

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190294 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.06.16

(51) Int. Cl. A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/635 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.07.26

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 62/711,751

(72) Изобретатель:

(32) 2018.07.30

Бруггер Вольфрам (GB)

(33) US

(74) Представитель:

(86) PCT/IB2019/056400

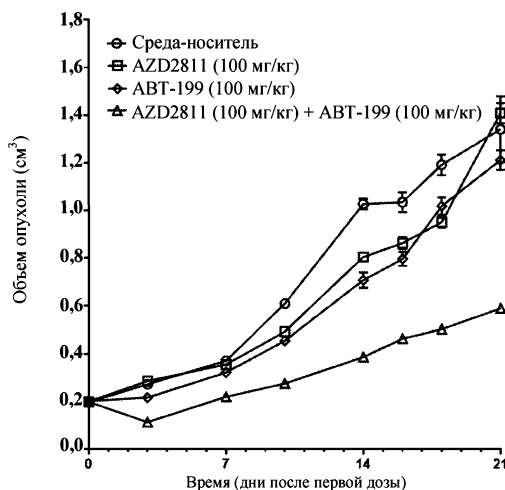
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(87) WO 2020/026100 2020.02.06

(71) Заявитель:

АстраЗенека АБ (SE)

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



A1

202190294

202190294

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 № 62/711751, поданной 30 июля 2018 г., содержание которой 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 венетоклакса.

В некоторых вариантах осуществления раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая множество наночастиц AZD2811, для применения в лечении рака, где указанное лечение включает отдельное, последовательное или одновременное введение венетоклакса.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт венетоклакс для применения в лечении рака, где указанное лечение включает отдельное, 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 венетоклакс, и инструкции по его применению.

Краткое описание графических материалов

На **фигуре 1** проиллюстрировано изменение объема опухоли KG1a с течением времени у мышей, которых обрабатывали средой-носителем, только AZD2811, только венетоклаксом (ABT-199) и комбинацией AZD2811 и венетоклакса (ABT-199).

На **фигуре 2** проиллюстрировано изменение объема опухоли HL-60 с течением времени у мышей, которых обрабатывали средой-носителем, различными дозами только AZD2811, только венетоклакса (ABT-199) и комбинации различных доз AZD2811 и венетоклакса (ABT-199).

На **фигуре 3** проиллюстрировано статистически значимое ($p = 0,01$; логарифмический ранговый критерий) преимущество в отношении выживаемости от комбинации AZD2811 с венетоклаксом (ABT-199) по сравнению со стандартной комбинацией для лечения венетоклакса (ABT-199) и 5-азацитина в ксенотрансплантатной модели MOLM-13 диссеминированного AML.

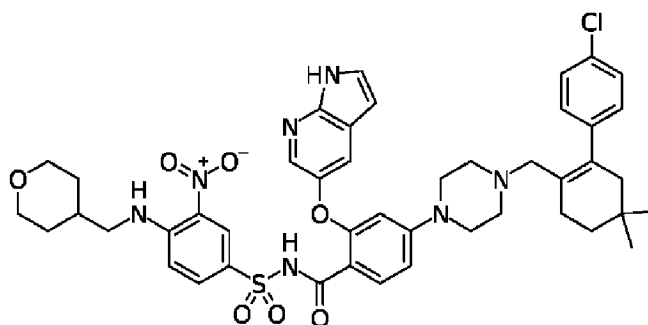
Подробное описание

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 венетоклакса.

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-пирозол-5-ил)-N-(3-фторфенил)ацетамид (также известный под названием AZD1152 hqra), 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.

Венетоклакс (также известный как ABT-199) является ингибитором BCL-2, одобренным для лечения пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом (CLL) или мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомой (SLL) с делецией 17p или без нее, которые уже прошли по меньшей мере один предшествующий курс терапии. Венетоклакс

характеризуется представленной ниже структурой и раскрыт в качестве примера 5 в публикации международной заявки № 2010/138588:



В некоторых вариантах осуществления венетоклакс вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления венетоклакс вводят в виде пероральной фармацевтической композиции, содержащей 10 мг, 50 мг или 100 мг венетоклакса. В некоторых вариантах осуществления венетоклакс вводят в дозе 20 мг один раз в сутки в течение 7 дней с последующим режимом еженедельного повышения дозы в течение четырех недель до дневной дозы 400 мг.

Выражения "лечить", "осуществление лечения" и "лечение" предусматривают снижение или ингибирование активности фермента или белка, связанного с киназой Аугоа В, BCL-2 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), MDS, CMML, множественная миелома, лимфома из клеток мантийной зоны (MCL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL), лимфома Беркитта, фолликулярная лимфома и мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (SLL). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, чувствительный к ингибитору киназы Аугоа В (например, наночастицам AZD2811). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, чувствительный к ингибитору BCL-2 (например, венетоклаксу).

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 нуждается в лечении (например, субъект получит биологическую или медицинскую пользу от лечения).

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, соразтворителях или носителях. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильную инъекционную водную или масляную суспензию или суспензию в неводном разбавителе, носителе или соразтворителе, 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.

Выражение "эффективное количество" предусматривает такое количество фармацевтической композиции, содержащей наночастицы AZD2811, и/или такое количество венетоклакса, которое вызовет биологический или медицинский ответ у

субъекта, например, снижение или ингибирование активности фермента или белка, ассоциированного с киназой Auroга B, BCL-2 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 венетоклакс, которое является эффективным по меньшей мере в частичном облегчении симптомов, подавлении развития и/или уменьшении симптомов рака или ингибировании киназы Auroга B, BCL-2 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 венетоклакс, и инструкции по его применению.

Примеры

Пример 1. Эффективность AZD2811, селективного ингибитора AURKB, в комбинации с венетоклаксом на доклинической модели острого миелоидного лейкоза

KGa1. 2×10^7 клеток AML KG1a в 50% матригеле имплантировали подкожно в левый бок взрослых самок мышей SCID. Мышей рандомизировали по объему опухоли на D7 в группы по 8 особей со средним объемом опухоли $0,2 \text{ см}^3$ и все они начинали получать дозы. Наночастицы AZD2811 вводили один раз в неделю посредством внутривенной инфузии продолжительностью 20-30 с в количестве 100 мг/кг (100 мг/кг была максимально переносимой дозой в комбинации с венетоклаксом (ABT-199) в количестве 100 мг/кг; венетоклакс вводили перорально ежедневно в количестве 100 мг/кг). Все лекарственные средства давали в течение 3 недельных циклов.

HL-60. 1×10^7 клеток AML HL-60 в 50% матригеле имплантировали подкожно в левый бок взрослых самок мышей SCID. Мышей рандомизировали по объему опухоли на D7 в группы по 8 особей со средним объемом опухоли $0,2 \text{ см}^3$ и все они начинали получать дозы. Наночастицы AZD2811 вводили один раз в неделю посредством внутривенной инфузии продолжительностью 20-30 с в любом из следующих количеств: 50 мг/кг, 25 мг/кг, 12,5 мг/кг и 6,25 мг/кг (100 мг/кг была максимально переносимой дозой в комбинации с венетоклаксом (ABT-199) в количестве 100 мг/кг; венетоклакс вводили перорально ежедневно в количестве 100 мг/кг). Все лекарственные средства давали в

течение 3 недельных циклов. В случае обеих моделей опухоли два раза в неделю измерялись одним оператором, а все введения доз для минимизации систематической ошибки выполнялись с помощью рандомизированной клетки. В случае ортотопической модели MOLM-13 в хвостовую вену взрослых самок мышей NOG вводили 1×10^6 клеток MOLM-13. Спустя 3 дня мышей рандомизировали по весу тела на группы по 8 особей и на следующие сутки начинали обработку. Наночастицы AZD2811 вводили один раз в неделю посредством внутривенной инфузии продолжительностью 20-30 с в количестве 25 мг/кг (25 мг/кг была максимально переносимой дозой в комбинации с венетоклаксом (ABT-199) в количестве 100 мг/кг; венетоклаксом вводили перорально ежедневно в количестве 100 мг/кг). 5-Азациитидин вводили дважды в сутки в количестве 0,5 мг/кг в течение трех дней внутрибрюшинным путем с последующими 4 днями отдыха без введения доз; 5-азациитидин вводили в комбинации с венетоклаксом в количестве 100 мг/кг ежедневно. Все лекарственные средства давали в течение 2 недельных циклов, конечную точку исследования определяли по таблице оценки состояния здоровья.

Результаты. Как показано на фигуре 1, монотерапия как наночастицами AZD2811, так и венетоклаксом (ABT-199) была умеренно эффективна в модели KG1a, а комбинация с венетоклаксом демонстрировала значительно повышенную эффективность в комбинации по сравнению с любым одним отдельно взятым средством. Как показано на фигуре 2, монотерапия наночастицами AZD2811 и венетоклаксом (ABT-199) была действующей в модели HL-60, а комбинация с венетоклаксом демонстрировала значительно повышенную эффективность в комбинации по сравнению с любым одним отдельно взятым средством и особенно при в наиболее низких дозах AZD2811. На фигуре 3 показано, что комбинация AZD2811 и венетоклакса давала статистически значимое преимущество в выживаемости по сравнению со стандартной схемой лечения венетоклаксом и 5-азациитидином, которая и сама по себе повышала выживаемость по сравнению с отдельно взятым венетоклаксом.

Формула изобретения

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

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

3. Способ по п. 1, где рак представляет собой гемобластоз.

4. Способ по п. 3, где гемобластоз выбран из острого миелоидного лейкоза (AML), MDS, CMML, множественной миеломы, лимфомы из клеток мантийной зоны (MCL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы Беркитта и фолликулярной лимфомы.

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

6. Венетоклакс для применения в лечении рака, где указанное лечение предусматривает отдельное, последовательное или одновременное введение фармацевтической композиции, содержащей множество наночастиц AZD2811.

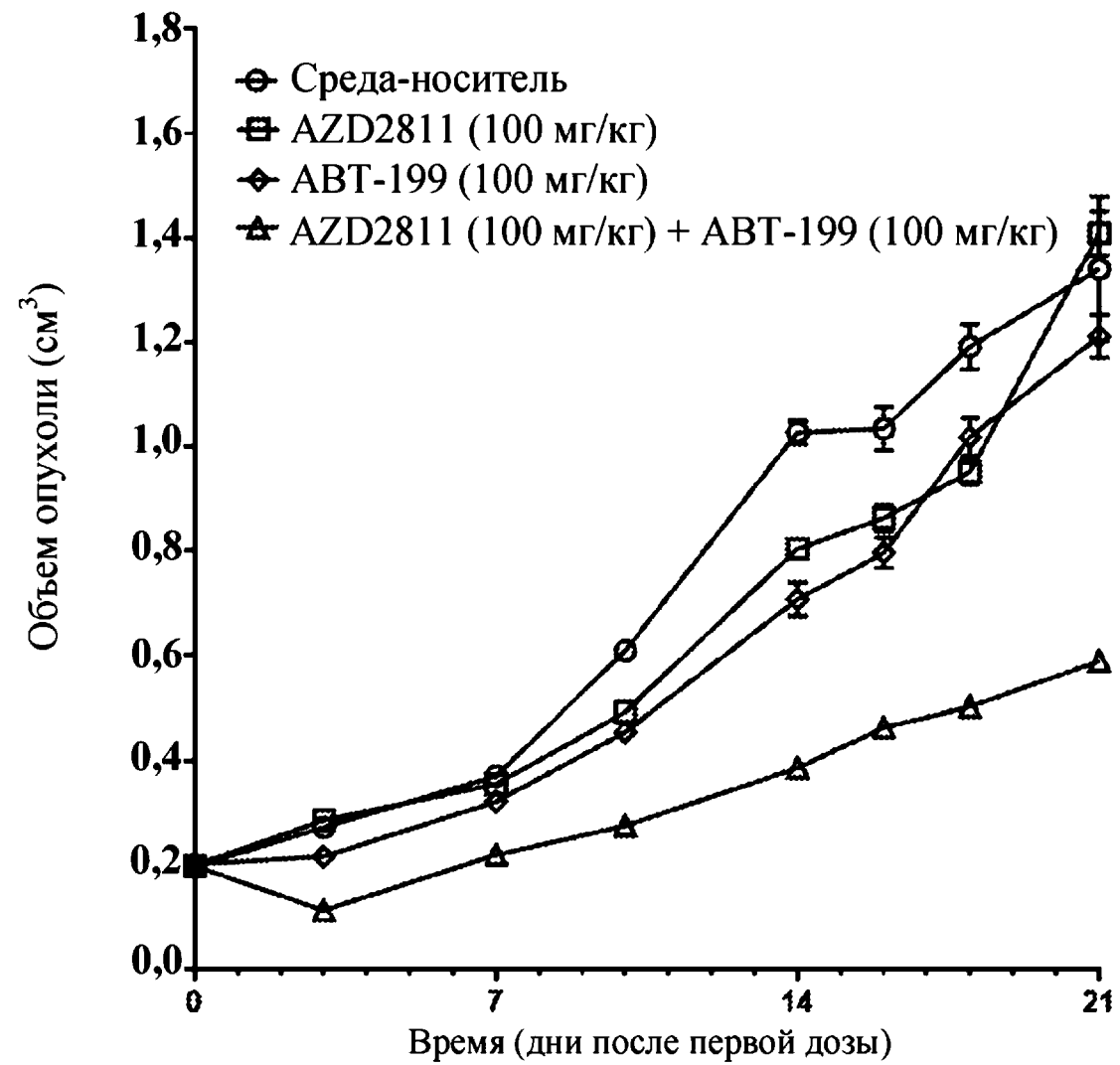
7. Применение по п. 4 или п. 5, где рак представляет собой гемобластоз.

8. Применение по п. 7, где гемобластоз выбран из острого миелоидного лейкоза (AML), MDS, CMML, множественной миеломы, лимфомы из клеток мантийной зоны (MCL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы Беркитта и фолликулярной лимфомы.

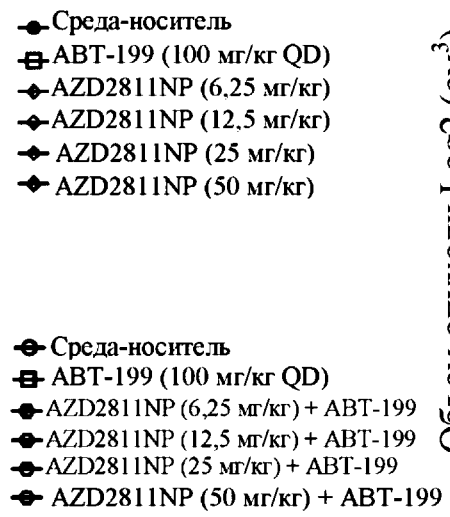
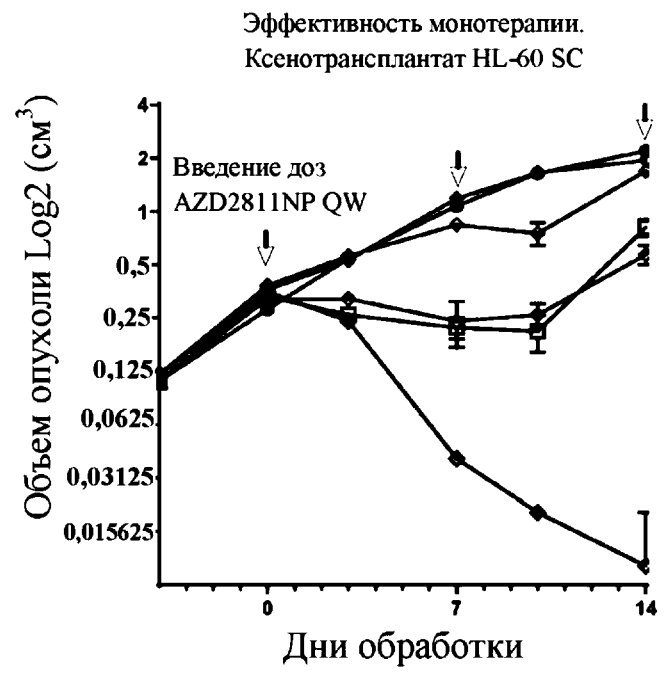
9. Набор, содержащий

первую фармацевтическую композицию, содержащую множество наночастиц AZD2811 и фармацевтически приемлемый носитель; и

вторую фармацевтическую композицию, содержащую венетоклакс и фармацевтически приемлемый носитель.

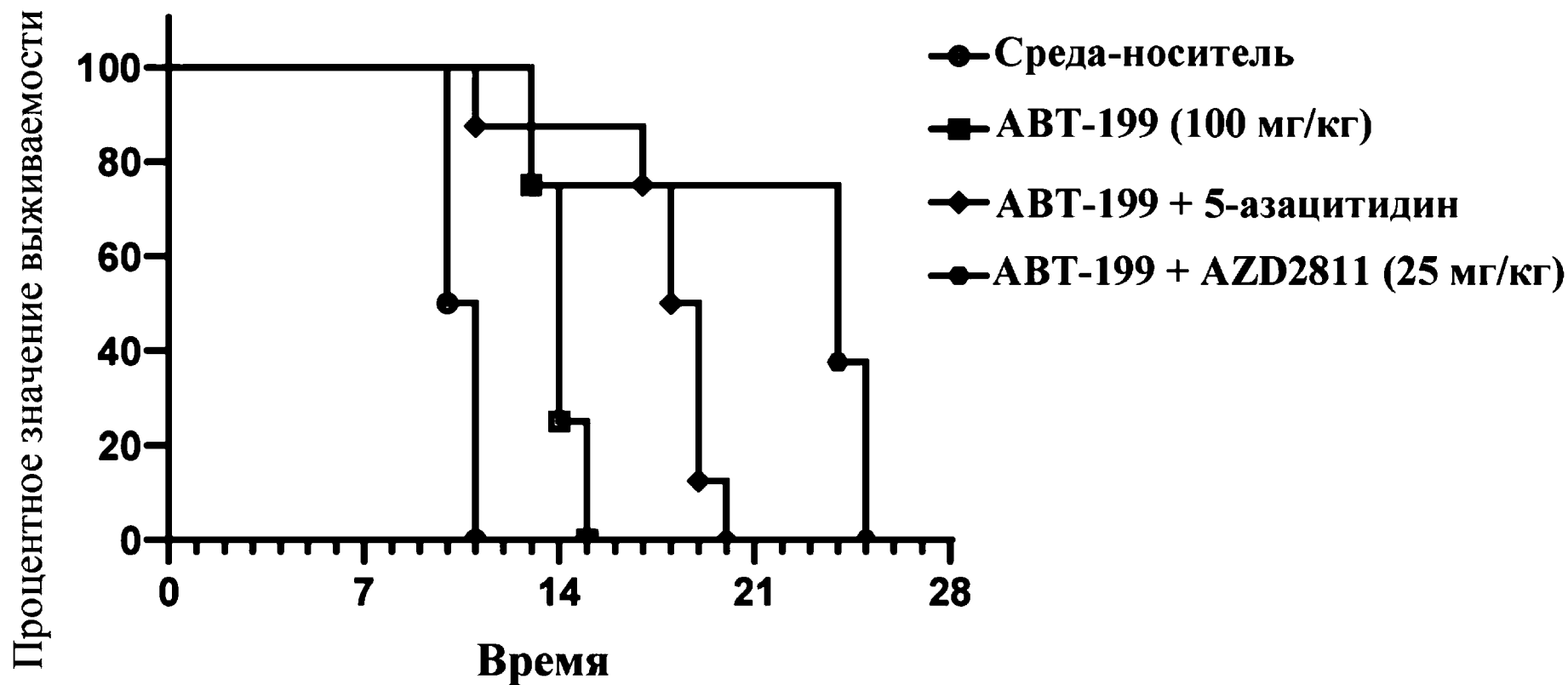


Фигура 1



Фигура 2

Исследование выживаемости MOLM-13



Фигура 3