензоксид-Л-аланинил]-фосфат находится в по существу диастереомерно чистой форме, то он может иметь диастереоизомерную чистоту более 95%,

98%, 99% или даже 99,5%.

Злокачественное новообразование может быть злокачественным новообразованием, выбранным из: рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака яичников, рака мочевого пузыря, колоректального рака, рака легких, рака миокарда, рака предстательной железы, холангиокарциномы, рака почек, лимфомы, лейкоза, рака шейки матки, рака тимуса, рака неизвестного первичного происхождения, рака пищевода, мезотелиомы, рака надпочечников, рака матки, рака фаллопиевой трубы, рака эндометрия, рака яичка, рака головы и шеи, рака центральной нервной системы и герминогенной опухоли.

Злокачественное новообразование может быть выбрано из рака легких, рака мочевого пузыря, рака молочной железы и гинекологического рака. Злокачественным новообразованием может быть гинекологический рак (например, рак, выбранный из рака матки, рак фаллопиевой трубки, рак эндометрия, рак яичников и рак шейки матки). Комбинации, в которых противораковое средство на основе платины представляет собой карбоплатин, являются особенно предпочтительными для лечения этих конкретных видов злокачественных новообразований. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления злокачественным новообразованием является рак яичников. В некоторых особенно предпочтительных вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой рак яичников, а противораковым средством на основе платины является карбоплатин.

Злокачественное новообразование (например, рак яичников) может рецидивировать. Злокачественное новообразование (например, рак яичников) может трудно поддаваться лечению, быть резистентным или частично резистентным к противораковому средству на основе платины (например, карбоплатину). Злокачественное новообразование (например, рак яичников) может быть чувствительным к противораковому средству на основе платины (например, карбоплатину).

Сольват обычно представляет собой гидрат. Таким образом, гемцитабин-[фенил-бензоксип-*L*-аланинил]-фосфат может быть в форме соли или гидрата или сольвата (например, гидрата соли).

Гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфат может не находиться в форме соли, и он может не находиться в форме сольвата или гидрата. Предпочтительно гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфат находится в форме свободного основания.

Гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфат и противораковое средство на основе платины могут вводиться одновременно или их можно вводить последовательно. В том случае, если их вводят одновременно, то их можно вводить в одном составе или их можно вводить в разных составах. В том случае, если их вводят последовательно, то их можно вводить в тот же день или их можно вводить в разные дни в течение периода лечения. Возможно, что в некоторые дни в течение периода лечения гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфат и противораковое средство на основе платины вводят одновременно или в тот же день, а в другие дни программы лечения вводят только одно из средств.

Составы NUC-1031

Гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфат можно вводить парентерально, например, внутривенно, подкожно или внутримышечно. Предпочтительно гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфат вводят внутривенно.

Гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфат можно вводить парентерально в виде водного состава, который необязательно также содержит полярный органический растворитель, например, DMA. В случае парентерального (например, внутривенного) введения состав, предпочтительно, также содержит полярный апротонный органический растворитель, например, DMA.

Препарат может быть предназначен для разведения заранее определенным количеством незадолго до введения, то есть за 48 часов (например, за 24, 12 или 2 часа) перед введением.

Препарат также может содержать один или несколько фармацевтически приемлемых солюбилизаторов, например, фармацевтически приемлемые неионные солюбилизаторы. Солюбилизаторами также можно называть поверхностно-активные вещества или эмульгаторы. Типичные солюбилизаторы включают полиэтоксифирированные жирные кислоты и сложные эфиры жирных

кислот и их смеси. Подходящие солюбилизаторы могут представлять собой или содержать в составе полиэтоксилированное касторовое масло (например, продаваемое под торговым названием Kolliphor® ELP); или могут содержать полиэтоксилированную гидроксистерариновую кислоту (например, продаваемую под торговыми марками Solutol® или Kolliphor® HS15); или могут представлять собой или содержать в составе полиэтоксилированный (например, полиоксиэтилен (20)) сорбитан моноолеат (например, продаваемый под торговой маркой Твин® 80).

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления состав содержит более чем один фармацевтически приемлемый солюбилизатор.

Состав также может содержать водный носитель. Состав может быть готов к введению, и в этом случае он обычно содержит водный носитель.

Состав может быть для парентерального, например, для внутривенного, подкожного или внутримышечного введения. Предпочтительно, состав предназначен для внутривенного введения. Введение можно проводить через центральную вену или его можно проводить через периферическую вену.

Общая доза гемцитабин-[фенил-бензоксип-*L*-аланинил)]-фосфата в составе, подходящем для введения, обычно составляет от 250 до 3 г, например, от 1 г до 2 г, например, около 1,5 г.

Полярный апротонный растворитель (например, DMA) может составлять 30% или более по объему состава. Таким образом, полярный апротонный растворитель (например, DMA) может составлять 50% или более, например 60% или более по объему состава. Полярный апротонный растворитель (например, DMA) может составлять 95% или менее по объему состава, например 90% или менее. Состав также может содержать водный носитель (например, физиологический раствор). Водный носитель может присутствовать в 50% или менее по объему композиции, например 30% или менее по объему препарата. Обычно водный носитель (например, физиологический раствор) будет составлять 5% или более, например 10% или более, по объему состава.

Концентрация гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфата в растворе(ах) состава может составлять 500 мг или менее на мл. Концентрация может составлять 100 мг или более на мл. Предпочтительно, концентрация может составлять от 200 до 300 мг, например, от 225 до 275 мг, например, около 250 мг на мл.

Некоторые предпочтительные составы включают:

от 30% до 95% по объему DMA;

от 5 до 50 об.% водного носителя; и

от 100 мг до 400 мг (например, от 100 мг до 300 мг) на мл гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфата.

Более предпочтительные составы включают:

от 70% до 90% по объему DMA;

от 10% до 30% по объему водного носителя (например, солевого раствора); и

от 200 мг до 300 мг на мл гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфата.

Составы, описанные в предыдущих четырех абзацах, в которых полярный апротонный растворитель (например, DMA) присутствует в качестве основного компонента, могут, например, использоваться для введения гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфата в виде смеси диастереоизомеров фосфата. Их также можно использовать для введения гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфата в виде эписмера (S)-фосфата по существу в диастереомерно чистой форме. Составы, описанные в этих абзацах, могут быть использованы путем введения (например, путем инфузии или инъекции) состава без разведения перед введением. Их можно вводить через центральную вену.

Альтернативно, эти составы могут быть разведены с получением состава, подходящего для введения через периферическую вену.

Таким образом, полярный апротонный растворитель (например, DMA) может составлять 10% или более, например 20% или более по объему состава. Таким образом, полярный апротонный растворитель (например, DMA) может составлять 80% или более, например 60% или более по объему состава. Полярный апротонный растворитель (например, DMA) может составлять 40% или менее по объему

состава. Состав может также содержать один или несколько солюбилизаторов (например, одну или несколько полиэтиоксилированных жирных кислот). Один или несколько солюбилизаторов могут составлять 90% или менее по объему состава, например, 80% или менее по объему состава. Обычно один или более солюбилизаторов будут составлять 30% или более, например, 50% или более или 60% или более по объему состава. Один предпочтительный состав включает лекарственное средство в виде раствора в смеси 30%:70% DMA:солюбилизатор.

Концентрация гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфата в растворе(ах) состава может составлять 200 мг или менее на мл, например, 150 мг или менее или 120 мг или менее. Концентрация может составлять 40 мг или более на мл, например 60 мг или более. Предпочтительно концентрация составляет от 70 мг до 110 мг, например, около 75 мг или около 100 мг на мл.

Некоторые предпочтительные составы включают:

от 20% до 80% по объему DMA;

от 30% до 80% по объему солюбилизатора или солюбилизаторов;

и

от 50 мг до 150 мг на мл гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфата. Состав также может содержать водный носитель, например, в количестве от 1% до 15% по объему.

Некоторые особенно предпочтительные составы включают:

от 20% до 80% по объему DMA;

от 20% до 60% по объему первого солюбилизатора;

от 5 до 40% по объему второго солюбилизатора;

от 2% до 12% водного носителя; и

от 50 мг до 150 мг на мл гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфата. Первым солюбилизатором может быть полиэтиоксилированное касторовое масло (например, продаваемое под торговым названием Kolliphor® ELP). Второй солюбилизатор может представлять собой полиэтиоксилированный сорбитан моноолеат (например, который продается под торговой маркой Tween® 80). Состав также может содержать водный носитель, например, в количестве от 3% до 15% по объему.

Состав может содержать:

от 50% до 60% по объему DMA;

от 20% до 30% по объему первого солюбилизатора;

от 8% до 15% по объему второго солюбилизатора;

от 4% до 10% водного носителя; а также

от 75 мг до 125 мг на мл гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфата.

Составы, описанные в предыдущих пяти абзацах, в которых полярный апротонный растворитель (например, DMA) присутствует в качестве основного компонента, могут использоваться, например, для введения гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфата в виде эписмера (S)-фосфата по существу в диастереоизомерной чистой форме. Их также можно использовать для введения смеси R- и S-эпимеров или R-эписмера. Составы, описанные в этих абзацах, обычно разводят водным носителем перед введением. После разведения их можно вводить через периферическую вену.

Эти составы могут быть получены путем разбавления состава, который не содержит солюбилизаторов. Гемцитабин-фенил-бензокси-L-аланинил)] фосфат может разлагаться в присутствии некоторых солюбилизаторов.

Таким образом, полярный апротонный растворитель (например, DMA) может составлять 0,1% или более, например 0,5% или более или 1% или более по объему состава. Таким образом, DMA может составлять 10% или менее, например 5% или менее, или 3% или менее по объему состава. Полярный апротонный растворитель (например, DMA) может составлять 8% или менее или 2% или менее по объему состава. Состав также может содержать водный носитель (например, WFI). Водный носитель может составлять 99,5% или менее по объему состава, например 99% или 98% менее по объему состава. Обычно водный носитель будет составлять 85% или более, например 90% или более или 95% или более, по объему состава. Состав может также содержать один или несколько солюбилизаторов (например, одну или несколько полиэтоксигированных жирных кислот). Один или несколько солюбилизаторов могут составлять 10% или менее по объему состава, например, 7,5% или менее, или 5% или менее, или 3% или менее по объему состава. Обычно один или

более солюбилизаторов будут составлять 0,1% или более, например 0,5% или более или 1% или более или 2% или более, по объему состава.

Концентрация гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил]-фосфата в растворе(ах) состава может составлять 12,0 мг или менее на мл, или 10,0 мг или менее на мл, например, 7,0 мг или менее, или 4,5 мг или менее на мл. Концентрация может составлять 1,0 мг или более на мл, например 2,0 мг или более. Предпочтительно, концентрация составляет от 2,5 мг до 11 мг на мл, например от 3 мг до 7 мг на мл, например, около 4,5 мг на мл.

Некоторые предпочтительные составы включают:

от 0,1% до 15% (например, от 0,5 до 5%) по объему DMA;

от 0,1% до 15% (например, от 0,1% до 7,5%) по объему солюбилизатора или солюбилизаторов;

от 85% до 99% по объему водного носителя; и

от 2,0 мг до 12,0 мг (например, от 2,0 мг до 10,0 мг) на мл гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил]-фосфата.

Некоторые особенно предпочтительные составы включают:

от 0,5% до 10% по объему DMA;

от 0,2% до 4 об.% первого солюбилизатора;

от 0,1% до 2 об.% второго солюбилизатора;

от 85% до 99% по объему водного носителя; и

от 2,0 мг до 12,0 мг (например, от 2,0 мг до 10,0 мг) на мл гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил]-фосфата.

Первым солюбилизатором может быть полиэтоксилированное касторовое масло (например, продаваемое под торговым названием Kolliphor® ELP). Вторым солюбилизатором может быть полиэтоксилированный сорбитан моноолеат (например, который продается под торговой маркой Tween® 80).

Состав может содержать:

от 0,5% до 6% по объему DMA;

от 0,5% до 6% по объему первого солюбилизатора;

от 0,2% до 4.% по объему второго солюбилизатора;

от 85% до 99% по объему водного носителя; и

от 2,0 мг до 12,0 мг (например, от 2,0 мг до 10,0 мг) на мл гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфата.

Составы, описанные в предыдущих четырех абзацах, в которых полярный апротонный растворитель (например, DMA) присутствует в качестве второстепенного компонента, могут использоваться, например, для введения гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфата в виде эписмера (S)-фосфата по существу в диастереоизомерной чистой форме. Их также можно использовать для введения смеси R- и S-эпимеров или R-эписмера. Составы, описанные в этих параграфах, обычно получают путем разбавления состава концентрированного полярного апротонного растворителя (например, DMA) или концентрированного полярного апротонного растворителя (например, DMA) и композиции солюбилизатора водным носителем за 48 часов до введения. Полученные составы можно вводить через периферическую вену.

Хотя гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфат предпочтительно получают для парентерального введения, в некоторых вариантах осуществления изобретения его можно вводить перорально.

Любая из вышеупомянутых композиций может также содержать противораковое средство на основе платины.

Наборы

Изобретение относится к набору для лечения злокачественного новообразования, причем набор содержит:

первый состав, содержащий гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфат или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество; и

второй состав, содержащий противораковое средство на основе платины и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В некоторых конкретных вариантах осуществления набор может содержать:

первый состав, содержащий:

от 30% до 95% по объему DMA;

от 5 до 50 об.% водного носителя; и

от 100 мг до 400 мг (например, от 100 мг до 300 мг) на мл гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфата;

второй состав, содержащий противораковое средство на основе платины и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество; и

третий состав, содержащий:

от 30% до 95% по объему DMA;

от 5 до 50% по объему водного носителя.

Третий состав обычно не содержит активных веществ. Таким образом, он обычно не содержит ни гемцитабин-фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфата, ни противоракового средства на основе платины. Третий состав может быть представлен в двух отдельных сосудах или в одном сосуде.

Набор, указанный в двух предыдущих параграфах, эффективен если гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфат вводят внутривенно через центральный катетер. Центральный катетер промывают третьим составом перед введением первого состава. Это уменьшает риск выпадения в осадок гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфата внутри устройства для внутривенного введения или на его входе, то есть внутри или на входе центрального катетера, избегая прямого контакта активного состава с водными средами (например, солевой раствор для промывания). Центральный катетер также можно промыть третьим составом после введения первого состава. Это дополнительно предотвращает осаждение.

В некоторых конкретных вариантах осуществления набор может содержать:

первый состав, содержащий:

от 30% до 95% по объему DMA;

от 5 до 50 об.% водного носителя; и

от 100 мг до 400 мг (например, от 100 мг до 300 мг) на мл гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфата;

второй состав, содержащий противораковое средство на основе платины и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество; и

третий состав, содержащий:

от 20% до 80% по объему DMA;

от 20% до 60% по объему первого солюбилизатора;

от 10 до 40% по объему второго солюбилизатора.

Как правило, третий состав обычно не содержит активных веществ. Таким образом, он обычно не содержит ни гемцитабин-фенил-бензокси-L-аланинил)-фосфата, ни противоракового средства на основе платины.

Набор, указанный в двух предыдущих параграфах, эффективен если гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)-фосфат вводят внутривенно через периферическую вену. Первый состав разводят третьим составом за 48 ч, например, за 24 часов, до введения с образованием четвертого состава. Четвертый состав дополнительно разводят водным носителем перед введением до желаемой концентрации с образованием состава, который применяют путем введения инфузией или инъекцией пациенту. Для получения составов для периферического введения, которые стабильны с точки зрения осаждения гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)-фосфата, в них обычно желательно включать солюбилизаторы. Однако гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)-фосфат может иметь тенденцию к деградации в присутствии таких солюбилизаторов. Таким образом, двухстадийный способ разведения в некоторых вариантах осуществления изобретения является предпочтительным средством, с помощью которого получают составы гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)-фосфата для периферического введения.

Составы противоракового средства на основе платины

Противораковое средство на основе платины можно вводить парентерально, например внутривенно, внутривенно, внутривенно, подкожно или внутримышечно. Предпочтительно, противораковое средство на основе платины вводят внутривенно.

Противораковое средство на основе платины обычно вводят в виде водного раствора, например, в виде стерильного, не содержащего пирогенов, 10 мг/мл водного раствора. Дополнительная информация по введению карбоплатина доступна, например, на одобренной США FDA инструкции для Paraplatin®.

Карбоплатин обычно вводят путем инфузии в вену, но его можно вводить и внутривенно. Если карбоплатин вводят

внутривенно, то это можно осуществлять в течение от 15 до 60 минут, или это можно осуществлять в течение более длительного периода, например путем непрерывной внутривенной инфузии в течение 24 часов.

Режим дозирования

Можно вводить NUC-1031 дважды в 21-дневном цикле. Можно вводить противораковое средство на основе платины (например, карбоплатин) один раз в 21-дневный цикл. В предпочтительном режиме дозирования NUC-1031 вводят в 1-й день и 8-й день 21-дневного цикла, а противораковое средство на основе платины (например, карбоплатин) вводят в 1-й день 21-дневного цикла. Можно вводить NUC-1031 и противораковое средство на основе платины (например, карбоплатин) одновременно в 1-й день 21-дневного цикла.

Доза NUC-1031, вводимая в каждом случае введения, предпочтительно составляет от 250 мг/м² и 1250 мг/м². Доза NUC-1031, вводимая в каждом случае введения, может находиться от 300 мг/м² до 1000 мг/м². Доза NUC-1031, вводимая в каждом случае введения, может находиться от 400 мг/м² до 800 мг/м². Доза NUC-1031, вводимая в каждом случае введения, может составлять приблизительно 500 мг/м² или приблизительно 750 мг/м².

Дозу противоопухолевого средства на основе платины (например, карбоплатина), вводимого в каждом случае введения, можно выбрать для получения AUC от 2 до 5,5 мгмл⁻¹мин⁻¹. Она может быть выбрана для получения AUC от 2,5 до 4,5 мгмл⁻¹мин⁻¹. Доза может быть достаточной для получения AUC приблизительно 3 или приблизительно 4 мгмл⁻¹мин⁻¹.

Доза NUC-1031 или доза противоракового средства на основе платины (например, карбоплатина) или доза обоих соединений может оставаться практически одинаковой в каждом цикле лечения. Например, доза NUC-1031, равная приблизительно 750 мг/м² на одно введение, и доза карбоплатина, выбранная для получения значения AUC, равная приблизительно 4 мгмл⁻¹мин⁻¹, могут использоваться в нескольких циклах лечения. Аналогично, доза NUC-1031, равная приблизительно 500 мг/м² на одно введение, и доза карбоплатина, выбранная для получения значения AUC, равная приблизительно 4

мгмл⁻¹мин⁻¹, могут использоваться в нескольких циклах лечения.

Альтернативно, доза NUC-1031 или доза противоракового средства на основе платины (например, карбоплатина) или доза обоих соединений может снижаться в промежутке от первого цикла лечения до второго (или последующих) цикла лечения. Например, доза NUC-1031, вводимая в каждом случае введения, может снижаться от примерно 750 мг/м², в первом цикле лечения, до примерно 500 мг/м² во втором (или последующих) цикле лечения. Доза противоракового средства на основе платины (например, карбоплатина) может снижаться от дозы, выбранной для получения AUC, равного приблизительно 5 мгмл⁻¹мин⁻¹ в первом цикле лечения, до дозы, выбранной для получения AUC приблизительно 4 мгмл⁻¹мин⁻¹, или AUC приблизительно 3 мгмл⁻¹мин⁻¹ во втором (или последующем) цикле лечения.

В подходящих схемах лечения можно использовать уменьшение (как указано в предыдущем абзаце) обоих доз: доз NUC-1031 и дозах противоракового средства на основе платины (например, карбоплатина) в промежутке от первого цикла лечения до второго (или последующего) цикла лечения. Например, доза NUC-1031, вводимая в каждом случае введения, может быть уменьшена от примерно 750 мг/м², в первом цикле лечения до примерно 500 мг/м² во втором (или последующем) цикле лечения, а доза противоракового средства на основе платины (например, карбоплатина) может быть уменьшена от дозы, выбранной, чтобы получить значение AUC приблизительно 5 мгмл⁻¹мин⁻¹ в первом цикле лечения до дозы, выбранной для получения значения AUC приблизительно 4 мгмл⁻¹мин⁻¹, или дозы, выбранный для получения значения AUC приблизительно 3 мгмл⁻¹мин⁻¹ во втором (или последующем) цикле лечения.

В том случае, если доза NUC-1031 уменьшается от первого ко второму или последующему циклу лечения (например, от примерно 750 мг/м² на один случай введения до примерно 500 мг/м² на один случай введения), доза противоракового средства на основе платины (например, карбоплатина) может оставаться неизменной в промежутке от первого до второго или последующих циклов лечения (например, доза, выбранная для получения значения AUC около 4

мгмл⁻¹мин⁻¹ в каждом цикле).

В том случае, если доза NUC-1031 остается постоянной в промежутке от первого до второго или последующего цикла лечения (например, около 500 мг/м² на случай введения) доза противоракового средства на основе платины (например, карбоплатина) может быть уменьшена в промежутке между первым и вторым или последующими циклами лечения (например, от дозы, выбранной для получения значения AUC около 5 мгмл⁻¹мин⁻¹ в первом цикле лечения, например, до дозы, выбранной для обеспечения значения AUC приблизительно 4 мгмл⁻¹мин⁻¹ во втором или последующем цикле лечения).

Авторы изобретения обнаружили, что вышеуказанный режим введения дозы обеспечивает баланс, при котором токсичность каждого из компонентов комбинации находится на приемлемом уровне, но терапевтическая эффективность от комбинации все еще отмечается.

Вышеуказанный режим дозирования может давать улучшенный показатель выживаемости у пациентов. Он может приводить к стабильному заболеванию у более чем 50% пациентов. Он может давать снижение CA125 более чем на 50% у более чем 50% пациентов. Он может давать одно или несколько из вышеуказанных положительных эффектов при приемлемом уровне побочных эффектов. Дозирование может быть таким, что AUC dFdCTP выше для комбинации, чем для NUC-1031, вводимого в качестве единственного средства. Дозирование может быть таким, что отношение AUC к C_{max} dFdCTP выше для комбинации, чем для NUC-1031, вводимого в качестве единственного средства.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Варианты осуществления изобретения описаны далее со ссылкой на прилагаемые чертежи, на которых:

На фигуре 1 показан хроматограф для разделения соединений 3 и 4 с помощью ВЭЖХ с использованием колонки Chiralpak AD и системы растворителей н-гептан/IPA

На фигуре 2 показана РК кривая зависимости концентрации от времени для внутриклеточного dFdCTP в PBMC после внутривенного введения NUC-1031, цикл 1, день 1 (n=11). Внутриклеточные

концентрации были нормализованы в отношении концентраций тканевого белка. dFdCTP=2',2'-дифтор-2'-деоксицитидин; PBMC=периферические моноклеарные клетки крови.

На фигуре 3 показана РК кривая зависимости концентрации от времени для внутриклеточного dFdCTP в PBMC после внутривенного введения NUC-1031 и карбоплатина, цикл 1, день 1 (n=10). Внутриклеточные концентрации были нормализованы в отношении концентраций тканевого белка. dFdCTP=2',2'-дифтор-2'-деоксицитидин; PBMC=периферические моноклеарные клетки крови.

На фигуре 4 показано наложение РК кривых зависимости концентрации от времени для внутриклеточного dFdCTP в PBMC после внутривенного введения одного средства NUC-1031 и комбинированного режима NUC-1031 и карбоплатина, цикл 1, день 1. Внутриклеточные концентрации были нормализованы в отношении концентраций тканевого белка. dFdCTP=2',2'-дифтор-2'-деоксицитидин; PBMC=периферические моноклеарные клетки крови.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

«Одновременный» означает «по существу одновременный», например, с интервалом менее чем в 30 минут. «Последовательный» означает введение более чем через 30 минут.

По всему описанию термин S-эпимер или S-диастереоизомер относится к гемцитабин-[фенил-бензоксид-L-аланинил)]-(S)-фосфату. Аналогично, по всему описанию термин R-эпимер или R-диастереоизомер относится к гемцитабин-[фенил-бензоксид-L-аланинил)]-(R)-фосфату.

Соединения по изобретению могут быть получены, храниться и/или введены в виде фармацевтически приемлемой соли. Подходящие фармацевтически приемлемые соли включают, но ими не ограничиваются, соли фармацевтически приемлемых неорганических кислот, таких как хлористоводородная, фосфорная, серная, азотная, карбоновая, борная, сульфаминовая и бромистоводородная кислоты, или соли фармацевтически приемлемых органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, бутановая, винная, малеиновая, гидроксималеиновая, фумаровая, яблочная, лимонная, молочная, муциновая, глюконовая, бензойная, янтарная, щавелевая,

фенилуксусная, метансульфоновая, толуолсульфоновая, бензолсульфоновая, салициловая, сульфаниловая, аспарагиновая, глутаминовая, эдетовая, стеариновая, пальмитиновая, олеиновая, лауриновая, пантотеновая, танниновая, аскорбиновая и валериановая кислоты. Подходящие соли оснований получают из оснований, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглумина, оламина, калия, натрия, трометамина и цинка. Также могут быть получены полусоли кислот и оснований, например, соли гемисульфаты, гемиоксалаты и гемикальциевые. В некоторых вариантах осуществления, особенно тех, которые относятся к S-эпимеру, соединение находится в виде HCl соли или гемиоксалатной соли.

Соединения по изобретению могут существовать в виде монокристаллической формы или в виде смеси кристаллических форм, или они могут быть аморфными. Таким образом, соединения по изобретению, предназначенные для фармацевтического применения, могут быть введены в виде кристаллических или аморфных продуктов. Они могут быть получены, например, в виде твердых прессованных масс, порошков или пленок, способами, такими как осаждение, кристаллизация, сушка вымораживанием или распылительная сушка, или испарительная сушка. Для этой цели можно использовать микроволновую или радиочастотную сушку.

Для вышеупомянутых соединений по изобретению вводимая доза будет, разумеется, варьироваться в зависимости от используемого соединения, способа введения, желаемого лечения и указанного расстройства. Например, если соединение по изобретению вводится парентерально, то дозировка соединения по изобретению может находиться в диапазоне от 0,1 до 5 г/м², например, от 0,5 до 2 г/м². Размер дозы для терапевтических целей соединений по изобретению будет, естественно, в соответствии с хорошо известными принципами медицины варьироваться в зависимости от характера и тяжести состояния, возраста и пола пациента или животного и пути введения.

Предполагается, что уровни дозировки, частота приема

лекарственного средства и продолжительность лечения соединениями по изобретению будут различаться в зависимости от состава и клинического показания, возраста и сопутствующих заболеваний пациента.

Соответствующие дозы для получения желаемого значения AUC карбоплатина могут быть рассчитаны с помощью формулы Калверта.

Соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль могут использоваться сами по себе, но обычно они вводятся в виде фармацевтической композиции, в которой соединения по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли находятся в ассоциации с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем. Обычные способы подбора и приготовления подходящих фармацевтических составов описаны, например, в «Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs», M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

В зависимости от метода введения соединений по изобретению фармацевтическая композиция, которая используется для введения соединений по изобретению, предпочтительно, содержит от 0,05 до 99% масс соединений по изобретению, более желательно, от 0,05 до 80% масс соединений по изобретению, еще больше желательно, от 0,10 до 70% масс соединений по изобретению и, даже более предпочтительно, от 0,10 до 50% масс соединений по изобретению, все проценты даны по массе в расчете на весь состав.

Для перорального введения соединения по изобретению могут быть смешаны с адъювантом или носителем, например, лактозой, сахарозой, сорбитом, маннитом; крахмалом, например, картофельным крахмалом, кукурузным крахмалом или амилопектином; производным целлюлозы; связующим, например, желатином или поливинилпирролидоном; и/или смазывающим веществом, например, стеаратом магния, стеаратом кальция, полиэтиленгликолем, воском, парафином и тому подобное, а затем спрессованы в таблетки. Если необходимы таблетки, покрытые оболочкой, ядра, подготовленные как описано выше, могут быть покрыты концентрированным сахарным раствором, который может содержать, например, аравийскую камедь, желатин, тальк и диоксид титана. Альтернативно, таблетки могут быть покрыты подходящим полимером, растворенным в легко летучем

органическом растворителе.

Для получения мягких желатиновых капсул соединения по изобретению могут быть смешаны, например, с растительным маслом или полиэтиленгликолем. Твердые желатиновые капсулы могут содержать гранулы соединения с использованием любого из вышеупомянутых эксципиентов для таблеток. Также твердые желатиновые капсулы могут быть заполнены жидкими или полутвердыми составами соединения по изобретению.

Жидкие препараты для перорального применения могут быть в виде сиропов или суспензий, например, растворов, содержащих соединение по изобретению, а остальное представляет собой сахар и смесь этанола, воды, глицерина и пропиленгликоля. Необязательно такие жидкие препараты могут содержать красители, ароматизаторы, подсластители (такие как сахарин), консерванты и/или карбоксиметилцеллюлозу в качестве загустителя, или другие наполнители, известные специалистам в данной области.

При парентеральном (например, внутривенном) введении соединения могут быть введены в виде стерильного водного или масляного раствора. Соединения по изобретению являются очень липофильными. Таким образом, водные составы, как правило, содержат также фармацевтически приемлемый полярный органический растворитель.

Для терапевтических целей размер дозы соединений по изобретению будет, естественно, варьироваться в зависимости от характера и тяжести состояния, возраста и пола пациента или животного и пути введения, в соответствии с хорошо известными принципами медицины.

Предполагается, что уровни дозировки, частота приема лекарственного средства и продолжительность лечения соединениями по изобретению будут различаться в зависимости от состава и клинического показания, возраста и сопутствующих заболеваний пациента.

Настоящее изобретение также включает все фармацевтически приемлемые изотопно меченные формы соединений **2**, **3** или **4**, в которых один или несколько атомов заменены атомами, имеющими тот же атомный номер, но атомная масса или массовое число отличается

от атомной массы или массового числа преобладающего изотопа, обычно встречающегося в природе.

Примеры изотопов, подходящих для встраивания в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, например, ^2H и ^3H , углерода, например, ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C , хлора, например, ^{36}Cl , фтора, например, ^{18}F , йода, например, ^{123}I и ^{125}I , азота, например, ^{13}N и ^{15}N , кислорода, например, ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O , фосфора, например, ^{32}P , и серы, например, ^{35}S .

Некоторые изотопно меченные соединения, например, имеющие в своей структуре радиоактивный изотоп, могут быть использованы в исследованиях по распределению в тканях лекарственного средства и/или субстрата. Радиоизотопные изотопы трития, то есть ^3H , и углерода-14, то есть ^{14}C , особенно полезны для этой цели ввиду легкости их включения в структуру и наличия готовых средств обнаружения.

Замена на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий, то есть ^2H , может давать некоторые терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенное время полужизни *in vivo* или уменьшенные требования к дозировке, и поэтому в некоторых случаях может быть предпочтительной.

Замена на изотопы, излучающие позитрон, например, ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть полезной в исследованиях позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для изучения степени связывания субстрата с рецептором.

Изотопно меченные соединения обычно могут быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными тем, в которых описывается использование соответствующего изотопно меченного реагента вместо ранее используемого немеченного реагента.

Способ лечения или соединения для использования при лечении рака могут включать, помимо гемцитабин-[фенил-бензоксип-аланинил]-фосфата и противоракового соединения на основе платины, обычную хирургию или лучевую терапию или химиотерапию. Такая химиотерапия может включать введение одного или нескольких активных средств.

Таким образом, каждый или один из фармацевтических составов может содержать другое активное средство.

Один или несколько других активных средств могут быть одним или несколькими из следующих категорий противоопухолевых средств:

(i) антипролиферативные/противоопухолевые лекарственные средства и их комбинации, такие как алкилирующие агенты (например, циклофосфамид, азотистый иприт, бендамустин, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, темозоламид и нитрозомочевины); антиметаболиты (например, гемцитабин и антифолаты, такие как фторпиримидины, такие как 5-фторурацил и тегафур, ралтитрексид, метотрексат, пеметрексед, цитозин-арабинозид и гидроксимочевина); антибиотики (например, антрациклины, такие как адриамицин, блеомицин, доксорубицин, дауномицин, эпирубицин, идарубицин, митомицин-С, дактиномицин и митрамицин); антимитотические средства (например, алкалоиды барвинка, такие как винкристин, винбластин, виндезин и винорелбин, и таксоиды, такие как таксол и таксотер, и ингибиторы поликиназы); ингибиторы протеасомы, например, карфилзомид и бортезомиб; интерфероновое терапевтическое средство и ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподофилотоксины, такие как этопозид и тенипозид, амсакрин, топотекан, митоксантрон и камптотецин);

(ii) цитостатические средства, такие как антиэстрогены (например, тамоксифен, фулвестрант, торемифен, ралоксифен, дролоксифен и йодоксифен), антиандрогены (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид и ципротерона ацетат), антагонисты LHRH или агонисты LHRH (например, гoserелин, лейпрорелин и бусерелин), прогестогены (например, мегестрола ацетат), ингибиторы ароматазы (например, такие как анастрозол, летрозол, воразол и экземестан) и ингибиторы 5 α -редуктазы, такие как финастерид;

(iii) антиинвазивные средства, например, дазатиниб и босутиниб (SKI-606), и ингибиторы металлопротеиназы, ингибиторы функции урокиназных рецепторов активаторов плазминогена или антитела к гепараназе;

(iv) ингибиторы функции фактора роста: например, такие ингибиторы включают антитела к факторам роста и антитела к рецепторам фактора роста, например, анти-erbB2 антитело трастузумаб [Herceptin™], анти-EGFR антитело панитумумаб, анти-erbB1 антитело цетуксимаб, ингибиторы тирозинкиназы, например, ингибиторы семейства эпидермального фактора роста (например, ингибиторы тирозинкиназы семейства EGFR, такие как gefitinib, erlotinib и 6-акриламидо-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-морфолинопропокси)-хиназолин-4-амин (CI 1033), ингибиторы erbB2 тирозинкиназы, такие как lapatinib); ингибиторы семейства факторов роста гепатоцитов; ингибиторы инсулинового семейства факторов роста; модуляторы белков-регуляторов апоптоза клеток (например, ингибиторы Bcl-2); ингибиторы семейства тромбоцитарных факторов роста, такие как imatinib и/или nilotinib (AMN107); ингибиторы серин/треонинкиназ (например, ингибиторы передачи сигнала Ras/Raf, такие как ингибиторы фарнезилтрансферазы, например, sorafenib, tipifarnib и lonafermin), ингибиторы передачи сигнала через MEK- и/или AKT-киназы, ингибиторы c-kit, ингибиторы abl-киназы, ингибиторы PI3-киназы, ингибиторы Plt3-киназы, ингибиторы CSF-1R-киназы, ингибиторы IGF рецепторной киназы; ингибиторы aurora-киназы и ингибиторы циклин-зависимой киназы, такие как ингибиторы CDK2 и/или CDK4;

(v) антиангиогенные средства, такие как те, которые ингибируют эффекты сосудистого эндотелиального фактора роста, например, антитело против сосудистого эндотелиального фактора роста бевацизумаб (Avastin™); талидомид; леналидомид; и, например, ингибитор тирозинкиназы VEGF-рецептора, такой как vandetanib, vatalanib, sunitinib, axitinib и pazopanib;

(vi) подходы генной терапии, включая, например, подходы для замещения аберрантных генов, таких как аберрантный p53 или аберрантный BRCA1 или BRCA2;

(vii) иммунотерапевтические подходы, включая, например, терапию антителами, такими как alemtuzumab, rituximab, ибритумумаб тиуксетан (Zevalin®) и офатумумаб; интерферонами,

такими как интерферон α ; интерлейкинами, такими как IL-2 (алдеслейкин); ингибиторами интерлейкина, например, ингибиторами IRAK4; вакцинами против рака, включая профилактические и лечебные вакцины, такие как вакцины против HPV, например, гардасил, церварикс, онкофат и сипулеуцел-Т (Provenge); и модуляторами toll-подобных рецепторов, например, агонистами TLR-7 или TLR-9; а также

(viii) цитотоксические средства, например, флударин (флудара), кладрибин, пентостатин (Nipent™);

(ix) стероиды, такие как кортикостероиды, включая глюкокортикоиды и минералокортикоиды, например, акллометазон, акллометазон дипропионат, альдостерон, амциноид, беклометазон, беклометазон пропионат, бетаметазон натрий форсфат, бетаметазон валерат, будесонид, клобетазон, клобетазон бутират, клобетазон пропионат, клопреднол, кортизон, кортизон ацетат, кортивазол, дезоксикортон, дезонид, дезоксиметазон, дексаметазон, дексаметазон натрий фосфат, дексаметазон изоникотинат, дифлукортолон, флукортолон, флуметазон, флунизол, флуоцинолон, флуоцинолон ацетонид, флуоциноид, флуокортин бутил, флуорокортизон, флуорокортолон, флуокортолона капроат, флуокортолона пивалат, фторометолон, флупредниден, флупредниден ацетат, флурандренолон, флутиказон, флутиказон пропионат, галциноид, гидрокортизон, гидрокортизон ацетат, гидрокортизон бутират, гидрокортизон ацепонат, гидрокортизон бутеprat, гидрокортизон валерат, икометазон, икометазон энбутат, мепреднизон, метилпреднизолон, мометазон, параметазон, мометазона фуруат моногидрат, предникарбат, преднизолон, преднизон, тиксокортол, тиксокортол пивалат, триамцинолон, триамцинолон ацетонид, триамцинолоновый спирт и их соответствующие фармацевтически приемлемые производные. Может использоваться комбинация стероидов, например, комбинация двух или более стероидов, упомянутых в этом абзаце;

(x) таргетные терапии, например, ингибиторами PI3Kd, например, иделализибом и перифозином; или соединениями, которые ингибируют PD-1, PD-L1 и CAR T.

Один или несколько других активных средств также могут быть антибиотиками.

Во всем описании и в формуле данного изобретения слова «содержат» и «включают» и их вариации означают «включая, но не ограничиваясь», и они не предназначены для исключения (и не исключают) другие фрагменты, добавки, компоненты, целые числа или стадии. Во всем описании и формуле данного изобретения единственное число охватывает и множественное число, если контекст не требует иного. В частности, когда используется неопределенное указание, это следует понимать как рассмотрение множественности, а также сингулярности, если контекст не требует иного.

Признаки, целые числа, характеристики, соединения, химические фрагменты или группы, описанные в связи с конкретным аспектом, воплощением или примером по изобретению, следует понимать, как применимыми к любому другому аспекту, воплощению или примеру, описанным в настоящем документе, если они не являются с ним несовместимыми. Все признаки, раскрытые в данном описании (включая прилагаемые формулу изобретения, реферат и чертежи), и/или все стадии любого раскрытого метода или способа, могут быть объединены в любой комбинации, за исключением комбинаций, в которых по меньшей мере некоторые из таких признаков и/или стадий являются взаимоисключающими. Изобретение не ограничивается деталями какого-либо из вышеприведенных вариантов осуществления. Изобретение распространяется на любой новый или любую новую комбинацию признаков, раскрытых в этом описании (включая прилагаемые формулу изобретения, реферат и чертежи), или на любую новую или любую новую комбинацию стадий любого способа или процесса, описанных таким образом.

[0116] Внимание читателя направлено на все научные статьи и документы, которые подаются одновременно с этим описанием или предшествуют этому описанию в связи с данной заявкой и которые открыты для публичной ознакомления с этим описанием, и содержание всех таких научных статей и документов включено в настоящее описание посредством ссылки.

Пример 1 – Отдельные диастереоизомеры NUC-1031

(R) и изомеры (S) могут быть разделены с помощью ВЭЖХ в следующих условиях:

Оборудование: Agilent™ серии 1200 с детектором DAD

Скорость потока: 1 мл/мин

Колонка: Chiralpak AD™; 250×4,6 мм вн. диам. (нормальная фаза)

Температура: комнатная

Размер частиц: 20 мкм

Загрузка: растворенное в метаноле; 10 г/л

Растворитель: н-гептан/IPA 10→50% изопропиловый спирт

Хроматограмма представлена на фигуре 1. (S)-эпимер элюировался на 8,6 мин и (R)-эпимер элюировался на 10,3 мин.

Описание методов и материалов: Сигналы протона (^1H), углерода (^{13}C), фосфора (^{31}P) и фтора (^{19}F) в спектрах ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker Avance 500 при 25°C. Спектры были автоматически откалиброваны по пику дейтерированного растворителя, и все спектры ^{13}C ЯМР и ^{31}P ЯМР были с развязкой от протонов. Чистота конечных соединений была установлена как >95% с помощью ВЭЖХ-анализа с использованием Varian Polaris C18-A (10 мкм) в качестве аналитической колонки с градиентным элюированием $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ от 100/0 до 0/100 за 35 мин. Анализ ВЭЖХ проводили с помощью Varian Prostar (детектор LC Workstation-Varian prostar 335 LC).

2'-Деокси-2',2'-дифтор-D-цитидин-5'-О-[фенил (бензилокси-L-аланинил)]-(S)-фосфат 3

(ES+) m/z , найдено: $(\text{M}+\text{Na}^+)$ 603,14. $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_8\text{NaP}$, надо: (M^+) 580,47.

^{31}P ЯМР (202 МГц, MeOD): δ_{P} 3,66.

^1H ЯМР (500 МГц, MeOD): δ_{H} 7,58 (д, $J=7,5$ Гц, 1H, H-6), 7,38-7,32 (м, 7H, ArH), 7,26-7,20 (м, 3H, ArH), 6,24 (т, $J=7,5$ Гц, 1H, H-1'), 5,84 (д, $J=7,5$ Гц, 1H, H-5), 5,20 (система АВ, $J_{\text{AB}}=12,0$ Гц, 2H, OCH_2Ph), 4,46-4,43 (м, 1H, H-5'), 4,36-4,31 (м, 1H, H-5'), 4,25-4,19 (м, 1H, H-3'), 4,07-4,00 (м, 2H, H-4', CHCH_3), 1,38 (д, $J=7,2$ Гц, 3H, CHCH_3).

^{19}F ЯМР (470 МГц, MeOD): δ_{F} -118,0 (д, $J=241$ Гц, F), -120,24 (широкий д, $J=241$ Гц, F).

^{13}C ЯМР (125 МГц, MeOD): δ_{C} 174,61 (д, $^3J_{\text{C-P}}=5,0$ Гц, C=O, сложный эфир), 167,63 (C-NH₂), 157,74 (C=O основной), 152,10 (д, $^2J_{\text{C-P}}=7,0$ Гц, C-Ar), 142,40 (CH-основной), 137,22 (C-Ar), 130,90, 129,63, 129,39, 129,32, 126,32 (CH-Ar), 124,51 (д, $^1J_{\text{C-F}}=257$ Гц, CF₂), 121,47, 121,43 (CH-Ar), 96,67 (CH-основной), 85,92 (широкий сигнал, C-1'), 80,31 (C-4'), 71,27 (кажущийся т, $^2J_{\text{C-F}}=23,7$ Гц, C-3'), 68,03 (OCH₂Ph), 65,73 (д, $^2J_{\text{C-P}}=5,30$ Гц, C-5'), 51,66 (CHCH₃), 20,42 (д, $^3J_{\text{C-P}}=6,25$ Гц, CHCH₃),

Обращенно-фазовая ВЭЖХ, элюирование H₂O/MeOH от 100/0 до 0/100 за 35 мин, показала один пик диастереоизомера с $t_{\text{R}}=22,53$ мин.

2'-Деокси-2',2'-дифтор-D-цитидин-5'-О-[фенил(бензилокси-L-аланинил)]-(R)-фосфат 4

(ES+) m/z , найдено: (M+Na⁺) 603,14. C₂₅H₂₇F₂N₄O₈NaP, надо: (M⁺) 580,47,

^{31}P ЯМР (202 МГц, MeOD): δ_{P} 3,83.

^1H -ЯМР (500 МГц, MeOD): δ_{H} 7,56 (д, $J=7,5$ Гц, 1H, H-6), 7,38-7,31 (м, 7H, ArH), 7,23-7,19 (м, 3H, ArH), 6,26 (т, $J=7,5$ Гц, 1H, H-1'), 5,88 (д, $J=7,5$ Гц, 1H, H-5), 5,20 (с, 2H, OCH₂Ph), 4,49-4,46 (м, 1H, H-5'), 4,38-4,34 (м, 1H, H-5'), 4,23-4,17 (м, 1H, H-3'), 4,07-4,01 (м, 2H, H-4', CHCH₃), 1,38 (д, $J=7,2$ Гц, 3H, CHCH₃).

^{19}F ЯМР (470 МГц, MeOD): δ_{F} -118,3 (д, $J=241$ Гц, F), -120,38 (широкий д, $J=241$ Гц, F).

^{13}C ЯМР (125 МГц, MeOD): δ_{C} 174,65 (д, $^3J_{\text{C-P}}=5,0$ Гц, C=O, сложный эфир), 167,65 (C-NH₂), 157,75 (C=O основной), 152,10 (д, $^2J_{\text{C-P}}=7,0$ Гц, C-Ar), 142,28 (CH-основной), 137,50 (C-Ar), 130,86, 129,63, 129,40, 129,32, 126,31 (CH-Ar), 124,50 (д, $^1J_{\text{C-F}}=257$ Гц, CF₂), 121,44, 121,40 (CH-Ar), 96,67 (CH-основной), 85,90 (широкий сигнал, C-1'), 80,27 (C-4'), 71,30 (кажущийся т, $^2J_{\text{C-F}}=23,7$ Гц, C-3'), 68,02 (OCH₂Ph), 65,50 (C-5'), 51,83 (CHCH₃), 20,22 (д, $^3J_{\text{C-P}}=7,5$ Гц, CHCH₃).

Обращенно-фазовая ВЭЖХ, элюирование $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ от 100/0 до 0/100 за 35 мин, показала один пик диастереоизомера с $t_R=21,87$ мин.

Пример 2 - Клиническое исследование комбинации NUC-1031 и карбоплатина на пациентах с рецидивирующим раком яичников

[0119] Для оценки безопасности, фармакокинетики и клинической активности NUC-1031, даваемого в день 1 и 8 с карбоплатином, в день 1, q3-еженедельно для 6 циклов, у участников с рецидивирующим раком яичников проводили открытое исследование фазы IB с увеличением дозы.

Таблица 1 - Демографическое резюме пациентов, получавших лечение в исследовании

Пациенты	10
Подлежащие оценке пациенты (завершено 3 цикла)	10
Возраст (средний)	62 (диапазон 37-77)
Предыдущие схемы химиотерапевтического лечения (среднее)	3,1 (диапазон 2-6)

Таблица 2 - Краткое описание эффективности лечения

Полный ответ	10% (n=1)
Частичный ответ	10% (n=1)
Стабилизация заболевания	80% (n=8)
Частота контроля заболевания	100% (n=10)
Выживаемость без прогрессирования заболевания (ВПБ)	5,4+месяцы

Таблица 3 - Краткое описание ответов пациента

Пац.	Возр аст	Первичный диагноз	Преды дущая химия	Преды дущий Gem	БПИ Месяцы	Циклы NUC-1031	Лучший ответ RECIST	CA 125				ВПБ Месяцы
								Контроль ная группа	Самый низкий	Уменьш ение	GCIG	
001	54	Степень 3, стадия 3b	2	N	7	6	Частичный ответ Все целевые поражения исчезли	218	27	88%	ЧО	9+
002	68	Степень 3, стадия 4	5	Y	0	6	Стабильное заболевание 14% уменьшение	865	377	56%	ЧО	7+
003	37	Степень 3, стадия 3b	6	Y	0	6	Стабильное заболевание 5% уменьшение	272	117	57%	ЧО	5
004	63	Степень 3, стадия 4	3	N	8	4, 5	Стабильное заболевание 22% уменьшение	1 574	447	72%	ЧО	3
005	75	Степень 3, стадия 4	3	N	3	6	Стабильное заболевание 26% уменьшение	638	127	80%	ЧО	5+
006	70	Степень 3, стадия 3c	3	Y	0	6	Стабильное заболевание 28% уменьшение	48	25	48%	СЗ	6+
007	77	Крупноклет очный эндокринны й	2	N	14	6	Полный ответ					5+

008	54	Степень 3, стадия 3с	2	У	7	6	Стабильное заболевание 28% уменьшение	791	23	97%	ЧО	5+
009	63	Степень 3, стадия 4	2	У	4	6	Стабильное заболевание 2% уменьшение	75	42	44%	СЗ	5+
010	76	Степень 3, стадия 3с	2	У	5	6	Стабильное заболевание	304	353	–	СЗ	4+

Пац.=пациент; химия=химиотерапия; Gem=гемцитабин; БПИ=бесплатиновый интервал; GCIG=интергруппа гинекологического рака; ЧО=частичный ответ; СЗ=стабильное заболевание; ВПБ=выживаемость без прогрессирования заболевания;+Выполняется при прекращении сбора данных.

Подробное описание каждого пациента и режим их лечения воспроизводятся ниже:

Пациентам, получавшим NUC-1031 (ацеларин), вводили его в виде медленной болюсной внутривенной инъекции в дни 1 и 8 21-дневной циклической схемы приема лекарств наряду с карбоплатином в 1-й день 21-дневной схемы приема лекарств. Каждый пациент получал до 6 циклов лечения.

NUC-1031 был представлен в виде однократной внутривенной инъекции в прозрачном флаконе, содержащем 250 мг/мл NUC-1031 в растворе диметилацетамида (DMA) и нормального физиологического раствора в соотношении 80:20. Продукт представляет собой прозрачный желтый раствор, без наличия видимых частиц.

В исследовании большинство пациентов лечилось S-эпимером ацелерина. Несколько пациентов получали смесь 2:1 эпимеров S:R. Считается, что не существует какой-либо существенной фармакологической разницы между двумя эпимерами, но было обнаружено, что из S-эпимер легче составлять рецептуру.

Пациент 001

Диагноз: Рецидивирующая частично чувствительная к платине серозная карцинома яичника, стадия IIIB, степень 3. BRCA отрицательный. Бесплатиновый интервал (БПИ) 7 месяцев.

Возраст 54 года, PS=0

Диагностирована в 2012 году. В мае 2012 года была проведена первична циторедуктивная операция по удалению опухоли до полного макроскопического клиренса.

1. Проведено 6 циклов химиотерапии карбоплатин+паклитаксел (ICON 8) в октябре 2012 года.

2. Июль 2013 – январь 2014 г, получала 6 циклов карбоплатин+келикс в исследовании DESKTOP с группе пациентов с химиотерапией. Сентябрь 2014: прогрессирующее заболевание с увеличенными перитонеальными узелками и новыми метастазами в легких.

Включена в исследование 27 ноября 2014 года. NUC-1031 750 мг/м² и карбоплатин AUC4, и исследование завершено (6 циклов). Пациентка чувствует себя по-прежнему хорошо.

Эффективность: ПЭТ-сканирование 12 декабря 2014 года

показало заметный ответ на исследуемое лекарственное средство с уменьшением размера и метаболической активности в целевых поражениях. Значительное снижение CA125, теперь при нормальных уровнях от исходного уровня 218. КТ-сканирование 21 января 2015 года показало частичный ответ RECIST. Два целевых поражения полностью исчезли. Только одно нецелевое поражение остается «просто видимым». По окончании КТ исследования по-прежнему наблюдали частичный ответ.

Безопасность: Имелась небольшая аллергическая реакция на карбоплатин, контролируемая стероидами и антигистаминными препаратами.

Критерии оценки наилучшего ответа в ответе солидных опухолей (RECIST): Частичный ответ.

Лучший ответ GCIG: Частичный ответ уменьшение CA125 на 88% (218-27).

Пациент 002

Диагноз: Рецидивирующая трудно поддающаяся лечению платиной серозная папиллярная карцинома яичников, стадия IV, степень 3 (БПИ 0 месяцев). BRCA неизвестно.

Возраст: 68 лет, PS=0

Диагностирована в 2010 году. Имелась в мае 2010 года. Субоптимальная операция по удалению опухоли 15 июня 2010 года. Предварительная обработка CA125 составляла 2,056.

1. Декабрь 2010: Проведено 6 циклов карбоплатин+таксол.

2. Август 2011 – август 2012. Получала карбоплатин+паклитаксел+ингибитор PDGFR/плацебо в исследовании MORAB с последующим поддерживающей терапией ингибитором PDGFR/плацебо до признаков прогрессирования заболевания.

3. Март 2013: Проведено 6 циклов гемцитабин+карбоплатин с последующей обработкой CA125 441.

4. Май-Ноябрь 2013: Получала 6 циклов пазобаниб+еженедельно паклитаксел, с последующей поддерживающей терапией пазобанибом до ноября (исследование PAZPET).

5. Июнь 2014 года начат карбоплатин+келикс, но заболевание прогрессировало после 4 циклов.

Включена в исследование 2-ого декабрь 2014 года. NUC-1031

750 мг/м² и карбоплатин AUC4, и исследование завершено (6 циклов).

Эффективность: В начале исследования быстрый рост CA125 с исходным уровнем 865, но в исследовании CA125 значительно снижался. Вагинальное кровотечение в начале лечения прекращалось после цикла 1. КТ-сканирование 10 февраля 2015 года показало стабилизацию заболевания по RECIST с уменьшением SLD на 14%. По окончании исследования КТ показывало устойчивую стабилизацию заболевания по RECIST.

Безопасность: Повышенный ALT после C1 D1, и лечение было отложено на 1 неделю. C2 D8 откладывалось на 1 неделю из-за инфекции грудной клетки. C4 D8 пропущено из-за нейтропении (G4). Требовалось поддержание GCSF.

Наилучший ответ по RECIST: Стабильное заболевание (14%-ное уменьшение).

Лучший ответ GCIG: Частичный ответ уменьшение CA125 на 56% (865-377).

Пациент 003

Диагноз: Рецидивирующая трудно поддающаяся лечению платиной серозная карцинома яичников (БПИ 0 месяцев), стадия IIIB, степень 3. Мутации BRCA 1 и 2.

Возраст 37 лет, PS=1

Диагностирована после первичной операции по циторедукции 16-го марта 2010 года.

1. Август 2010: Завершено 6 циклов адъювант карбоплатин+паклитаксел.

2. Февраль – Август 2012: Получала карбоплатин+паклитаксел+ингибитор PDGFR/плацебо (исследование MORAB) с последующей поддерживающей терапией MORAB до прогрессирования.

3. Сентябрь 2012 – Февраль 2013: Получала ежедневно пазопаниб и еженедельно паклитаксел в течение 6 циклов, а затем поддерживающую терапию пазопанибом в исследовании (PAZPET).

4. Июль 2013 г. – апрель 2014 г.: Получала ежедневно ингибитор плюс участвовала в 3-х недельном исследовании с карбоплатином+паклитакселем (AKTRES) в течение 6 циклов, за

которым следовал ежедневный прием ингибитора АКТ до прогрессирования заболевания.

5. Июнь – октябрь 2014: Получала 4 цикла гемцитабин+карбоплатин до прогрессирования заболевания, при котором возникла обструкция кишечника. Была проведена колэктомия и резекция спаек и лечение перитонеального заболевания.

6. Ноябрь – декабрь 2014: Получила 2 цикла липосомального доксорубина, но прием был прекращен из-за прогрессирования заболевания.

Включена в исследование 21-ого января 2015 года. В 1 цикле получала NUC-1031 750 мг/м² и карбоплатин AUC4. Дозу снижали для C2 D1 до 500 мг/м² NUC-1031 и AUC3 карбоплатина, и на этом завершали исследование.

Эффективность: Сканирование КТ 1-ого апреля 2105 года показало Стабильное заболевание по RECIST и уменьшение SLD на 5%. Значительное снижение CA125. Исследование КТ в конце исследования показало Прогрессирующее заболевание и 50% увеличение SLD от исходного уровня.

Безопасность: Лечение многократно откладывали из-за миелосупрессии: максимум тромбоцитопении G4 и нейтропении G4. Вынужденное отложение введения дозы, снижение дозы и GCSF. D8 был исключен из каждого цикла из C2 и далее. Два раза попадала в больницу с инфекцией.

Лучший ответ по RECIST: Стабильное заболевание (снижение на 5%).

Лучший ответ по GCIG: Частичный ответ сокращение CA125 на 57% (272-117).

Пациент 004

Диагноз: Рецидивирующая серозная аденокарцинома правого яичника с частичной чувствительностью к платине (БПИ 8 месяцев), стадия IV, степень 3. Негативный BRCA.

Возраст: 64 лет, PS=0

Диагностирована в мае 2012 года после обнаружения новообразования в малом тазу и множественных метастазов в печени во время исследований абдоминальной боли. Биопсия печени под контролем КТ выявила серозную аденокарциному 3-й степени (ER+).

1. Май – ноябрь 2012: Получила 6 циклов карбоплатин+паклитаксел+бевацизумаб (3 раза в неделю), но местный онколог посчитал, что заболевание неоперабельное.

Самостоятельно обратилась по поводу удаления печени, которая была проведена в январе 2013 года и получила второе мнение относительно операбельности. В феврале 2013 года была проведена запоздавшая циторедуктивная операция, за которой последовали 3 цикла карбоплатин+паклитаксел+бевацизумаб, которые были завершены в мае 2013 года. Продолжалась поддерживающая терапия бевацизумабом до октября 2013 года.

2. Ноябрь 2013 г. – май 2014 г.: Получала 6 циклов карбоплатин+келикс (задержка одного лечения из-за нейтропении), осталось только внутрипеченочное заболевание.

3. Август 2014: Получала радиоэмболизацию Y-90 (Sirtex) для обеих долей печени.

Январь 2015: КТ показало прогрессирование заболевания с метастазами в печени и брюшине и быстрый рост уровней СА125.

Включена в исследование 3-его февраля 2015 года. Получала 1 дозу NUC-1031 750 мг/м² и карбоплатина AUC5. Уменьшена до AUC4 с C2 D1 и прошла 1 цикл. NUC-1031 уменьшали до 500 мг/м² для C3 D1 и проводили еще 2 полных цикла. Карбоплатин снижали до AUC3 для цикла 5, получала 1 дозу.

Эффективность: ПЭТ-сканирование 24-ого февраля 2015 года показало удовлетворительный метаболический ответ и небольшое уменьшение объема опухоли. Сканирование КТ 8-ого апреля 2015 года указало на Стабильное заболевания по RECIST с уменьшением SLD на 22%. Значительное снижение СА125. Пациентка сообщила, что она больше не чувствует опухолевых узлов в печени и боль вокруг первичного опухолевого участка после C1 значительно уменьшилась. Сканирование КТ на 13/5 показало прогрессирующее заболевание с новыми поражениями.

Безопасность: Периодические нейтропения и тромбоцитопения, требующие отсрочки введения дозы, снижения дозы и GCSF. LFT постоянно повышалась из-за метастазов в печени.

Лучший ответ RECIST: Стабильное заболевание (снижение на 22%).

Лучший ответ GCIG: Частичный ответ CA125 77% (1574-356).

Пациент 005

Диагноз: Рецидивирующая билатеральная серозная аденокарцинома яичника с резистентностью к платине (БПИ 3 месяца), стадия IV, степень 3. Статус BRCA неизвестен.

Возраст 75 лет, PS=1

Диагностирована в декабре 2011 года и проведена полная абдоминальная гистерэктомия, билатеральная сальпингоофоректомия и оментэктомия.

1. Май 2012: Получала 6 адъювантных циклов карбоплатин+паклитаксел.

2. Июнь – декабрь 2013: Получено 6 циклов карбоплатин+келикс в группе пациентов с химиотерапией в исследовании DESKTOP.

3. Июль 2014 г. – январь 2015 г.: Получена 3-е недельная терапия карбоплатином и паклитакселем с суточным приемом ингибитора АКТ с последующей поддерживающей терапией ингибитором АКТ до PD в исследовании AKTRES.

Включена в исследование 20-ого февраля 2015 года. NUC-1031 750 мг/м² и карбоплатин AUC4 и исследование завершали.

Эффективность: В конце C3 КТ сканирование указало на Стабильное заболевание по RECIST с уменьшением SLD на 26%. Значительное снижение CA125. В конце исследования КТ сканирование показало устойчивое Стабильное заболевание по RECIST.

Безопасность: C2 D1 была задержана из-за нейтропении (G3). Поступала в больницу с инфекцией. Усталость (G1).

Лучший ответ по RECIST: Стабильное заболевание (снижение на 26%).

Лучший ответ по GCIG: Частичный ответ сокращение CA125 на 80% (638-127).

Пациент 006

Диагноз: Рецидивирующая серозная аденокарцинома яичника трудно поддающаяся лечению платиной (БПИ 0 месяцев), стадия IIIC, степень 3. Статус BRCA неизвестен.

Возраст 70 лет, PS=1

Диагностирована в сентябре 2012 года. Проведена сверхрадикальная хирургия 4-ого октября 2012 года, частично сохраняя болезнь.

1. Март 2013: Получено 6 циклов карбоплатина.

2. Ноябрь 2013 г. – апрель 2014 г. Получено 6 циклов еженедельного паклитаксела.

3. Июль 2014 г. – сентябрь 2014 г.: Получено 3 цикла карбоплатин+гемцитабин, но с прогрессирующим заболеванием.

Включена в исследование 20-ого февраля 2015 года. NUC-1031 750 мг/м² и карбоплатин AUC4 и до даты было завершено 4 цикла. Дозу NUC-1031 уменьшали до 500 мг/м² и AUC4 для C5 D1 и еще один цикл был завершен.

Эффективность: КТ сканирование после C3 показало, что болезнь стабилизировалась по RECIST с уменьшением SLD на 28%. Значительное сокращение CA125, теперь нормальное от базовой линии 48.

Безопасность: C2 D1 откладывали из-за нейтропении (G2). Боль увеличивалась, но в основном из-за низкого приема опиоидов. Поступала в больницу с инфекцией грудной клетки.

Была госпитализирована для хирургической операции ущемленной грыжи. Получала и КТ сканирование при восстановлении.

Лучший ответ: Стабильное заболевание (снижение на 28%).

Лучший ответ по GCIG: Устойчивое снижение CA125 на 48% (48-25).

Пациент 007

Диагноз: Рецидивирующая чувствительная к платине крупноклеточная нейроэндокринная опухоль, происходящая из яичников (БПИ 14 месяцев), стадия IIb. BRCA неизвестно; экспрессии CA125 нет

Возраст 77 лет, PS=1

Диагностирована в ноябре 2011 года. Получила циторедукцию без остаточного заболевания.

1. Март 2012: Завершено 6 циклов адъювантного карбоплатина+этопозид.

2. Июль – Ноябрь 2013: Завершено 6 циклов 3 недельного карбоплатин+паклитаксел до CR.

Январь 2015: КТ показало прогрессирующее увеличение лимфоузлов.

Включена в исследование 25-ого февраля 2015 года. NUC-1031 750 мг/м² и карбоплатин AUC4 и до даты было завершено 4 цикла.

Эффективность: КТ сканирование после С3 показало Частичный ответ по RECIST с уменьшением SLD на 50%. КТ сканирование в конце исследования показало полный ответ по RECIST и исчезновение всех целевых и нецелевых поражений.

Безопасность: С2 D1 откладывали из-за нейтропении (G2). Запор G2 (связанный с противорвотным средством). После С4 принимали с нейтропенией G4 и инфекцией. Доза уменьшена для цикла 5.

Лучший ответ по RECIST: Полный ответ.

Не экспрессирует CA125.

Пациент 008

Диагноз: Рецидивирующая серозная аденокарцинома яичника с частичной чувствительностью к платине (БПИ 7 месяцев), стадия IIIC, степень 3. Статус BRCA неизвестен.

Возраст 54 года, PS=0

Диагностирована серозная аденокарцинома яичников на нециторедуктивной стадии IIIC, степень 3, после лапароскопии с биопсией осуществленной 27-го марта 2012 года.

1. Сентябрь 2012: Завершено шесть циклов карбоплатин+паклитаксел в исследовании ICON8, но болезнь оставалась неоперабельной.

2. Май 2014: Начала прием карбоплатина, гемцитабина и бевацизумаба, но получила только один цикл до отказа от дальнейшей химиотерапии.

Февраль 2015 г.: Вернулась с симптоматической прогрессией, КТ-прогрессирующее перитонеальное заболевание, быстрый рост CA125.

Включена в исследование 10-ого марта 2015 года. NUC-1031 500 мг/м² и карбоплатин AUC5 и полные ³ цикла к настоящему моменту. Карбоплатин был уменьшен до AUC4 для цикла 4 и пациентка получала еще 2 цикла.

Эффективность: КТ сканирование после С3 показало, что

Стабильное заболевание по RECIST и уменьшение SLD на 15%. Значительное снижение CA125. КТ сканирование в конце исследования показало Стабильное заболевание и уменьшение SLD на 28%.

Безопасность: Усталость (G1). C3 D8 пропустила из-за нейтропении (G2). Уменьшен до AUC4 для цикла 4.

Лучший ответ по RECIST: Стабильное заболевание (снижение на 28%).

Лучший ответ по GCIG: Частичный ответ сокращение CA125 на 97% (791-23).

Пациент 009

Диагноз: Рецидивирующая серозная аденокарцинома яичника с резистентностью к платине (БПИ 4 месяца), стадия IV, степень 3. Мутация BRCA1.

Возраст 63 года, PS=0

Диагностирована после ультразвуковой биопсии 7-ого декабря 2012.

1. Январь 2013: Получала неoadъювантный карбоплатин+паклитаксел на исследовании ICON 8 и после 3-го цикла перенесла первичную циторедуктирующую хирургию 26-ого февраля 2013. Хирургия была ультрарадикальной и включала переднюю резекцию прямой кишки, спленэктомию, удаление брюшины и диссекцию лимфатических узлов. Завершено 4 цикла послеоперационной химиотерапии с карбоплатином и доцетакселом (из-за аллергии на паклитаксел).

2. Май 2014: Получала карбоплатин, гемцитабин и P53-нацеливающее средство (APR-243) в исследовании PISARRO, с частичным ответом.

Февраль 2015: рецидив болезни.

Включена в исследование 13-ого марта 2015 года. NUC-1031 500 мг/м² и карбоплатин AUC5 и полные 4 цикла к настоящему моменту. Карбоплатин снижали до AUC4 для C5.

Эффективность: КТ сканирование после C3 показало, что Стабильное заболевание по RECIST и уменьшение SLD на 2%. Значительное снижение CA125. В конце исследования КТ сканирование показало устойчивое Стабильное заболевание по

RECIST.

Безопасность: Усталость G1 (базовая линия G1). Присутствовала в C4 D8 с нейтропенией, G2. D8 пропущено, а карбоплатин уменьшен до AUC4.

Лучший ответ по RECIST: Стабильное заболевание (снижение на 2%).

Лучший ответ по GCIG: Стабильная болезнь сокращение CA125 на 44% (75-42).

Пациент 010

Диагноз: Рецидивирующая серозная карцинома яичника с резистентностью к платине (БПИ 5 месяца), стадия 3с, степень 3.

Возраст 76 лет, PS=1

Диагностирована в феврале 2013 года, и была проведена правая сальпингооректомия и оментектомия, оставлены субсантиметровый слой остаточного перитонеального заболевания. Уровень CA125 до лечения составлял 930.

1. Апрель-август 2013 года: полные 6 циклов карбоплатина и таксола в группе больных 3 исследования ICON 8.

2. Бессимптомный рост CA125 в феврале 2014 года. В июне 2014 года начала прием гемцитабин+карбоплатин+бевацизумаб.

3. Начала поддерживающую терапию бевацизумабом в ноябре 2014 года. Прекратила в марте 2015 года из-за увеличения CA125.

Включена в исследование ^{15-ого} апреля 2015 года. NUC-1031 500 мг/м² и карбоплатин AUC5 и полные 4 цикла к настоящему моменту.

Эффективность: КТ сканирование после C3 показало Стабильное заболевание по RECIST. CA125 увеличился с 304 базовой линии до 515 в конце цикла 3. В конце исследования КТ сканирование показало устойчивое Стабильное заболевание по RECIST.

Безопасность: Хорошо переносила лечение

Лучший ответ по RECIST: Стабильная болезнь.

Лучший ответ по GCIG:

Пример 3 - Фармакокинетический анализ концентраций dFdCTP из клинического исследования PRO-002 (NUC-1031 в комбинации с карбоплатином) и сравнение с результатами клинического исследования ProGem1 (только NUC-1031).

Материалы и методы

1. Материалы

dFdCTP получали от Biorbyt, UK. Lymphoprep от STEMCELL Technologies Inc., UK. Перхлорную кислоту (PCA), ацетат аммония (NH₄Ac) и аммиак получали от Sigma Aldrich, UK. LC-MS градиент вода, метанол, ацетонитрил и муравьиная кислота получали от Fisher Scientific, UK.

2. Методика

А. Кровь собирали и получали PBMC: 6 мл крови собирали, используя гепаринизированную пробирку для сбора крови. После центрифугирования и отделения плазмы собирали лейкоцитарную пленку и переносили в новую пробирку, содержащую 3 мл градиента плотности Lymphoprep. После центрифугирования верхний слой, содержащий слой PBMC, переносили в новую пробирку. После промывки забуференным фосфатом физиологическим раствором (PBS), PBMC повторно суспендировали в 100 мкл PBS. Затем добавляли еще 100 мкл 0,8 М PCA, и смесь перемешивали на Vortex и центрифугировали, а затем переносили 100 мкл супернатанта в новую пробирку. Экстракты PCA хранили при -80°C до анализа.

В. Образцы экстрагировали (PBMC): Экстракты PCA буферизировали, используя 50 мкл 1М NH₄Ac, затем нейтрализовали, используя 20 мкл 10% раствора аммиака. Наконец, затем добавляли 5 мкл содержащего внутренний стандарт 8-хлорАТФ и 5 мкл деионизированной воды. Экстракты переносили в пробирки LC-MS и 10 мкл вводили в систему UPLC-MS/MS.

3. Хроматографический метод и анализ проб

Готовили 10 мг/мл исходного раствора аналита и аликвоту замораживали при -80°C перед применением. Аналит восстанавливали, используя ультраэффективную жидкостную хроматографическую систему (Accela UPLC, Thermo Scientific, UK), оснащенную колонкой Biobasic AX, 5 мкм, 50×2,1 мм (Thermo Electron Corporation, Murrieta, CA, США) и мобильной фазой состоящей из смеси 10 mM NH₄Ac в ACN/H₂O (30:70 об./об.), pH 6,0 (А) и 1 mM NH₄Ac в ACN/H₂O (30:70 об./об.), pH 10,5 (В). Использовали подвижный фазовый градиент, содержащий буфер А=95% в период 0–0,5 мин, 95–0% в течение 1,25 мин, поддерживали при 0% в течение

1,75 минуты, 0-95% в течение 0,1 минуты, заканчивая 95% в течение 2,9 минуты, при скорости потока 500 мкл/мин.

4. Анализ масс-спектрометрии

Представляющие интерес элюируемые соединения, обнаруживали с использованием трехступенчатой квадрупольной системы масс-спектрометрии Vantage (Thermo Scientific, UK), оснащенной источником электрораспыления ионов. Образцы анализировали мониторингом множественных реакций (MRM), режим положительных (+ve) и отрицательных (-ve) ионов при напряжении распыления 3500 и 3000 В, соответственно. Азот использовался в качестве защитного и вспомогательного газа при скорости потока 50 и 20 произвольных единиц, соответственно. Аргон использовали в качестве газа для соударений с давлением 1,5 мТорр.

Результаты

Одно средство NUC-1031 вызывало быстрое и продолжительное внутриклеточное аккумулярование активного метаболита дифтордиоксицитидинтрифосфата (dFdCTP) с максимальной концентрацией dFdCTP ($C_{\max}$), равной 11,3 мкМ/мг тканевого белка (TP) при $T_{\max}$ 1 час окончания инфузии (EOI) и кажущегося $t_{1/2}$, равного 9,6 часов. Эти данные показывают способность NUC-1031 освобождать очень высокие и устойчивые уровни активного противоракового метаболита dFdCTP. Внутриклеточная область под кривой концентрации (AUC) для dFdCTP составила 103,3 мкМ/мгTP.ч в течение первых 24 часов EOI (фигура 2).

Комбинированный режим NUC-1031 с карбоплатином проводили 10 пациентам с раком яичников в рамках исследования фазы Ib PRO-002. Внутриклеточный $C_{\max}$ dFdCTP достигал 15,1 мкМ/мгTP, а AUC составил 235,0 мкМ/мгTP.ч в течение первых 24 часов EOI (фигура 3). Средние фармакокинетические параметры, нормированные до 500 мг/м² доза гемцитабина показаны в таблице ниже и сравниваются с данными, полученными у пациентов ProGem1 с раком яичников, подвергнутых воздействию одного средства NUC-1031.

Таблица 4: Сравнение средних PK параметров в исследований ProGem1 и PRO-002

Средние параметры PK (нормализованные до дозы 500 мг/м ²)

Гемцитабина)		
	ProGem1 (n=11) (NUC-1031 в качестве одного средства)	PRO-002 (n=10) (NUC-1031 в комбинации с карбоплатином)
$C_{\max}$ (мкМ/мгТР)	11,3	15,1
$T_{\max}$ (час)	1	2
AUC_{0-24} (мкМ/мгТР.час)	103,3	235
Кажущееся $t_{1/2}$ (час)	9,6	20,3
Клиренс (л/ч)	3,9	1,2

Обсуждение

Фармакокинетика одного средства NUC-1031 (ProGem1) была очень благоприятной, достигая внутриклеточных концентраций $C_{\max}$ dFdCTP примерно в 10 раз выше, чем у гемцитабина. Комбинированный режим NUC-1031 с карбоплатином (PRO-002) показал повышение внутриклеточного $C_{\max}$ на 34% и повышение AUC_{0-24} на 127% по сравнению с одним средством. Синергизм, наблюдаемый на уровнях dFdCTP после лечения NUC-1031 и карбоплатином, имеет значительные потенциальные клинические последствия, включая более широкую клиническую ценность для лечения злокачественных новообразований, где высокие внутриклеточные уровни dFdCTP необходимы для блокирования роста опухоли и для лечения рецидивов злокачественных новообразований после применения одного средства.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфат или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения в лечении злокачественного новообразования в комбинации с противораковым средством на основе платины, выбранным из карбоплатина, дициклоплатина, оксалиплатина, сатраплатина и недаплатина.

2. Гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфат для применения по п.1, где противораковым средством на основе платины является карбоплатин.

3. Гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфат для применения по п.1 или 2, где гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфат представляет собой гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-(S)-фосфат в, по существу, диастереомерно чистой форме.

4. Гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфат для применения по п.1 или 2, где гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфат представляет собой смесь фосфатных диастереоизомеров.

5. Гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфат для применения по любому из пп.1-4, где гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфат находится в форме свободного основания.

6. Гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфат для применения по любому из пп.1-5, где гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфат вводят внутривенно.

7. Гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфат для применения по любому из пп.1-6, где злокачественное новообразование выбрано из рака легких, рака мочевого пузыря, рака молочной железы и рака яичников.

8. Гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфат по п.7, где злокачественное новообразование представляет собой рак яичников.

9. Гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфат для применения по любому из пп.1-8, где злокачественное новообразование рецидивирует.

10. Гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфат для

применения по любому из пп.1-9, где злокачественное новообразование является трудно поддающимся лечению, резистентным или частично резистентным к противораковому средству на основе платины.

11. Гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфат для применения по любому из пп.1-9, где злокачественное новообразование чувствительно к противораковому средству на основе платины.

12. Гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфат для применения по любому из пп.1-11, где доза NUC-1031, вводимая в каждом случае введения, предпочтительно составляет от 250 мг/м² до 1250 мг/м², а доза противоракового средства основе платины, вводимого в каждом случае введения, выбрана для обеспечения AUC от 2 до 5,5 мг/мл⁻¹мин⁻¹.

13. Способ лечения злокачественного новообразования, где способ включает введение нуждающемуся в этом индивиду терапевтически эффективного количества гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в комбинация с противораковым средством на основе платины, выбранным из карбоплатина, дициклоплатина, оксалиплатина, сатраплатина и недаплатина.

14. Способ по п.13, в котором противораковым средством на основе платины является карбоплатин.

15. Способ по п.13 или п.14, где гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфат представляет собой гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-(S)-фосфат в, по существу, диастереомерно чистой форме.

16. Способ по п.13 или 14, где гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфат представляет собой смесь фосфатных диастереоизомеров.

17. Способ по любому из пп.13-16, где гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфат находится в форме свободного основания.

18. Способ по любому из пп.13-17, в котором гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфат вводят внутривенно.

19. Способ по любому из пп.13-18, где злокачественное

новообразование выбрано из рака легких, рака мочевого пузыря, рака молочной железы и рака яичников.

20. Способ по п.19, где злокачественное новообразование представляет собой рак яичников.

21. Способ по любому из пп.13-20, где злокачественное новообразование рецидивирует.

22. Способ по любому из пп.13-21, где злокачественное новообразование является трудно поддающимся лечению, резистентным или частично резистентным к противораковому средству на основе платины.

23. Способ по любому из пп.13-21, где злокачественное новообразование чувствительно к противораковому средству на основе платины.

24. Гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфат для применения по любому из пп.13-23, где доза NUC-1031, вводимая в каждом случае введения, предпочтительно составляет от 250 мг/м² до 1250 мг/м², а доза противоракового средства на основе платины, вводимого в каждом случае введения, выбрана для получения AUC от 2 до 5,5 мг/мл⁻¹мин⁻¹.

25. Противораковое средство на основе платины, выбранное из карбоплатина, дициклоплатина, оксалиплатина, сатраплатина и недаплатина для применения в получении лекарственного средства для лечения злокачественного новообразования в комбинации с гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфатом или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом.

26. Фармацевтический состава, содержащий гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфата или его фармацевтически приемлемую соль или сольват вместе с противораковым средством на основе платины, выбранным из карбоплатина, дициклоплатина, оксалиплатина, сатраплатина и недаплатина, и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного средства.

27. Набор, содержащий два отдельных состава для совместного использования, причем составы представляют собой:

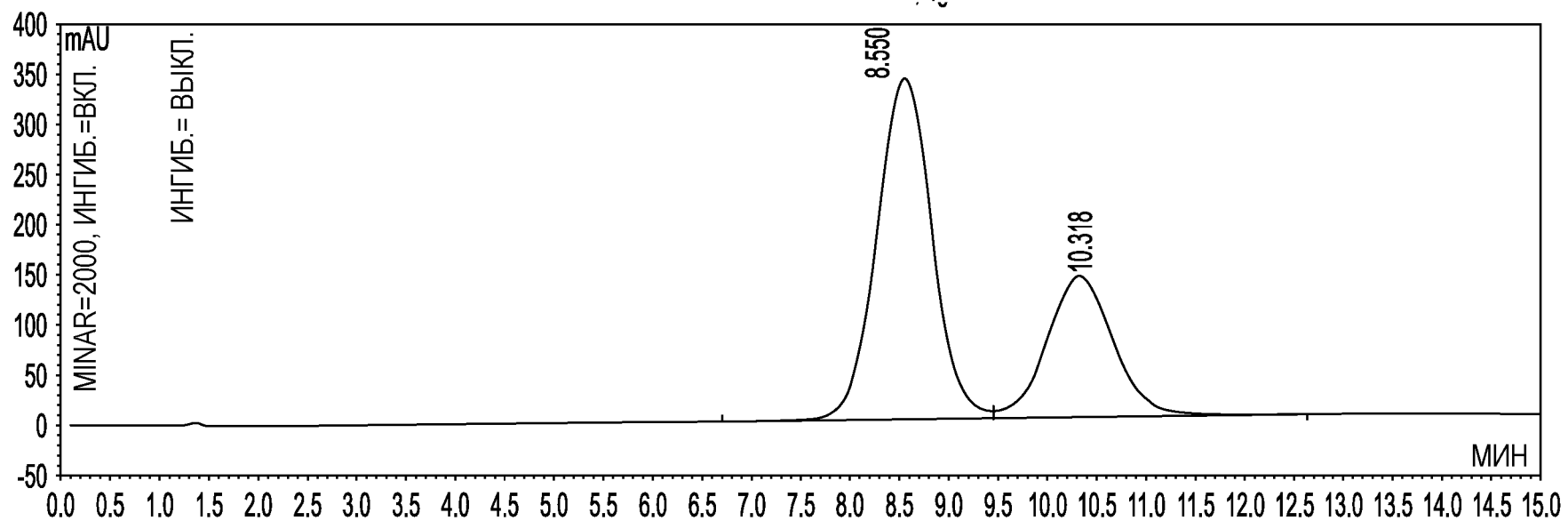
первый состав, содержащий гемцитабин-[фенил-бензокси-L-аланинил)]-фосфат или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое

вспомогательное вещество; и

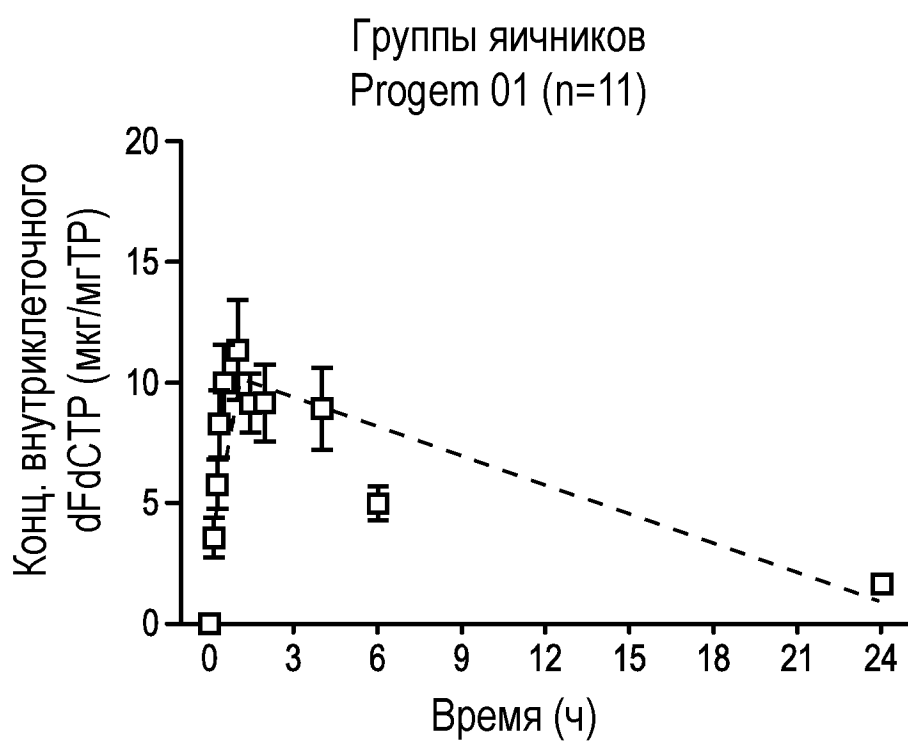
второй состав, содержащий противораковое средство на основе платины, выбранное из карбоплатина, дициклоплатина, оксалиплатина, сатраплатина и недаплатина, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

По доверенности

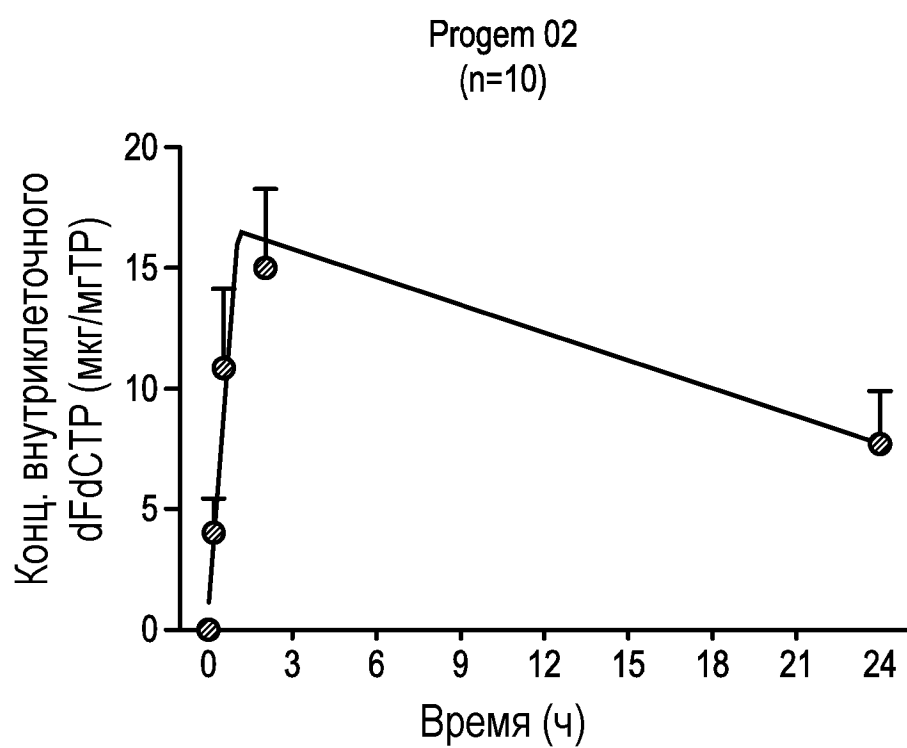
20130521 ХИРАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ 1А G2419 ГЕПТАН ЕТСН ІРА САН #8 РАЦЕМАТ ДЛЯ НУСБ 2 Г/Л В ЕТСН



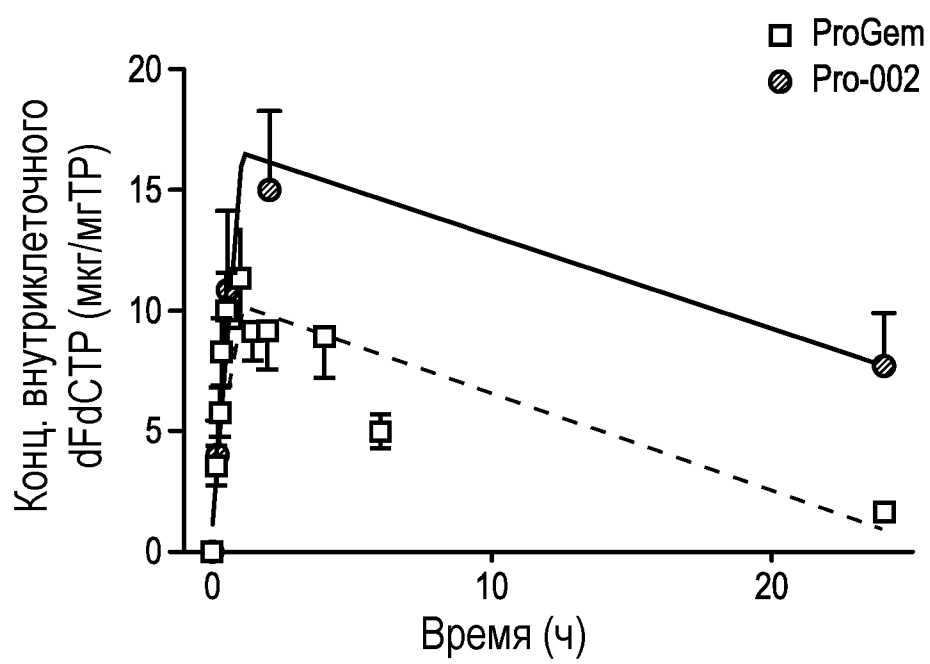
ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4