

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045934**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.01.19

(51) Int. Cl. *A61K 31/706* (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)

(21) Номер заявки
202291758

(22) Дата подачи заявки
2021.02.24

**(54) КОМБИНИРОВАННЫЕ ТВЕРДЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ
ДЕЦИТАБИНА И ЦЕДАЗУРИДИНА**

(31) 62/981,304

(32) 2020.02.25

(33) US

(43) 2022.10.04

(86) PCT/US2021/019310

(87) WO 2021/173598 2021.09.02

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (JP)**

(56) Savona. An Oral Fixed-Dose Combination of Decilabine and Cedazuridine in Myelodysplastic Syndromes: a Multicentre, Open-Label, Dose-Escalation, Phase 1 Study. April 2019 [Retrieved 23 April 2021] Retrieved from Internet URL: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30926081/> >
US-A1-20060074046
US-A1-20180120304
US-A1-20200085848

(72) Изобретатель:
**Оганесян Арам, Давар Нипун, Коу
Джим Хвайчер (US)**

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Изобретение обеспечивает твердые пероральные лекарственные формы, которые при ежедневном применении у субъекта обеспечивают уровни децитабина в плазме с 5-дневной AUC для децитабина, которая эквивалентна 5-дневной AUC для суточной внутривенной дозы децитабина 20 мг/м², вводимой в виде инфузии в течение одного часа (1 ч). В соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения также предложены твердые пероральные лекарственные формы, которые при ежедневном применении у субъекта обеспечивают фармакодинамический эффект, который эквивалентен фармакодинамическому эффекту суточной внутривенной дозы децитабина 20 мг/м², применяемой в виде инфузии в течение одного часа (1 ч). Также предложены способы лечения с использованием твердой пероральной лекарственной формы в соответствии с вариантом осуществления изобретения.

B1

045934

045934

B1

Заявление о приоритете

По настоящей заявке испрашивается приоритет для предварительной заявки США с серийным номером 62/981304, поданной 25 февраля 2020, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте.

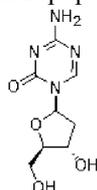
Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к твердым пероральным лекарственным формам, которые включают цедазуридин и децитабин. В частности, изобретение относится к твердым пероральным лекарственным формам, которые включают комбинацию с фиксированной дозой цедазуридина и децитабина, при этом лекарственные формы обеспечивают фармакокинетические и/или фармакодинамические эффекты, эквивалентные тем, которые достигаются при внутривенном введении децитабина.

Предшествующий уровень техники

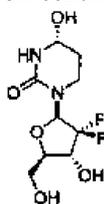
Ферменты аденозиндезаминаза (ADA, EC 3.5.4.4) и цитидиндезаминаза (CDA, EC 3.5.4.5) выполняют функцию дезаминирования натуральных аминокислотных нуклеозидов и аминокислотных нуклеозидов, соответственно, в организме человека и других организмах. Они также могут превращать активные препараты на основе нуклеозидов в неактивные метаболиты. CDA является компонентом пиримидинового пути реутилизации. Она превращает цитидин и дезоксицитидин в уридин и дезоксиуридин, соответственно, путем гидролитического дезаминирования (Arch. Biochem. Biophys. 1991, 290, 285-292; Methods Enzymol. 1978, 51, 401-407; Biochem. J. 1967, 104, 7P). Она также дезаминирует ряд синтетических аналогов цитозина, которые являются клинически полезными лекарственными средствами (Cancer Chemother. Pharmacol. 1998, 42, 373-378; Cancer Res. 1989, 49, 3015-3019; Antiviral Chem. Chemother. 1990, 1, 255-262). Превращение цитозинового соединения в производное уридина обычно приводит к потере терапевтической активности или к дополнительным побочным эффектам. Также было показано, что рак, приобретающий устойчивость к препаратам-аналогам цитозина, часто проявляет избыточную экспрессию CDA (Leuk. Res. 1990, 14, 751-754). Лейкозные клетки, экспрессирующие высокий уровень CDA, могут проявлять устойчивость к антиметаболитам цитозина и тем самым ограничивать противоопухолевую активность таких терапевтических средств (Biochem. Pharmacol. 1993, 45, 1857-1861). CDA также экспрессируется на высоком уровне в кишечнике и печени, и поэтому может влиять на биодоступность терапевтических аналогов цитидина.

Децитабин (5-аза-2'-дезоксцитидин), аналог цитидина, представляет собой антинеопластический и гипометилирующий агент (ГМА) для лечения миелодиспластических синдромов (МДС) с потенциальной пригодностью для лечения острого миелогенного лейкоза, а также хронического миелогенного лейкоза. Децитабин не является легко биодоступным при пероральном введении из-за быстрой инактивации CDA.



5-аза-2'-дезоксцитидин
(децитабин)

Цедазуридин ((4R)-2'-дезокси-2',2'-дифтор-3,4,5,6-тетрагидроуридин; также известный как E7727) представляет собой недавно разработанный ингибитор CDA. Цедазуридин и способы его получения и/или применения дополнительно раскрыты в патентах США №№ 8268800 и 9834576, содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте.



Цедазуридин

Из-за плохой биодоступности децитабина при пероральном применении способы лечения с использованием децитабина в настоящее время требуют парентеральных инъекций ежедневно в течение 5-7 дней в пределах нескольких месяцев или даже лет. Пероральная биодоступная лекарственная форма децитабина позволит снизить нагрузку, связанную с ежемесячными многодневными внутривенными инфузиями или подкожными инъекциями, которые иногда связаны с длительными поездками для посещения клиники.

Изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение частично основано на разработке твердых пероральных лекарственных форм децитабина и цедазуридина, где твердая пероральная лекарственная форма при ежедневном введе-

нии субъекту обеспечивает уровни децитабина в плазме с 5-дневной площадью под кривой (AUC) для децитабина, которая эквивалентна 5-дневной AUC для суточной внутривенной (ВВ) дозы децитабина 20 мг/м², вводимой в виде однократной инфузии. В некоторых вариантах осуществления при ежедневном применении такой твердой пероральной лекарственной формы у субъекта соотношение AUC для децитабина на 2-й день по сравнению с 1-м днем составляет примерно от 1,5:1 до 2:1.

Другой аспект изобретения относится к твердым пероральным лекарственным формам, содержащим децитабин и цедазуридин, которые при ежедневном применении у субъекта обеспечивают фармакодинамический эффект, который эквивалентен фармакодинамическому эффекту для суточной внутривенной дозы децитабина 20 мг/м² в виде однократной инфузии. В конкретных вариантах осуществления фармакодинамический эффект представляет собой деметилирование ДНК.

Дополнительный аспект изобретения относится к способам лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающим применение у субъекта твердой пероральной лекарственной формы в соответствии с вариантом осуществления изобретения, обеспечивающей лечение рака у субъекта. В некоторых вариантах осуществления расстройства представляет собой рак.

Еще один аспект изобретения относится к способам ингибирования деградации децитабина у субъекта, нуждающегося в этом, включающим применение у субъекта твердой пероральной лекарственной формы в соответствии с вариантом осуществления изобретения, обеспечивающей ингибирование деградации децитабина в организме субъекта.

Другой аспект изобретения относится к способам снижения метилирования ДНК (например, метилирования LINE-1) у субъекта, нуждающегося в этом, включающим применение у субъекта твердой пероральной лекарственной формы в соответствии с вариантом осуществления изобретения, обеспечивающей уменьшение метилирования ДНК у субъекта.

Дополнительный аспект изобретения относится к применению твердой пероральной лекарственной формы в соответствии с вариантом осуществления изобретения в способах лечения расстройств, способах ингибирования деградации децитабина и способах снижения метилирования ДНК (например, метилирования LINE-1)

Эти и другие аспекты изобретения изложены более подробно в описании изобретения ниже.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 представляет собой график, описывающий исследование Фазы 1 с повышением дозы, предназначенное для установления рекомендуемой дозы цедазуридина и децитабина.

Фиг. 2 представляет собой график зависимости средней концентрации децитабина (нг/мл) от времени (ч) для нескольких режимов дозирования в исследовании Фазы 1, описанном на фиг. 1.

Фиг. 3 представляет собой график, описывающий рандомизированное перекрестное исследование Фазы 2, предназначенное для подтверждения дозировки цедазуридина и децитабина, определенной в исследовании Фазы 1 на фиг. 1.

Фиг. 4 показывает среднее значение AUC₀₋₂₄ децитабина (ч·нг/мл) в дни 1, 2 и 5 для перорального приема децитабина/цедазуридина и для внутривенного введения децитабина в исследовании Фазы 2, описанном на фиг. 3.

Фиг. 5А и 5В показывают относительное деметилирование LINE-1 (%) для последовательности из ASTX727 (Цикл 1) и внутривенного введения децитабина (Цикл 2) в исследовании Фазы 2, описанном на фиг. 3. Фиг. 5А представляет относительную прогрессию LINE-1 для курса ASTX727, а фиг. 5В представляет относительную прогрессию LINE-1 для курса внутривенного введения децитабина.

Фиг. 6А и 6В показывают относительное деметилирование LINE-1 (%) для последовательности внутривенного введения децитабина (Цикл 1) и ASTX727 (Цикл 2) в исследовании Фазы 2, описанном на фиг. 3. На фиг. 6А представлена относительная прогрессия LINE-1 для курса внутривенного введения децитабина, а на фиг. 6В представлена относительная прогрессия LINE-1 для курса ASTX727.

Фиг. 7 представляет собой график, описывающий рандомизированное перекрестное исследование Фазы 3, предназначенное для установления эквивалентности по отношению к внутривенному введению децитабина, эффективности, безопасности и максимального деметилирования LINE-1 для пероральной лекарственной формы ASTX727.

Фиг. 8 показывает фармакокинетический анализ перорального ASTX727 и ВВ децитабина в исследовании Фазы 3, описанном на фиг. 7. На фиг. 8 показана AUC₀₋₂₄ децитабина в плазме (ч·нг/мл) для перорального введения ASTX727 в дни 1, 2 и 5 и AUC₀₋₂₄ (ч·нг/мл) для внутривенного введения децитабина в дни 1 и 5.

Фиг. 9 представляет среднеквадратичное среднее значение максимального деметилирования LINE-1 (95% ДИ) как для перорального ASTX727, так и для ВВ децитабина во время Цикла 1 и Цикла 2, как описано на фиг. 7.

Подробное описание изобретения

Ниже настоящее изобретение поясняется более подробно. Это описание не предназначено для того, чтобы быть подробным каталогом всех различных способов, которыми может быть реализовано изобретение, или всех признаков, которые могут быть добавлены к настоящему изобретению. Например, харак-

теристики, проиллюстрированные в отношении одного варианта осуществления, могут быть включены в другие варианты осуществления, а характеристики, проиллюстрированные в отношении конкретного варианта осуществления, могут быть исключены из этого варианта осуществления. Кроме того, многочисленные изменения и дополнения к различным вариантам осуществления, предложенным в настоящей заявке, которые будут очевидны специалистам в данной области техники в свете настоящего раскрытия, не выходят за рамки настоящего изобретения. Таким образом, следующее описание предназначено для иллюстрации некоторых конкретных вариантов осуществления изобретения, а не для исчерпывающего описания всех их перестановок, комбинаций и вариантов.

Если в контексте не указано иное, конкретно подразумевается, что различные признаки изобретения, описанные в настоящей заявке, могут использоваться в любой комбинации. Кроме того, настоящее изобретение также предполагает, что в некоторых вариантах осуществления изобретения любой признак или комбинация признаков, изложенные в настоящей заявке, могут быть исключены или опущены. Для иллюстрации, если в описании указано, что комплекс содержит компоненты А, В и С, конкретно подразумевается, что любой из компонентов А, В или С, или их комбинация могут быть опущены и исключены из описания по отдельности или в любой комбинации.

Если не указано 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 в описании настоящего изобретения, предназначена только для целей описания 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 качестве ссылки во всей полноте.

Определения

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

Используемый в настоящей заявке термин "и/или" относится и охватывает любые и все возможные комбинации одного или нескольких связанных перечисленных пунктов, а также отсутствие комбинаций при интерпретации в альтернативе ("или").

Кроме того, настоящее изобретение также предполагает, что в некоторых вариантах осуществления изобретения любой признак или комбинация признаков, изложенные в настоящей заявке, могут быть исключены или пропущены.

Кроме того, термин "примерно", используемый в настоящей заявке применительно к измеримому значению, такому как количество соединения или агента по настоящему изобретению, доза, время, температура и т.п., означает, что он охватывает вариации $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, $\pm 0,5\%$ или даже $\pm 0,1\%$ от указанного количества.

Используемая в настоящей заявке переходная фраза "состоящий по существу из" следует интерпретировать как охватывающую перечисленные материалы или этапы, а также те, которые существенно не влияют на основные и новые 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 полувыведения, биодоступности или эффективности лекарственного средства-субстрата CDA, лечения рака у субъекта, снижения метилирования ДНК у субъекта, ингибирования цитидиндезаминазы у субъекта или ингибирования деградации лекарственного средства-субстрата CDA цитидиндезаминазой).

"AUC" относится к площади под кривой зависимости концентрации от времени для активного агента, такого как децитабин.

"Период полувыведения" относится к периоду времени, необходимому для того, чтобы концентрация или количество соединения у субъекта уменьшились точно до половины данной концентрации или количества.

"Фармацевтически приемлемый" относится к тем свойствам и/или веществам, которые приемлемы для пациента с фармакологической и/или токсикологической точки зрения, и/или для фармацевтического химика-производителя с физической и/или химической точки зрения относительно композиции, приготовления состава, стабильности, приемлемости для пациентов, биодоступности и совместимости с другими ингредиентами.

"Фармацевтически приемлемая соль" относится к соли кислоты или основания соединения по изобретению, которая обладает необходимой фармакологической активностью и не является ни биологически, ни иным образом нежелательной. Соль может быть образована кислотами, которые включают ацетат, адипат, альгинат, аспарат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорульфонат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, глюко-

гептаноат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, оксалат, тиоцианат, тозилат и ундеканоат, но не ограничиваются ими. Примеры основной соли включают соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия и калия, соли щелочно-земельных металлов, такие как соли кальция и магния, соли с органическими основаниями, такие как соли дициклогексилами-на, N-метил-D-глюкамин и соли с аминокислотами, такими как аргинин и лизин, но не ограничиваются ими. В некоторых вариантах осуществления основные азотсодержащие группы могут быть кватернизи-рованы агентами, включающими низшие алкилгалогениды, такие как метил-, этил-, пропил- и бутилхло-риды, бромиды и йодиды; диалкилсульфаты, такие как диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфаты; галогениды с длинной цепью, такие как децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, бромиды и йоди-ды; и аралкилгалогениды, такие как фенэтилбромиды.

"Однодозовая лекарственная форма" относится к физически дискретной единице, подходящей в ка-честве единичной дозы для людей или других животных. Каждая однодозовая лекарственная форма мо-жет содержать заранее определенное количество активного вещества (например, соединения или компо-зиции по изобретению, лекарственного средства-субстрата CDA и/или другого терапевтического средст-ва), рассчитанное для получения необходимого эффекта.

"Необязательный" или "при необходимости" означает, что описанное впоследствии событие или обстоятельство может произойти или не произойти и что описание включает случаи, когда событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда они не происходят. Например, алкил, который "при необхо-димости замещен", включает как незамещенный алкил, так и замещенный алкил.

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

Термин "ингибировать" или "уменьшать" или их грамматические вариации, используемые в на-стоящей заявке, относятся к уменьшению или снижению указанного уровня или активности по меньшей мере примерно на 15%, 25%, 35%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 90%, 95% и более. В конкретных вариантах осуществления ингибирование или снижение приводит к незначительной или практически не обнаружи-ваемой активности (самое большое, 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-субъект может также упоминаться как "пациент".

"Животное" относится к живому организму, обладающему чувствительностью и способностью к произвольному движению, и которому для его существования требуются кислород и органическая пища.

"Млекопитающее" относится к теплокровному позвоночному животному с шерстью или мехом. Примеры включают представителей видов человека, лошадей, свиней, крупного рогатого скота, мышей, собак или кошек, но не ограничиваются ими.

Под термином "лечить" или "лечение" (или грамматически эквивалентными терминами) подразу-мевается, что тяжесть состояния субъекта уменьшается или, по меньшей мере, частично облегчается или улучшается, и/или что достигается некоторое облегчение, смягчение или уменьшение по меньшей мере одного клинического симптома. "Лечение" в отношении заболевания, расстройства или состояния может относиться к: (i) подавлению заболевания, расстройства или состояния, например остановке его разви-тия; и/или (ii) облегчению заболевания, расстройства или состояния, например к индукции регрессии клинических симптомов.

"Предотвращение" в отношении заболевания, расстройства или состояния относится к предотвра-щению заболевания, расстройства или состояния, например, предотвращению развития клинических симптомов заболевания, расстройства или состояния. Используемый в настоящей заявке термин "пре-дотвращать", "предотвращает" или "предотвращение" (и их грамматические эквиваленты) может также относиться к задержке начала заболевания или расстройства, или к ослаблению симптомов при появле-нии заболевания или расстройства. Эти термины не подразумевают полную ликвидацию заболевания и охватывают любой тип профилактического лечения, которое снижает частоту возникновения состояния или задерживает начало и/или прогрессирование состояния.

Термин "введение" или "применение" соединения и/или композиции по настоящему изобретению субъекту включает способ введения или доставки субъекту соединения для выполнения его предпола-гаемой функции. Для твердых пероральных лекарственных форм по изобретению предполагается, что способ применения является пероральным. Фармакокинетику и фармакодинамику твердых пероральных лекарственных форм сравнивают с таковыми, полученными при внутривенном введении децитабина, которое обычно вводят посредством инфузии. Когда говорят, что инфузию проводят в течение одного (1) часа, это означает, что раствор, содержащий децитабин в указанной концентрации, вводят в течение это-го периода времени. Применение включает самостоятельное применение и введение другим лицом.

"Рак" относится к аномальному росту клеток, которые имеют тенденцию к неконтролируемому размножению и, в некоторых случаях, к метастазированию (распространению). Конкретные типы рака включают рак, идентифицированный в публикации № US 2006/0014949, и следующие: опухоли сердца:

саркому (например, такую как ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома и т.п.), миксоме, рабдомиому, фиброме, липоме и тератому; опухоли легкого: бронхогенную карциному (например, такую как плоскоклеточная, недифференцированная мелкоклеточная, недифференцированная крупноклеточная, аденокарцинома и т.п.), альвеолярную (например, такая как бронхиолярная) карциному, бронхиальную аденому, саркому, лимфому, хондроматозную гамартому, мезотелиому; опухоли желудочно-кишечного тракта: пищевода (например, такие как плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома и т.п.), желудка (например, такие как карцинома, лимфома, лейомиосаркома и т.п.), поджелудочной железы (например, такие как протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли, вилома и т.п.), тонкой кишки (например, такие как аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма и т.п.), толстой кишки (например, такие как аденокарцинома, тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома и т.п.); мочеполового тракта: почки (например, такие как аденокарцинома, опухоль Вильмса, нефробластома, лимфома, лейкоз и т.п.), мочевого пузыря и уретры (например, такие как плоскоклеточный рак, переходо-клеточный рак, аденокарцинома и т.п.), предстательной железы (например, такие как аденокарцинома, саркома), яичка (например, такие как семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератоканцинома, хориокарцинома, саркома, интерстициально-клеточная карцинома, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома и т.п.); печени: гепатоме (например, гепатоцеллюлярную карциному и т.п.), холангиокарциному, гепатобластома, ангиосаркому, гепатоцеллюлярную аденому, гемангиому; костей: остеогенную саркому (например, такую как остеосаркома и т.п.), фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную лимфому (например, такую как ретикулярно-клеточная саркома), множественную миелому, злокачественную гигантоклеточную опухоль, хордому, остеохондрому (например, такую как костно-хрящевые экзостозы), доброкачественную хондрому, хондробластома, хондромиксофиброму, остеоид-остеома 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 астроцитоме, медуллобластома, глиома, эпендимоме, герминоме [пинеаломе], мультиформная глиобластома, олигодендроглиоме, шванноме, ретинобластома, врожденные опухоли и т.п.), спинного мозга (например, такие как нейрофиброма, менингиома, глиома, саркома и т.п.); гинекологические опухоли: матки (например, карцинома эндометрия и т.п.), шейки матки (например, карцинома шейки матки, предопухолевая дисплазия шейки матки и т.п.), яичников (например, карциному яичников [серозную цистаденокарциному, муцинозную цистаденокарциному, неклассифицированную карциному], гранулезно-текаклеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминому, злокачественную тератому и т.п.), вульвы (например, такие как плоскоклеточная карцинома, внутриэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома и т.п.), влагалища (например, такие как светлоклеточная карцинома, плоскоклеточный рак, ботриоидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома)), опухоль фаллопиевых труб (карцинома) и т.п.); гематологические опухоли: крови (например, такие как миелоидный лейкоз [острый и хронический], острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, миелопрролиферативные заболевания, множественная миелома, миелодиспластические синдромы и др.), болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому; кожи: злокачественную меланому, базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак, саркому Капоши, родинки, диспластические невусы, липоме, ангиому, дерматофиброму, келоиды, псориаз и т.п.; и надпочечников: нейробластома; но не ограничиваются перечисленными.

Твердые пероральные лекарственные формы

Настоящее изобретение относится к твердым пероральным лекарственным формам, содержащим децитабин и цедазуридин. Твердая пероральная лекарственная форма обозначается как ASTX727 и продается как INQOVI® для лечения миелодиспластических синдромов. Ранее было показано, что пероральное применение цедазуридина перед пероральным введением децитабина увеличивает экспозицию децитабина. Однако, учитывая низкую биодоступность децитабина и снижение биодоступности при пероральном введении по сравнению с внутривенным введением в целом, ожидалось, что твердая пероральная лекарственная форма, содержащая децитабин и цедазуридин, будет иметь значительно более низкую биодоступность, чем внутривенный децитабин. Неожиданно авторы настоящего изобретения открыли твердые пероральные лекарственные формы, которые при ежедневном применении у субъекта (например, человека) обеспечивают уровни децитабина в плазме с 5-дневной площадью под кривой (AUC) для децитабина, которая эквивалентна 5-дневной AUC для суточной внутривенной (ВВ) дозы децитабина 20 мг/м², вводимой в виде одночасовой инфузии. Кроме того, авторы настоящего изобретения открыли комбинированные твердые пероральные лекарственные формы децитабина и цедазуридина, которые обладают эквивалентными или улучшенными эпигенетическими эффектами (например, деметилированием LINE-1, например, % размножения F-клеток) и/или сниженными миелосупрессивными эффектами (например, нейтропенией), по сравнению с таковыми, полученными при внутривенном введении децитабина, у онкологических больных с миелодиспластическим синдромом (МДС) с низким и промежуточным-1 показателем IPSS (Международной прогностической балльной системы). Используемый в настоящей заявке термин "эквивалент" относится к значению, которое отличается менее чем на 10% от

эталонного значения, например менее чем на 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%.

Таким образом, в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения предусмотрены твердые пероральные лекарственные формы, которые включают как децитабин, так и цедазуридин. Используемые в настоящей заявке термины "децитабин" и "цедазуридин" включают сами соединения и любые их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления изобретения предлагаются твердые пероральные лекарственные формы, содержащие децитабин и цедазуридин, которые при ежедневном введении субъекту обеспечивают уровни децитабина в плазме с 5-дневной AUC для децитабина, эквивалентной 5-дневной AUC для суточной внутривенной дозы децитабина 20 мг/м², вводимой в виде одночасовой (1 ч) инфузии. В некоторых вариантах осуществления изобретения при ежедневном введении субъекту отношение AUC (AUC₀₋₂₄) для децитабина на 2-й день по сравнению с 1-м днем составляет примерно от 1,5:1 до 2:1, например приблизительно от 1,5:1 до 1,8:1, например приблизительно от 1,7:1 до 2:1, например приблизительно 1,5:1; 1,6:1; 1,7:1; 1,8:1; 1,9:1 или 2:1.

Набор для анализа ФК первичной конечной точки используют для расчета 5-дневной кумулятивной экспозиции AUC_{0-t} децитабина после применения твердой лекарственной формы. Используют следующие предположения:

- 1) Равновесное состояние достигается на 2-й день приема твердой лекарственной формы;
- 2) Основываясь на достижении равновесного состояния на 2-й день, AUC_{0-t} децитабина со 2-го по 5-й день представляет собой суточную AUC_{0-t} со 2-го по 5-й день при предполагаемом 5-дневном применении твердой лекарственной формы.

Таким образом, для расчета общей 5-дневной пероральной экспозиции децитабина AUC_{0-t} с использованием данных фармакокинетики из 3-дневного последовательного отбора проб фармакокинетики, день 1 AUC_{0-t} (первая доза твердой лекарственной формы) добавляют к (AUC_{0-t} 2 дня + AUC_{0-t} 5 дня) × 2. Если значение AUC_{0-t} на 2-й день недоступно, его заменяют на AUC_{0-t} на 5-й день; обратное также верно.

Для расчета 5-дневной экспозиции децитабина AUC_{0-t} после внутривенного введения децитабина (AUC_{0-t} 1-го дня + AUC_{0-t} 5-го дня)/2 умножают на 5, исходя из сведений инструкции по применению DACOGEN® (Инструкция по применению DACOGEN® 2014) о том, что не было аккумуляции на 5-й день по сравнению с 1-м днем при 5-дневной инфузии. Если данные AUC_{0-t} в день 1 недоступны, их заменяют на AUC_{0-t} в день 5; обратное также верно. Обращаем внимание, что t = 24 ч, поэтому AUC_{0-t} равно AUC₀₋₂₄.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения твердая пероральная лекарственная форма при ежедневном применении у субъекта обеспечивает фармакодинамический эффект, который эквивалентен фармакодинамическому эффекту суточной внутривенной дозы децитабина 20 мг/м², вводимой в течение одночасовой (1 ч) инфузии. Тип фармакодинамического эффекта включает любой эффект, известный в настоящее время или обнаруженный позднее. В конкретных вариантах осуществления фармакодинамический эффект представляет собой деметилирование ДНК.

Фармацевтические композиции (например, соединение, композиция, лекарство и/или терапевтическое средство), содержащие децитабин и цедазуридин, представлены в виде твердой пероральной лекарственной формы, что означает, что фармацевтические композиции находятся в твердой форме и составлены для перорального введения. Можно использовать любую подходящую твердую пероральную лекарственную форму. Примеры твердых пероральных лекарственных форм в соответствии с вариантами осуществления изобретения включают таблетки (например, предназначенные для трансбуккальной, сублингвальной и системной абсорбции), капсулы, болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык, капсулы, включая твердые желатиновые капсулы и мягкие желатиновые капсулы, спреи для рта, пастилки, леденцы и шарики. Фармацевтические композиции могут быть приготовлены для немедленно, пролонгированного или контролируемого высвобождения.

Фармацевтические композиции по изобретению могут быть приготовлены с использованием известных материалов и способов, которые могут включать смешивание и/или объединение децитабина и цедазуридина с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, но не ограничиваются ими.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердая пероральная лекарственная форма содержит децитабин и цедазуридин в массовом соотношении в диапазоне примерно от 30:100 до 40:100, например, приблизительно 35:100.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердая пероральная лекарственная форма представляет собой стандартную лекарственную форму, содержащую примерно 35 мг децитабина. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердая лекарственная форма для перорального применения представляет собой однодозовую лекарственную форму, содержащую примерно 100 мг цедазуридина. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления твердая пероральная лекарственная форма представляет собой однодозовую лекарственную форму, содержащую примерно 35 мг децитабина и примерно 100 мг цедазуридина. В некоторых вариантах осуществления изобретения однодозовая лекарственная форма содержит примерно 35 мг децитабина и примерно 100 мг цедазуридина и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

"Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" может означать любое вещество, не являющееся само по себе терапевтическим агентом, используемое в качестве носителя, разбавителя, адьюванта, связующего агента и/или носителя для доставки терапевтического агента субъекту, или добавляемое к фармацевтической композиции с целью улучшения свойств при обработке или хранении, или для обеспечения облегченного получения из соединения или композиции однодозовой лекарственной формы для введения. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества 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, Вашингтон, округ Колумбия (например, 1-е, 2-е и 3-е изд., 1986, 1994 и 2000 соответственно). Как известно специалистам в данной области техники, вспомогательные вещества могут выполнять различные функции и могут быть описаны, например, как смачивающие агенты, буферные агенты, суспендирующие агенты, лубриканты, эмульгаторы, дезинтегранты, абсорбенты, консерванты, поверхностно-активные вещества, красители, ароматизаторы и подсластители. Примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают: (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) такие вспомогательные вещества, как масло какао и воск для суппозиториев; (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 раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) буферные растворы для регуляции pH; (21) полиэфиры, поликарбонаты и/или полиангидриды и (22) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах, но не ограничиваются ими.

Примеры разбавителей включают лактозу, лактозы моногидрат, целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, сорбитол, двухосновный кальция фосфат дегидрат, и кальция сульфат 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, крахмалгликолят натрия и крахмал. Примеры глидантов включают коллоидный диоксид кремния, кукурузный крахмал и тальк. Примеры лубрикантов включают стеариновую кислоту, стеарат магния, стеарат кальция, тальк, парафин, лаурилсульфат натрия, бензоат натрия и полиэтиленгликоль.

В некоторых вариантах осуществления твердая пероральная лекарственная форма включает одно или несколько из разбавителя, связующего агента, дезинтегранта, глиданта и лубриканта. В некоторых вариантах осуществления твердая пероральная лекарственная форма включает разбавитель, связующее вещество, дезинтегрант, глидант и лубрикант. В конкретных вариантах осуществления изобретения твердая пероральная лекарственная форма включает следующие вспомогательные вещества: 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 лубриканта. В некоторых вариантах осуществления изобретения такие компоненты формируют в таблетку. В некоторых вариантах осуществления таблетка представляет собой таблетку с немедленным высвобождением. Кроме того, в конкретных вариантах осуществления таблетка покрыта пленкой, которая может быть окрашена. Можно использовать любое фармацевтически приемлемое покрытие, но в некоторых вариантах осуществления на таблетку нанесено покрытие OPADRY®.

В некоторых вариантах осуществления цедазуридин присутствует в твердой пероральной лекарственной форме в количестве примерно 17-22 мас.%, 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 мас.%, или в любом диапазоне, например приблизительно 19,42 мас.%.

В некоторых вариантах осуществления децитабин присутствует в твердой пероральной лекарственной 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 мас.%, или в любом диапазоне, например приблизительно 6,8 мас.%.

В некоторых вариантах осуществления разбавитель (например, лактозы моногидрат) присутствует в твердой пероральной лекарственной форме в количестве примерно 55-70 мас.%, например приблизительно 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69 или 70 мас.%, или в любом диапазоне, например приблизительно 62,62 мас.%.

В некоторых вариантах осуществления связующий агент (например, гипромеллоза) присутствует в твердой пероральной лекарственной форме в количестве примерно 1-3 мас.%, 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 мас.%, или в любом диапазоне, например при-

близительно 1,94 мас. %.

В некоторых вариантах осуществления дезинтегрант (например, кроскармеллоза натрия) присутствует в твердой пероральной лекарственной форме в количестве примерно 3-7 мас. %, 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 мас. %, или в любом диапазоне, например приблизительно 4,85 мас. %.

В некоторых вариантах осуществления глидант (например, коллоидный диоксид кремния) присутствует в твердой пероральной лекарственной форме в количестве примерно 0,5-2 мас. %, 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 мас. % или в любом диапазоне, например, приблизительно 0,97 мас. %.

В некоторых вариантах осуществления лубрикант (например, стеарат магния) присутствует в твердой пероральной лекарственной форме в количестве примерно 0,1-2 мас. %, 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 мас. %, или в любом диапазоне, например приблизительно 0,49 мас. %.

В некоторых вариантах осуществления твердая пероральная лекарственная форма содержит компоненты, перечисленные в табл. 1.

Таблица 1

Компонент	Функция	Содержание (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	Лубрикант	0,1-2

В некоторых вариантах осуществления твердая лекарственная форма для перорального применения содержит компоненты, перечисленные в табл. 2.

Таблица 2

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

Другой аспект настоящего изобретения относится к однодозовой лекарственной форме и к набору, содержащему по меньшей мере одну однодозовую лекарственную форму, причем эта однодозовая лекарственная форма содержит децитабин и цедазуридин. В некоторых вариантах осуществления набор обеспечивает однодозовые лекарственные формы, содержащие цедазуридин и децитабин, где при ежедневном применении у субъекта (например, человека) 5-дневная AUC децитабина в плазме эквивалентна 5-дневной AUC для суточной внутривенной дозы децитабина 20 мг/м² в виде инфузии в течение одного часа (1 ч). Альтернативно или дополнительно, в некоторых вариантах осуществления предусмотрены наборы, содержащие однодозовые лекарственные формы, включающие децитабин и цедазуридин, где при ежедневном применении у субъекта (например, человека) обеспечивается фармакодинамический эффект, который эквивалентен фармакодинамическому эффекту суточной внутривенной дозы децитабина 20 мг/м² в виде одночасовой (1 ч) инфузии. Таким образом, набор может включать 1, 2, 3, 4, 5 или более твердых пероральных лекарственных форм в соответствии с вариантом осуществления изобретения. В некоторых вариантах осуществления набор включает 5, 6 или 7 однодозовых таблеток, содержащих примерно 35 мг децитабина и примерно 100 мг цедазуридина, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Набор может дополнительно содержать контейнер и/или упаковку, пригодные для коммерческой продажи. Контейнер может иметь любую обычную форму, или 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 закрывающийся пакет или блистерная упаковка с индивидуальными дозами для выдавливания из упаковки согласно терапевтической схеме. В одной упаковке можно использовать более одного контейнера. Например, таблетки могут находиться в блистерной упаковке, которая, в свою очередь, находится внутри коробки. В некоторых вариантах осуществления контейнер представляет собой бутылку, например бутылку из белого полиэтилена высокой плотности объемом 30 мл, содержащую однодозовые лекарственные формы (например, приблизительно 5 однодозовых лекарственных форм). Бутылка может дополнительно содержать влагопоглотитель, например, емкости с влагопоглотителем на основе диоксида кремния. В некоторых вариантах осуществления контейнер представляет собой блистерную упаковку, например, образованную алю-

миниевой фольгой на крышке из фольги, содержащую по одной таблетке на полость. Блистерные упаковки могут находиться в картонной упаковке.

Набор может дополнительно содержать информацию. Информация может быть предоставлена на читаемом носителе. Читаемый носитель может содержать этикетку. Информация может быть адресована врачу, фармацевту или пациенту. Информация может указывать на то, что однократная лекарственная форма может вызывать одно или несколько побочных эффектов. Информация может содержать инструкции по введению однократной лекарственной формы, например, способом, описанным в настоящей заявке. Эти инструкции могут быть предоставлены различными способами.

Информация может быть связана с контейнером, например, путем обозначения на этикетке (например, инструкции по применению или отдельной этикетке), приклеенной к контейнеру; включена внутри контейнера в виде письменного листка-вкладыша; нанесена непосредственно на контейнер, например, на стенку коробки или блистерной упаковки; или прикрепляться путем привязывания или клейкой ленты, например, в виде карточки с инструкциями, прикрепленной к горлышку бутылки с помощью веревки, шнура или другого устройства типа веревки, ремешка или шнура.

Способы с использованием твердых пероральных лекарственных форм по изобретению

В соответствии с вариантами осуществления изобретения предусмотрены способы применения у субъекта твердой пероральной лекарственной формы, содержащей цедазуридин и децитабин. В конкретных вариантах осуществления предусмотрены способы применения у субъекта твердой пероральной лекарственной формы, содержащей цедазуридин и децитабин, при этом твердая пероральная лекарственная форма при ежедневном применении у субъекта (например, человека) обеспечивает уровни децитабина в плазме с 5-дневной AUC для децитабина, которая эквивалентна 5-дневной AUC для суточной внутривенной дозы децитабина 20 мг/м², вводимой в виде однократной (1 ч) инфузии. В некоторых вариантах осуществления при ежедневном применении у субъекта отношение AUC для децитабина на 2-й день по сравнению с 1-м днем составляет примерно от 1,5:1 до 2:1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способы включают применение у субъекта твердой пероральной лекарственной формы, содержащей децитабин и цедазуридин, при этом твердая лекарственная форма для перорального приема при ежедневном применении у субъекта обеспечивает фармакодинамический эффект, который эквивалентен фармакодинамическому эффекту для ежедневной внутривенной дозы децитабина 20 мг/м² в виде однократной (1 ч) инфузии. В конкретных вариантах осуществления фармакодинамический эффект представляет собой деметилирование ДНК. Используемая твердая пероральная лекарственная форма может представлять собой любую твердую пероральную лекарственную форму, описанную в настоящей заявке.

Кроме того, предложены способы лечения расстройства, поддающегося лечению децитабином, у нуждающегося в этом субъекта, включающие применение у субъекта твердой пероральной лекарственной формы в соответствии с вариантом осуществления изобретения, обеспечивающей лечение расстройства у субъекта. В некоторых вариантах осуществления расстройства, которое поддается лечению децитабином, представляет собой гиперпролиферативное заболевание, например, рак. Способы могут быть использованы для лечения любого рака, эффективность которого при лечении децитабина известна или обнаружена позже. В конкретных вариантах осуществления расстройства представляет собой рак, выбранный из гемобластоза и солидного рака. Примеры гемобластоза включают миелодиспластические синдромы (МДС), лейкоз (например, острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ), острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), миелолифферативные новообразования (МПН) или хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ)) и лимфому (например, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому или Т-клеточную лимфому). В некоторых вариантах осуществления солидный рак включает рак поджелудочной железы, рак яичников, перитонеальный рак, немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, нейроэктодермальные опухоли и/или саркомы.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения гиперпролиферативного расстройства, например, рака, где рак представляет собой МДС. МДС представляет собой группу онкологических заболеваний с общим аномальным созреванием клеток крови, происходящих из костного мозга, и симптомы могут различаться. Международная прогностическая система оценки (IPSS) оценивает тяжесть МДС по нескольким группам риска на основании уровня гемоглобина пациента, абсолютного числа нейтрофилов (ANC), количества тромбоцитов и процентного содержания бластов в костном мозге. Группы риска включают "низкий", "средний-1", "средний-2" и "высокий" риск. Существуют и другие методологии оценки групп риска, такие как пересмотренный IPSS (IPSS-R) и прогностическая система оценки на основе классификации ВОЗ (WPSS), как описано в Руководстве NCCN для пациентов, Миелодиспластические синдромы, 2018. Способы по настоящему изобретению могут быть использованы для лечения гиперпролиферативного расстройства, например, рака у субъекта (например, пациента-человека), у которого диагностирована любая группа риска МДС на основе любой методологии оценки. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в настоящем изобретении, может включать субъекта с диагнозом МДС низкого риска (определяемого как низкий и/или промежуточный-1 риск по IPSS).

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы ингибирования деграда-

ции децитабина у субъекта, нуждающегося в этом, включающие применение у субъекта твердой пероральной дозы в соответствии с вариантом осуществления изобретения, обеспечивающий ингибирование деградации децитабина у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ снижения метилирования ДНК у субъекта, нуждающегося в этом, включающий применение у субъекта твердой пероральной лекарственной формы в соответствии с вариантом осуществления изобретения, обеспечивающей снижение метилирования ДНК у субъекта (например, обеспечивающей снижение метилирования ДНК лекарственным средством - субстратом CDA). Метилирование ДНК может быть снижено по сравнению с уровнем метилирования у субъекта до лечения. В некоторых вариантах осуществления применение снижает метилирование ДНК LINE-1. LINE-1 представляет собой длинный вкрапленный ядерный элемент, обнаруженный в ДНК человека (например, субъекта), известный в данной области техники, и уровни его метилирования можно измерить с использованием стандартных методов в данной области техники для определения генетических эффектов гипометилирующих агентов, таких как препараты - субстраты CDA (например, децитабин).

Авторы настоящего изобретения показали, что применение у субъекта, нуждающемуся в этом, твердой пероральной лекарственной формы в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения обеспечивает множественные благоприятные реакции у субъекта. Например, в некоторых вариантах осуществления применение 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 любое значение или диапазон в нем) по сравнению с контрольным измерением, например, по сравнению с метилированием ДНК у субъекта до применения (например, "исходным" метилированием ДНК субъекта). Метилирование ДНК у субъекта можно количественно и/или качественно оценить с помощью любого стандартного метода в данной области техники, например, по маркеру относительного общего метилирования по сравнению с контролем, например, по метилированию LINE-1 по сравнению с контролем. Например, в некоторых вариантах осуществления применение 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, с исходным метилированием LINE-1 субъекта). Например, в некоторых вариантах осуществления применение может снижать 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 применение может снижать метилирование LINE-1 у субъекта примерно на 5-20%, примерно на 6-15% или примерно на 8-10%.

В некоторых вариантах осуществления применение может снизить абсолютное количество нейтрофилов (ANC) у субъекта до уровня менее $0,5 \times 10^9$ клеток/л крови не более чем на две недели (например, не более чем на 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 или 2 дня подряд или любое значение или диапазон в нем) после 28-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления применение снижает абсолютное количество нейтрофилов (ANC) у субъекта до уровня менее $0,5 \times 10^9$ клеток/л крови не более чем на две недели (например, не более чем на две, три, четыре, пять, шесть недель и т.д.) во время лечения (например, между несколькими повторяющимися 28-дневными циклами).

В некоторых вариантах осуществления применение увеличивает количество клеток, экспрессирующих фетальный гемоглобин (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 измеряемого в % 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 у пациента до лечения, например, по сравнению со средним % F-клеток/эритроцитов в популяции пациентов, не подвергающихся лечению (например, в популяции здоровых пациентов)). Например, в некоторых вариантах осуществления применение может увеличивать % 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 исходным контрольным уровнем. В некоторых вариантах осуществления применение может увеличивать % F-клеток у субъекта примерно на 5-30%, примерно на 6-24% или примерно на 8-20% по сравнению с исходным контролем.

В некоторых вариантах осуществления применение увеличивает F-клетки 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 их значение или диапазон) на образец (например, в образце крови пациента). Например, в некоторых вариантах осуществления применение может увеличивать F-клетки 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 применение может увеличивать F-клетки 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 субъект может быть

млекопитающим. В некоторых вариантах осуществления способов по настоящему изобретению субъектом может быть человек.

Любая схема введения, хорошо известная специалистам в данной области техники для регулирования времени и последовательности доставки лекарственного средства, может быть использована и повторена по мере необходимости для осуществления лечения способами по изобретению. Например, твердые пероральные лекарственные формы по изобретению можно применять 1, 2, 3 или 4 раза в день в виде разовой дозы, нескольких дискретных доз или непрерывной инфузии. В конкретных вариантах осуществления твердую лекарственную форму для перорального применения применяют один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления изобретения применение твердых пероральных лекарственных форм в соответствии с вариантом осуществления изобретения может быть осуществлено примерно от 1 дня до 28 дней в течение 28-дневного цикла (например, примерно 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 или 28 дней за 28-дневный цикл). В конкретных вариантах осуществления применение твердых пероральных лекарственных форм осуществляют один раз в сутки в течение пяти дней (например, 5 дней подряд) за 28-дневный цикл. В некоторых вариантах осуществления применение твердых пероральных лекарственных форм в соответствии с вариантом осуществления изобретения может быть осуществлено в последовательные дни в рамках 28-дневного цикла. Например, твердые пероральные лекарственные формы согласно варианту осуществления изобретения можно применять в течение 5 дней подряд. В некоторых вариантах осуществления твердые пероральные лекарственные формы согласно варианту осуществления изобретения можно применять в любые 3 последовательных дня (например, в понедельник, вторник и среду "ПнВтСр"; во вторник, среду и четверг "ВтСрЧт"; в среду, четверг и пятницу "СрЧтПт"; в четверг, пятницу и субботу "ЧтПтСб"; в пятницу, субботу и воскресенье "ПтСбВс"; в субботу, воскресенье и понедельник "СбВсПн" и/или в воскресенье, понедельник и вторник "ВсПнВт" и т.д.). В некоторых вариантах осуществления применение твердых пероральных лекарственных форм в соответствии с вариантом осуществления изобретения может быть осуществлено в течение 5 последовательных дней (например, ПнВтСрЧтПт или любой другой комбинации из 5 последовательных дней), в течение 7 последовательных дней (ПнВтСрЧтПтСбВс или любой другой комбинации 7 дней подряд), 14 дней подряд (например, две недели подряд); 21 день подряд (например, три недели подряд) и/или 28 дней подряд (например, четыре недели подряд) за 28-дневный цикл. Последовательное однодневное лечение можно повторять один или несколько раз в течение 28-дневного цикла, например, каждую неделю, через неделю.

В некоторых вариантах осуществления применение твердых пероральных лекарственных форм в соответствии с вариантом осуществления изобретения может быть осуществлено в непоследовательные дни в течение 28-дневного цикла, например, 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 или 27 или более дней подряд. Непоследовательные дни могут включать расписание через день (например, ПнСрПт), каждые два дня, каждые три дня, каждые четыре дня, каждые пять дней, каждые шесть дней, каждые семь дней и т.д. в 28-дневной цикл. Непоследовательные дни могут включать применение в течение нескольких последовательных дней (например, "прием"), за которым следует несколько дней без введения (например, "перерыв"), после чего следует применение в течение нескольких последовательных дней (например, "прием") и т.д. в течение 28-дневного цикла. Например, в некоторых вариантах осуществления применение можно проводить в течение 2 дней подряд (например, каждый понедельник и пятницу или в любой другой комбинации 2 дней подряд). В некоторых вариантах осуществления введение может быть осуществлено в течение 3 дней подряд (например, ПнСрПт или в любой другой комбинации 3 непоследовательных дней). Непоследовательное однодневное лечение можно повторять один или несколько раз в течение 28-дневного цикла, например, каждую неделю, каждую вторую неделю.

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 или более) может проходить между несколькими 28-дневными циклами лечения по настоящему изобретению. Период отсутствия лечения может быть необходимым, чтобы позволить субъекту (например, пациенту-человеку) по настоящему изобретению восстановиться в достаточной степени для продолжения лечения. Период времени между циклами лечения может быть определен врачом с использованием стандартных методов в данной области техники и может быть определен индивидуально для каждого субъекта, например, на основании адекватного анализа крови, например, адекватного отсутствия нейтропении (например, абсолютного количества нейтрофилов (ANC) у субъекта не менее или выше $0,5 \times 10^9$ клеток/л) и может корректироваться в течение курса лечения на основании решения лечащего врача. В некоторых вариантах осуществления период времени между циклами лечения может быть минимальным, например период времени может отсутствовать, например немедленно начинаться в следующий 28-дневный период времени. В некоторых вариантах осуществления период времени между циклами лечения может составлять 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель или более.

В некоторых вариантах осуществления применение может быть осуществлено, например, в течение 10 дней в течение 28-дневного цикла, при этом 10 дней применения включают 5 последовательных дней

применения (например, 5 дней "приема"), за которыми следуют 2 последовательных дня без применения (например, 2 дня "перерыва"), за которыми следуют 5 последовательных дней применения (например, 5 дней "приема") в течение 28-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления применение может быть осуществлено, например, в течение 14 дней, при этом 14 дней применения включают 7 дней "приема", за которыми следуют 7 дней "перерыва", а затем 7 дней "приема" на 28-дневный цикл. В некоторых вариантах осуществления применение может быть осуществлено, например, в течение 9 дней, при этом 9 дней введения включают 3 последовательных дня "приема", за которыми следуют 4 последовательных дня "перерыва", за которыми следуют 3 последовательных дня "приема", за которыми следуют 4 дня "перерыва", за которыми следуют 3 дня "приема", за 28-дневный цикл. В некоторых вариантах осуществления применение может быть осуществлено, например, в течение 9 дней, при этом 9 дней применения включают 3 непоследовательных дня "приема" (например, ПнСрПт), за которыми следует 1 день "перерыва", за которым следуют 3 непоследовательных дня "приема" (например, ПнСрПт), за которыми следует 1 день "перерыва", за которым следуют 3 непоследовательных дня "приема" в течение 28-дневного цикла.

В некоторых вариантах осуществления применение твердой пероральной лекарственной формы в соответствии с вариантом осуществления изобретения может быть осуществлено в течение одной или нескольких недель в течение 28-дневного цикла, например, одной недели, двух недель, трех недель или четырех недель в течение 28-дневного цикла. Недели могут быть последовательными и/или непоследовательными.

Схема применения может включать предварительное лечение и/или совместное применение по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим агентом. В таком случае твердую пероральную лекарственную форму, содержащую децитабин и цедазуридин, можно применять по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим агентом одновременно, отдельно или последовательно. Дополнительный терапевтический агент также может быть включен в твердую пероральную лекарственную форму.

Примеры химиотерапевтического агента включают алкилирующие агенты (например, которые могут включать доксорубицин, 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 сигнала (например, ингибиторы киназы, антитела, ингибиторы фарнезилтрансферазы и т.п.); и другие химиотерапевтические средства (например, тамоксифен, антимитотические средства, такие как ингибиторы поло-подобной киназы или ингибиторы киназы аврора и т.п.), но не ограничиваются ими.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает примерно 35 мг на суточную дозу децитабина, и поэтому, например, для пятидневного режима лечения предполагается кумулятивная доза порядка приблизительно 175 мг на 28-дневный цикл лечения децитабином. Уровни доз, способ введения и схема применения могут быть изменены специалистами в данной области техники с использованием известных способов, которые считаются необходимыми для субъекта (например, пациента).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает примерно 100 мг на суточную дозу цедазуридина, и, таким образом, для пятидневного режима лечения предполагается кумулятивная доза порядка приблизительно 500 мг на 28-дневный цикл лечения. Уровни доз, способ введения и режим применения могут быть модифицированы специалистами в данной области техники с использованием известных способов, которые считаются необходимыми для субъекта (например, пациента).

В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению могут быть осуществлены путем применения цедазуридина и децитабина по отдельности (например, в отдельных лекарственных формах) в тех же количествах и/или соотношениях, которые содержатся в твердых пероральных лекарственных формах по настоящему изобретению и с использованием одних и тех же схем применения.

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 там, где указано иное, все числа, выражающие количества ингредиентов, условия реакции и т.д., используемые в описании и формуле изобретения, следует понимать как модифицированные термином "примерно". Соответственно, если не указано иное, такие числа являются приблизительными, которые могут варьироваться в зависимости от необходимых свойств, которые должны быть получены с помощью настоящего изобретения. По меньшей мере, каждый числовой параметр следует толковать в свете количества значащих цифр и обычных методов округления, но не с

целью попытки ограничить применение доктрины эквивалентов объемом формулы изобретения.

В то время как числовые диапазоны и параметры, определяющие широкий объем изобретения, являются приблизительными, числовые значения, указанные в рабочих примерах, представлены максимально точно. Однако любое числовое значение по своей сути содержит определенные ошибки, обязательно возникающие из-за стандартного отклонения, обнаруженного в соответствующих тестовых измерениях.

После описания настоящего изобретения оно будет объяснено более подробно в следующих примерах, которые включены в настоящую заявку только в иллюстративных целях и не предназначены для ограничения изобретения.

Примеры

Пример 1. Испытание 1 фазы ASTX727

Испытание 1 фазы ASTX727 представляло собой исследование с повышением дозы, предназначенное для установления рекомендуемых доз цедазуридина и децитабина, которые позволяют достичь эквивалентности AUC со стандартной дозой децитабина при внутривенном введении (децитабин 20 мг/м² внутривенно). На фиг. 1 представлен обзор дизайна исследования. В Цикле 1 каждый пациент получал определенную для когорты дозу децитабина перорально в день -3, 1-часовую внутривенную инфузию децитабина 20 мг/м² в 1-й день и определенные для когорты дозы перорального децитабина плюс цедазуридина в дни 2-5. В Циклах 2 и далее децитабин и цедазуридин перорально применяли в дни 1-5. Дозу цедазуридина повышали в первую очередь, а дозу децитабина увеличивали, как только ингибирование CDA цедазуридином приближалось к максимальному эффекту. В когорте повышали дозу только одного лекарства. Фиксированные дозы вводили без поправки на массу тела или площадь поверхности тела. Дни -3, 1, 2 и 5 для децитабина включали фармакокинетический анализ в течение всего дня. Начальная доза составляла 20 мг для перорального приема децитабина и 40 мг для цедазуридина (эквивалентная доза для человека, примерно в 100 превышающая резерв безопасности по сравнению с уровнем, при котором не наблюдается нежелательных явлений у яванских макаков). Повышение дозировки каждого препарата проводили, если средняя AUC децитабина для перорального препарата была менее 90% от таковой для внутривенного введения децитабина в когорте и если не наблюдалось ограничивающей дозу токсичности. Ограничивающую дозу токсичность определяли как гематологическую токсичность 4 степени или 3 степени, продолжающуюся более 14 дней и не связанную с основным заболеванием. Как только целевой диапазон AUC децитабина, принятый в качестве первичной конечной точки и установленный для внутривенного введения децитабина, был достигнут в дозе, которая считалась безопасной, когорту, которая наиболее точно соответствовала внутривенному введению децитабина, расширяли до 18 пациентов, подающихся оценке. Увеличение дозы для пациентов, ранее получавших более низкую дозу, разрешалось по усмотрению исследователя, если пациент переносил первоначально назначенные дозы.

Фармакокинетический профиль децитабина был охарактеризован посредством анализа плазмы, обработанной ЭДТА (эдетовой кислотой), с помощью валидированной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии с тетрагидроуридином (Santa Cruz Biotechnology, Даллас, Техас) для стабилизации и с линейным диапазоном анализа 0,5-100 нг/мл для децитабина. Серийные образцы плазмы (от момента до введения дозы до 24 часов после введения) собирали в дни -3, 1, 2 и 5 (также непосредственно перед введением дозы в дни 3 и 4) во время первого цикла. В частности, фармакокинетические образцы были получены до введения дозы и через 0,25, 0,5, 1,0 (для в/в только 1,083 ч), 1,5, 2, 3, 4, 6, 8 и 24 ч после введения дозы.

Пациенты могли прекратить лечение или быть исключены из исследования из-за прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности, запроса пациента, отзыва согласия или по усмотрению исследователя из-за отсутствия пользы.

Результаты исследования Фазы 1 показаны в табл. 3 и на фиг. 2.

Таблица 3. AUC Фазы 1 с повышением дозы

Пероральная доза (мг) ^a			AUC _{0-τ} в сутки (ч·нг/мл) Среднее геометрическое (гКВ%)					Общее значение AUC _{0-τ} за 5 дней		
Когорта	DEC	CED	N	D -3 (DEC отдельно)	D2 (ASTX7 27)	D5 (ASTX7 27)	BB D1	Перорально	BB (N=41)	% AUC (Перорально/BB)
1	20	40	6	10,7 (108)	42,8 (136)	70,3 (86)	159 (53)	324		40
			5 ^b	7,90 (58)	29,0 (45)	53,6 (40)	138 (41)	243		30
2	20	60	6	7,49 (52)	30,5 (62)	68,9 (44)	170 (39)	306	821 ^d	37
3	20	100	6	7,90 (147)	53,5 (44)	94,8 (46)	192 (47)	433		53
4	40	100	6	29,8 (100)	167 (45)	221 (74)	153 (50)	1050		128
5	30	100	19 ^c	15,3 (92)	81,7 (59)	146 (50)	166 (41)	667		81

CED = цедазуридин;

DEC = децитабин;

гКВ%=геометрический коэффициент вариации.

^a Пероральную дозу не регулировали по массе тела или площади поверхности тела; внутривенная

доза составила 20 мг/м² во всех когортах.

^b Один субъект в Когорте 1 был исключен как резко выходящий за пределы выборки.

^c Данные по внутривенному введению для 18 пациентов, один пациент был исключен как резко выходящий за пределы выборки.

^d Среднее геометрическое значение для общей 5-дневной AUC_{0-t} при внутривенном введении рассчитывали для всей в/в популяции (N=41).

На фиг. 2 две выделенные кривые показывают экспозицию цедазуридина в дозе 100 мг и децитабина перорально в дозах 30 и 40 мг (группы 4 и 5 в табл. 3). В этих дозах экспозиция децитабина при пероральном применении составила от 81 до 128% от экспозиции децитабина при внутривенном введении. На основании этого было спрогнозировано, что средняя доза децитабина между 30 и 40 мг, что составляет 35 мг, будет наиболее близкой к внутривенному введению.

Пример 2. Исследование 2 фазы ASTX727 с подтверждением дозы

Испытание 2 фазы ASTX727 представляло собой рандомизированное перекрестное испытание децитабина 20 мг/м² ВВ ежедневно (в течение 5 дней) по сравнению с пероральным приемом децитабина/цедазуридина один раз в сутки (в течение 5 дней) в Цикле 1 с переходом пациентов на другой препарат в Цикле 2 (см. фиг. 3). Начиная с Цикла 3, все пациенты продолжали принимать децитабин/цедазуридин перорально один раз в день (в течение 5 дней), каждый цикл каждые 28 дней, до прогрессирования.

Исходные характеристики пациентов в фазе 2 показаны в табл. 4.

Таблица 4. Исходные характеристики пациентов Фазы 2

Характеристика	Последовательность А (N=41) ASTX727 → DEC IV	Последовательность В (N=39) DEC IV → ASTX727
Медиана возраста (мин-макс)	71 (32, 90) Годы	71 (41, 86) Годы
Пол, Мужчины/Женщины %	78/22%	74/26%
Медиана массы тела (мин-макс)	78,8 (40-122) кг	86,2 (42-118) кг
Медиана ППТ	1,96 (1,3-2,4) м ²	2,05 (1,3-2,4) м ²
ECOG PC		
0-1	93%	90%
2	7%	10%
IPSS		
Промежуточный-1 риск	46%	41%
Промежуточный-2 или высокий риск	34%	36%
ХММЛ	20%	23%
Медиана гемоглобина (мин-макс)	8,75 (7,1-14,9) г/дл	9,25 (6,8-13,9) г/дл
Медиана нейтрофилов (мин-макс)	0,94 (0,03-73,6) 10 ⁹ /л	0,76 (0,06-63,4) 10 ⁹ /л
Медиана тромбоцитов (мин-макс)	58,5 (2-523) 10 ⁹ /л	60,0 (8-569) 10 ⁹ /л
Зависимость от трансфузии эритроцитов	48,8%	46,2%
Зависимость от трансфузии тромбоцитов	19,5%	10,3%
Медиана ВМ-бластов (мин-макс)	7% (0-19%)	5% (0-17%)

Децитабин и цедазуридин давали в виде отдельных капсул децитабина (35 мг) и цедазуридина (100 мг) на стадиях повышения и увеличения дозы Фазы 1 и на стадии подтверждения начальной дозы Фазы 2, а затем в виде одной таблетки с комбинацией фиксированных доз (FDC) (ASTX727) децитабина (35 мг) и цедазуридина (100 мг), объединенных на втором этапе Фазы 2 и Фазы 3. Состав таблетки ASTX727 FDC, использованной в клиническом исследовании Фазы 3, показан в табл. 5.

Таблица 5. Состав таблетки ASTX727

Компонент	Функция	Стандарт	Состав (масс.%)	Количество (мг/таблетку)
Цедазуридин	Активное вещество	Внутренняя спецификация	19,42	100,0
Децитабин	Активное вещество	Внутренняя спецификация	6,80	35,0
Лактозы моногидрат	Разбавитель	НФ	62,62	322,5
Гипромеллоза	Связующий агент	Фарм. США	1,94	10,0
Кроскармеллоза натрия	Дезинтегрант	НФ	4,85	25,0
Коллоидный диоксид кремния	Глидант	НФ	0,97	5,0
Магния стеарат	Лубрикант	НФ	0,49	2,5
Вся сердцевина таблетки			97,09	500,0
Ораду II 85F15458 Красный	Пленочная оболочка	Поставщик	2,91	15,0
Вся таблетка, покрытая оболочкой			100,00	515,0

5-дневная AUC_{0-t} децитабина в плазме для отдельных капсул децитабина (35 мг) и цедазуридина (100 мг) показана в табл. 6А, а 5-дневная AUC_{0-t} децитабина в плазме для одной таблетки ASTX727 показана в табл. 6В.

Таблица 6А. Фаза 2 ФК
(цезауридин + децитабин в капсулах по сравнению с внутривенным введением децитабина)

	N	BB Geo. LSM	Пероральное Geo. LSM	Отношение Geo. LSM Перорально/BB, % (80% ДИ)	Внутри- индивидуальная вариабельность (% KB)
Децитабин, 5-дневная AUC ₀₋₄ (ч·нг/мл)	40	802,81	750,82	93,52 (82,10; 106,5)	47,0

BB = 20 мг/м² внутривенная инфузия (1 ч) децитабина. Перорально = 100 мг цезауридина и 35 мг децитабина, капсулы.

ДИ = доверительный интервал;

BB = внутривенно;

Geo. LSM = средние геометрические значения по методу наименьших квадратов;

KB = коэффициент вариации.

Таблица 6В. Фаза 2 ФК (ASTX727 по сравнению с внутривенным DEC)

	N	BB Geo. LSM	Перорально ASTX727 FDC Geo. LSM	Отношение Geo. LSM перорально/BB, % (80% ДИ)	Внутри- индивидуальная вариабельность (% KB)
Децитабин, 5-дневная AUC ₀₋₄ (ч·нг/мл)	24	745,26	727,29	97,59% (80,48; 118,3)	53,8

BB = 20 мг/м² внутривенная инфузия (1 ч) децитабина.

Перорально = ASTX727 FDC таблетка (100/35 мг цезауридина/децитабина)

ДИ = доверительный интервал;

BB = внутривенно;

Geo. LSM = средние геометрические значения по методу наименьших квадратов;

KB = коэффициент вариации.

На фиг. 4 представлена индивидуальная и средняя геометрическая AUC₀₋₂₄ децитабина в плазме после перорального приема 100 мг цезауридина и 35 мг децитабина по сравнению с однократной инфузией децитабина 20 мг/м². 5-дневная экспозиция децитабина при пероральном приеме составила примерно 98% от экспозиции при внутривенном введении децитабина, что подтверждает, что дозы, выбранные для цезауридина и децитабина в таблетках, были близки к дозам внутривенного введения децитабина.

Гематологию и глобальное метилирование ДНК оценивали на 1, 8, 15, 22 и 29 дни первого цикла с помощью анализа бисульфитного секвенирования метилирования длинного вкрапленного ядерного элемента-1 (LINE-1) (Yang, AS, Koshi KD, Choi SW, et al. DNA methylation changes after 5-aza-2-deoxycytidine therapy in patients with leukemia. Can. Res. 2006; 66; 5495-503). Изменения метилирования ДНК после лечения выражали как относительное изменение (%), рассчитываемое как: 100x [(метилирование в данный день после лечения) - [исходное метилирование)]. Оценку нежелательных явлений с помощью физического осмотра и лабораторного мониторинга (гематология, метаболический профиль и ферменты печени) проводили до начала лечения в 1-й день каждого цикла (еженедельно для гематологических исследований в первые два цикла). После прекращения лечения пациентов наблюдали на предмет выживания и трансформации в острый миелоидный лейкоз. По усмотрению исследователей разрешалось снижение дозы или отсрочка, чтобы обеспечить восстановление после миелосупрессии, связанной с приемом лекарств.

Результаты исследования LINE-1 показаны на фиг. 5А-5В и 6А-6В. Данные об эффективности и безопасности фазы 2 исследования показаны в табл. 7 и 8 соответственно.

Таблица 7. Эффективность фазы 2 (наилучший ответ^а и независимость от трансфузии^б)

Наилучший ответ (N=80)	%	95% ДИ
Полный ответ (CR)	21,3%	13-32%
Частичный ответ	0	
Полный ответ костного мозга (mCR)	22,5%	14-32%
mCR + HI	7,5%	2,8-15,6%
Гематологическое улучшение (HI)	16,3%	9-26%
HI-E	10%	4-19%
HI-N	2,5%	0,3-8,7%
HI-P	13,8%	7-23%
Общий ответ (CP + PR + mCR + HI)	60%	48-71%
Независимость от трансфузии эритроцитов (N=38) ^б	50%	33-67%
Независимость от трансфузии тромбоцитов (N=12) ^б	50%	21-79%

^а IWG 2006 критерии;

^б по меньшей мере 8 недель независимости от трансфузии у пациентов, которые исходно были зависимыми.

Таблица 8. Испытания Фазы 2, связанные с безопасностью нежелательные явления степени ≥ 3 у $\geq 5\%$ пациентов

	BB DEC (Цикл 1 или 2) N=75 n (%)	ASTX727 (Цикл 1 или 2) N=78 n (%)
Любые связанные НЯ степени ≥ 3	24 (32%)	21 (27%)
Нейтропения	16 (21,3%)	11 (14,1%)
Тромбоцитопения	11 (14,7%)	9 (11,5%)
Лейкопения	6 (8,0%)	6 (7,7%)
Анемия	4 (5,3%)	5 (6,4%)
Фебрильная нейтропения	4 (5,3%)	3 (3,8%)

Пример 3. Испытания Фазы 3

Фаза 3 представляла собой рандомизированный перекрестный формат, в котором пациенты с МДС и ХММЛ, подходящие для получения децитабина, были произвольно распределены между Программой А, в которой они получали ASTX727 в Цикле 1, затем BB децитабин в Цикле 2, и Программой В с применением в обратном порядке. Все пациенты получали ASTX727, начиная с Цикла 3, для оценки долгосрочной эффективности и безопасности. Потребовалось 118 поддающихся оценке пациентов, чтобы показать эквивалентность AUC между пероральным и внутривенным введением. См. фиг. 7. Основные критерии включения субъектов: (1) кандидаты на BB введение децитабина; (2) ECOG PS 0-2; (3) ожидаемая продолжительность жизни по меньшей мере 3 месяца; (4) адекватная функция органов; и (5) разрешен один предыдущий цикл НМА. Первичная конечная точка включала эквивалентность 5-дневной AUC общего уровня в плазме децитабина (перорально/BB 90% ДИ от 80 до 125%). Вторичными конечными точками были: эффективность, включая частоту ответа, независимость от трансфузии, продолжительность ответа, отсутствие лейкоза и общую выживаемость; безопасность ASTX727; и максимальное деметилирование LINE-1.

Из 133 пациентов, получавших лечение в Фазе 3, 123 завершили как внутривенный, так и пероральный 5-дневные циклы для оценки AUC децитабина для обоих типов введения. Соотношение 5-дневной AUC децитабина в плазме перорально/BB составило примерно 99% с 90% доверительным интервалом примерно от 93 до 106%. Чувствительность и вторичные анализы всех пациентов, прошедших оценку фармакокинетики, подтвердили результаты первичного анализа (см. табл. 9).

Таблица 9. Первичная конечная точка (эквивалентность AUC децитабина за 5 дней)

		BB DEC		Перорально ASTX727		Отношение Geo, LSM, Перорально/BB, % (90% ДИ)	Внутри- индивидуаль- ная вариабель- ность (% KB)
5-дневная AUC ₀₋₂₄ (ч·нг/мл)		N	Geo, LSM	N	Geo, LSM		
Первичный анализ	Парный ¹	123	864,9	123	855,7	98,9 (92,7; 105,6)	31,7

¹Парная популяция пациентов: пациенты, которые получали как ASTX727, так и децитабин BB в рандомизированных первых двух циклах с адекватными образцами ФК.

Первичная конечная точка исследования была достигнута с высокой достоверностью: перорально/BB 5-дневная AUC децитабина в плазме ~99% с 90% ДИ ~93-106%. Все анализы чувствительности и вторичные фармакокинетические анализы AUC подтвердили результаты первичного анализа.

Фиг. 8 показывает индивидуальные экспозиции у пациентов как для ASTX727 в дни 1, 2 и 5, так и для внутривенного введения децитабина в 1 и 5 дни. Как видно, индивидуальные экспозиции у пациентов, получавших децитабин перорально или внутривенно, в значительной степени перекрываются друг с другом, несмотря на то, что децитабин перорально применяли в фиксированной дозе, а внутривенно вводили в зависимости от площади поверхности тела. AUC для децитабина в 1-й день несколько ниже, чем AUC на 2-5-й день и AUC при внутривенном введении. Соотношение AUC для децитабина на 2-й день по сравнению с 1-м днем составляет от примерно 1,5:1 до примерно 2:1.

Фиг. 9 показывает, что фармакодинамический эффект общего деметилирования ДНК, измеренный с помощью анализа LINE-1, также был почти идентичен при пероральном применении по сравнению с внутривенным введением в циклах 1 и 2. Различия в метилировании ДНК между пероральным и внутривенным введением составляло <1% и не было значительным.

Таким образом, при пероральном приеме таблетки с фиксированной дозой ASTX727 (цедазуридин/децитабин 100/35 мг) достигается ~99% 5-дневной системной экспозиции децитабина в плазме по сравнению с внутривенным введением децитабина 20 мг/м² (первичная конечная точка). Кроме того, устойчивые результаты были подтверждены во всех анализах чувствительности AUC и вторичных анализах. Кроме того, пероральный ASTX727 достиг почти того же фармакодинамического эффекта, что и внутривенный децитабин (разница <1% в деметилировании ДНК LINE-1%). Кроме того, длительный клинический ответ, 50% независимость от трансфузий и медиана выживаемости 18,3 месяца, наблюдаемые в Фазе 2 при длительном наблюдении, согласуются с внутривенным введением децитабина. Кроме того, не было выявлено существенных различий в нежелательных явлениях, включая нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, между пероральным приемом ASTX727 и внутривен-

ным введением децитабина в рандомизированных первых 2 циклах.

Вышеизложенное является иллюстрацией настоящего изобретения и не должно рассматриваться как его ограничение. Изобретение определяется следующей формулой изобретения с учетом эквивалентов формулы изобретения, которые должны быть включены.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая пероральная лекарственная форма для немедленного высвобождения, содержащая 100 мг цедазуридина, 35 мг децитабина, микрокристаллическую целлюлозу, лактозы моногидрат, гидроксипропилцеллюлозу, кроскармеллозу натрия, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния.

2. Твердая пероральная лекарственная форма по п.1, которая при ежедневном введении человеку обеспечивает уровни децитабина в плазме с 5-дневной площадью под кривой (AUC) для децитабина, которая эквивалентна 5-дневной AUC для ежедневной внутривенной дозы децитабина 20 мг/м² в виде 1-часовой инфузии.

3. Твердая пероральная лекарственная форма по п.1 или 2, где при ежедневном введении человеку соотношение AUC для децитабина на 2-й день по сравнению с 1-м днем составляет от 1,5:1 до 2:1.

4. Твердая пероральная лекарственная форма по любому из пп.1-3, обеспечивающая при ежедневном введении человеку фармакодинамический эффект, который эквивалентен фармакодинамическому эффекту суточной внутривенной дозы децитабина 20 мг/м², вводимой в виде 1-часовой инфузии.

5. Твердая пероральная лекарственная форма по п.4, где фармакодинамическим эффектом является деметилирование ДНК.

6. Твердая пероральная лекарственная форма по любому из пп.1-5, которая представляет собой таблетку.

7. Твердая пероральная лекарственная форма по любому из пп.1-5, которая представляет собой капсулу.

8. Твердая пероральная лекарственная форма по любому из пп.1-7, дополнительно содержащая оболочку.

9. Твердая пероральная лекарственная форма по п.8, где оболочка представляет собой цветную оболочку.

10. Твердая пероральная лекарственная форма по п.9, в которой оболочка представляет собой Ora-dry II 85F15458 Красный.

11. Способ лечения гиперпролиферативного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту твердой пероральной лекарственной формы по любому из пп.1-10, обеспечивая таким образом лечение этого заболевания.

12. Способ по п.11, где гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак.

13. Способ по п.12 где рак выбран из гемобластозов и солидных раков.

14. Способ по п.13, где гемобластоз выбран из миелодиспластических синдромов (МДС), лейкоза и лимфомы.

15. Способ по п.14, где лейкоз представляет собой острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, миелолифферативные неоплазии или хронический миеломоноцитарный лейкоз.

16. Способ по п.14, где лимфома представляет собой лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому или Т-клеточную лимфому.

17. Способ по п.14, где миелодиспластические синдромы (МДС) представляют собой МДС низкого риска, такой как низкого уровня по IPSS и/или промежуточного уровня 1 по IPSS.

18. Способ по п.13, где солидный рак выбран из рака поджелудочной железы, рака яичника, перитонеального рака, немелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы, нейроэктодермальных опухолей и сарком.

19. Способ по любому из пп.11-18, где твердую пероральную лекарственную форму применяют в течение от 1 дня до 28 дней в течение 28-дневного цикла, как то 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 или 28 дней в 28-дневном цикле.

20. Способ по любому из пп.11-19, где твердую пероральную лекарственную форму применяют в последовательные дни в течение 28-дневного цикла, причем указанные последовательные дни могут представлять собой 3 дня ПнВтСр, ВтСрЧт, СрЧтПт и т.д.; 5 дней ПнВтСрЧтПт и т.д.; 7 дней, ПнВт-СрЧтПтСбВс; 14 дней, в частности две недели подряд; 21 день, в частности три недели подряд.

21. Способ по любому из пп.11-19, где твердую пероральную лекарственную форму применяют непоследовательно в течение 28-дневного цикла, причем указанные последовательные дни могут представлять собой 3 дня ПнСрПт; 10 дней, в частности 5 дней приема, 2 дня перерыва, 5 дней приема; 14 дней, в частности 7 дней приема, 7 дней перерыва, 7 дней приема.

22. Способ по любому из пп.11-19, где твердую пероральную лекарственную форму применяют в течение одной недели за 28-дневный цикл.

23. Способ по любому из пп.11-19, где твердую пероральную лекарственную форму применяют в

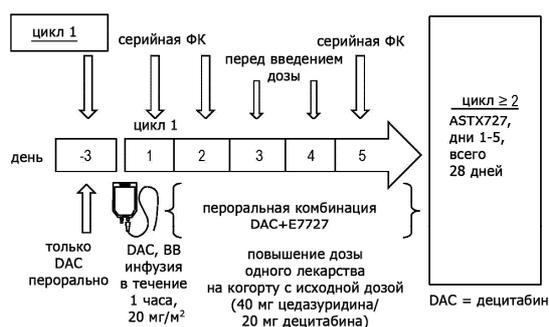
течение двух недель за 28-дневный цикл, причем эти две недели могут быть последовательными или непоследовательными.

24. Способ по любому из пп.11-19, где твердую пероральную лекарственную форму применяют в течение трех недель за 28-дневный цикл, причем эти две недели могут быть последовательными или непоследовательными.

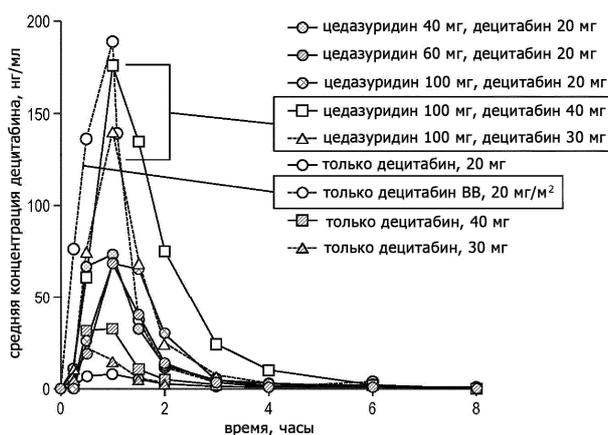
25. Способ по любому из пп.11-19, где твердую пероральную лекарственную форму применяют в течение четырех недель за 28-дневный цикл.

26. Способ снижения метилирования ДНК у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту твердой пероральной лекарственной формы по любому из пп.1-10, обеспечивая тем самым снижение метилирования ДНК у субъекта.

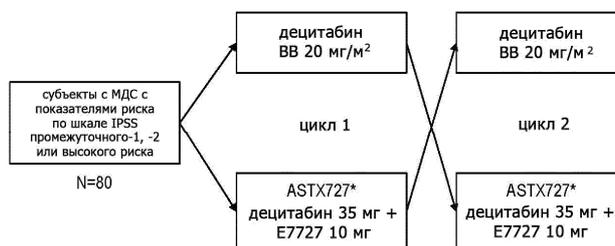
27. Способ ингибирования деградации децитабина у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту твердой пероральной лекарственной формы по любому из пп.1-10, обеспечивая тем самым ингибирование деградации децитабина у субъекта.



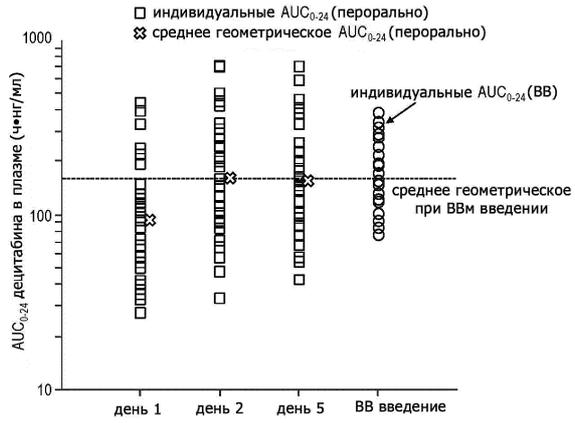
Фиг. 1



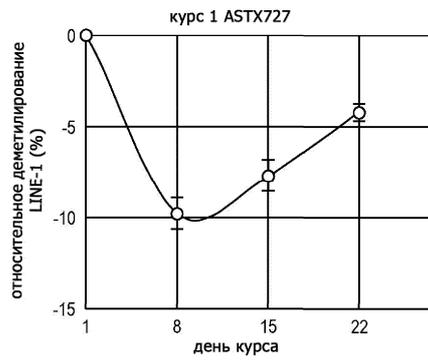
Фиг. 2



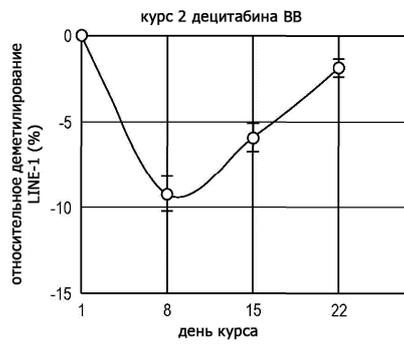
Фиг. 3



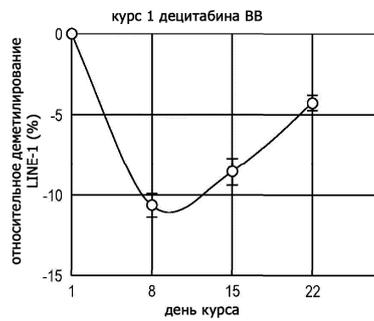
Фиг. 4



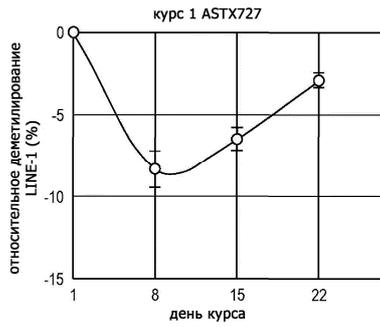
Фиг. 5А



Фиг. 5В



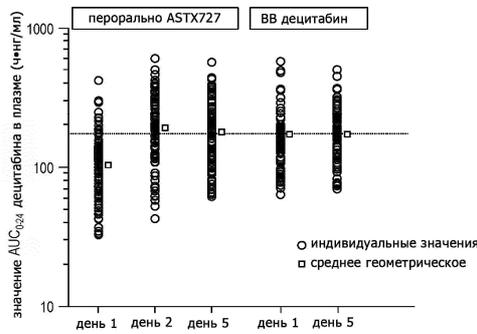
Фиг. 6А



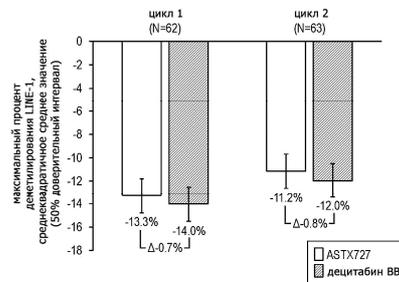
Фиг. 6В



Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9

