

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190291 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.04.09

(22) Дата подачи заявки
2019.07.26

(51) Int. Cl. *A61K 31/517* (2006.01)
A61K 31/706 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 62/711,753; 62/727,152

(32) 2018.07.30; 2018.09.05

(33) US

(86) PCT/IB2019/056403

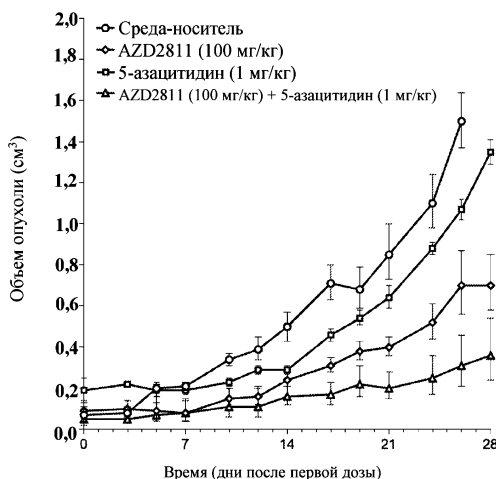
(87) WO 2020/026102 2020.02.06

(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Изобретатель:
Бруггер Вольфрам (GB)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Раскрыты способы лечения рака, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей множество наночастиц AZD2811 и эффективное количество 5-азацитидина.



A1

202190291

202190291

A1

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

Родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета согласно 35 U.S.C. §119(e) по предварительной заявке на патент США № 62/711 753, поданной 30 июля 2018 г., и предварительной заявке на патент США № 62/727152, поданной 5 сентября 2018 г. Содержание вышеупомянутых заявок настоящим включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Предпосылки изобретения

Несмотря на то, что в лечении гематологических злокачественных новообразований был достигнут большой прогресс, многие из пациентов, которые страдали такими формами рака, живут с неизлечимым заболеванием. Те пациенты, которые страдают острым миелоидным лейкозом (AML), имеют ограниченные варианты лечения, а пятилетняя выживаемость составляет примерно 25%, при этом пациенты старше 60 лет плохо отвечают на лечение, а медиана выживаемости составляет менее 12 месяцев. Следовательно, важно продолжать поиск новых способов лечения пациентов с неизлечимой формой рака.

Краткое описание изобретения

В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей множество наночастиц AZD2811 и эффективное количество 5-азацитидина.

В некоторых вариантах осуществления раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая множество наночастиц AZD2811, для применения в лечении рака, где указанное лечение предусматривает раздельное, последовательное или одновременное введение 5-азацитидина.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт 5-азацитидин для применения в лечении рака, где указанное лечение предусматривает раздельное, последовательное или одновременное введение фармацевтической композиции, содержащей множество наночастиц AZD2811.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт набор, содержащий первую фармацевтическую композицию, содержащую множество наночастиц AZD2811 и фармацевтически приемлемый носитель; и вторую фармацевтическую композицию, содержащую 5-азацитидин и фармацевтически приемлемый носитель.

Краткое описание графических материалов

На **фигуре 1** проиллюстрировано уменьшение объема опухоли с течением времени в случае только AZD2811, только 5-азацитидина и комбинации AZD2811 и 5-азацитидина в ксенотрансплантатной мышинной модели AML KG1a.

На **фигуре 2** проиллюстрировано уменьшение объема опухоли с течением времени в случае только AZD2811, только 5-азацитидина и комбинации AZD2811 и 5-азацитидина в ксенотрансплантатной мышинной модели AML HL-60.

На **фигуре 3** проиллюстрированы процентные значения выживаемости мышей, обрабатываемых только 5-азацитидином или комбинацией AZD2811 и 5-азацитидина.

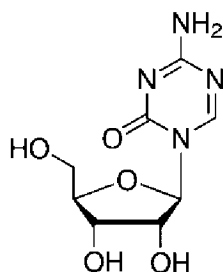
Подробное описание

В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей множество наночастиц AZD2811 и эффективное количество 5-азацитидина.

Выражение "наночастицы AZD2811" включает наночастицы, которые содержат ингибитор киназы Auroга B, 2-(3-((7-(3-(этил(2-гидроксиэтил)амино)пропокси)хиназолин-4-ил)амино)-1H-пиразол-5-ил)-N-(3-фторфенил)ацетамид (также известный под названием AZD1152 hqpa), от приблизительно 7 до приблизительно 15 весовых процентов памоевой кислоты и диблок-сополимер полимолочной кислоты и полиэтиленгликоля; где диблок-сополимер полимолочной кислоты и полиэтиленгликоля содержит блок полимолочной кислоты, имеющий среднечисловой молекулярный вес, составляющий приблизительно 16 кДа, и блок полиэтиленгликоля, имеющий среднечисловой молекулярный вес, составляющий приблизительно 5 кДа; где блок полиэтиленгликоля составляет приблизительно 10-30 весовых процентов терапевтической наночастицы. Получение наночастиц AZD2811 раскрыто в публикации международной заявки № WO2015/036792. В некоторых вариантах осуществления наночастицы AZD2811 вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления наночастицы AZD2811 вводят в дозе, достигающей приблизительно 600 мг AZD2811 (например, достигающей приблизительно 100 мг, достигающей приблизительно 200 мг, достигающей приблизительно 300 мг, достигающей приблизительно 400 мг, достигающей приблизительно 500 мг или достигающей приблизительно 600 мг AZD2811). В некоторых вариантах осуществления наночастицы AZD2811 будут вводиться внутривенно в течение приблизительно 2 часов, в течение

приблизительно 3 часов или в течение приблизительно 4 часов. В некоторых вариантах осуществления наночастицы AZD2811 вводят в 1 день и 4 день 28-суточного цикла.

Термин "5-азацитидин" включает соединение со следующей структурой:



которое известно как 4-амино-1-(β-D-рибофуранозил)-1,3,5-триазин-2(1*H*)-он или ладакамицин. Полагают, что 5-азацитидин обладает противоопухолевой активностью, реализуемой с помощью двух механизмов: в низких дозах путем ингибирования ДНК-метилтрансферазы, что вызывает гипометилирование ДНК, а в высоких дозах путем его прямой цитотоксичности в отношении патологических гематопозитических клеток в костном мозге благодаря его включению в ДНК и РНК, что приводит к гибели клеток. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей 5-азацитидин и маннит. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 5-азацитидин и маннит в весовом соотношении 1:1 (например, по 100 мг 5-азацитидина и маннита). В некоторых вариантах осуществления 5-азацитидин вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления 5-азацитидин вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления 5-азацитидин вводят в дозе 75 мг/м² ежедневно в течение 7 дней с последующими повторными циклами каждые четыре недели с увеличением дозы на 100 мг/м². В некоторых вариантах осуществления 5-азацитидин вводят в дозе 75 мг/м² с 1 по 7 день 28-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления 5-азацитидин вводят в дозе 75 мг/м² с 1 по 5 день и в 8 и 9 день 28-дневного цикла.

Выражения "лечить", "осуществление лечения" и "лечение" предусматривают снижение или ингибирование активности фермента или белка, ассоциированного с киназой Augora B, ДНК-метилтрансферазой или раком у субъекта, снижение выраженности одного или нескольких симптомов рака у субъекта или замедление или задерживание прогрессирования рака у субъекта. Выражения "лечить", "осуществление лечения" и "лечение" также предусматривают уменьшение или подавление роста опухоли или пролиферации раковых клеток у субъекта.

Выражения "ингибировать", "ингибирование" или "осуществление ингибирования"

предусматривают снижение биологической активности или процесса относительно их активности на исходном уровне.

Термин "рак" включает без ограничения гематологические злокачественные новообразования, такие как острый миелоидный лейкоз (AML), миелодиспластический синдром (MDS) и хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML). В некоторых вариантах осуществления к раку относятся формы рака, которые чувствительны к лечению ингибиторами киназы Auroга В (например, наночастицами AZD2811). В некоторых вариантах осуществления к раку относятся формы рака, которые чувствительны к лечению ингибиторами ДНК-метилтрансферазы (например, 5-азацитидином).

Выражение "фармацевтическая композиция" включает композиции, содержащие множество наночастиц AZD2811 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель. Выражение "фармацевтически приемлемые вспомогательное вещество, носитель или разбавитель" включает соединения, материалы, композиции и/или лекарственные формы, которые по результатам тщательной медицинской оценки являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, установленных специалистом в данной области техники. Фармацевтические композиции могут быть представлены в форме стерильного инъекционного раствора в одной или нескольких водных или неводных нетоксичных приемлемых для парентерального введения буферных системах, разбавителях, солюбилизующих средствах, сорастворителях или носителях. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильную инъекционную водную или масляную суспензию или суспензию в неводном разбавителе, носителе или сорастворителе, которая может быть составлена согласно известным процедурам с применением одного или нескольких соответствующих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств. Фармацевтические композиции могут представлять собой раствор для iv болюсной/инфузионной инъекции или лиофилизированную систему (либо отдельно, либо со вспомогательными веществами) для разбавления с помощью буферной системы с другими вспомогательными веществами либо без них. Лиофилизированный высушенный сублимацией материал может быть получен на основе неводных растворителей или водных растворителей. Лекарственная форма также может представлять собой концентрат для дальнейшего разбавления с

последующей инфузией.

Термин "субъект" включает теплокровных млекопитающих, например, приматов, собак, кошек, кроликов, крыс и мышей. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой примата, например, человека. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает раком. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает рецидивирующим AML. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает MDS с высокой степенью риска. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает раком и не подвергался никакому лечению (например, никогда не получал лечение от рака). В некоторых вариантах осуществления субъект нуждается в лечении (например, субъект получит биологическую или медицинскую пользу от лечения). В некоторых вариантах осуществления субъект подвергают предварительному лечению лекарственным препаратом от тошноты.

Выражение "эффективное количество" предусматривает такое количество фармацевтической композиции, содержащей наночастицы AZD2811, и/или такое количество 5-азациитидина, которое вызовет биологический или медицинский ответ у субъекта, например, снижение или ингибирование активности фермента или белка, ассоциированного с киназой Auroга B, ДНК-метилтрансферазой или раком; облегчение симптомов рака или замедление или задерживание прогрессирования рака. В некоторых вариантах осуществления выражение "эффективное количество" предусматривает количество фармацевтической композиции, содержащей наночастицы AZD2811 и/или 5-азациитидин, которое является эффективным по меньшей мере в частичном облегчении симптомов, подавлении развития и/или уменьшении симптомов рака или ингибировании киназы Auroга B, ДНК-метилтрансферазы и/или уменьшении или ингибировании роста опухоли или пролиферации раковых клеток у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт набор, содержащий первую фармацевтическую композицию, содержащую множество наночастиц AZD2811 и фармацевтически приемлемый носитель; и вторую фармацевтическую композицию, содержащую 5-азациитидин, и инструкции по его применению.

Примеры

Пример 1. Эффективность AZD2811, селективного ингибитора AURKB, в комбинации с 5-азациитидином на доклинических моделях острого миелоидного лейкоза

KG1a. 2×10^7 клеток AML KG1a в 50% матрикеле имплантировали подкожно в левый бок взрослых самок мышей SCID. Мышей рандомизировали на группы по 12 особей и в случае всех лекарственных средств и всех комбинаций введение доз начинали в 1 день (D1) после имплантации. Наночастицы AZD2811 вводили один раз в неделю путем внутривенной инфузии продолжительностью 20-30 с в количестве 100 мг/кг (100 мг/кг была максимально переносимой дозой в комбинации с 5-азацитидином в количестве 1 мг/кг; 5-азацитидин вводили дважды в день в течение трех дней внутрибрюшинным путем с последующими 4 днями отдыха без введения доз). Все лекарственные средства давали в течение 3 недельных циклов. Опухоли два раза в неделю измерялись одним оператором, а все введения доз для минимизации систематической ошибки выполнялись с помощью рандомизированной клетки. Мыши достигали конечной точки выживаемости при достижении опухолями размера $1,5 \text{ см}^3$.

HL-60. 1×10^7 клеток AML HL-60 в 50% матрикеле имплантировали подкожно в левый бок взрослых самок мышей SCID. Мышей рандомизировали на группы по 12 особей и в случае всех лекарственных средств и всех комбинаций введение доз начинали соответственно на 7 день после имплантации. Наночастицы AZD2811 вводили один раз в неделю путем внутривенной инфузии продолжительностью 20-30 с в количестве 25 мг/кг (100 мг/кг была максимально переносимой дозой в комбинации с 5-азацитидином в количестве 1 мг/кг; 5-азацитидин вводили дважды в день в течение трех дней внутрибрюшинным путем с последующими 4 днями отдыха без введения доз). Все лекарственные средства давали в течение 3 недельных циклов. Опухоли два раза в неделю измерялись одним оператором, а все введения доз для минимизации систематической ошибки выполнялись с помощью рандомизированной клетки. Мыши достигали конечной точки выживаемости при достижении опухолями размера $1,5 \text{ см}^3$.

Результаты. Как показано на фигурах 1 и 2, как наночастицы AZD2811, так и монотерапия 5-азацитидином были умеренно эффективными в модели KG1a, при этом в HL-60 наблюдали еще большую эффективность, и в обеих моделях комбинация средств характеризовалась заметно более выраженной эффективностью. Как показано на фигуре 3, комбинация AZD2811 и 5-азацитидина давала статистически значимое преимущество в выживаемости по сравнению с отдельно 5-азацитидином в модели HL-60 ($p < 0,005$; логарифмический ранговый критерий).

Формула изобретения

1. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей множество наночастиц AZD2811 и эффективное количество 5-азациитидина.

2. Способ по п. 1, где способ включает введение фармацевтической композиции, содержащей множество наночастиц AZD2811, последовательно, отдельно или одновременно с 5-азациитидином.

3. Способ по п. 1, где рак представляет собой гематологическое злокачественное новообразование.

4. Способ по п. 3, где гематологическое злокачественное новообразование выбрано из острого миелоидного лейкоза (AML), MDS и CMML.

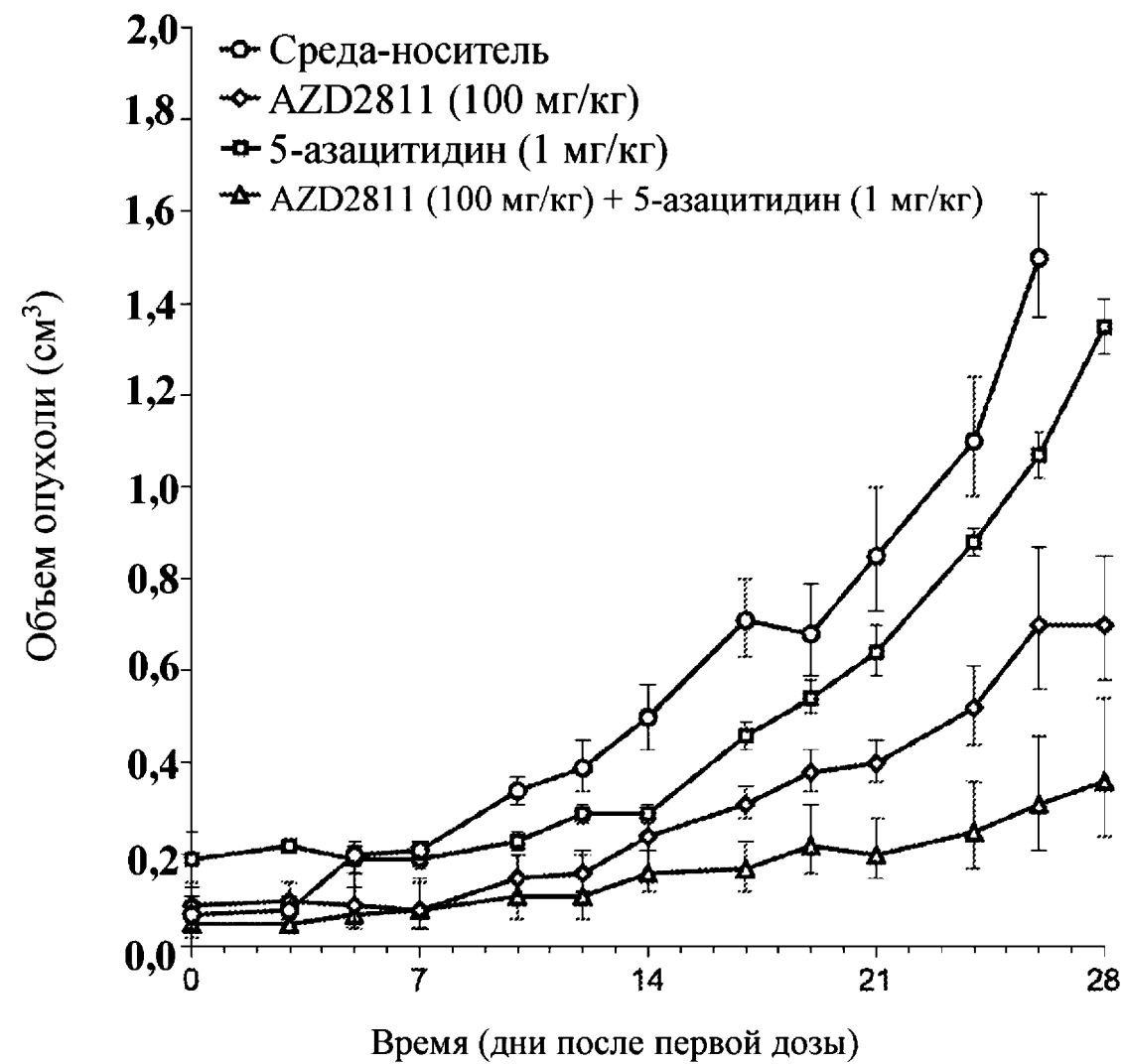
5. Фармацевтическая композиция, содержащая множество наночастиц AZD2811, для применения в лечении рака, где указанное лечение предусматривает раздельное, последовательное или одновременное введение 5-азациитидина.

6. 5-Азациитидин для применения в лечении рака, где указанное лечение предусматривает раздельное, последовательное или одновременное введение фармацевтической композиции, содержащей множество наночастиц AZD2811.

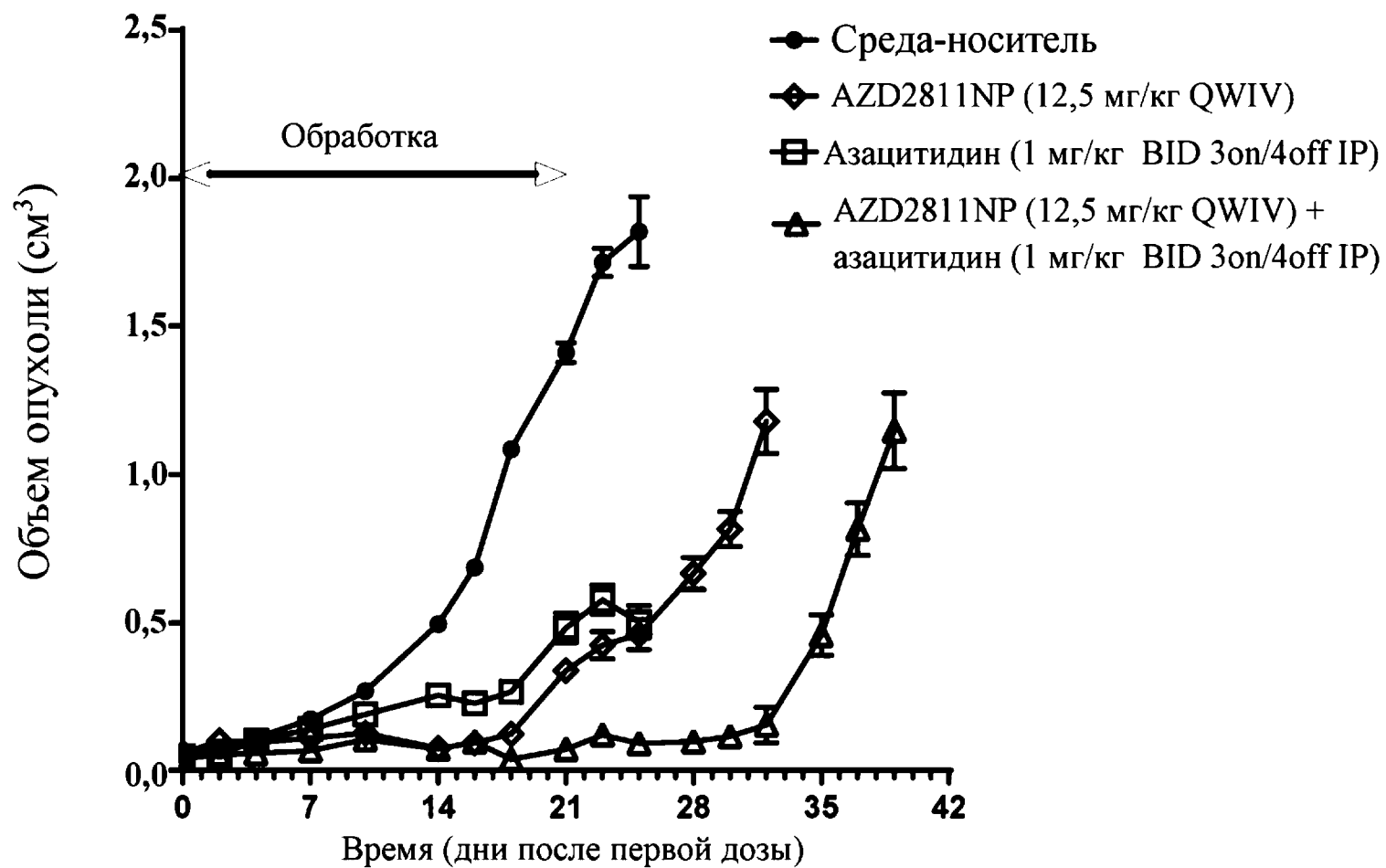
7. Применение по п. 5 или п. 6, где указанный рак представляет собой гемобластоз.

8. Применение по п. 7, где гемобластоз выбран из острого миелоидного лейкоза (AML), MDS и CMML.

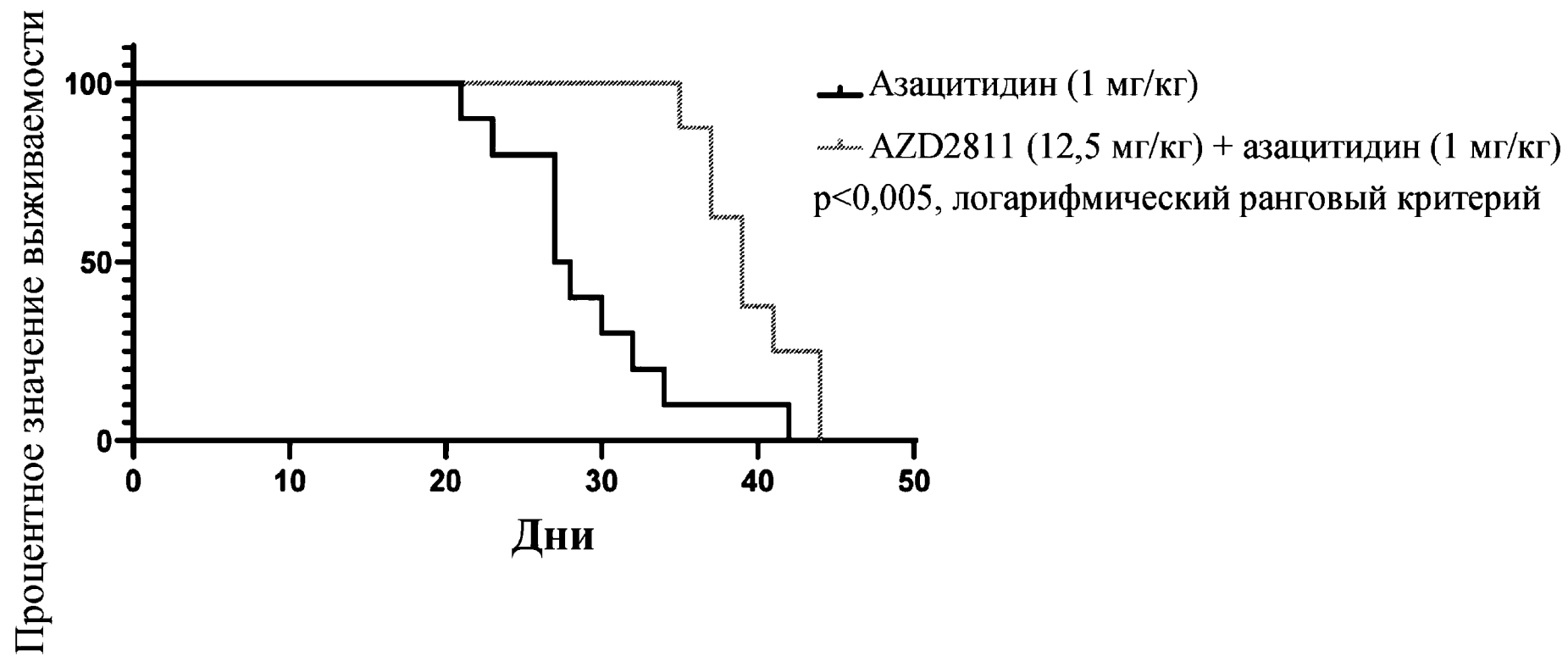
9. Набор, содержащий
первую фармацевтическую композицию, содержащую множество наночастиц AZD2811 и фармацевтически приемлемый носитель; и
вторую фармацевтическую композицию, содержащую 5-азациитидин, и инструкции по его применению.



Фигура 1



Фигура 2



Фигура 3