

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390470 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.03

(22) Дата подачи заявки
2021.10.27

(51) Int. Cl. A61P 35/02 (2006.01)
A61K 31/635 (2006.01)
A61K 31/706 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/136 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/453 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 63/107,010

(32) 2020.10.29

(33) US

(86) PCT/US2021/056809

(87) WO 2022/093930 2022.05.05

(71) Заявитель:

ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (JP)

(72) Изобретатель:

Оганесян Арам, Дао Ким-Хьен, Кир
Гарольд (US)

(74) Представитель:

Фелицына С.Б. (RU)

(57) Согласно вариантам осуществления изобретения, предусмотрены способы лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, которые включают введение субъекту эффективного количества цедазуридина, эффективного количества децитабина и эффективного количества венетокласа, обеспечивающее лечение расстройства у субъекта. В некоторых вариантах осуществления изобретения расстройство представляет собой гиперпролиферативное расстройство, такое как рак. В некоторых вариантах осуществления расстройство представляет собой гемобластоз, такой как миелодиспластические синдромы (МДС), миелопролиферативные новообразования (МПН), лейкоз (например, острый миелоидный лейкоз) или лимфома.

A1

202390470

202390470

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

Заявление о приоритете

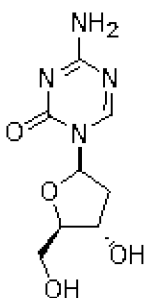
По настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке США, серийный номер 63/107,010, поданной 29 октября 2020 года, содержание которой включено в настоящее описание в качестве ссылки во всей полноте.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям и к способам лечения онкологических заболеваний, таких как лейкоз.

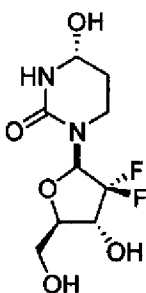
Предшествующий уровень техники

Децитабин (5-аза-2'-дезоксцитидин), аналог цитидина, является противоопухолевым средством и гипометилирующим агентом (ГМА) для лечения миелодиспластического синдрома (МДС), с потенциальной пользой для лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), а также хронического миеломоноцитарного лейкоза (ХММЛ).



5-аза-2'-дезоксцитидин (децитабин)

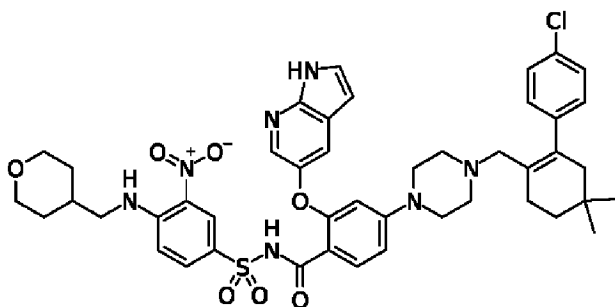
Цедазуридин ((4R)-2'-дезокси-2',2'-дифтор-3,4,5,6-тетрагидроуридин; также известный как E7727) является ингибитором CDA. Цедазуридин и способы его получения и/или использования дополнительно раскрыты в патентах США № 8 268 800 и 9 834 576, содержание каждого из которых включено в настоящее описание в качестве ссылки во всей полноте.



Цедазуридин

Astex Pharmaceuticals, Inc. получила одобрение FDA на комбинацию децитабина и цедазуридина в фиксированных дозах, которая продается под торговой маркой INQOVI® компанией Taiho Oncology, Inc.

Венетоклакс (4-[4-[[2-(4-хлорофенил)-4,4-диметилциклогексен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил]-N-[3-нитро-4-(оксан-4-илметиламино)фенил]сульфонил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид; CAS 1257044-40-8) является ВНЗ-миметиком, который, как было показано, блокирует белок В-клеточной лимфомы-2 (Bcl-2). Венетоклакс использовался для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (МЛЛ) и острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у взрослых.



Венетоклакс

В то время как использование комбинации активных фармацевтических агентов позволяет обеспечить благоприятные терапевтические эффекты для пациентов, также могут иметь место взаимодействия между лекарственными средствами, которые изменяют фармакокинетические эффекты активных фармацевтических агентов, или являются токсичными или иным образом вредными для пациента.

Краткое изложение вариантов осуществления изобретения

Согласно вариантам осуществления изобретения предусмотрены способы лечения расстройства у нуждающегося в этом субъекта, которые включают введение субъекту эффективного количества цедазуридина, эффективного количества децитабина и эффективного количества венетоклакса, обеспечивающее лечение расстройства у субъекта. В некоторых вариантах осуществления изобретения расстройство представляет собой гиперпролиферативное расстройство, такое как рак. В некоторых вариантах осуществления расстройство представляет собой гемобластоз, такой как миелодиспластические синдромы (МДС), миелопролиферативные новообразования (МПН), лейкоз (например, острый миелоидный лейкоз) или лимфома. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет возраст 75 лет или старше и/или имеет одно или несколько сопутствующих заболеваний, которые исключают применение стандартной индукционной химиотерапии.

В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество цедазуридина, эффективное количество децитабина и эффективное количество венетоклакса вводят в виде твердой пероральной лекарственной формы. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят совместно в комбинированной твердой пероральной лекарственной форме. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят в 1-5 дни 28-дневного цикла, а эффективное количество венетоклакса вводят каждый день 28-дневного цикла.

Согласно вариантам осуществления изобретения, также обеспечена твердая пероральная лекарственная форма, которая включает цедазуридин, децитабин и венетоклакс, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение более подробно объясняется ниже. Это описание не является подробным перечнем всех различных способов, с помощью которых изобретение может быть реализовано, или всех признаков, которые могут быть добавлены к настоящему изобретению. Например, признаки, раскрытые в отношении одного варианта осуществления, могут быть включены в другие варианты осуществления, а признаки, раскрытые в отношении конкретного варианта осуществления, могут быть исключены из этого варианта осуществления. Кроме того, в свете настоящего изобретения специалистам в данной области техники будут очевидны многочисленные модификации и дополнения к различным предложенным здесь вариантам осуществления, которые не выходят за рамки настоящего изобретения. Следовательно, нижеследующее описание предназначено для иллюстрации некоторых конкретных воплощений реализации изобретения, а не для исчерпывающего указания всех их перестановок, комбинаций и вариантов.

Если контекст не указывает на иное, конкретно подразумевается, что различные признаки изобретения, описанные в настоящей заявке, могут быть использованы в любой комбинации. Более того, настоящее изобретение также предусматривает, что в некоторых вариантах осуществления изобретения любой признак или комбинация признаков, изложенных здесь, могут быть исключены или опущены. Для иллюстрации, если в описании указано, что комплекс содержит компоненты «А», «В» и «С», специальным образом подразумевается, что любой из компонентов «А», «В» или «С» или их комбинация могут быть опущены и исключены по отдельности или в любом сочетании.

Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящей заявке, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится данное изобретение. Терминология, используемая

при описании изобретения в настоящей заявке, предназначена только для раскрытия конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения изобретения.

Все публикации, патентные заявки, патенты, нуклеотидные последовательности, аминокислотные последовательности и другие ссылки, упомянутые в настоящей заявке, включены в нее в качестве ссылок во всей их полноте.

Определения

Как используется в описании изобретения и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа также включают формы множественного числа, если контекст явно не указывает на иное.

Как используется в настоящей заявке, термин «и/или» относится и охватывает любые и все возможные комбинации одного или более из связанных перечисленных элементов, а также отсутствие комбинаций при интерпретации в альтернативном варианте («или»).

Далее, настоящее изобретение также предусматривает, что в некоторых вариантах осуществления изобретения любой признак или комбинация признаков, изложенных в настоящей заявке, могут быть исключены или опущены.

Кроме того, термины «примерно», «приблизительно», используемые в настоящей заявке, когда они относятся к измеряемой величине, такой как количество соединения или агента по настоящему изобретению, доза, время, температура и т.п., предназначены для охвата изменений $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, $\pm 0,5\%$ или даже $\pm 0,1\%$ от указанного количества.

Как используется в настоящей заявке, переходный термин «состоящий по существу из» должен интерпретироваться как охватывающий не только перечисленные материалы или этапы, но и те, которые существенно не влияют на основную и новую характеристику (характеристики) заявленного изобретения. Таким образом, термин «состоящий по существу из», используемый в настоящей заявке, не следует интерпретировать как эквивалентный термину «содержащий».

«Эффективное количество» относится к количеству, которое требуется для получения необходимого эффекта (например, увеличения периода полужизни, биодоступности или эффективности терапевтического средства, обеспечивающего лечение рака у субъекта, или уменьшения метилирования ДНК у субъекта).

«Фармацевтически приемлемый» относится к тем свойствам и/или веществам, которые приемлемы для пациента с фармакологической и/или токсикологической точки зрения, и/или для осуществляющего производство фармацевта-химика с физической и/или химической точки зрения в отношении состава, рецептуры, стабильности, приемлемости для пациента, биодоступности и совместимости с другими ингредиентами.

«Фармацевтически приемлемая соль» относится к кислотной или щелочной соли соединения по изобретению, где соль обладает необходимой фармакологической активностью и не является ни биологически, ни иным образом нежелательной. Соль может быть образована с кислотами и включает, без ограничения указанными, ацетат, адипат, альгинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, глюкогептаноат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, оксалат, тиоцианат, тозилат и ундеканоат. Примеры соли основания включают, без ограничения указанными, соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия и калия, соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния, соли с органическими основаниями, такие как соли дициклогексиламина, N-метил-D-глюкамина, и соли с аминокислотами, такими как аргинин и лизин. В некоторых вариантах осуществления основные азотсодержащие группы могут быть кватернизированы агентами, включающими низшие алкилгалогениды, такие как метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, бромиды и иодиды; диалкилсульфаты, такие как диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфаты; длинноцепочечные галогениды, такие как децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, бромиды и йодиды; и аралкилгалогениды, такие как фенэтилбромиды.

«Фармацевтически приемлемый эксципиент» может означать любое вещество, само по себе не являющееся терапевтическим средством, используемое в качестве носителя, разбавителя, адъюванта, связующего агента и/или носителя для доставки терапевтического средства субъекту, или добавляемое в фармацевтическую композицию для улучшения ее свойств при обращении или хранении, или для обеспечения или облегчения формирования соединения или композиции в единичную лекарственную форму для введения.

«Единичная дозированная форма» относится к физически дискретной единице, подходящей в качестве одной дозы для человека или животных. Каждая единичная дозированная форма может содержать заранее определенное количество активного вещества (например, цедазуридина, децитабина и/или венетоклакса), рассчитанное для получения необходимого эффекта.

«Необязательный» или «при необходимости» означает, что впоследствии описанное событие или обстоятельство может наступить, а может и не наступить, и что описание включает ситуации, когда событие или обстоятельство происходит, и ситуации,

при которых этого не происходит. Например, алкил, который «при необходимости замещен», охватывает как незамещенный алкил, так и замещенный алкил.

Термин «усиление» или «увеличение» относится к увеличению указанного параметра по меньшей мере примерно в 1,25 раза, 1,5 раза, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 8 раз, 10 раз, 12 раз, 15 раз и т.д.

Термин «ингибировать» или «уменьшать», или их грамматические варианты, используемые в настоящей заявке, относятся к уменьшению указанного уровня или активности по меньшей мере примерно на 15%, 25%, 35%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 90%, 95% или более. В конкретных вариантах осуществления ингибирование или уменьшение приводит к незначительной активности или, по существу, к ее отсутствию (самое большее, к незначительному количеству, например, менее приблизительно 10% или даже 5%).

«Субъект» относится к клетке или ткани, *in vitro* или *in vivo*, животному или человеку. Животное или человек также может называться «пациентом».

«Животное» относится к живому организму, обладающему восприятием и способностью к произвольному движению, и которому для своего существования требуются кислород и органическая пища.

«Млекопитающее» относится к теплокровному позвоночному животному с шерстью или мехом. Примеры включают, без ограничения указанными, человека и представителей вида лошадиных, свиных, бычьих, мышинных, собачьих или кошачьих.

Под термином «лечить», «лечение» или «излечение от» (или грамматически эквивалентными терминами) подразумевается, что тяжесть состояния субъекта снижается или по меньшей мере частично улучшается или облегчается, и/или что достигается некоторое облегчение, смягчение или уменьшение по меньшей мере одного клинического симптома. «Лечение» применительно к болезни, расстройству или состоянию может означать: (i) подавление болезни, расстройства или состояния, например, остановку ее развития, (ii) облегчение болезни, расстройства или состояния, например, вызывающее регресс клинических симптомов; и/или (iii) стабилизацию или контроль прогрессирования заболевания, расстройства или состояния, включая предотвращение рецидива или прогрессирования заболевания после снижения или отсутствия обнаруживаемого уровня заболевания.

Термин «введение» или «введение соединения и/или композиции настоящего изобретения субъекту» включает способ введения или доставки субъекту соединения для осуществления им его предполагаемой функции.

«Рак» относится к аномальному росту клеток, которые имеют тенденцию к неконтролируемой пролиферации и в некоторых случаях к метастазированию (распространению). Конкретные типы рака включают, без ограничения указанными, виды рака, указанные в опубликованной заявке на патент № US 2006/0014949, и следующие виды: сердечные: саркому (например, такую как ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома и т.п.), миксому, рабдомиому, фиброму, липому и тератому; легочные: бронхогенную карциному (например, такую как плоскоклеточная, недифференцированная мелкоклеточная, недифференцированная крупноклеточная, аденокарцинома и т.п.), альвеолярную (например, такую как бронхиолярная) карциному, бронхиальную аденому, саркому, лимфому, хондроматозную гамартому и мезотелиому; желудочно-кишечного тракта: пищевода (например, такие как плоскоклеточный рак, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома и тому подобное), желудка (например, такие как карцинома, лимфома, лейомиосаркома и тому подобное), поджелудочной железы (например, такие как протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли, випома и тому подобное), тонкой кишки (например, такие как аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма и т.п.) и толстой кишки (например, такие как аденокарцинома, тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома и т.п.); мочеполового тракта: почки (например, такие как аденокарцинома, нефробластома, опухоль Вильмса, лимфома, лейкоз и т.п.), мочевого пузыря и мочеиспускательного канала (например, такие как плоскоклеточный рак, переходноклеточный рак, аденокарцинома и т.п.), предстательной железы (например, такие как аденокарцинома, саркома) и яичка (например, такие как семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, интерстициально-клеточная карцинома, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома и тому подобное); печени: гепатому (например, гепатоцеллюлярную карциному и т.п.), холангиокарциному, гепатобластому, ангиосаркому, гепатоцеллюлярную аденому и гемангиому; кости: остеогенную саркому (например, такую как остеосаркома и т.п.), фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную лимфому (например, такую как ретикулоклеточная саркома), множественную миелому, злокачественную гигантоклеточную опухолевую хордому, остеохондрому (например, такую как костно-хрящевые экзостозы), доброкачественную хондрому, хондробластому, хондромиксофиброму, остеондую остеому и гигантоклеточные опухоли; нервной системы: черепа (например, такие как остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остеоит и т.п.), мозговых оболочек

(например, такие как менингиома, менингиосаркома, глиоматоз и т.п.), головного мозга (например, такие как астроцитомы, медуллобластомы, глиомы, эпендимомы, герминомы [пинеаломы], мультиморфная глиобластома, олигодендроглиомы, шванномы, ретинобластома, врожденные опухоли и т.п.) и спинного мозга (например, такие как нейрофиброма, менингиома, глиома, саркома и т.п.); гинекологические: матки (например, такие как карцинома эндометрия и т.п.), шейки матки (например, такие как карцинома шейки матки, предраковая дисплазия шейки матки и т.п.), яичников (например, такие как карцинома яичников [серозная цистаденокарцинома, муцинозная цистаденокарцинома, неклассифицированная карцинома], гранулезно-текально-клеточные опухоли, опухоли клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминома, злокачественная тератома и т.п.), вульвы (например, такие как плоскоклеточный рак, интраэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома и т.п.), влагалища (например, такие как светлоклеточный рак, плоскоклеточный рак, ботриоидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома), маточных труб (карцинома) и т.п.); гематологические: крови (например, такие как миелоидный лейкоз [острый и хронический], острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, миелопролиферативные заболевания, множественная миелома, миелодиспластический синдром и т.п.), Ходжкинскую и неходжкинскую лимфому; кожи: злокачественную меланому, базалиому, плоскоклеточный рак, саркому Капоши, родинки, диспластические невусы, липому, ангиому, дерматофиброму, келоиды, псориаз и т.п.; и надпочечников: нейробластому.

«Полный ответ» (CR), как используется в настоящей заявке, относится к количеству бластов костного мозга менее 5%; отсутствию циркулирующих бластов и бластов с палочками Ауэра; отсутствию экстрамедуллярного заболевания; абсолютному количеству нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ (1000/мкл); и количеству тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ (100 000/мкл). Это определение соответствует Европейской классификации LeukemiaNet (ELN) 2017 года, и такие стандарты могут изменяться при дальнейших версиях ELN. Другие заболевания, включая МДС/ХММЛ, могут иметь другие критерии ответа, основанные на ELN или других стандартах рабочей группы.

«Полный ответ с неполным восстановлением показателей крови» (CRi), как используется в настоящей заявке, относится ко всем критериям CR, за исключением остаточной нейтропении [менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ (1000/мкл)] или тромбоцитопении [менее $100 \times 10^9/\text{л}$ (100 000/мкл)]. Это определение соответствует европейской классификации LeukemiaNet (ELN) 2017 года, и такие стандарты могут изменяться при дальнейших версиях ELN. Другие заболевания, включая МДС/ХММЛ, могут иметь другие критерии ответа, основанные на ELN или других стандартах рабочей группы.

«Полный ответ с частичным гематологическим восстановлением» (CRh), как используется в настоящей заявке, относится ко всем критериям CR, за исключением несоответствия критериям восстановления форменных элементов; и наличию абсолютного количества нейтрофилов $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (1000/мкл) или менее, и количества тромбоцитов $50 \times 10^9/\text{л}$ (100 000/мкл) или менее. Это текущее широко используемое определение ОМЛ. Другие заболевания, включая МДС/ХММЛ, могут иметь другие критерии ответа, основанные на ELN или других стандартах рабочей группы.

«AUC_{0-t}» представляет собой определенный интеграл кривой, которая описывает изменение концентрации лекарственного средства в плазме крови с течением времени (t).

Для «5-дневной кумулятивной AUC» децитабина используют выборку для фармакокинетического (ФК) анализа первичной конечной точки для расчета 5-дневной кумулятивной экспозиции AUC_{0-t} после введения дозированной формы. Используют следующие допущения: (1) равновесное состояние достигается на 2-й день приема твердой дозированной формы; и (2) на основе достижения равновесного состояния на 2-й день значение AUC_{0-t} со 2-го по 5-й день является репрезентативным для ежедневного значения AUC_{0-t} со 2-го по 5-й день в предполагаемом 5-дневном приеме твердой лекарственной формы. Следовательно, для расчета общей 5-дневной пероральной экспозиции AUC_{0-t} децитабина, используемые данные ФК за 3 дня последовательного отбора проб ФК, AUC_{0-t} Дня 1 (первая доза твердой лекарственной формы) добавляют к (AUC_{0-t} Дня 2 + AUC_{0-t} Дня 5) $\times$ 2. Если данные AUC_{0-t} на 2-й день недоступны, их заменяют AUC_{0-t} на 5-й день; верно и обратное.

«C_{max}» представляет собой максимальную (или пиковую) концентрацию в сыворотке, которую лекарственное средство достигает в крови или другом матриксе после приема лекарственного средства и перед приемом второй дозы. Таким образом, C_{max} может быть определена в любой день цикла.

«Цикл», как используется в настоящей заявке, относится к 28 последовательным дням, в течение которых применяют цедазуридин, децитабин и венетоклакс. В некоторых вариантах осуществления цедазуридин и децитабин применяют в течение 1-5 дней каждого 28-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления венетоклакс применяют ежедневно в течение 28-дневного цикла. Может выполняться несколько циклов, либо последовательно, либо с перерывом между циклами. Кроме того, можно использовать другую продолжительность цикла и другие режимы дозирования.

Настоящее изобретение обеспечивает пероральные дозированные формы децитабина, цедазуридина и венетоклакса или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, где эти три лекарственные средства могут вводиться

одновременно, последовательно или по отдельности. Используемые в настоящей заявке децитабин, цедазуридин и венетоклакс и их фармацевтически приемлемые соли могут совместно именоваться «терапевтическими агентами». Дополнительно, когда упоминается терапевтическое средство (например, венетоклакс), следует понимать, что фармацевтически приемлемые соли терапевтического средства также включены в это понятие. Пероральные дозированные формы могут включать каждое терапевтическое средство по отдельности, все терапевтические средства в комбинации или любые два терапевтических средства в комбинации. В конкретных вариантах осуществления первая пероральная дозированная форма содержит децитабин и цедазуридин, а вторая пероральная дозированная форма содержит венетоклакс. В конкретных вариантах осуществления твердая пероральная дозированная форма содержит децитабин, цедазуридин и венетоклакс. В некоторых вариантах осуществления твердая пероральная дозированная форма по изобретению дополнительно включает фармацевтически приемлемый эксципиент.

В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или несколько пероральных дозированных форм представляют собой твердую пероральную дозированную форму, такую как твердая пероральная единичная дозированная форма. Термин «твердая пероральная дозированная форма» означает, что фармацевтические композиции находятся в твердой форме и приготовлены для перорального применения. Может быть использована любая подходящая твердая пероральная дозированная форма. Примеры твердых пероральных дозированных форм согласно вариантам осуществления изобретения включают таблетки (например, предназначенные для буккальной, сублингвальной или системной абсорбции), каплетки, болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык, капсулы, включая твердые желатиновые капсулы и мягкие желатиновые капсулы, спреи для полости рта, пастилки, леденцы и гранулы. Фармацевтические композиции могут быть приготовлены для немедленного, пролонгированного или контролируемого высвобождения.

В способах по изобретению можно использовать ряд возможных пероральных дозированных форм. Например, децитабин может присутствовать в пероральной дозированной форме в диапазоне примерно от 10 мг до 100 мг, примерно от 20 мг до 45 мг или примерно от 30 мг до 40 мг (например, приблизительно 10, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 90, или 100 мг, или в любом количестве в этом диапазоне). В качестве другого примера, цедазуридин может присутствовать в пероральной дозированной форме в диапазоне примерно от 10 мг до 150 мг, примерно от 70 мг до 120 мг или примерно от 90 мг до 110 мг (например, приблизительно 50, 60, 70, 80, 85, 90, 95,

100, 105, 11, 115, 120, 125, 130, 140, или 150 мг, или в любом количестве в этом диапазоне). В качестве еще одного примера, венетоклакс может присутствовать в твердой пероральной дозированной форме в диапазоне примерно от 10 мг до 600 мг, примерно от 50 мг до 400 мг или примерно от 50 мг до 200 мг (например, приблизительно 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 150, 200, 250, 300, 400, 450, 500, 550, 600 мг, или в любом количестве в этом диапазоне). Однако в некоторых вариантах осуществления изобретения одна твердая пероральная дозированная форма представляет собой единичную дозированную форму, которая содержит примерно 35 мг децитабина. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна твердая пероральная дозированная форма представляет собой единичную дозированную форму, которая содержит примерно 100 мг цедазуридина. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления одна твердая пероральная дозированная форма представляет собой единичную дозированную форму, которая содержит примерно 35 мг децитабина и примерно 100 мг цедазуридина. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна единичная дозированная форма содержит примерно 35 мг децитабина и примерно 100 мг цедазуридина и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна твердая пероральная дозированная форма представляет собой единичную дозированную форму, которая содержит примерно 10 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг, 400 мг или 600 мг венетоклакса и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна твердая пероральная дозированная форма представляет собой единичную дозированную форму, которая содержит примерно 35 мг децитабина, примерно 100 мг цедазуридина и примерно 10 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг, 400 мг или 600 мг венетоклакса. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна твердая пероральная дозированная форма представляет собой единичную дозированную форму, которая содержит примерно 35 мг децитабина, примерно 100 мг цедазуридина, примерно 10 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг, 400 мг или 600 мг венетоклакса, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Фармацевтически приемлемые эксципиенты хорошо известны в области фармацевтики и описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa (например, 20-е изд., 2000) и Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., (например, 1-е, 2-е и 3-е изд., 1986, 1994 и 2000, соответственно). Как известно специалистам в данной области техники, эксципиенты могут выполнять множество функций и могут быть описаны как, например, смачивающие агенты, буферные агенты, суспендирующие агенты, разбавители,

связующие агенты, lubricанты, глиданты, эмульгаторы, дезинтегранты, абсорбенты, консерванты, поверхностно-активные вещества, красители, ароматизаторы и/или подсластители. Примеры фармацевтически приемлемых эксципиентов включают, без ограничения указанными: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза) и гидроксипропилцеллюлоза; (4) порошковый трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиторий; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбитол, маннитол и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический физиологический раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) pH-буферные растворы; (21) полиэфиры, поликарбонаты и/или полиангидриды; и (22) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических препаратах.

Примеры разбавителей включают лактозу, лактозы моногидрат, целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, сорбитол, двухосновного кальция фосфата дегидрат и кальция сульфата дегидрат. Примеры связующих агентов включают желатин, глюкозу, лактозу, целлюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (гипромеллозу), гидроксипропилцеллюлозу, крахмал, поливинилпирролидон, альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлозу и аравийскую камедь. Примеры дезинтегрантов включают кроскармеллозу натрия, кросповидон, крахмалогликолят натрия и крахмал. Примеры глидантов включают коллоидный диоксид кремния, кукурузный крахмал и тальк. Примеры lubricантов включают стеариновую кислоту, стеарат магния, стеарат кальция, тальк, парафин, лаурилсульфат натрия, бензоат натрия и полиэтиленгликоль.

В некоторых вариантах осуществления твердая пероральная дозированная форма включает одно или более из разбавителя, связующего агента, дезинтегранта, глиданта и lubricанта. В некоторых вариантах осуществления твердая пероральная дозированная форма включает разбавитель, связующий агент, дезинтегрант, глиданта и lubricанта. В конкретных вариантах осуществления изобретения твердая пероральная дозированная форма включает децитабин и/или цедазуридин и следующие эксципиенты: лактозы моногидрат в качестве разбавителя; гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве

связующего агента; кроскармеллозу натрия в качестве дезинтегранта; коллоидный диоксид кремния в качестве глиданта; и стеарат магния в качестве lubricанта. В некоторых вариантах осуществления изобретения такие компоненты формуют в таблетку. В некоторых вариантах осуществления таблетка представляет собой таблетку немедленного высвобождения. Дополнительно, в конкретных вариантах осуществления таблетка покрыта пленкой, которая может быть окрашена или не окрашена. Может быть использовано любое фармацевтически приемлемое покрытие, но в некоторых вариантах осуществления таблетка имеет покрытие Opadry®.

В некоторых вариантах осуществления цедазуридин присутствует в твердой пероральной дозированной форме в количестве примерно 17-22 масс.%, например, приблизительно 17,0; 17,2; 17,4; 17,6; 17,8; 18,0; 18,2; 18,4; 18,6; 18,8; 19,0; 19,2; 19,4; 19,6; 19,8; 20,0; 20,2; 20,4; 20,6; 20,8; 21,0; 21,2; 21,4; 21,6; 21,8, или 22,0 масс.% или в любом количестве в этом диапазоне, например, приблизительно 19,42 масс.%. В некоторых вариантах осуществления децитабин присутствует в твердой пероральной дозированной форме в количестве примерно 4-8 масс.%, например, приблизительно 4,0; 4,2; 4,4; 4,6; 4,8; 5,0; 5,2; 5,4; 5,6; 5,8; 6,0; 6,2; 6,4; 6,6; 6,8; 7,0; 7,2; 7,4; 7,6; 7,8 или 8,0 масс.% или в любом количестве в этом диапазоне, например, приблизительно 6,8 масс.%. В некоторых вариантах осуществления разбавитель (например, лактозы моногидрат) присутствует в твердой пероральной дозированной форме в количестве примерно 55-70 масс.%, например, приблизительно 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69 или 70 масс.% или в любом количестве в этом диапазоне, например, приблизительно 62,62 масс.%. В некоторых вариантах осуществления связующий агент (например, гипромеллоза) присутствует в твердой пероральной дозированной форме в количестве примерно 1-3 масс.%, например, приблизительно 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8; 2,0; 2,2; 2,4; 2,6; 2,8 или 3,0 масс.% или в любом количестве в этом диапазоне, например, приблизительно 1,94 масс.%. В некоторых вариантах осуществления дезинтегрант (например, кроскармеллоза натрия) присутствует в твердой пероральной дозированной форме в количестве примерно 3-7 масс.%, например, приблизительно 3,0; 3,2; 3,4; 3,6; 3,8; 4,0; 4,2; 4,4; 4,6; 4,8; 5,0; 5,2; 5,4; 5,6; 5,8; 6,0; 6,2; 6,4; 6,6; 6,8 или 7,0 масс.% или в любом количестве в этом диапазоне, например, приблизительно 4,85 масс.%. В некоторых вариантах осуществления глидант (например, коллоидный диоксид кремния) присутствует в твердой пероральной дозированной форме в количестве примерно 0,5-2 масс.%, например, приблизительно 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0; 1,1; 1,2; 1,3; 1,4; 1,5; 1,6; 1,7; 1,8; 1,9 или 2,0 масс.% или в любом количестве в этом диапазоне, например, приблизительно 0,97 масс.%. В некоторых вариантах осуществления lubricант (например, стеарат магния) присутствует в твердой

пероральной дозированной форме в количестве примерно 0,1-2 масс.%, например, приблизительно 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0; 1,1; 1,2; 1,3; 1,4; 1,5; 1,6; 1,7; 1,8; 1,9 или 2,0 масс.% или в любом количестве в этом диапазоне, например, приблизительно 0,49 масс.%.

В некоторых вариантах осуществления твердая пероральная дозированная форма содержит компоненты, перечисленные в таблице 1.

Таблица 1

Компонент	Функция	Состав (масс.%)
Цедазуридин	Активное вещество	17-22
Децитабин	Активное вещество	4-8
Лактозы моногидрат	Разбавитель	55-70
Гипромеллоза	Связующий агент	1-3
Кроскармеллоза натрия	Дезинтегрант	3-7
Коллоидный диоксид кремния	Глидант	0,5-2
Магния стеарат	Любрикант	0,1-2

В некоторых вариантах осуществления твердая пероральная дозированная форма содержит компоненты, перечисленные в таблице 2.

Таблица 2

Компонент	Функция	Состав (масс.%)
Цедазуридин	Активное вещество	19,42
Децитабин	Активное вещество	6,80
Лактозы моногидрат	Разбавитель	62,62
Гипромеллоза	Связующий агент	1,94
Кроскармеллоза натрия	Дезинтегрант	4,85
Коллоидный диоксид кремния	Глидант	0,97
Магния стеарат	Любрикант	0,49
Общая сердцевина таблетки		97,09
Покрытие	Пленочная оболочка	2,91
Вся таблетка, покрытая оболочкой		100,0

Более подробную информацию о композициях и составах для цедазуридина и децитабина можно найти в инструкции по применению Inqovi® и на www.inqovi.com.

В некоторых вариантах осуществления изобретения венетоклакс присутствует в твердой пероральной дозированной форме (например, таблетке) в количестве 10 мг венетоклакса с одним или несколькими из следующих эксципиентов: двухосновный фосфат кальция, коллоидный диоксид кремния, коповидон, желтый оксид железа, полиэтиленгликоль, полисорбат 80, поливиниловый спирт, стеарилфумарат натрия, тальк и диоксид титана.

В некоторых вариантах осуществления изобретения венетоклакс присутствует в твердой пероральной дозированной форме (например, таблетке) в количестве 50 мг венетоклакса с одним или несколькими из следующих эксципиентов: двухосновный фосфат кальция, коллоидный диоксид кремния, коповидон, оксид железа черный, оксид

железа красный, оксид железа желтый, полиэтиленгликоль, полисорбат 80, поливиниловый спирт, стеарилфумарат натрия, тальк и диоксид титана.

В некоторых вариантах осуществления изобретения венетоклакс присутствует в твердой пероральной дозированной форме (например, таблетке) в количестве 100 мг венетоклакса с одним или несколькими из следующих эксципиентов: двухосновный фосфат кальция, коллоидный диоксид кремния, коповидон, желтый оксид железа, полиэтиленгликоль, полисорбат 80, поливиниловый спирт, стеарилфумарат натрия, тальк и диоксид титана.

Фармацевтические композиции по изобретению могут быть приготовлены с использованием известных материалов и технологий, которые могут включать, без ограничения указанными, смешивание и/или блендирование децитабина и цедазуридина с фармацевтически приемлемыми эксципиентами. Фармацевтические композиции по изобретению могут также включать смешивание и/или блендирование венетоклакса с фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

Другой аспект настоящего изобретения относится к единичной дозированной форме и набору, включающему по меньшей мере одну единичную дозированную форму, содержащую децитабин, по меньшей мере одну единичную дозированную форму, содержащую цедазуридин, и по меньшей мере одну единичную дозированную форму, содержащую венетоклакс. В конкретных вариантах осуществления набор содержит по меньшей мере одну единичную дозированную форму, содержащую децитабин и цедазуридин, и по меньшей мере одну единичную дозированную форму, содержащую венетоклакс. В некоторых вариантах осуществления набор содержит одну единичную дозированную форму, которая включает примерно 35 мг децитабина и примерно 100 мг цедазуридина, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, и по меньшей мере одну единичную дозированную форму, которая включает примерно 10 мг, 50 мг и/или 100 мг венетоклакса. Могут использоваться другие единичные дозированные формы в зависимости от наличия. Для суточной дозы цедазуридина, децитабина и/или венетоклакса может потребоваться более одной единичной дозированной формы в день. Например, если назначают 400 мг венетоклакса в день, набор может включать четыре единичные дозированные формы венетоклакса по 100 мг на один день.

Набор может включать твердые пероральные дозированные формы для суточной дозы каждого терапевтического средства (например, одну таблетку, содержащую 35 мг децитабина и 100 мг цедазуридина, и четыре таблетки, содержащие по 100 мг венетоклакса каждая). Набор может также включать единичные дозированные формы для более чем одного дня цикла (например, на 5 дней или на неделю) или для полного цикла.

Как таковой, в некоторых вариантах осуществления изобретения набор может включать 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 или более твердых пероральных дозированных форм, содержащих цедазуридин и децитабин в соответствии с вариантами осуществления изобретения, и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 или более твердых пероральных дозированных форм, содержащих венетоклакс. В некоторых вариантах осуществления набор может включать 5 твердых пероральных дозированных форм, содержащих цедазуридин и децитабин (для 1-5 дней цикла) и по меньшей мере 28 твердых пероральных дозированных форм для венетоклакса (для 1-28 дней цикла). Альтернативно, все три терапевтических средства могут быть включены в одну твердую пероральную дозированную форму или каждое терапевтическое средство может присутствовать в отдельной твердой пероральной дозированной форме. В некоторых вариантах осуществления набор может включать 5 твердых пероральных дозированных форм, содержащих цедазуридин, децитабин и венетоклакс (для 1-5 дней цикла), и твердые пероральные дозированные формы (например, 23 твердые пероральные дозированные формы) венетоклакса на оставшуюся часть цикла (например, на оставшиеся 6-28 дней цикла). В некоторых вариантах осуществления единичная дозированная форма для одного терапевтического средства может варьировать в пределах набора. Например, в некоторых вариантах осуществления набор может включать для первого дня цикла единичную дозированную форму, содержащую 100 мг венетоклакса, а для другого дня цикла единичную дозированную форму, которая включает 400 мг венетоклакса.

Набор может дополнительно содержать контейнер и/или упаковку, пригодную для продажи. Контейнер может иметь любую обычную форму, известную в данной области техники, которая изготовлена из фармацевтически приемлемого материала, такого как бумажная или картонная коробка, стеклянная или пластиковая бутылка или банка, повторно запечатываемый пакет или блистерная упаковка с индивидуальными дозировками для извлечения из упаковки в соответствии с терапевтическим режимом. В одной упаковке можно использовать более одного контейнера. Например, таблетки могут содержаться в блистерной упаковке, которая, в свою очередь, содержится в коробке. В некоторых вариантах осуществления контейнер представляет собой бутылку, например, бутылку из белого полиэтилена высокой плотности объемом 30 см³, содержащую единичные дозированные формы (например, приблизительно 5 единичных дозированных форм). Бутылка может дополнительно содержать осушитель, например, контейнеры с осушителем из кремнезема. В некоторых вариантах контейнер представляет собой блистерную упаковку, например, сформированную алюминиевой фольгой или

фольгированной крышкой, содержащую по одной таблетке на полость. Блистерные упаковки могут находиться в картонной упаковке.

Набор может дополнительно содержать информацию. Информация может быть предоставлена на считываемом носителе. Считываемый носитель может содержать этикетку. Информация может быть предназначена для врача, фармацевта или пациента. Информация может указывать на то, что стандартная лекарственная форма может вызывать один или несколько побочных эффектов. Информация может содержать инструкции по применению стандартной лекарственной формы, например, способом, описанным в настоящей заявке. Эти инструкции могут быть предоставлены различными способами.

Информация может быть связана с контейнером, например, может быть написана на этикетке (например, инструкции по применению или отдельной этикетке), приклеенной к контейнеру; включена внутрь контейнера в виде надписанного вкладыша на упаковке; нанесена непосредственно на контейнер, например, напечатана на стенке коробки или блистерной упаковки; или прикрепляется путем завязывания или заклеивания лентой, например, в виде карточки с инструкциями, прикрепленной к горлышку бутылки с помощью бечевки, шнура или другой лески, шнурка или устройства типа привязи.

Согласно вариантам осуществления изобретения предусмотрены способы введения субъекту цедазуридина, децитабина и венетоклакса в одной или нескольких пероральных дозированных формах по изобретению. В конкретных вариантах осуществления предложены способы введения субъекту пероральной дозированной формы, содержащей цедазуридин (например, 100 мг) и децитабин (например, 35 мг) и фармацевтически приемлемый эксципиент, и одной или нескольких пероральных дозированных форм, содержащих венетоклакс (например, в общей сложности 100, 200 или 400 мг) и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления каждая пероральная дозированная форма представляет собой твердую пероральную дозированную форму. Используемая пероральная дозированная форма может быть любой твердой пероральной дозированной формой, описанной в настоящей заявке.

Любой режим введения, известный специалистам в данной области техники для регулирования времени и последовательности доставки лекарственного средства, может быть использован и повторен по мере необходимости для осуществления лечения способами по изобретению. Например, пероральные дозированные формы по изобретению можно вводить 1, 2, 3 или 4 раза в день, путем однократной дозы, многократных дискретных доз или непрерывной инфузии. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере одну твердую пероральную дозированную форму вводят

один раз в день. В некоторых вариантах осуществления введение по меньшей мере одной твердой пероральной дозированной формы согласно варианту осуществления изобретения может быть осуществлено в течение одной или нескольких недель за 28-дневный цикл, например, в течение одной недели, двух недель, трех недель или четырех недель за 28-дневный цикл. Недели могут быть последовательными и/или непоследовательными. В конкретных вариантах осуществления цедазуридин и децитабин вводят ежедневно в течение 5 дней (1-5 дней) 28-дневного цикла, а венетоклакс вводят ежедневно каждый день 28-дневного цикла.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердую пероральную дозированную форму, содержащую цедазуридин и децитабин, вводят субъекту один раз в день в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 или более дней. В некоторых вариантах осуществления твердую пероральную дозированную форму, содержащую цедазуридин и децитабин, вводят субъекту один раз в день в течение 1-5 дней 28-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления вторую твердую пероральную дозированную форму, содержащую венетоклакс, вводят тому же субъекту ежедневно в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 или более дней. В некоторых вариантах осуществления в 1-5 дни цикла субъекту ежедневно вводят цедазуридин, децитабин и венетоклакс, а в 6-28 дни цикла ежедневно вводят только венетоклакс. Такие твердые пероральные дозированные формы могут вводиться совместно (что также указывается здесь как одновременное введение), последовательно или в разное время (что также указывается здесь как отдельное введение). В конкретных вариантах осуществления все твердые пероральные дозированные формы вводят одновременно или примерно в одно и то же время (например, в течение 5, 10, 15, 20, 25, или 30 минут).

В некоторых вариантах осуществления одну единичную дозированную, содержащую 35 мг децитабина и 100 мг цедазуридина, можно вводить ежедневно в каждый из 1-5 дней цикла. В некоторых вариантах осуществления дозировка венетоклакса может варьировать в зависимости от дня цикла. Например, на 1-й день субъекту можно вводить 100 мг венетоклакса (например, в виде одной единичной дозированной формы по 100 мг), на 2-й день субъекту можно вводить 200 мг венетоклакса (например, в виде двух единичных дозированных форм по 100 мг), а на 3-28-й дни субъекту можно вводить 400 мг венетоклакса (например, в виде четырех единичных дозированных форм по 100 мг). Однако в некоторых вариантах осуществления дозы цедазуридина и децитабина могут варьировать, и в некоторых вариантах осуществления дозы венетоклакса могут быть одинаковыми в течение всего цикла. В качестве примера, в некоторых вариантах

осуществления изобретения субъекту можно вводить 400 мг венетоклакса ежедневно в течение каждого дня цикла. Это может быть уместно, например, когда для субъекта это второй или более поздний цикл. Более подробную информацию о возможных схемах дозирования и приема цедазуридина и децитабина можно найти в инструкции по применению препарата Inqovi® и на www.inqovi.com.

В некоторых вариантах осуществления период времени от 0 до 31 дня или более (например, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 дней или более) может проходить между несколькими циклами лечения согласно настоящему изобретению. Период времени отсутствия лечения в соответствии с настоящим изобретением может быть необходим, чтобы позволить субъекту (например, человеку) иметь достаточное состояние здоровья для продолжения лечения. Период времени между циклами лечения может быть установлен врачом с использованием стандартных методик в данной области техники и может определяться индивидуально для каждого субъекта, например, на основе адекватных параметров крови, например, отсутствия нейтропении (скажем, абсолютное количество нейтрофилов (ANC) у субъекта по меньшей мере $0,5 \times 10^9$ клеток/л или более) и может быть скорректирован в течение курса лечения на основании заключения лечащего врача. В некоторых вариантах осуществления период времени между циклами лечения может быть минимальным, например, вообще отсутствовать, с немедленным началом следующего 28-дневного цикла лечения. В некоторых вариантах осуществления период времени между циклами лечения может составлять 1, 2, 3, 4, 5, или 6 дней, или 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель или более.

В некоторых вариантах осуществления режим лечения может включать предварительное лечение и/или совместное применение по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим средством. В таком случае твердую пероральную дозированную форму, содержащую децитабин и цедазуридин, можно вводить по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим средством одновременно, последовательно или в разное время в течение того же или разных дней. Дополнительное терапевтическое средство также может быть включено в одну или несколько твердых пероральных лекарственных форм. Используемый в настоящей заявке термин «терапевтический агент» включает иммуномодулирующие агенты.

Примеры химиотерапевтических агентов включают, без ограничения указанными, алкилирующие агенты (например, которые могут включать доксорубин, циклофосфамид, эстрамустин, кармустин, митомицин, блеомицин и т.п.); антиметаболиты (например, которые могут включать 5-фторурацил, капецитабин, гемцитабин, неларабин,

флударабин, метотрексат и т.п.); платинирующие агенты (например, которые могут включать цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин и т.п.); ингибиторы топоизомеразы (например, которые могут включать топотекан, иринотекан, этопозид и т.п.); тубулиновые агенты (например, которые могут включать паклитаксел, доцетаксел, винорелбин, винбластин, винкристин, другие таксаны, эпотилоны и т.п.); ингибиторы передачи сигналов (например, ингибиторы киназы, антитела, ингибиторы фарнезилтрансферазы и т.п.); и другие химиотерапевтические агенты (например, тамоксифен, антимитотические агенты, такие как ингибиторы поло-подобной киназы или ингибиторы аврора-киназы и т.п.).

Кроме того, предложены способы лечения расстройства, которое поддается лечению децитабином, венетоклаксом и/или цедазуридином, у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту одной или нескольких пероральных дозированных форм в соответствии с вариантом осуществления изобретения, таким образом обеспечивая лечение расстройства у субъекта. Любой из описанных в настоящей заявке способов применения может быть использован для лечения расстройства или для любых других терапевтических методов, описанных здесь.

В некоторых вариантах осуществления изобретения расстройство, которое поддается лечению децитабином, венетоклаксом и/или цедазуридином, является гиперпролиферативным расстройством, например, раком. Способы могут быть использованы для лечения любого рака, для которого известна или позже была обнаружена эффективность лечения децитабином, венетоклаксом и/или цедазуридином. В конкретных вариантах осуществления расстройство представляет собой рак, выбранный из гемобластозов и солидных раковых заболеваний. Примеры гемобластозов включают миелодиспластические синдромы (МДС), лейкоз (например, ОЛЛ, ОМЛ, ХМЛ, МПН или ХММЛ), лимфому (например, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому или Т-клеточную лимфому) и дискразии плазматических клеток (например, множественную миелому). В некоторых вариантах осуществления солидный рак включает рак поджелудочной железы, рак яичников, рак брюшины, немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, нейроэктодермальные опухоли и/или саркомы. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения гиперпролиферативного расстройства, например, рака, где рак представляет собой острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).

Введение субъекту, нуждающемуся в этом, одной или нескольких твердых пероральных дозированных форм по изобретению или любой комбинации децитабина, венетоклакса и/или цедазуридина позволяет обеспечить множественные благоприятные

ответные реакции субъекта. Например, в некоторых вариантах осуществления введение снижает метилирование ДНК у субъекта по меньшей мере на 5% (например, по меньшей мере на 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, или 15% или более, или на любое значение или соответствующий диапазон) по сравнению с контрольным измерением, например, по сравнению с метилированием ДНК у субъекта до введения (например, «базовым» метилированием ДНК у субъекта). Метилирование ДНК у субъекта можно количественно и/или качественно оценить любым стандартным способом в данной области техники, например, с помощью маркера относительного глобального метилирования по сравнению с контролем, например, при измерении метилирования ядерного элемента 1 с длинными вкраплениями (LINE-1) по сравнению с контролем. Например, в некоторых вариантах осуществления введение снижает метилирование LINE-1 у субъекта по меньшей мере на 5% (например, по меньшей мере на 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, или 15% или более) по сравнению с контрольным измерением, например, по сравнению с метилированием LINE-1 у субъекта до введения (например, базовым метилированием LINE-1 субъекта). Например, в некоторых вариантах осуществления введение позволяет снизить метилирование LINE-1 у субъекта по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 8%, по меньшей мере на 10% или по меньшей мере на 15% или более. В некоторых вариантах осуществления введение позволяет снизить метилирование LINE-1 у субъекта примерно на 5% -20%, примерно на 6% -15% или примерно на 8% -10%.

В некоторых вариантах осуществления введение позволяет снизить абсолютное количество нейтрофилов (ANC) у субъекта до менее чем $0,5 \times 10^9$ клеток/л крови в течение не более двух, трех или четырех недель (например, не более 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, или 1 последовательных дней, или на любое значение или соответствующий диапазон) после 28-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления введение снижает абсолютное количество нейтрофилов (ANC) у субъекта до менее чем $0,5 \times 10^9$ клеток/л крови в течение не более двух, трех или четырех недель во время лечения (например, между многочисленными, повторяющимися 28-дневными циклами).

В некоторых вариантах осуществления введение увеличивает количество клеток, экспрессирующих гемоглобин F (т.е. F-клеток) по меньшей мере на 5% (например, по меньшей мере на 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, или 30% или более), при необходимости при измерении с помощью % F-клеток/эритроцитов на образец (например, в образце крови пациента) по сравнению с «исходным» контролем % F-клеток/эритроцитов (например, по сравнению с % F-клеток/эритроцитов пациента до лечения, например, по сравнению со средним % F-клеток/эритроцитов пациента до лечения) в популяции пациентов, не

получавшей лечение (например, популяции здоровых пациентов)). Например, в некоторых вариантах осуществления введение позволяет увеличить количество F-клеток у субъекта по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 8%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15% или по меньшей мере на 23% или более по сравнению с базовым контрольным уровнем. В некоторых вариантах осуществления введение позволяет увеличить количество F-клеток у субъекта примерно на 5% - 30%, примерно на 6% - 24% или примерно на 8% - 20% по сравнению с базовым контрольным уровнем.

В некоторых вариантах осуществления введение увеличивает количество F-клеток до общего количества по меньшей мере от 10% до 30% или более от общего количества эритроцитов (например, по меньшей мере 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, или 30% или более F-клеток/эритроцитов или любое значение или соответствующий диапазон) на образец (например, в образце крови пациента). Например, в некоторых вариантах осуществления введение позволяет увеличить количество F-клеток до общего количества по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 23%, по меньшей мере 35% или более от общего количества эритроцитов в образце. В некоторых вариантах осуществления введение позволяет увеличить количество F-клеток до общего количества примерно от 15% до 30%, примерно от 18% до 25% или примерно от 15% до 35% от общего количества эритроцитов в образце.

В некоторых вариантах осуществления способов по настоящему изобретению субъектом может быть млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления способов по настоящему изобретению субъектом может быть человек. В некоторых вариантах осуществления изобретения возраст субъекта составляет 75 лет или старше. В конкретных вариантах осуществления субъект имеет возраст 18 лет или старше и не может получать индукционную химиотерапию из-за одного или нескольких сопутствующих заболеваний. Такие сопутствующие заболевания включают, например, (i) базовый статус эффективности Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2 или 3; (ii) тяжелое нарушение сердечной деятельности (например, застойную сердечную недостаточность, требующую лечения, фракцию выброса 50% или менее, или хроническую стабильную стенокардию); (iii) тяжелое нарушение функции легких (например, диффузионную способность легких по окиси углерода DLCO 65% или менее, или объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1) 65% или менее; (iv) клиренс креатинина 30 мл/мин или более, и менее 45 мл/мин; и/или (v) умеренную печеночную недостаточность с общим билирубином $>1,5$ и $\leq 3,0$ верхних пределов нормы (ВПН).

Уровни доз, способ введения и схема введения могут быть изменены специалистами в данной области техники с использованием известных методик, как будет сочтено необходимым для субъекта (например, пациента).

Специалистам в данной области техники будет очевидно, что конкретные варианты осуществления настоящего изобретения могут быть направлены на один, некоторые или все из указанных выше аспектов, а также другие аспекты, и могут охватывать один, некоторые или все из указанных выше и ниже вариантов осуществления, а также другие варианты осуществления.

За исключением рабочих примеров или разделов, где указано иное, все числа, выражающие количества ингредиентов, условия реакции и т.д., используемые в описании и формуле изобретения, следует понимать как модифицируемые термином «приблизительно». Соответственно, если не указано обратное, такие числа являются приблизительными, которые могут варьировать в зависимости от необходимых свойств, которые должны быть обеспечены с помощью настоящего изобретения. По меньшей мере, и не с целью ограничения применения доктрины эквивалентов объемом формулы изобретения, каждый числовой параметр следует интерпретировать в свете количества значащих цифр и обычных методов округления.

В то время как числовые диапазоны и параметры, определяющие широкую область применения изобретения, являются приблизительными, числовые значения, изложенные в рабочих примерах, сообщаются настолько точно, насколько это возможно. Однако любое числовое значение по своей сути содержит определенные ошибки, неизбежно возникающие в результате стандартного отклонения, обнаруженного в соответствующих тестовых измерениях.

После описания настоящего изобретения то же самое будет объяснено более подробно в следующих примерах, которые включены в заявку только в целях иллюстрации и не предназначены для ограничения изобретения.

Пример

Проводится простое, открытое, многоцентровое, не-рандомизированное интервенционное исследование для оценки фармакокинетического (ФК) взаимодействия, безопасности и предварительной эффективности ASTX727 (цедазуридина в комбинации с децитабином) при назначении в комбинации с венетоклаксом для лечения недавно диагностированного острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у взрослых в возрасте 75 лет и старше и/или имеющих сопутствующие заболевания, которые исключают применение интенсивной индукционной химиотерапии. В ходе исследования будут оценены любые лекарственные взаимодействия между ASTX727 и комбинированной терапией

венетоклаксом путем оценки площади под кривой (AUC) и экспозиции максимальной концентрации в плазме (C_{max}). По оценкам, 35 участников будут включены в модель вмешательства с назначением одной группы, основной целью которой является лечение.

Режим дозирования: Пероральный прием комбинации ASTX727 и венетоклакса

Цикл 1: ASTX727 вводят в соответствии с предписанным режимом дозирования в комбинации с венетоклаксом (день 1 = введение 100 мг ежедневно; день 2 = введение 200 мг ежедневно; и дни 3-28 = введение 400 мг ежедневно) в течение 28-дневного цикла.

Цикл 2 и далее: ASTX727 вводят в соответствии с предписанным режимом дозирования в комбинации с венетоклаксом (400 мг ежедневно) в течение 28-дневного цикла.

Оцениваемые результаты

Первичные критерии эффективности

AUC₀₋₂₄ для венетоклакса – в дни 5 и 15 в цикле 2 (28 дней в цикле) измеряют площадь под кривой (AUC) для венетоклакса от времени 0 до 24 часов с ASTX727 и без него.

C_{max} венетоклакса – на 5-й и 15-й дни цикла 2 (28 дней за цикл) измеряют максимальную наблюдаемую концентрацию венетоклакса с ASTX727 и без него.

Вторичные критерии эффективности

AUC₀₋₂₄ децитабина – в дни 1, 2 и 5 в цикле 2 (28 дней в цикле) измеряют площадь под кривой для децитабина от времени 0 до 24 часов.

C_{max} децитабина и цедазуридина – в дни 1, 2 и 5 в цикле 2 (28 дней в цикле) измеряют максимальные наблюдаемые концентрации децитабина и цедазуридина.

AUC₀₋₈ цедазуридина – в дни 1, 2 и 5 в цикле 2 (28 дней в цикле) измеряют площадь цедазуридина под кривой от времени 0 до 8 часов.

5-дневная AUC децитабина - в дни с 1 по 5 в цикле 2 (28 дней в цикле) измеряют 5-дневную кумулятивную AUC децитабина.

Участники с TEAE – до 24 месяцев, измеряют количество побочных эффектов, связанных с лечением (TEAE).

Полный ответ (CR) – до 24 месяцев, измерьте количество участников с CR, CR + полный ответ с частичным гематологическим восстановлением (CRh) и CR + неполное восстановление форменных элементов крови (CRi).

Время до ответа – до 24 месяцев, измеряют количество дней от первой дозы до первого документально подтвержденного полного ответа или CRh.

Продолжительность ответа – до 24 месяцев, измеряют количество дней от начала ответа (CR или CRh) до прогрессирования заболевания, начала альтернативной антилейкозной терапии или смерти.

Общий ответ – до 24 месяцев, измеряют количество дней с даты первой дозы до смерти по любой причине.

Критерии приемлемости

Возраст, подходящий для испытания: 18 лет и старше

Пол, пригодный для испытания: Все

По признаку пола: Нет

Участие здоровых добровольцев: Нет

Критерии включения

Участнику должно быть не менее 18 лет.

Гистологическое подтверждение вновь диагностированного ОМЛ в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 года.

Прогнозируемая ожидаемая продолжительность жизни не менее 3 месяцев.

Участники должны считаться непригодными для интенсивной индукционной химиотерапии, определяемой следующим образом: (a) возраст 75 лет или старше, или (b) возраст 18-74 лет, по меньшей мере с одним из следующих сопутствующих заболеваний: (i) тяжелое нарушение сердечной деятельности (например, застойная сердечная недостаточность, требующая лечения, фракция выброса 50% или менее, хроническая стабильная стенокардия), (ii) тяжелое легочное заболевание (например, диффузионная способность легких по окиси углерода DLCO 65% или менее, или объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1) 65% или менее, (iii) клиренс креатинина 30 мл/мин или выше, и менее 45 мл/мин, и (iv) умеренная печеночная недостаточность с общим билирубином $>1,5$ и $\leq 3,0$ верхних пределов нормы (ВПН).

Статус эффективности Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) 0-2.

Женщины с потенциалом к деторождению (в соответствии с рекомендациями Группы содействия клиническим испытаниям (CTFG)) не должны быть беременны или кормить грудью, и должны иметь отрицательный результат анализа на беременность при скрининге.

Участники и их партнеры с репродуктивным потенциалом должны согласиться использовать по меньшей мере 2 эффективные меры контрацепции во время испытания и в течение 3 месяцев после последней дозы исследуемого лечения, включая отказ от донорства спермы. Эффективная контрацепция включает такие методы, как оральные

контрацептивы или метод двойного барьера (например, использование презерватива и диафрагмы со спермицидом).

Способность дать подписанное информированное согласие, которое включает соблюдение требований и ограничений, перечисленных в форме информированного согласия и протоколе, и желание участвовать в исследовании.

Критерии исключения

Миелопролиферативное новообразование в анамнезе, включая миелофиброз, эссенциальную тромбоцитемию, истинную полицитемию, хронический миелоидный лейкоз с транслокацией BCR-ABL1 или без нее, и ОМЛ с транслокацией BCR-ABL1.

Следующие аномалии кариотипа t(8;21), inv(16), t(15;17) или другие варианты острого промиелоцитарного лейкоза, которые остаются чувствительными к терапии полностью транс-ретиноевой кислотой (ATRA).

Известное активное поражение центральной нервной системы в результате ОМЛ.

Известная инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (из-за потенциальных взаимодействий между антиретровирусными препаратами и венетоклаксом). Тестирование на ВИЧ будет проводиться при скрининге, только если это указано в соответствии с местными руководящими принципами или институциональными стандартами.

Известная активная инфекция гепатита В или С (определяемая вирусная нагрузка). Тестирование на гепатит В или С будет проводиться при скрининге, только если это указано в соответствии с местными руководящими принципами или институциональными стандартами.

Тяжелая печеночная недостаточность, определяемая как: билирубин $>1,5$ ВПН для участников ≥ 75 лет или >3 ВПН для участников <75 лет; или уровень аспаратаминотрансферазы (AST)/ сывороточной глутамат-оксалоацетатной трансаминазы (SGOT) или аланинаминотрансферазы (ALT)/ сывороточной глутамат-пируватной трансаминазы (SGPT) >3 ВПН (если не считается, что это связано с лейкозным поражением органов).

Тяжелая почечная недостаточность, определяемая как: расчетный клиренс креатинина или скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин.

Синдром мальабсорбции или другое состояние, которое исключает энтеральный путь введения.

Статус сердечно-сосудистой недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации - Класс >2 . Класс 2 определяется как заболевание сердца, при котором пациенты чувствуют себя комфортно в состоянии покоя, но обычная физическая

активность приводит к усталости, учащенному сердцебиению, одышке или стенокардической боли.

Хроническое респираторное заболевание, требующее постоянного доступа кислорода, или значительное почечное, неврологическое, психиатрическое, эндокринологическое, метаболическое, иммунологическое, печеночное, сердечно-сосудистое заболевание в анамнезе, любое другое медицинское состояние или известная гиперчувствительность к любому из исследуемых лекарств, которые, по мнению исследователя, отрицательно повлияли бы на его/ее участие в это исследование.

Клинически значимая неконтролируемая системная инфекция, требующая терапии (вирусная, бактериальная или грибковая).

Наличие в анамнезе других злокачественных новообразований до начала исследования, за исключением адекватно пролеченной карциномы молочной железы или шейки матки *in situ*; локализованной базально-клеточной карциномы или плоскоклеточного рака кожи; ранее локализованной злокачественной опухоли, удаленной хирургическим путем (или адекватно пролеченной и контролируемой другими методами); и любого злокачественного новообразования ранней стадии, при котором не требуется радикальной терапии.

Количество лейкоцитов (WBC) $>25000/\text{мкл}$ (лечение гидроксимочевинной разрешено для соответствия этому критерию).

Лечение следующими средствами: (а) гипометилирующим агентом (азацитидин или децитабин) или венетоклаксом, включая предшествующее лечение миелодиспластического синдрома (МДС), (b) CAR-T-клеточная терапия (с химерным антигенным рецептором), (c) исследуемые терапевтические агенты для МДС или ОМЛ.

Участники, которые не могут прекратить сопутствующую профилактическую противогрибковую терапию с активностью ингибитора CYP3A или другими сопутствующими препаратами с умеренной или сильной активностью ингибитора CYP3A, за ≥ 7 дней или 5 периодов полужизни, в зависимости от того, что больше, до 1-го дня цикла (C1D1).

Участники, которые не могут прекратить прием сопутствующих препаратов, являющихся сильными ингибиторами CYP3A или P-gp, за ≥ 7 дней или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что больше, до C1D1.

Участники, которые не могут избежать приема сопутствующих препаратов, известных как умеренные или сильные индукторы CYP3A.

Текущее участие в другом научном или наблюдательном исследовании.

Известная или предполагаемая гиперчувствительность к децитабину, цедазуридину, венетоклаксу или любому из их вспомогательных веществ.

Известное значительное психическое заболевание или другое состояние, такое как активное злоупотребление алкоголем или другими психоактивными веществами, или зависимость, которая, по мнению исследователя, предрасполагает участника к высокому риску несоблюдения протокола.

Пациенты, которые употребляют грейпфрут, грейпфрутовые продукты, севильские апельсины (включая мармелад, содержащий севильские апельсины) или карамболу за ≤ 7 дней до C1D1.

Приведенные выше примеры являются иллюстративными для настоящего изобретения и не должны толковаться как ограничивающие его. Хотя изобретение было подробно описано со ссылкой на предпочтительные варианты осуществления, варианты и модификации существуют в рамках объема и сущности изобретения, как описано и определено в следующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества цедазуридина, эффективного количества децитабина и эффективного количества венетоклакса, обеспечивающее лечение расстройства у субъекта.

2. Способ по п. 1, в котором расстройство является гиперпролиферативным расстройством.

3. Способ по п. 2, в котором расстройство представляет собой рак.

4. Способ по п. 3, в котором рак выбран из гемобластозов и солидных раков.

5. Способ по п. 4, в котором гемобластоз выбран из по меньшей мере одного из миелодиспластических синдромов (МДС), миелопролиферативных новообразований (МПН), лейкоза и лимфомы.

6. Способ по п. 5, в котором лейкоз представляет собой ОЛЛ, ОМЛ, ХМЛ, МПН или ХММЛ.

7. Способ по п. 6, в котором лейкоз представляет собой ОМЛ.

8. Способ по любому из пп. 1-7, в котором субъект имеет возраст 75 лет или старше.

9. Способ по любому из пп. 1-7, в котором субъект имеет сопутствующие заболевания, которые исключают применение стандартной индукционной химиотерапии (например, одно или более из (i) тяжелого сердечного расстройства, (ii) тяжелого легочного расстройства, (iii) клиренса креатинина ≥ 30 мл/мин и < 45 мл/мин, и (iv) умеренной печеночной недостаточности с уровнем общего билирубина $< 1,5$ и $\leq 3,0$ верхних пределов нормы (ВПН)).

10. Способ по любому из пп. 1-7, в котором эффективное количество цедазуридина, эффективное количество децитабина и эффективное количество венетоклакса применяют одновременно, последовательно или по отдельности.

11. Способ по любому из пп. 1-7, в котором эффективное количество цедазуридина, эффективное количество децитабина и эффективное количество венетоклакса вводят в виде пероральной дозированной формы для каждого средства.

12. Способ по п. 11, в котором каждая пероральная дозированная форма представляет собой твердую пероральную дозированную форму.

13. Способ по п. 12, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят совместно в комбинированной твердой пероральной дозированной форме.

14. Способ по любому из пп. 1-7, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина вводят в 1-5 дни 28-дневного цикла, а эффективное количество венетоклакса вводят каждый день 28-дневного цикла.

15. Способ по любому из пп. 1-7, в котором эффективное количество цедазуридина и эффективное количество децитабина содержатся в первой твердой пероральной дозированной форме, которая включает 100 мг цедазуридина, 35 мг децитабина и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, и в котором эффективное количество венетоклакса содержится по меньшей мере в одной второй твердой пероральной дозированной форме, которая включает 50 мг или 100 мг венетоклакса и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

16. Способ по любому из пп. 1-7, в котором субъекту вводят эффективное количество цедазуридина, эффективное количество децитабина и 100 мг венетоклакса на 1-й день цикла; эффективное количество цедазуридина, эффективное количество децитабина и 200 мг венетоклакса на 2-й день цикла; эффективное количество цедазуридина, эффективное количество децитабина и 400 мг венетоклакса на 3-5-й дни цикла и 400 мг венетоклакса на 6-28-й дни цикла.

17. Способ по любому из пп. 1-7, в котором субъекту вводят эффективное количество цедазуридина, эффективное количество децитабина и 400 мг венетоклакса в 1-5 дни цикла и 400 мг венетоклакса в 6-28 дни цикла.

18. Пероральная дозированная форма, содержащая цедазуридин, децитабин и венетоклакс и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

19. Пероральная дозированная форма по п. 18, которая представляет собой твердую пероральную дозированную форму.

20. Лекарственное средство, содержащее эффективное количество венетоклакса для применения при лечении расстройства у субъекта, которое используется в комбинации с эффективным количеством цедазуридина и эффективным количеством децитабина одновременно, по отдельности или последовательно.

21. Эффективное количество венетоклакса для применения при лечении расстройства у субъекта, где венетоклакс вводят в комбинации с эффективным количеством цедазуридина и эффективным количеством децитабина, где эти три лекарственных средства вводят одновременно, по отдельности или последовательно.

22. Комбинация эффективного количества венетоклакса, эффективного количества цедазуридина и эффективного количества децитабина для применения при лечении расстройства у субъекта, где эти три лекарственных средства вводят одновременно, по отдельности или последовательно.

23. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество венетоклакса, которое используется в комбинации с эффективным количеством цедазуридина и эффективным количеством децитабина, где эти три лекарственных средства вводят одновременно, по отдельности или последовательно для лечения расстройства у субъекта.

24. Фармацевтическая композиция по п. 23, содержащая эффективное количество венетоклакса, которое используется в комбинации с твердой дозированной формой, содержащей эффективное количество цедазуридина вместе с эффективным количеством децитабина, вводимые одновременно, по отдельности или последовательно для лечения расстройства у субъекта.