

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037667**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.04.28

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)

(21) Номер заявки
201690445

(22) Дата подачи заявки
2014.08.22

(54) ЛЕЧЕНИЕ РАКА

(31) 61/869,039

(32) 2013.08.22

(33) US

(43) 2016.06.30

(86) PCT/US2014/052209

(87) WO 2015/027121 2015.02.26

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ВАНДА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Полимеропулос Михаэль Х.,
Лайкамил Луис Уилльям, Лэйвдэн
Кристиан (US)

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

(56) LIMEI LIU ET AL.:
"Trichostatin A Affects Breast Cancer Cell Viability by Modulating Fhit and Survivin Expression", BIOMEDICAL ENGINEERING AND BIOTECHNOLOGY (ICBEB), 2012 INTERNATIONAL CONFERENCE ON, IEEE, 28 May 2012 (2012-05-28), pages 1133-1135, XP032207903, DOI: 10.1109/ICBEB.2012.457, ISBN: 978-1-4577-1987-5, page 1133

VIGUSHIN: "Trichostatin A is a histone deacetylase inhibitor with potent antitumor activity against breast cancer in vivo", CLINICAL CANCER RESEARCH, 1 January 2001 (2001-01-01), XP055152712, page 971

WO-A1-02060430

EP-A2-0196415

JUNG-HYUN PARK ET AL.: "Inhibitors of histone deacetylases induce tumor-selective cytotoxicity through modulating Aurora-A kinase", JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 86, no. 1, 13 September 2007 (2007-09-13), pages 117-128, XP019576405, ISSN: 1432-1440, page 125-127

X WANG ET AL.: "Overexpression of aurora kinase A in mouse mammary epithelium induces genetic instability preceding mammary tumor formation", ONCOGENE, vol. 25, no. 54, 22 May 2006 (2006-05-22), pages 7148-7158, XP055152985, ISSN: 0950-9232, DOI: 10.1038/sj.one.1209707, page 7156-7157

(57) Изобретение представляет способ лечения рака у субъекта, включающий определение из образца опухоли, полученного из организма человека, уровня экспрессии киназы Aurora A (AURKA) и в случае, если уровень экспрессии AURKA свидетельствует о чрезмерной экспрессии, введение субъекту эффективного количества трихостатина А (TSA). Изобретение обеспечивает ингибирование экспрессии AURKA при лечении рака.

B1

037667

037667

B1

Настоящая заявка испрашивает приоритет находящейся на одновременном рассмотрении предварительной патентной заявки США № 61/869039, поданной 22 августа 2013 г, которая, таким образом, включена в настоящую заявку.

Уровень техники

Ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC) были исследованы на их применимость в лечении рака на основании их способности ингибировать рост опухолевых клеток при сравнительно низкой токсичности. Известные ингибиторы HDAC включают, например, роцилинонат (ACY-1215), Zolinza (воринонат), абексिनонат гидрохлорид (PCI-24781), субериоланилидгидроксамовую кислоту (SAHA), валпроевую кислоту (VPA), Працинонат (SB939), PCI-24781 (CRA-024781), JNJ-2 6481585, Моцетинонат (MGCD0103, мг0103), Дроксिनонат, MC1568, Гивинонат (ITF2357), Тубастатин А HCl, PCI-34051, Тацединалин (C1994) и Панобионат (LBH589, NVP-LBH589).

Киназа Аугога А (AURKA) является одним из членов семейства сериновых и треониновых киназ, известного как играющего важную роль в поддержании нормального митотического хромосомного расщепления. Ее белок локализуется в центросомах интерфазных клеток и в веретене митотических клеток. Чрезмерная экспрессия AURKA связана с карциногенезом у человека и обнаружена в опухолях молочной железы, тканей желудка, колоректальной ткани, мочевого пузыря, поджелудочной железы, яичников, предстательной железы и легкого. Однако для любого рака возможна чрезмерная экспрессия AURKA, которую можно определить, например, путем исследования опухоли на чрезмерную экспрессию AURKA. Было показано, что ингибирование экспрессии AURKA снижает клеточную инвазию *in vivo*. Таким образом, AURKA также является мишенью воздействия при лечении рака, типично через использование низкомолекулярных ингибиторов. Известные ингибиторы AURKA включают, например, VE465, тозасертиб (VX-680), МК-0457, МК-5108, Алисертиб (MLN8237).

Учитывая эффективность ингибиторов HDAC и ингибиторов AURKA в блокировании прогрессирования рака самостоятельно, исследования выявили эффект их комбинированного применения в моделях рака, не относящихся к человеку. Например, Li et al. обнаружили, что комбинированное применение VPA и VE465 индуцировало больший апоптоз, чем любое из этих соединений отдельно. Аналогично этому, Okabe et al. обнаружили синергический ингибиторный эффект на пролиферацию раковых клеток при введении любого из вориноната и праиноната в комбинации с тозасертибом. Были предприняты исследования, ведущие к открытию настоящего изобретения, поскольку хотя двойной HDAC и AURKA блокирующий эффект был бы желательным для лечения рака, ни одно отдельное средство, как это общеизвестно, не обладает этим двойным эффектом.

Сущность изобретения

Один вариант осуществления изобретения предоставляет способ лечения рака у субъекта, включающий: введение субъекту эффективного количества трихостатина А (TSA).

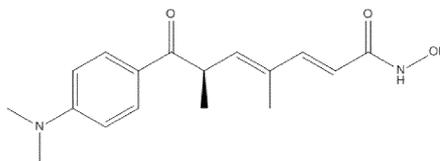
Другой вариант осуществления изобретения предоставляет фармацевтическую композицию, содержащую трихостатин А (TSA) в качестве единственного или основного ингибитора киназы Аугога А (AURKA) и фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель.

В другом варианте осуществления изобретения предоставляет способ лечения рака у субъекта, включающий: определение, из биологического образца, полученного из организма человека, уровня экспрессии киназы Аугога А (AURKA); и, в случае, если уровень экспрессии AURKA свидетельствует о чрезмерной экспрессии, введение субъекту эффективного количества трихостатина А (TSA).

В других вариантах осуществления изобретения лечение при помощи TSA комбинируют с одним или несколькими другими лечениями рака. Такие другие лечения могут включать, например, ингибирование AURKA с использованием низкомолекулярного ингибитора. Такое комбинированное лечение может, в некоторых случаях, снижать уровни AURKA почти до нулевых.

Подробное описание изобретения

Трихостатин А (TSA или 7-[4-(диметиламино)фенил]-N-гидрокси-4,6-диметил-7-оксогепта-2,4-диенамид), представляет собой противогрибковый антибиотик и является известным ингибитором HDAC класса I и II. Структура TSA показана в формуле I ниже.



Формула I

Авторы настоящего изобретения, к удивлению, обнаружили, что TSA, хотя он был ранее известен как ингибитор HDAC класса I и II, также способен ингибировать экспрессию AURKA.

Соответственно, TSA можно использовать в качестве основного или единственного ингибитора AURKA для лечения рака. Рак, который можно лечить в соответствии с вариантами осуществления изобретения, включает, например, рак молочной железы, рак желудка, рак толстой кишки, рак прямой киш-

ки, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак яичников, рак предстательной железы, рак легкого, гематологический рак, рак кожи и злокачественные опухоли.

Клеточную линию пигментного эпителия сетчатки человека обрабатывали трихостатином или носителем в течение 24 ч и генерировали экспрессию генов для 22238 наборов зондов, охватывающих 12490 генов, с использованием устройства Affymetrix. Эффект трихостатина А на экспрессию AURKA показан ниже в табл.1 и свидетельствует о явной более чем десятикратной понижающей регуляции экспрессии AURKA.

Таблица 1

Идентификационный номер	Зонд	Положение	Кратное изменение экспрессии	Название гена	Ген
10005532	208079_s_at	22253	-20,0837023	киназа Aurora A	AURKA
10005533	208079_s_at	22245	-18,95510102	киназа Aurora A	AURKA
10005533	204092_s_at	22238	-17,32256882	киназа Aurora A	AURKA
10005532	204092_s_at	22227	-15,79825298	киназа Aurora A	AURKA
10005542	204092_s_at	22222	-14,33801143	киназа Aurora A	AURKA
10005542	208079_s_at	22221	-14,19814583	киназа Aurora A	AURKA

Эти результаты подтверждают применимость TSA для лечения рака. Например, можно лечить рак у субъекта путем введения субъекту эффективного количества TSA, где эффективное количество представляет собой количество, достаточное для ингибирования экспрессии AURKA у субъекта. Такое количество также может быть достаточным для ингибирования HDAC активности у субъекта. В некоторых вариантах осуществления изобретения, эффективное количество находится в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мг/кг/день, например, от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 мг/кг/день.

В некоторых вариантах осуществления лечение субъекта также может включать определение из образца опухоли, полученного из организма человека, уровня экспрессии AURKA. Такое определение может включать любой известный или впоследствии разработанный способ или процедуру, включая, например, количественные взаимодействия антиген-антитело, использование меченых нуклеотидных зондов и т.д.

TSA можно вводить субъекту, подлежащему лечению, в форме фармацевтической композиции. Фармацевтические композиции, которые можно использовать в соответствии с различными вариантами осуществления изобретения, включают терапевтически эффективное количество TSA или активного метаболита TSA, или его фармацевтически приемлемой соли или другой формы (например, сольвата), вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами или носителями. Фраза "фармацевтическая композиция" относится к композиции, подходящей для введения при применении в медицине. Должно быть понятно, что определение подходящих дозированных форм, размеров доз и путей введения для конкретного пациента находятся в рамках среднего уровня компетентности в фармацевтике и медицине.

Введение может быть пероральным, но также можно использовать другие пути введения, например, парентеральный, назальный, буккальный, чрескожный, сублингвальный, внутримышечный, внутривенный, ректальный, вагинальный и т.п. Твердые дозированные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах соединение смешано по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым эксципиентом, таким как (a) наполнители или создающие объем вещества, например крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, (b) связующие, например карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и аравийская камедь, (c) увлажнители, например глицерин, (d) разрыхлители, например агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые комплексные силикаты и карбонат натрия, (e) замедляющие растворение вещества, например парафин, (f) ускорители абсорбции, например четвертичные аммониевые соединения, (g) смачивающие вещества, например цетиловый спирт и глицерин моностеарат, (h) адсорбенты, например каолин и бентонит и (i) смазывающие вещества, например тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, или смеси таких веществ. В случае капсул, таблеток и пилюль, дозированные формы также могут включать буферные вещества. Твердые дозированные формы, такие как

таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы, также могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие, хорошо известные в данной области покрытия. Твердые дозированные формы также могут содержать замутнители и также могут иметь такую композицию, чтобы они могли высвобождать активное соединение или соединения в определенной части кишечного тракта замедленным образом. Примеры композиций, которые можно использовать для заключения в них лекарственного средства, включают полимерные вещества и воски. Активные соединения также могут быть в микроинкапсулированной форме, если это необходимо, с использованием одного или нескольких из указанных выше эксципиентов. Такие твердые дозированные формы, как правило, могут содержать от 1 до 95% (мас./мас.) активного соединения. В некоторых вариантах осуществления активное соединение составляет от 5 до 70% (мас./мас.).

Твердые композиции для перорального введения могут быть сформулированы в стандартную дозированную форму, где каждая доза содержит от приблизительно 0,1 до приблизительно 5000 мг активного ингредиента. Термин "стандартная дозированная форма" относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве стандартных доз для человека и других млекопитающих, при этом каждая такая единица содержит предварительно определенное количество активного ингредиента, рассчитанное для обеспечения желаемого эффекта в процессе лечения, в ассоциации с необходимым фармацевтическим носителем. TSA может быть сформулирован, например, в стандартную дозированную форму, которая представляет собой капсулу, содержащую 0,1-5000 мг активного ингредиента, помимо эксципиентов.

Жидкие дозированные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к соединению или композиции, жидкие дозированные формы могут содержать инертные разбавители, традиционно используемые в данной области, такие как вода или другие растворители, солюбилизующие вещества и эмульгаторы, например этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла, в частности, масло семян хлопчатника, масло земляного ореха, масло из зародышей кукурузы, оливковое масло, касторовое масло и кунжутное масло, глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот сорбитана или смеси этих веществ. Помимо таких инертных разбавителей, композиция также может включать адъюванты, такие как смачивающие вещества, эмульгаторы и суспендирующие вещества, подсластители, отдушки и ароматизаторы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения TSA предоставляют в жидкой форме и его вводят субъекту внутривенно.

Хотя изобретение было описано в соответствии с конкретными вариантами осуществления, изложенными выше, понятно, что многие альтернативы, модификации и варианты будут очевидны специалистам в данной области, или же предусматриваются как охватываемые настоящим изобретением. Соответственно варианты осуществления изобретения, описанные выше, предназначаются для иллюстрации, а не для ограничения изобретения. Различные изменения могут быть осуществлены без отступления от сути и объема изобретения, определенного в следующей далее формуле изобретения. Все патенты, патентные заявки, научные статьи и другие опубликованные документы, на которые ссылаются в настоящей заявке, включены в настоящую заявку во всей их полноте, что касается сущности раскрываемого в них изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у субъекта, включающий определение из образца опухоли, полученного из организма человека, уровня экспрессии киназы Aurog A (AURKA) и в случае, если уровень экспрессии AURKA свидетельствует о чрезмерной экспрессии, введение субъекту трихостатина A (TSA), чтобы снизить уровень AURKA у субъекта.

2. Способ по п.1, где TSA дополнительно ингибирует активность гистондеацетилазы (HDAC).

3. Способ по п.1, где эффективное количество находится в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мг/кг/день.

4. Способ по п.3, где эффективное количество находится в диапазоне от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 мг/кг/день.

5. Способ по п.1, где TSA является единственным ингибитором AURKA, вводимым субъекту.

6. Способ по п.1, где рак включает по меньшей мере один рак, выбранный из группы, состоящей из рака молочной железы, рака желудка, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака мочевого пузыря, рака поджелудочной железы, рака яичников, рака предстательной железы, рака легкого, гематологического рака, рака кожи и злокачественных опухолей.

7. Способ по п.1, где TSA вводят перорально.

8. Способ по п.1, где TSA вводят внутривенно.

