

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393173 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.16

(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.05.10

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИЙ

(31) 63/186,978

(72) Изобретатель:

(32) 2021.05.11

Колак Гозде (US)

(33) US

(74) Представитель:

(86) PCT/US2022/028457

Костюшенкова М.Ю., Строкова О.В.,
Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М.,
Джермакян Р.В. (RU)

(87) WO 2022/240800 2022.11.17

(71) Заявитель:

КОНСТЕЛЛЕЙШЕН
ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК. (US)

(57) Настоящее изобретение относится к применению пелаб्रेसиба и его фармацевтически приемлемых солей для лечения состояний, связанных с низким количеством ретикулоцитов.

A1

202393173

202393173

A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИЙ

ОПИСАНИЕ

Родственные заявки

[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 63/186,978, поданной 11 мая 2021 года, все содержание которой включено сюда посредством ссылки.

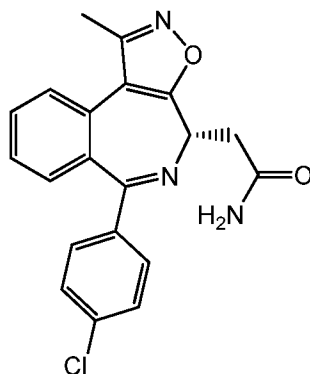
Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0002] Анемия — одно из наиболее распространенных заболеваний крови, от которого страдают примерно 25% населения или 1,6 миллиарда человек во всем мире. Анемия возникает, когда уровень здоровых эритроцитов (RBC) в организме ниже нормального или когда концентрация в них гемоглобина ниже нормы. Гемоглобин позволяет эритроцитам переносить кислород к тканям организма. Таким образом, если эритроцитов недостаточно, клетки крови имеют патологические изменения или не хватает гемоглобина, будет снижена способность крови переносить кислород к тканям-мишеням. Это приводит к таким симптомам, как усталость, слабость, головокружение, одышка, боль в груди и головные боли. Без терапии анемия может привести к сильной усталости (при которой человек не сможет выполнять повседневные задачи), осложнениям беременности, проблемам с сердцем, таким как увеличение сердца или сердечная недостаточность, а в наиболее тяжелых случаях — к смерти.

[0003] Эритроциты производятся в костном мозге, где дифференцируются и развиваются гемопоэтические стволовые клетки, в конечном итоге образуя ретикулоциты. Ретикулоциты представляют собой незрелые эритроциты, и количество ретикулоцитов является хорошим индикатором активности костного мозга, поскольку оно отражает продуцирование свежих клеток и позволяет определить количество ретикулоцитов и индекс продукции ретикулоцитов. Эти значения можно использовать для определения того, вносят ли вклад в развитие анемии проблемы продуцирования, а также могут быть использованы для мониторинга хода лечения анемии. В некоторых случаях анемии бывают либо гипопролиферативными (низкое количество ретикулоцитов), либо гиперпролиферативными (высокое количество ретикулоцитов). Гипопролиферативные анемии обычно наблюдаются, когда костный мозг не способен вырабатывать достаточное количество эритроцитов. Гиперпролиферативные анемии сопровождаются сокращением выживаемости эритроцитов или потерей крови.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

[0004] Соединение 2-(((4S)-6-(4-хлорфенил)-1-метил-4Н-бензо[с]изоксазоло[4,5-е]азепин-4-ил)ацетамид, название которого используется в настоящем документе взаимозаменяемо с термином пелабресиб, представлено в патенте США № 8,796,261 как Соединение 144, и имеет следующую структурную формулу:



Кристаллические формы пелабресиба, такие как моногидрат формы А, раскрыты в патенте США 9,969,747 и, в одном из аспектов, включены в качестве части изобретения. Пелабресиб представляет собой небольшую активную и селективную молекулу, разработанную для стимулирования противоопухолевой активности за счет селективного ингибирования функции белка ВЕТ. См., например, J. Med. Chem., 2016; Feb. 25; 59(4): 1330-9. Ведутся исследования формы А моногидрата пелабресиба как в качестве монотерапевтического средства, так и в комбинации с ингибитором JAK руксолитинибом для лечения миелофиброза и связанных с ним состояний. См., например, клинические испытания США NCT02158858 и NCT04603495, а также заявку WO 2020/112939.

[0005] В настоящее время обнаружено, что пелабресиб увеличивает количество ретикулоцитов у людей. См., например, **фиг. 1**.

[0006] Таким образом, в настоящем документе предложены способы применения пелабресиба или его фармацевтически приемлемой соли для лечения анемий, в частности тех, которые характеризуются низким количеством ретикулоцитов.

[0007] В настоящем документе также предложены способы применения пелабресиба или его фармацевтически приемлемой соли для увеличения количества ретикулоцитов у нуждающихся в этом субъектов.

[0008] Кроме того, предложены способы применения пелабресиба или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с ингибитором JAK, таким как руксолитиниб, для увеличения количества ретикулоцитов у нуждающихся в этом субъектов

или для лечения анемий, в частности тех, которые характеризуются низким количеством ретикулоцитов.

Краткое описание фигур

[0009] На **ФИГ.1** показано влияние пелабресиба на количество ретикулоцитов у пациентов с миелофиброзом.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

[0010] В одном из вариантов осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения анемии, характеризующейся низким количеством ретикулоцитов, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества пелабресиба или его фармацевтически приемлемой соли. Также предложено применение пелабресиба или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для лечения анемии, характеризующейся низким количеством ретикулоцитов у субъекта. Кроме того, предложен пелабресиб или его фармацевтически приемлемая соль для лечения анемии, характеризующейся низким количеством ретикулоцитов у субъекта.

[0011] В другом варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ увеличения количества ретикулоцитов у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества пелабресиба или его фармацевтически приемлемой соли. Также предложено применение пелабресиба или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для увеличения количества ретикулоцитов у нуждающегося в этом субъекта. Кроме того, предложен пелабресиб или его фармацевтически приемлемая соль для увеличения количества ретикулоцитов у нуждающегося в этом субъекта.

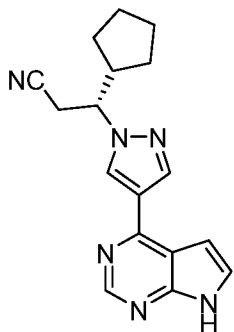
[0012] Термины «субъект» и «пациент» могут использоваться взаимозаменяемо и относятся к млекопитающему, нуждающемуся в лечении, например, домашним животным (например, к собакам, кошкам и т.п.), сельскохозяйственным животным (например, коровам, свиньям, лошадям, овцам, козам и т.п.) и лабораторным животным (например, крысам, мышам, морским свинкам и т.п.). Обычно субъектом является человек, нуждающийся в лечении.

[0013] В одном из аспектов субъект, которого лечат одним или несколькими из раскрытых способов, может страдать миелофиброзом.

[0014] Термины «лечение», «лечить» и «проводить лечение» относятся к обращению прогрессирующего, облегчению, уменьшению вероятности развития или ингибированию прогрессирующего текущего состояния (например, анемии) или одного или нескольких его симптомов, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения лечение может осуществляться после развития одного или нескольких симптомов, т.е., представлять собой терапевтическое лечение. В других вариантах осуществления изобретения лечение может осуществляться при отсутствии симптомов. Например, предрасположенному к заболеванию субъекту лечение может быть назначено до появления симптомов (например, с учетом истории симптомов и/или в свете генетических или других факторов предрасположенности к заболеванию) (т.е., профилактическое лечение). Лечение также может быть продолжено после исчезновения симптомов, например, чтобы предотвратить или отсрочить их рецидив.

[0015] Пелабресиб может вводиться отдельно, например, в виде монотерапии, или в комбинации с другими активными фармацевтическими ингредиентами (API). В одном из аспектов другой API представляет собой ингибитор янус-киназы (JAK), такой как руксолитиниб.

[0016] В контексте настоящего изобретения руксолитиниб означает JAK-ингибитор (R)-3-(4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-цикло-пентилпропан-нитрилфосфат, имеющий следующую формулу:



[0017] В контексте настоящего документа количество ретикулоцитов, в виде их абсолютного числа или процентного содержания, является отражением недавней активности костного мозга и может быть измерено способами, известными в данной области техники. Нормальное количество ретикулоцитов, то есть не низкое и не высокое, обычно находится в диапазоне от приблизительно 0,5% до приблизительно 1,5% от общего количества эритроцитов у субъекта. В одном из аспектов низкое количество ретикулоцитов составляет менее, чем приблизительно 0,5% от общего числа эритроцитов у субъекта.

[0018] В одном из аспектов анемия, характеризующаяся низким количеством ретикулоцитов, выбрана из анемии при хронической почечной недостаточности, анемии из-за недостаточного продуцирования, апластической анемии, железодефицитной анемии и воспалительной анемии.

[0019] В одном из аспектов подвергаемый лечению субъект является трансфузионно-зависимым. В другом аспекте подвергаемый лечению субъект не является трансфузионно-зависимым.

[0020] Термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» используются взаимозаменяемо и включают количество описанного в настоящем документе соединения, которое вызовет желаемый медицинский ответ у субъекта, например, уменьшение симптомов и/или замедление прогрессирования заболевания.

[0021] Пелабресиб или его соли и другие описанные в настоящем документе API могут быть составлены в виде фармацевтических композиций и вводиться субъекту, например человеку, в различных формах, адаптированных к выбранному способу введения. Обычные способы введения таких фармацевтических композиций включают в том числе пероральный, местный, буккальный, трансдермальный, ингаляционный, парентеральный, сублингвальный, ректальный, вагинальный и интраназальный. В контексте настоящего документа термин «парентеральный» включает подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, интратекальные, интрастернальные инъекции или инфузии. Способы составления фармацевтических композиций хорошо известны в данной области техники, например, описаны в «Remington: The Science and Practice of Pharmacy,» University of the Sciences in Philadelphia, ed., 21st edition, 2005, Lippincott, Williams & Wilkins., Филадельфия, Пенсильвания.

[0022] Конкретная дозировка и схема лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарств, а также мнение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, подлежащего лечению. Количество описанного здесь соединения в композиции также будет зависеть от конкретного соединения. Однако, в одном из аспектов, при использовании в качестве монотерапии (т.е. без ингибитора JAK, такого как руксолитиниб) пелабресиб или его фармацевтически приемлемая соль могут быть приготовлены в дозировке от 50 мг до 500 мг, например, для введения один, два или три раза в день. Например, при монотерапии пелабресиб может вводиться в дозе от 50 мг до 300

мг/день, от 75 мг до 300 мг/день, от 100 мг до 300 мг/день, от 150 мг до 250 мг/день, или в дозе 150 мг/день, 175 мг/день, 200 мг/день, 225 мг/день или 250 мг/день. В других аспектах при использовании в комбинации с ингибитором JAK, таким как руксолитиниб, пелабресиб или его фармацевтически приемлемая соль, может быть приготовлен в дозировке от 50 мг до 500 мг, например, для введения один, два или три раза в день. Например, при комбинированной терапии пелабресиб может вводиться в дозе от 50 мг до 300 мг/день, от 75 мг до 300 мг/день, от 100 мг до 300 мг/день, от 100 мг до 200 мг/день, или в дозе 100 мг/день, 125 мг/день, 150 мг/день, 175 мг/день или 200 мг/день.

Примеры

[0023] Пелабресиб и моногидрат Формы А могут быть получены в соответствии с методиками, описанными в патентах США № 8,796,261 и 9,969,747, соответственно.

[0024] Моногидрат формы А пелабресиба вводили людям (в комбинации с руксолитинибом или без него) в средней начальной дозе 125 мг один раз в день, максимальная доза составляла 225 мг один раз в день, а продолжительность введения в среднем составила 47 недель. Результаты этого исследования показаны на фиг. 1 (когорта 1 представляет собой форму А пелабресиба, а когорта 2 представляет собой форму А пелабресиба в комбинации с руксолитинибом). Как показано на графике, пелабресиб был эффективен в увеличении ретикулоцитов и улучшении гемоглобина.

[0025] Хотя ряд вариантов осуществления настоящего изобретения описан, очевидно, что наши основные примеры могут быть изменены для получения других вариантов осуществления изобретения, в которых используются соединения и способы настоящего изобретения. Таким образом, следует понимать, что объем настоящего изобретения должен определяться прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами осуществления изобретения, которые были представлены в качестве примера.

[0026] Содержание всех ссылочных документов (включая ссылки на литературные источники, выданные патенты, опубликованные патентные заявки и патентные заявки, одновременно находящиеся на рассмотрении), приведенных в настоящей заявке, полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Если не указано иное, все используемые здесь технические и научные термины имеют значение, обычно известное специалисту в данной области техники.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения анемии, характеризующейся низким количеством ретикулоцитов, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества пелабресибса или его фармацевтически приемлемой соли.
2. Способ по п.1, где низкое количество ретикулоцитов составляет менее, чем приблизительно 0,5% от общего количества эритроцитов у субъекта.
3. Способ по п.1 или 2, где субъект страдает миелофиброзом.
4. Способ по любому из пп.1-3, где анемия выбрана из анемии при хронической почечной недостаточности, анемии из-за недостаточного продуцирования, апластической анемии, железодефицитной анемии и воспалительной анемии.
5. Способ увеличения количества ретикулоцитов у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества пелабресибса или его фармацевтически приемлемой соли.
6. Способ по п.5, где количество ретикулоцитов у субъекта составляет менее, чем приблизительно 0,5% от общего количества эритроцитов у субъекта до введения пелабресибса или его фармацевтически приемлемой соли.
7. Способ по п.5 или 6, где субъект страдает анемией.
8. Способ по любому из пп.5-7, где субъект страдает миелофиброзом.
9. Способ по любому из пп.1-8, дополнительно включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора янус-киназы (JAK).
10. Способ по п.9, где ингибитор JAK представляет собой руксолитиниб.
11. Способ по любому из пп.1-10, где пелабресиб представляет собой моногидрат формы А.



* Пациенты первой и второй когорты объединены

Фиг.1