

**УКРАЇНА**

(19) **UA** (11) **101370** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2010 15023	(72) Винахідник(и):	Іттер Джеффри Б. (US),
(22) Дата подання заявки:	14.05.2009		Лай Мей (US),
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.03.2013		Бекстрем Джей Томас (US)
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/053,609, 61/201,145, 61/157,875	(73) Власник(и):	СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН,
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	15.05.2008, 05.12.2008, 05.03.2009		86 Morris Avenue, Summit, NJ 07901, United States of America (US)
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US, US	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.03.2011, Бюл.№ 5	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2008/028193 A2, 06.03.2008 US 2004/186065 A1, 23.09.2004 WARD M.R. at all / An oral dosage formulation of azacitidine: A pilot pharmacokinetic study // JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY. - vol. 25, no. 18S. - 01.07.2007. - 7084 STOLTZ Maxine L. at all / Development of an Oral Dosage Form of Azacitidine: Overcoming Challenges in Chemistry, Formulation, and Bioavailability // ASH ANNUAL MEETING. - vol. 108. - 01.01.2006. - Abstract 4850
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.03.2013, Бюл.№ 6		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2009/002999, 14.05.2009		

(54) ПЕРОРАЛЬНІ СКЛАДИ, ЯКІ МІСТЯТЬ АНАЛОГИ ЦИТИДИНУ, І СПОСОБИ ЇХ ВИКОРИСТАННЯ**(57) Реферат:**

Винахід належить до галузі медицини та фармацевтики і стосується фармацевтичних композицій для перорального введення, що містять терапевтично ефективну кількість 5-азацитидину, де композиція являє собою таблетку з негайним вивільненням, яка не покрита ентросолюбільним покриттям, й включає центральну частину з лікарського засобу, вкриту покриттям, яке нанесене з використанням розчинника, що включає воду або етанол. Також винахід стосується застосування та способу лікування захворювань і порушень, використовуючи зазначені пероральні композиції.

UA 101370 C2

I. ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА ПОВ'ЯЗАНІ ЗАЯВКИ

По даній заявці вимагається пріоритет по попередніх патентних заявках США № 61/053609, поданої 15 травня 2008 року, 61/201145, поданої 5 грудня 2008 року, і 61/157875, поданої 5 березня 2009 року, зміст яких включений в цей документ як посилання в повному обсязі.

II. ГАЛУЗЬ ВИНАХОДУ

У цьому документі описані фармацевтичні склади, які містять аналоги цитидину або їх солі, сольвати, гідрати, попередники і/або їх похідні, для перорального введення суб'єктам. Також надані способи одержання таких складів і способи використання таких складів для лікування захворювань і порушень, які включають, серед іншого, злоякісні пухлини, порушення, пов'язані з аномальною клітинною проліферацією, гематологічні порушення і імунні порушення.

III. ПЕРЕДУМОВИ ВИНАХОДУ

Злоякісні пухлини є основною проблемою охорони здоров'я світового масштабу; очікували, що тільки в США в 2005 році буде зареєстровано приблизно 570000 смертей, пов'язаних зі злоякісними пухлинами. Див., наприклад, Jemal et al., CA Cancer J. Clin. 55(1):10-30 (2005). В медичній літературі описано багато видів злоякісних пухлин. Приклади включають злоякісні пухлини крові, кісток, легень (наприклад, недрібноклітинний рак легень і дрібноклітинний рак легень), товстої кишки, молочної залози, простати, яєчника, мозку і кишечника. Захворюваність злоякісними пухлинами продовжує рости із збільшенням віку населення загалом і виявленням нових видів злоякісних пухлин. Зберігається необхідність в ефективних лікарських засобах для лікування суб'єктів зі злоякісними пухлинами.

Мієлодиспластичні синдроми (МДС) стосуються різномірної групи порушень гемопоетичних стовбурових клітин. Мієлодиспластичними синдромами уражено приблизно 40000-50000 чоловік в США і 75000-85000 чоловік в Європі. МДС можуть відрізнятися порушенням морфології і дозрівання кровотворних клітин кісткового мозку (дисмієлопоез), цитопенією в периферичній крові і неоднаковими ризиками розвитку гострого лейкозу, які виникають внаслідок неефективного утворення клітин крові. Див., наприклад, The Merck Manual 953 (17th ed. 1999); List et al., J. Clin. Oncol. 8:1424 (1990).

МДС об'єднані в одну групу внаслідок наявності диспластичних змін в одному або декількох відростках кровотворення, включаючи диспластичні зміни в мієлоїдному, еритроїдному і мегакаріоцитарному відростках. Ці зміни приводять до цитопеній в одному або декількох з цих трьох відростків. У пацієнтів, уражених МДС, можуть розвиватися ускладнення, пов'язані з анемією, нейтропенією (інфекції) і/або тромбоцитопенією (кровотечі). Приблизно у 10-70 % пацієнтів з МДС може розвинути гострий лейкоз. На ранніх стадіях МДС основною причиною цитопенії є прискорення запрограмованої клітинної смерті (апоптозу). По мірі розвитку захворювання і його переродження в лейкоз проліферуючі лейкозні клітини заповнюють здоровий кістковий мозок. Перебіг захворювання відрізняється в ряді випадків, коли захворювання поводить як повільно зростаюча пухлина або коли захворювання поводить агресивно, має дуже коротку тривалість перебігу захворювання і перероджується в гостру форму лейкозу. Зрештою, у більшості людей з більш високим ризиком МДС настає недостатність кісткового мозку. До 50 % пацієнтів з МДС вмирають від ускладнень, таких як інфекції або кровотечі, ще до розвитку гострого мієлоцитарного лейкозу.

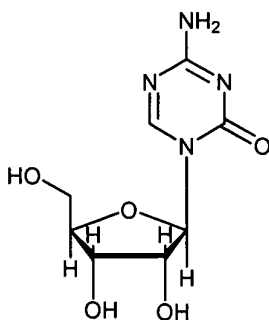
При виявленні первинних і вторинних МДС враховують анамнез пацієнта: попереднє лікування хіміотерапевтичними засобами, променева терапія або професійна схильність дії токсичних речовин є тими факторами, які відділяють вторинний МДС (вМДС) від первинного МДС. З точки зору цитогенетики, ці дві групи розрізняються складністю аномальних каріотипів; для первинного МДС типова аберація однієї хромосоми, тоді як множинні зміни більш часто спостерігаються при вторинних порушеннях. Деякі лікарські засоби, такі як гідроксисечовина при 17p і інгібітори топоізомераз при 11q23 і 21q22, можуть мати конкретні мішені. Генетичні зміни в злоякісних клітинах МДС ведуть, в основному, до втрати генетичного матеріалу, що містить імовірні гени-супресори пухлинного росту.

Міжнародна група гематологів, French-American-British (FAB) Cooperative Group, розділила МДС на п'ять підгруп, диференціювавши їх від гострого мієлолейкозу. Див., наприклад, The Merck Manual 954 (17th ed. 1999); Bennett J.M., et al., Ann. Intern. Med., 103(4): 620-5 (1985); і Besa E.C., Med. Clin. North Am. 76(3):599-617 (1992). Основні диспластичні зміни в трьох відростках клітин кісткового мозку пацієнтів знайдені у всіх підтипах. Доступна інформація про патологічні процеси при МДС, визначених системах класифікації МДС і конкретних способах лікування і ведення МДС. Див., наприклад, патент США № 7189740 (виданий 13 березня 2007 року), який в повному обсязі включений в цей документ як посилання.

Аналоги нуклеозидів використовувалися в клініці для лікування вірусних інфекцій і злоякісних пухлин. Більшість аналогів нуклеозидів класифікуються як антиметаболіти. Після

проникнення в клітину аналоги нуклеозидів послідовно фосфорилуються до нуклеозид-5'-монофосфатів, -дифосфатів і -трифосфатів.

5-Азацитидин (позначення згідно з "National Service Center" NSC-102816; реєстраційний номер CAS 320-67-2), також відомий як азацитидин, АЗА або 4-аміно-1-β-D-рибофуранозил-1,3,5-триазин-2(1H)-он, на даний час представлений на ринку у вигляді готової лікарської форми VIDAZA®. 5-Азацитидин є аналогом нуклеозиду, більш конкретно аналогом цитидину. 5-Азацитидин є антагоністом свого спорідненого природного нуклеозиду, цитидину. 5-Азацитидин і 5-аза-2'-дезоксцитидин (також відомий як децитабін, аналог дезоксицитидину) також є антагоністами дезоксицитидину. Структурна відмінність між цими аналогами цитидину і їх спорідненим природним нуклеозидом полягає в присутності атома азоту замість атома вуглецю в 5-положенні в кільці цитозину. 5-Азацитидин можна визначити за допомогою брутто-формули $C_8H_{12}N_4O_5$, молекулярної маси 244,21 грам/моль і наступної структурної формули:



5- Азацитидин

Інші члени класу аналогів цитидину включають, наприклад, 1-β-D-арабінофуранозилцитозин (цитарабін або ара-С); 5-аза-2'-дезоксцитидин (децитабін або 5-аза-СdR); псевдоізоцитидин (psi ICR); 5-фтор-2'-дезоксцитидин (FCdR); 2'-дезокс-2',2'-дифторцитидин (гемцитабін); 5-аза-2'-дезокс-2',2'-дифторцитидин; 5-аза-2'-дезокс-2'-фторцитидин; 1-β-D-рибофуранозил-2(1H)-піримідинон (зебуларин); 2',3'-дидезокси-5-фтор-3'-тіацитидин (емтрива); 2'-циклоцитидин (анцитабін); 1-β-D-арабінофуранозил-5-азацитозин (фазарабін або ара-AC); 6-азацитидин (6-аза-СR); 5,6-дигідро-5-азацитидин (dH-аза-СR); N⁴-пентилоксикарбоніл-5'-дезокс-5-фторцитидин (капецитабін); N⁴-октадецилцитарабін і цитарабін елаїдинової кислоти.

Після вбудовування в ДНК, що реплікується, 5-азацитидин або 5-аза-2'-дезоксцитидин утворює ковалентний комплекс з ДНК-метилтрансферазами. ДНК-метилтрансферази відповідають за метилування ДНК *de novo*, а також за дублювання патернів метилування, що склалися, реплікованої ДНК в дочірніх ланцюгах ДНК. Інгібування ДНК-метилтрансфераз 5-азацитидином або 5-аза-2'-дезоксцитидином веде до зниження метилування ДНК, внаслідок чого відновлюється нормальне функціонування морфологічно диспластичних незрілих гемопоетичних клітин і злоякісних клітин шляхом відновлення експресії генів, що беруть участь в регуляції нормального клітинного циклу, диференціації і загибелі. Цитотоксичні ефекти цих аналогів цитидину викликають загибель клітин, що швидко діляться, включаючи злоякісні клітини, які більше не підкоряються нормальним механізмам контролю клітинного росту. 5-Азацитидин, на відміну від 5-аза-2'-дезоксцитидину, також вбудовується в РНК. Цитотоксичні ефекти азацитидину можуть бути опосередковані багатьма механізмами, включаючи інгібування синтезу ДНК, РНК і білка, вбудовування в РНК і ДНК і активацію шляхів пошкодження ДНК.

У клінічних випробуваннях тестування 5-азацитидину і 5-аза-2'-дезоксцитидину виявило значну протипухлинну активність, наприклад таку, як в лікуванні мієлодиспластичних синдромів (МДС), гострого мієлобластного лейкозу (ГМЛ), хронічного мієлобластного лейкозу (ХМЛ), гострого лімфоцитарного лейкозу (ГЛЛ) і неходжській лімфомі (НХЛ). Див., наприклад, Aparicio et al., Curr. Opin. Invest. Drugs 3(4): 627-33 (2002). 5-Азацитидин проходив фінансовані Національним інститутом раку випробування по лікуванню МДС і схвалений для лікування всіх підтипів МДС по класифікації FAB. Див., наприклад, Kornblith et al., J. Clin. Oncol. 20(10): 2441-2452 (2002); Silverman et al., J. Clin. Oncol. 20(10): 2429-2440 (2002). За допомогою цитотоксичної активності і інгібування ДНК-метилтрансферази 5-азацитидин може змінювати нормальний перебіг МДС, знижуючи імовірність переродження в ГМЛ. У III фазі дослідження при підшкірному введенні 5-азацитидин значно продовжував виживаність і час до переродження в ГМЛ або смерті суб'єктів з МДС з високим ризиком переродження. Див., наприклад, Fenaux P. et al., Lancet Oncol., 2009, 10(3):223-32; Silverman et al., Blood 106(11): Abstract 2526 (2005).

5-Азациитидин і інші аналоги цитидину схвалені для підшкірного (ПШ) або внутрішньовенного (ВВ) введення для лікування різних проліферативних порушень. Пероральне дозування аналогів цитидину більш бажане і зручне для пацієнтів і лікарів, наприклад, за рахунок позбавлення від реакцій в місцях ін'єкцій, які можуть розвиватися при підшкірному введенні і/або за рахунок можливості удосконалити додержання пацієнтом схеми лікування. Однак доведено, що пероральна доставка аналогів цитидину ускладнена поєднанням хімічної нестабільності, ферментативної нестабільності і/або поганої проникності. Наприклад, вважається, що аналоги цитидину схильні до дії кислоти і нестабільні в кислому середовищі шлунка. Розроблені раніше пероральні лікарські форми аналогів цитидину обов'язково мають таке ентеросолюбильне покриття центральної частини лікарського засобу, щоб захистити активний фармацевтичний компонент (АФК) від того, що розуміють і визнають як терапевтично неприйнятний гідроліз в шлунку, щоб лікарський засіб переважно всмоктувався в конкретних ділянках нижньої частини шлунково-кишкового тракту, такої як порожня кишка тонкого кишечника. Див., наприклад, Sands, et al., публікацію патенту США № 2004/0162263 (заявка № 10/698983). Крім того, в даній галузі існує загальноприйняте представлення про те, що вода веде до руйнівного гідролізу аналогів цитидину в процесі одержання лікарського засобу, що надалі впливає на стабільність АФК в лікарській формі. Внаслідок цього, покриття, що наноситься на центральну частину лікарського засобу для передбачуваної пероральної доставки аналогів цитидину, раніше були обмежені системами на основі органічного розчинника, щоб мінімізувати вплив води на АФК.

Зберігається значна потреба в пероральних складах і лікарських формах аналогів цитидину, таких як, наприклад, 5-азациитидин, щоб, серед іншого, потенційно забезпечити більш сприятливі рівні доз або періоди дозування; удосконалення фармакокінетичних профілів, фармакодинамічних профілів або профілів безпеки; оцінку переваг довгострокової або підтримуючої терапії; розробку вдосконалених схем лікування, які максимально збільшують біологічну активність; використання аналогів цитидину для лікування нових захворювань або порушень і/або інші потенційні сприятливі переваги.

IV. КОРОТКИЙ ВИКЛАД

У цьому документі описані фармацевтичні композиції, що містять аналоги цитидину, де композиції вивільняють АФК по суті в шлунку після перорального введення. Крім того, надані способи одержання таких композицій і способи використання таких композицій для лікування захворювань і порушень, включаючи, серед іншого, злоякісні пухлини, порушення, пов'язані з аномальною клітинною проліферацією, і гематологічні порушення.

У певних варіантах здійснення аналогом цитидину є 5-азациитидин. У інших варіантах здійснення аналогом цитидину є 5-аза-2'-дезоксцитидин (децитабін або 5-аза-CdR). У інших варіантах здійснення аналогом цитидину є, наприклад, 1-β-D-арабінофуранозилцитозин (цитарабін або ара-С); псевдоізоцитидин (psi ICR); 5-фтор-2'-дезоксцитидин (FCdR); 2'-дезокс-2',2'-дифторцитидин (гемцитабін); 5-аза-2'-дезокс-2',2'-дифторцитидин; 5-аза-2'-дезокс-2'-фторцитидин; 1-β-D-рибофуранозил-2(1H)-піримідинон (зебуларин); 2',3'-дидезокси-5-фтор-3'-тіацитидин (емтрива); 2'-циклоцитидин (анцитабін); 1-β-D-арабінофуранозил-5-азацитозин (фазарабін або ара-AC); 6-азациитидин (6-аза-CR); 5,6-дигідро-5-азациитидин (dH-аза-CR); N⁴-пентилоксихарбоніл-5'-дезокс-5-фторцитидин (капецитабін); N⁴-октадецилцитарабін; цитарабін елаїдинової кислоти або їх похідні або споріднені аналоги.

Певні варіанти здійснення за цим документом стосуються композицій, які являють собою одиничні стандартні лікарські форми, що містять аналог цитидину. Певні варіанти здійснення за цим документом стосуються композицій, які не покриті ентеросолюбильним покриттям. Певні варіанти здійснення за цим документом стосуються композицій, які являють собою таблетки, що містять аналог цитидину. Певні варіанти здійснення за цим документом стосуються композицій, які являють собою капсули, що містять аналог цитидину. Капсули можуть являти собою, наприклад, тверді желатинові капсули або м'які желатинові капсули; в конкретних варіантах здійснення надані капсули з гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ). У певних варіантах здійснення одиничні стандартні лікарські форми необов'язково додатково містять один або декілька ексципієнтів. У певних варіантах здійснення таблетки необов'язково додатково містять один або декілька ексципієнтів. У інших варіантах здійснення капсули необов'язково додатково містять один або декілька ексципієнтів. У певних варіантах здійснення композиція являє собою таблетку, яка здійснює негайне вивільнення АФК після перорального введення. У інших варіантах здійснення композиція являє собою таблетку, яка здійснює контрольоване вивільнення АФК по суті в шлунку. У певних варіантах здійснення композиція являє собою капсулу, яка здійснює негайне вивільнення АФК після перорального введення. У інших варіантах здійснення композиція являє собою капсулу, яка забезпечує контрольоване

вивільнення АФК по суті в шлунку. У конкретних варіантах здійснення таблетка містить центральну частину лікарського засобу, яка містить аналог цитидину, і необов'язково додатково містить покриття центральної частини лікарського засобу, де покриття нанесене на центральну частину лікарського засобу з використанням водного розчинника, наприклад, такого як вода, або неводного розчинника, наприклад, такого як етанол.

Певні варіанти здійснення за цим документом стосуються способів одержання складів, що містять аналоги цитидину, які призначені для пероральної доставки. Крім того, надані промислові вироби, які включають пакувальний матеріал, пероральний склад, що містить аналог цитидину, і ярлик, на якому указано, що склад призначений для лікування певних захворювань або порушень, включаючи, наприклад, злоякісні пухлини, порушення, пов'язані з аномальною клітинною проліферацією, гематологічні порушення або імунні порушення.

Певні варіанти здійснення за цим документом стосуються способів використання складів, наданих в цьому документі, для лікування захворювань або порушень, включаючи, серед іншого, наприклад, злоякісні пухлини, порушення, пов'язані з аномальною клітинною проліферацією, гематологічні порушення або імунні порушення. У певних варіантах здійснення складів, що містять аналоги цитидину, перорально вводять суб'єктам, потребуючим цього, для лікування злоякісної пухлини або гематологічного порушення, наприклад, такого як МДС, ГМЛ, ГЛЛ, ХМЛ, НХЛ, лейкоз або лімфома; або солідної пухлини, наприклад, такої як саркома, меланома, карцинома, або злоякісних пухлин товстої кишки, молочної залози, яєчника, шлунково-кишкового тракту, нирки, легені (наприклад, недрібноклітинний рак легень і дрібноклітинний рак легень), яєчка, простати, підшлункової залози або кістки. У певних варіантах здійснення складів, що містять аналоги цитидину, перорально вводять суб'єктам, потребуючим цього, для лікування імунного порушення. У певних варіантах здійснення пероральні складів, надані в цьому документі, спільно вводять з одним або декількома терапевтичними засобами, щоб забезпечити синергічний терапевтичний ефект у суб'єктів, потребуючих цього. У певних варіантах здійснення пероральні складів, надані в цьому документі, спільно вводять з одним або декількома терапевтичними засобами, щоб забезпечити ефект повторної сенситивізації у суб'єктів, потребуючих цього. Засоби, що спільно вводяться, можуть являти собою терапевтичні засоби проти злоякісних пухлин, як описано в цьому документі. У певних варіантах здійснення засіб(оби), що спільно вводиться, можна дозувати, наприклад, перорально або за допомогою ін'єкції.

Конкретні варіанти здійснення за цим документом стосуються таблеток, що містять 5-азацитидин, і способів одержання і використання таких таблеток для лікування злоякісних пухлин, порушень, пов'язаних з аномальною клітинною проліферацією, або гематологічних порушень. У певних варіантах здійснення таблетки необов'язково додатково містять один або декілька ексципієнтів, наприклад, таких як гліданти, розріджувачі, лубриканти, барвники, дезінтегруючі засоби, гранулюючі засоби, зв'язуючі засоби, полімери і/або покриваючі засоби. Приклади компонентів, які можна використовувати при одержанні певних складів, наданих в цьому документі, описані, наприклад, в Etter et al., публікації патентної заявки США № 2008/0057086 (заявка № 11/849958), включений в цей документ як посилання в повному обсязі.

Серед іншого, конкретні варіанти здійснення за цим документом стосуються фармацевтичних композицій, які містять терапевтично ефективну кількість 5-азацитидину, де з композиції 5-азацитидин вивільняється по суті в шлунку після перорального введення суб'єкту. Додаткові варіанти здійснення стосуються вказаних вище композицій, які являють собою композиції з негайним вивільненням; не мають ентеросолюбільного покриття (тобто не покриті ентеросолюбільним покриттям); являють собою таблетки; являють собою капсули; додатково містять ексципієнт, вибраний з будь-яких ексципієнтів, описаних в цьому документі; додатково містять посилюючий проникнення засіб; додатково містять d-альфа-токоферил поліетилєнглїколь 1000 сукцинат; додатково містять в складі посилюючий проникнення засіб в кількості приблизний 2 % по масі відносно загальної маси складу; по суті не містять інгібітор цитидиндеамінази; по суті не містять тетрагідроуридин; містять 5-азацитидин в кількості щонайменше приблизно 40 мг; містять 5-азацитидин в кількості щонайменше приблизно 400 мг; містять 5-азацитидин в кількості щонайменше приблизно 1000 мг; досягають значення площі під кривою щонайменше приблизно 200 нг*год./мл після перорального введення суб'єкту; досягають значення площі під кривою щонайменше приблизно 400 нг*год./мл після перорального введення суб'єкту; досягають максимальної концентрації в плазмі щонайменше приблизно 100 нг/мл після перорального введення суб'єкту; досягають максимальної концентрації в плазмі щонайменше приблизно 200 нг/мл після перорального введення суб'єкту; досягають значення часу досягнення максимальної концентрації в плазмі приблизно менше ніж 90 хвилин після перорального введення суб'єкту; і/або досягають значення часу досягнення

максимальної концентрації в плазмі приблизно менше ніж 60 хвилин після перорального введення суб'єкту.

Конкретні варіанти здійснення за цим документом стосуються фармацевтичної композиції для перорального введення, яка містить терапевтично ефективну кількість 5-азацитидину, з якої 5-азацитидин вивільняється по суті в шлунку і досягає значення площі під кривою щонайменше приблизно 200 нг*год./мл після перорального введення.

Конкретні варіанти здійснення за цим документом стосуються фармацевтичної композиції для перорального введення, яка містить терапевтично ефективну кількість 5-азацитидину, з якої 5-азацитидин вивільняється по суті в шлунку і досягає значення площі під кривою щонайменше приблизно 400 нг*год./мл після перорального введення.

Конкретні варіанти здійснення за цим документом стосуються фармацевтичної композиції для перорального введення, яка містить терапевтично ефективну кількість 5-азацитидину, з якої 5-азацитидин вивільняється по суті в шлунку і досягає максимальної концентрації в плазмі щонайменше приблизно 100 нг/мл після перорального введення.

Конкретні варіанти здійснення за цим документом стосуються фармацевтичної композиції для перорального введення, яка містить терапевтично ефективну кількість 5-азацитидину, з якої 5-азацитидин вивільняється по суті в шлунку і досягає максимальної концентрації в плазмі щонайменше приблизно 200 нг/мл після перорального введення.

Конкретні варіанти здійснення за цим документом стосуються фармацевтичної композиції для перорального введення, яка містить терапевтично ефективну кількість 5-азацитидину, з якої 5-азацитидин вивільняється по суті в шлунку і досягає значення часу досягнення максимальної концентрації в плазмі, наприклад, приблизно менше ніж 6 год., приблизно менше ніж 5 год., приблизно менше ніж 4 год., приблизно менше ніж 3 год., приблизно менше ніж 2,5 год., приблизно менше ніж 2 год., приблизно менше ніж 1,5 год., приблизно менше ніж 1 год., приблизно менше ніж 45 хв. або приблизно менше ніж 30 хв. після перорального введення. У конкретних варіантах здійснення присутність їх може впливати на сумарний вплив (наприклад, збільшувати) і/або впливати на час досягнення максимальної концентрації в плазмі.

Конкретні варіанти здійснення за цим документом стосуються фармацевтичної композиції для перорального введення, яка містить терапевтично ефективну кількість 5-азацитидину, з якої 5-азацитидин вивільняється по суті в шлунку і досягає значення часу досягнення максимальної концентрації в плазмі приблизно менше ніж 60 хвилин після перорального введення.

Конкретні варіанти здійснення за цим документом стосуються будь-яких вказаних вище композицій у вигляді одиничних стандартних лікарських форм, таблеток або капсул.

Серед іншого, конкретні варіанти здійснення за цим документом стосуються способів лікування суб'єкта, що має захворювання, пов'язане з аномальною клітинною проліферацією, які включають пероральне введення суб'єкту фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість 5-азацитидину, де з композиції 5-азацитидин вивільняється по суті в шлунку після перорального введення суб'єкту. Додаткові варіанти здійснення за цим документом стосуються вказаних вище способів, в яких захворювання являє собою мієлодиспластичний синдром; захворювання являє собою гострий мієлобластний лейкоз; спосіб додатково включає спільне введення суб'єкту, потребуючому цього, додаткового терапевтичного засобу, вибраного з будь-яких додаткових терапевтичних засобів, описаних в цьому документі; композиція являє собою композицію з негайним вивільненням; композиція не має ентєросолюбільного покриття; композиція додатково містить посилюючий проникнення засіб; композиція додатково містить посилюючий проникнення засіб d-альфа-токоферил полієтиленгліколь 1000 сукцинат; до складу композиції додатково входить d-альфа-токоферил полієтиленгліколь 1000 сукцинат в кількості приблизно 2 % по масі відносно загальної маси складу; додатково спосіб не включає спільне введення інгібітору цитидиндеамінази і аналога цитидину; композиція являє собою одиничну стандартну лікарську форму; композиція являє собою таблетку; композиція являє собою капсулу; композиція додатково містить ексципієнт, вибраний з будь-яких ексципієнтів, описаних в цьому документі; кількість 5-азацитидину складає щонайменше приблизно 40 мг; кількість 5-азацитидину складає щонайменше приблизно 400 мг; кількість 5-азацитидину складає щонайменше приблизно 1000 мг; спосіб дозволяє досягнути значення площі під кривою щонайменше приблизно 200 нг*год./мл після перорального введення суб'єкту; спосіб дозволяє досягнути значення площі під кривою щонайменше приблизно 400 нг*год./мл після перорального введення суб'єкту; спосіб дозволяє досягнути максимальної концентрації в плазмі щонайменше приблизно 100 нг/мл після перорального введення суб'єкту; спосіб дозволяє досягнути максимальної концентрації в плазмі щонайменше приблизно 200 нг/мл після перорального введення суб'єкту; спосіб дозволяє досягнути значення часу досягнення максимальної концентрації в плазмі приблизно менше ніж 90 хвилин після

перорального введення суб'єкту; і/або спосіб дозволяє досягнути значення часу досягнення максимальної концентрації в плазмі приблизно менше ніж 60 хвилин після перорального введення суб'єкту.

Серед іншого, конкретні варіанти здійснення за цим документом стосуються фармацевтичних композицій, які містять терапевтично ефективну кількість 5-азацитидину, де композиції призначені для лікування захворювання або порушення, асоційованого з аномальною клітинною проліферацією, де композиції одержують для перорального введення і де композиції одержують для вивільнення 5-азацитидину по суті в шлунку. Додаткові варіанти здійснення за цим документом стосуються вказаних вище композицій, які містять 5-азацитидин в кількості приблизно 40 мг, приблизно 400 мг або приблизно 1000 мг; одержують, щоб досягати значення площі під кривою щонайменше приблизно 200 нг*год./мл або 400 нг*год./мл після перорального введення; одержують, щоб досягати максимальної концентрації в плазмі щонайменше приблизно 100 нг/мл або 200 нг/мл після перорального введення; одержують, щоб досягати значення часу досягнення максимальної концентрації в плазмі приблизно менше ніж 60 хвилин або 90 хвилин після введення; одержують у формі композиції з негайним вивільненням; одержують для перорального введення в поєднанні з додатковим терапевтичним засобом, вибраним з будь-яких додаткових терапевтичних засобів, описаних в цьому документі; призначені для лікування мієлодиспластичного синдрому або гострого мієлобластного лейкозу; додатково містять посилюючий проникнення засіб; які додатково містять посилюючий проникнення засіб d-альфа-токоферил поліетиленгліколь 1000 сукцинат; являють собою одиничні стандартні лікарські форми; являють собою таблетки або капсули; і/або додатково містять ексципієнт, вибраний з будь-яких ексципієнтів, описаних в цьому документі.

Серед іншого, конкретні варіанти здійснення за цим документом стосуються використання 5-азацитидину для одержання фармацевтичної композиції для лікування захворювання, асоційованого з аномальною клітинною проліферацією, де композицію одержують для перорального введення і де композицію одержують для вивільнення 5-азацитидину по суті в шлунку. Додаткові варіанти здійснення за цим документом стосуються вказаного вище використання, в якому захворювання являє собою мієлодиспластичний синдром або гострий мієлобластний лейкоз; кількість 5-азацитидину вибрана з будь-яких кількостей, описаних в цьому документі; і/або композицію одержують для негайного вивільнення. Додаткові варіанти здійснення, серед іншого, стосуються способів лікування суб'єкта, що має захворювання або порушення, передбачене в цьому документі, введенням фармацевтичних композицій, наданих в цьому документі, де лікування приводить до поліпшення виживаності суб'єкта.

V. КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

На фіг. 1 показані процеси і стадії, які можна використовувати для одержання конкретних таблеток, що містять азацитидин, для перорального дозування; в конкретних варіантах здійснення необов'язково можна пропустити одну або декілька стадій.

На фіг. 2 показані ФК профілі людини після підшкірного дозування азацитидину 75 мг/м^2 в 1 і 7 добу в множинному дослідженні із збільшенням дози ($n=18$). По осі X відкладений час; по осі Y відкладена концентрація азацитидину в плазмі (середнє \pm SD).

На фіг. 3 показані ФК профілі людини після ПШ (75 мг/м^2) і ПО (240 мг, 300 мг і 360 мг) дозування азацитидину в множинному дослідженні із збільшенням дози. Проводили порівняння ФК профілів концентрації азацитидину в плазмі при різних дозах. По осі X відкладений час; по осі Y відкладена концентрація азацитидину в плазмі (середнє \pm SD).

На фіг. 4 наведені ФД дані окремого пацієнта (суб'єкт 02008, чоловік у віці 80 років, РАНБ-1, RAEB-1), зібрані в ході множинного дослідження із збільшенням дози. Пацієнту дозували склад з азацитидином № 3, 240 мг. На графік нанесені кількість тромбоцитів ($10^3/\text{мкл}$), Hgb (г/дл), АКН, (ANC) ($10^3/\text{мкл}$) і відносна кількість бластних клітин в кістковому мозку (%) залежно від дати одержання зразків в ході дослідження.

На фіг. 5 наведені ФД дані окремого пацієнта (суб'єкт 02007, чоловік у віці 76 років, CMML), зібрані в ході множинного дослідження із збільшенням дози. Пацієнту дозували склад з азацитидином № 3, 240 мг. На графік нанесені кількість тромбоцитів ($10^3/\text{мкл}$), Hgb (г/дл), АКН ($10^3/\text{мкл}$) і відносна кількість бластних клітин в кістковому мозку (%) залежно від дати одержання зразків в ході дослідження.

На фіг. 6 наведені ФД дані окремого пацієнта (суб'єкт 02004, чоловік у віці 61 року, МДС, MDACC), зібрані в ході множинного дослідження із збільшенням дози. Пацієнту дозували склад з азацитидином № 1, 120 мг. На графік нанесені кількість тромбоцитів ($10^3/\text{мкл}$), Hgb (г/дл), АКН ($10^3/\text{мкл}$) і відносна кількість бластних клітин в кістковому мозку (%) залежно від дати одержання зразків в ході дослідження.

На фіг. 7 наведена схема дослідження для дослідження Rapid Aza Clinical Evaluation (RACE)

CL008. Показані дози, які давали в різні доби в рамках циклу лікування. Час введення дози може становити ± 1 доба, при умові, що інтервал між дозами складає щонайменше 48 годин.

На фіг. 8 показані азацитидинові ФК профілі людини, одержані від окремого пацієнта (суб'єкт 106003, N=1) після ПШ (124 мг, 75 мг/м²) і ПО (180 мг, 360 мг, 1200 мг, склад № 4) дозування азацитидину в клінічному дослідженні RACE. Показані значення AUC(0-t) для ПШ і ПО доз.

На фіг. 9 показані азацитидинові ФК профілі людини, одержані від окремого пацієнта (суб'єкт 106004, N=1) після ПШ (120 мг, 75 мг/м²) і ПО (180 мг, 360 мг, 1200 мг, склад № 6) дозування азацитидину в клінічному дослідженні RACE. Показані значення AUC(0- ∞) для ПШ і ПО доз.

На фіг. 10 показані ФК профілі людини (лінійна шкала) після підшкірного і перорального введення азацитидину в клінічних дослідженнях.

На фіг. 11 показані ФК профілі людини (напівлогарифмічна шкала) після підшкірного і перорального введення азацитидину в клінічних дослідженнях.

На фіг. 12 показані значення AUC людини після ПШ дозування азацитидину і перорального дозування азацитидину в складах № 3, № 4 і № 6 при різних рівнях доз в клінічних дослідженнях (CL005 і CL008).

На фіг. 13 показані значення C_{max} людини у пацієнтів після ПШ дозування азацитидину і перорального дозування азацитидину в складах № 3, № 4 і № 6 при різних рівнях доз в клінічних дослідженнях.

На фіг. 14 показана відносна біодоступність при пероральному введенні людям після перорального дозування азацитидину в складах № 3, № 4 і № 6 при різних рівнях доз.

На фіг. 15 показаний процент впливу у людей відносно ПШ введення після перорального дозування азацитидину в складах № 3, № 4 і № 6 при різних рівнях доз.

На фіг. 16 показані профілі концентрації в плазмі людини залежно від часу (лінійна шкала) після перорального дозування азацитидину в складах № 3 і № 6 і 180 мг (n=6).

На фіг. 17 показані профілі концентрації в плазмі людини (нг/мл) (лінійна шкала) залежно від часу (год.) після перорального дозування азацитидину в складах № 3 і № 6 і 360 мг (n=6).

На фіг. 18 показаний графік залежності окремих ("окрем.") і середніх значень AUC (0- ∞) (нг*год./мл) азацитидину від дози азацитидину (мг) і розраховані прямі лінійної регресії для складів № 3 і № 6.

На фіг. 19 показане порівняння відносної біодоступності азацитидину при пероральному введенні (%) (середнє \pm SD) залежно від дози азацитидину (мг) після дозування в складах № 3 або № 6.

На фіг. 20 показане порівняння впливу азацитидину в порівнянні з ПШ дозою (середнє \pm SD) залежно від дози азацитидину (мг) після перорального введення складу № 3 або № 6.

35 VI. ДОКЛАДНИЙ ОПИС

Якщо не визначене інше, всі технічні і наукові терміни, використані в цьому документі, мають таке значення, в якому їх звичайно розуміє фахівець в даній галузі. Всі публікації і патенти, вказані в цьому документі, включені в цей документ по посиланню в повному обсязі.

40 A. Визначення

У описі і формулі винаходу, що додається, використання єдиної форми включає множинну форму, а також окремі об'єкти, що позначаються, якщо контекст явно не диктує інше.

Термін "близько" або "приблизно" означає допустиму похибку для конкретного значення, встановлену фахівцями в даній галузі, яка частково залежить від того, як це значення вимірюють або встановлюють. У певних варіантах здійснення термін "близько" або "приблизно" означає похибку в межах 1, 2, 3 або 4 стандартних відхилень. У певних варіантах здійснення термін "близько" або "приблизно" означає похибку в межах 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 %, 0,1 % або 0,05 % від заданого значення або діапазону.

Як застосовують в цьому документі, і якщо не вказане інше, терміни "лікувати" і "лікування" стосуються усунення або зменшення інтенсивності захворювання або порушення або одного або декількох симптомів, асоційованих із захворюванням або порушенням. У певних варіантах здійснення терміни стосуються мінімізації поширення або збільшення тяжкості захворювання або порушення внаслідок введення одного або декількох профілактичних або терапевтичних засобів суб'єкту з таким захворюванням або порушенням. У деяких варіантах здійснення терміни стосуються введення сполуки або лікарської форми, наданої в цьому документі, яка містить або не містить один або декілька додаткових активних засобів, після початку симптомів конкретного захворювання.

Як застосовують в цьому документі, і якщо не вказане інше, терміни "попереджати", "попередження" і "превентивне лікування" стосуються попередження початку, рецидиву або поширення захворювання або порушення або одного або декількох його симптомів. У певних

варіантах здійснення терміни стосуються лікування з використанням або введенням наданої в цьому документі сполуки або лікарської форми, яка містить або не містить один або декілька інших додаткових активних засобів, до початку симптомів, зокрема, суб'єктам з ризиком захворювання або порушення, передбаченого в цьому документі. Терміни включають

інгібування або ослаблення симптому конкретного захворювання. Зокрема, в певних варіантах здійснення суб'єкти із захворюванням в сімейному анамнезі є кандидатами на превентивні схеми прийому. Крім того, суб'єкти, в анамнезі яких присутні рецидивуючі симптоми, також є можливими кандидатами на превентивне лікування. У цьому відношенні термін "превентивне лікування" можна використовувати взаємозамінно з терміном "профілактичне лікування".

Як застосовують в цьому документі, і якщо не вказане інше, терміни "вести" і "ведення" стосуються попередження або сповільнення розвитку, поширення або ускладнення захворювання або порушення або одного або декількох його симптомів. Часто позитивний вплив, який суб'єкт одержує від профілактичного і/або терапевтичного засобу, не приводить до лікування захворювання або порушення. У цьому відношенні термін "ведення" включає лікування суб'єкта, який страждає від конкретного захворювання, в спробі попередити або мінімізувати рецидив захворювання.

Як застосовують в цьому документі, зменшення інтенсивності симптомів конкретного порушення за допомогою введення конкретної фармацевтичної композиції стосується будь-якого зменшення, постійного або тимчасового, стійкого або скороминого, яке можна пояснити введенням композиції або пов'язати з ним.

Як застосовують в цьому документі, і якщо не вказане інше, терміни "терапевтично ефективна кількість" і "ефективна кількість" сполуки означають кількість, достатню для забезпечення терапевтичної користі при лікуванні або веденні захворювання або порушення або для затримки або мінімізації одного або декількох симптомів, асоційованих із захворюванням або порушенням. "Терапевтично ефективна кількість" і "ефективна кількість" сполуки означають кількість терапевтичного засобу, окремо або в поєднанні з одним або декількома іншими засобами, яка забезпечує терапевтичну користь при лікуванні або веденні захворювання або порушення. Терміни "терапевтично ефективна кількість" і "ефективна кількість" можуть включати кількість, яка поліпшує терапію загалом, дозволяє уникнути або знизити симптоми або причини захворювання або порушення або збільшує терапевтичну ефективність іншого терапевтичного засобу.

Як застосовують в цьому документі, і якщо не вказане інше, "профілактично ефективна кількість" сполуки являє собою кількість, достатню для попередження захворювання або порушення або попередження його рецидиву. Профілактично ефективна кількість сполуки означає кількість терапевтичного засобу, окремо або в поєднанні з одним або декількома іншими засобами, яка забезпечує профілактичну користь при превентивному лікуванні захворювання. Термін "профілактично ефективна кількість" може включати кількість, яка поліпшує профілактичне лікування загалом або збільшує профілактичну ефективність іншого профілактичного засобу.

"Пухлина", як застосовують в цьому документі, стосується будь-якого росту або проліферації неопластичних клітин, злоякісних або доброякісних, і будь-яких передзлаякісних і злаякісних клітин і тканин. "Неопластичний", як застосовують в цьому документі, стосується будь-якої форми порушення або відсутності регуляції клітинного росту, злаякісної або доброякісної, яка приводить до аномального росту тканини. Таким чином, "неопластичні клітини" включають злаякісні і доброякісні клітини, у яких порушена або відсутня регуляція клітинного росту.

Терміни "злаякісна пухлина" і "злаякісний" стосуються або описують фізіологічний стан ссавця, який, як правило, відрізняється нерегульованим клітинним ростом. Приклади злаякісних пухлин включають як необмежувальні приклади злаякісні пухлини гемопоетичного походження (наприклад, лімфому, лейкоз) і солідні пухлини.

Терміни "композиція", "склад" і "лікарська форма", як застосовують в цьому документі, призначені для того, щоб включати композиції, що містять вказаний компонент(и) (у вказаних кількостях, якщо вказано), а також будь-який продукт(и), одержаний напряму або непрямо внаслідок комбінування вказаного компонента(ів) у вказаній кількості(ях). Під "фармацевтичним" або "фармацевтично прийнятним" мається на увазі, що будь-який розріджувач(і), ексципієнт(и) або носій(і) в композиції, складі або лікарській формі сумісний з іншим компонентом(ами) і не несе шкоди реципієнту. Якщо не вказане інше, терміни "композиція", "склад" і "лікарська форма" використовуються в цьому документі взаємозамінно.

Термін "негайне вивільнення" при використанні в цьому документі застосовно до композиції, складу або лікарської форми, наданих в цьому документі, означає, що композиція, склад або

лікарська форма не містить компонент (наприклад, покриття), який призначений для просторової або тимчасової затримки вивільнення деяких або всіх АФК з композиції, складу або лікарської форми після шлунка при пероральному введенні. У певних варіантах здійснення композиція, склад або лікарська форма з негайним вивільненням являє собою те, що вивільняє АФК по суті в шлунку після перорального введення. У конкретних варіантах здійснення композиція, склад або лікарська форма з негайним вивільненням являє собою те, що не забезпечує відстрочене вивільнення. У конкретних варіантах здійснення композиція, склад або лікарська форма з негайним вивільненням являє собою лікарську форму, яка не містить ентérosолюбільне покриття.

Термін "не покритий ентérosолюбільним покриттям" при використанні в цьому документі стосується фармацевтичної композиції, складу або лікарської форми, які не містять покриття, призначеного для вивільнення активного інгредієнта(ів) після шлунка (наприклад, в кишечнику). У певних варіантах здійснення композиція, склад або лікарська форма, не покрита ентérosолюбільним покриттям, призначена для вивільнення активного інгредієнта(ів) по суті в шлунку.

Термін "по суті в шлунку" при використанні в цьому документі відносно композиції, складу або лікарської форми, передбачених в цьому документі, означає, що щонайменше приблизно 99 %, щонайменше приблизно 95 %, щонайменше приблизно 90 %, щонайменше приблизно 85 %, щонайменше приблизно 80 %, щонайменше приблизно 75 %, щонайменше приблизно 70 %, щонайменше приблизно 65 %, щонайменше приблизно 60 %, щонайменше приблизно 55 %, щонайменше приблизно 50 %, щонайменше приблизно 45 %, щонайменше приблизно 40 %, щонайменше приблизно 35 %, щонайменше приблизно 30 %, щонайменше приблизно 25 %, щонайменше приблизно 20 %, щонайменше приблизно 15 % або щонайменше приблизно 10 % аналога цитидину вивільняється в шлунку. Термін "вивільняється в шлунку" і пов'язані терміни, як застосовують в цьому документі, стосуються процесу, за допомогою якого аналог цитидину зроблений доступним для засвоєння або транспорту клітинами, що вистилають шлунок, і, отже, зроблений доступним для організму.

За визначенням, в цьому документі термін "суб'єкт" включає тварин, таких як ссавці, включаючи як необмежувальні приклади приматів (наприклад, людину), корів, овець, кіз, коней, собак, кішок, кроликів, щурів, мишей і т. п. В конкретних варіантах здійснення суб'єктом є людина.

Терміни "спільне введення" і "в поєднанні з" включають одночасне, паралельне або послідовне введення двох або більше терапевтичних засобів без конкретних часових обмежень. У одному з варіантів здійснення засоби присутні в клітині або в організмі суб'єкта одночасно або виявляють свій біологічний або терапевтичний ефект одночасно. У одному з варіантів здійснення терапевтичні засоби знаходяться в одній композиції або стандартній лікарській формі. У інших варіантах здійснення терапевтичні засоби знаходяться в окремих композиціях або стандартних лікарських формах. У певних варіантах здійснення перший засіб можна вводити до (наприклад, за 5 хвилин, 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 годину, 2 години, 4 години, 6 годин, 12 годин, 24 години, 48 годин, 72 години, 96 годин, 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 8 тижнів або 12 тижнів до), паралельно або після (наприклад, через 5 хвилин, 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 годину, 2 години, 4 години, 6 годин, 12 годин, 24 години, 48 годин, 72 години, 96 годин, 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 8 тижнів або 12 тижнів після) введення другого терапевтичного засобу.

Термін "ізоотопний склад" стосується кількості кожного ізоотопу, присутнього в даному положенні атома, а "природний ізоотопний склад" стосується ізоотопного складу, що зустрічається в природі, або відносного вмісту в даному положенні атома. Положення атомів, що мають природні ізоотопні склади, також можуть позначатися в цьому документі як "незбагачені". Якщо не вказане інше, положення атомів в сполуках, перерахованих в цьому документі, означають будь-який стабільний ізоотоп цього атома. Наприклад, якщо не вказане інше, коли положення конкретно позначене як "Н" або "водень", мається на увазі, що положення містить водень з природним ізоотопним складом.

Термін "ізоотопно збагачений" стосується положення атома, що має ізоотопний склад, відмінний від природного ізоотопного складу атома. "Ізоотопно збагачений" також може стосуватися сполуки, яка містить щонайменше одне положення атома, що має ізоотопний склад, відмінний від природного ізоотопного складу цього атома. Як застосовують в цьому документі, "ізоотополог" являє собою ізоотопно збагачену сполуку.

Термін "ізоотопне збагачення" стосується процентного вмісту кількості конкретного ізоотопу, введенного в дане положення атома в молекулі замість атома з природним ізоотопним складом. Наприклад, збагачення дейтерієм в даному положенні, що дорівнює 1 %, означає, що 1 %

молекул в даному зразку містить дейтерій у вказаному положенні. Оскільки поширення дейтерію, яке зустрічається в природі, становить приблизно 0,0156 %, то в сполуці, синтезованій з використанням незбагачених вихідних речовин, в будь-якому положенні збагачення дейтерієм становить приблизно 0,0156 %.

5 Термін "коефіцієнт збагачення ізотопом" стосується співвідношення ізотопного складу і природного ізотопного складу вказаного ізотопу.

Коли відносно сполук, передбачених в цьому документі, визначено, що в конкретному положенні атома міститься дейтерій або "D", то потрібно розуміти, що відносний вміст дейтерію в цьому положенні по суті вище природного відносного вмісту дейтерію, що становить 10 приблизно 0,015 %. Мінімальний коефіцієнт збагачення ізотопом в положеннях, позначених як такі, що містять дейтерій, в конкретних варіантах здійснення, як правило, складає щонайменше 1000 (введення 15 % дейтерію), щонайменше 2000 (введення 30 % дейтерію), щонайменше 3000 (введення 45 % дейтерію), щонайменше 3500 (введення 52,5 % дейтерію), щонайменше 4000 (введення 60 % дейтерію), щонайменше 4500 (введення 67,5 % дейтерію), щонайменше 15 5000 (введення 75 % дейтерію), щонайменше 5500 (введення 82,5 % дейтерію), щонайменше 6000 (введення 90 % дейтерію), щонайменше 6333,3 (введення 95 % дейтерію), щонайменше 6466,7 (введення 97 % дейтерію), щонайменше 6600 (введення 99 % дейтерію) або щонайменше 6633,3 (введення 99,5 % дейтерію) в кожному позначеному положенні дейтерію.

Ізотопне збагачення і коефіцієнт збагачення ізотопом для сполук, наданих в цьому документі, можна визначити, використовуючи стандартні аналітичні способи, відомі фахівцю в даній галузі, включаючи, наприклад, мас-спектрометрію, ядерну магнітно-резонансну спектроскопію і кристалографію.

В. Аналоги цитидину

1. Огляд

25 У цьому документі надані лікарські форми, фармацевтичні складі і композиції, що містять аналоги цитидину, які вивільняють АФК по суті в шлунку після перорального введення. У певних варіантах здійснення аналогом цитидину є 5-азацитидин. У певних варіантах здійснення аналогом цитидину є 5-аза-2'-дезоксцитидин (децитабін або 5-аза-CdR). У певних варіантах здійснення аналогом цитидину є, наприклад, 1-β-D-арабінофуранозилцитозин (цитарабін або ара-С); псевдоізоцитидин (psi ICR); 5-фтор-2'-дезоксцитидин (FCdR); 2'-дезокс-2',2'-дифторцитидин (гемцитабін); 5-аза-2'-дезокс-2',2'-дифторцитидин; 5-аза-2'-дезокс-2'-фторцитидин; 1-β-D-рибофуранозил-2(1H)-піримідинон (зебуларин); 2',3'-дидезокси-5-фтор-3'-тіацитидин (емтрива); 2'-циклоцитидин (анцитабін); 1-β-D-арабінофуранозил-5-азацитозин (фазарабін або ара-AC); 6-азацитидин (6-аза-CR); 5,6-дигідро-5-азацитидин (dH-аза-CR); N⁴-пентилоксикарбоніл-5'-дезокс-5-фторцитидин (капецитабін); N⁴-октадецилцитарабін; цитарабін елаїдинової кислоти; або спряжена сполука, яка містить аналог цитидину і жирну кислоту (наприклад, кон'югат азацитидин-жирна кислота, включаючи як необмежувальні приклади CP-4200 (Clavis Pharma ASA) або сполуку, описану в WO 2009/042767, таку як складний ефір аза-С-5'-петроселінової кислоти або складний ефір аза-С-5'-петроселаїдової кислоти).

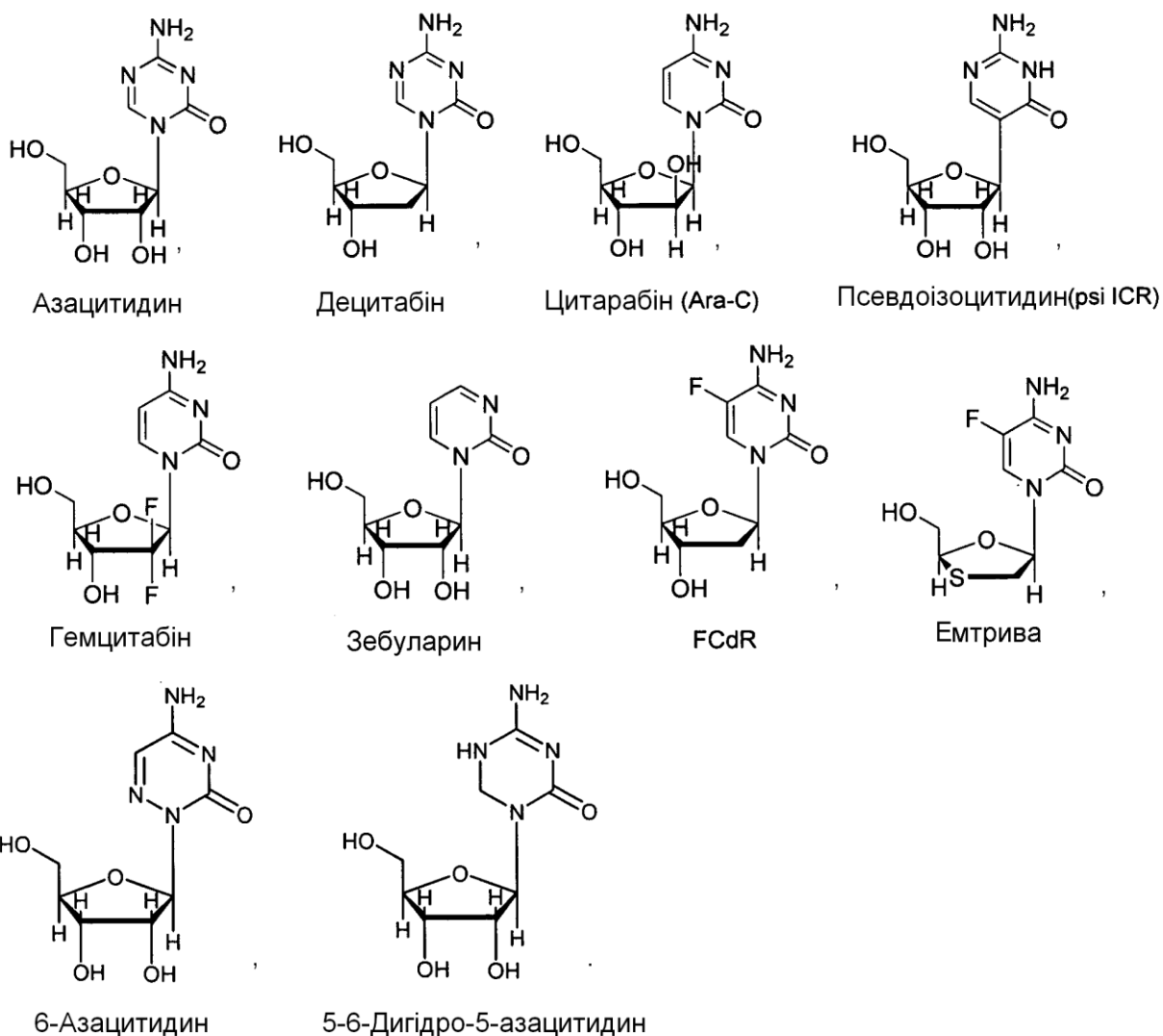
40 У певних варіантах здійснення аналоги цитидину, передбачені в цьому документі, включають етерифіковані похідні аналогів цитидину, наприклад, такі як етерифіковані похідні 5-азацитидину. У конкретних варіантах здійснення етерифіковані похідні являють собою аналоги цитидину, які містять складноефірний фрагмент (наприклад, ацетильну групу) в одному або декількох положеннях в молекулі аналога цитидину. Етерифіковані похідні можна одержати 45 будь-яким відомим в даній галузі способом. У певних варіантах здійснення етерифіковані похідні аналога цитидину виконують функцію проліків аналога цитидину, так що, наприклад, після введення етерифікованого похідного, щоб одержати аналог цитидину, похідне деацетилується *in vivo*. Конкретний варіант здійснення за даним документом стосується 2',3',5'-триацетил-5-азацитидину (ТАЦ), який має придатні фізико-хімічні і терапевтичні властивості. 50 Див., наприклад, міжнародну публікацію № WO 2008/092127 (міжнародна заявка № PCT/US2008/052124); Ziemba A. J., et al., "Development of Oral Demethylating Agents for the Treatment of Myelodysplastic Syndrome" (реферат № 3369) в "Proceedings of the 100th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research"; 2009 Apr. 18-22; Denver, Co. Philadelphia (PA): AACR; 2009 (обидва джерела включені в цей документ по посиланню в 55 повному обсязі).

У певних варіантах здійснення аналоги цитидину, надані в цьому документі, включають 60 будь-які сполуки, які мають структурну схожість з цитидином або дезоксицитидином і функціонально імітують і/або антагонізують дію цитидину або дезоксицитидину. Певні варіанти здійснення за даним документом стосуються солей, співкристалів, сольватів (наприклад, гідратів), комплексів, проліків, попередників, метаболітів і/або інших похідних аналогів цитидину,

наданих в цьому документі. Наприклад, конкретні варіанти здійснення стосуються солей, співкристалів, сольватів (наприклад, гідратів), комплексів, попередників, метаболітів і/або інших похідних 5-азацитидину. Певні варіанти здійснення стосуються аналогів цитидину, які не є солями, співкристалами, сольватами (наприклад, гідратами) або комплексами аналогів цитидину, наданих в цьому документі. Наприклад, конкретні варіанти здійснення стосуються 5-азацитидину в неіонізованій, несольватованій (наприклад, безводній), не утворюючій комплекс форми. Певні варіанти здійснення за цим документом стосуються сумішей з двох або більше аналогів цитидину, наданих в цьому документі.

Аналоги цитидину, надані в цьому документі, можна одержати, використовуючи способи і процедури синтезу, вказані в цьому документі або, в інших випадках, доступні з літератури. Наприклад, конкретні способи синтезу 5-азацитидину викладені, наприклад, в патенті США № 7038038 і літературних джерелах, обговорюваних в цьому документі, які включені в цей документ як посилання. 5-Азацитидин також доступний в компанії Celgene Corporation, Warren, NJ. Інші аналоги цитидину, надані в цьому документі, можна одержати, використовуючи раніше описані процедури синтезу, які доступні фахівцю в даній галузі.

У певних варіантах здійснення ілюстративні аналоги цитидину мають структури, які надані нижче:



2. Ізотопно збагачені аналоги цитидину

Конкретні варіанти здійснення за цим документом стосуються ізотопно збагачених аналогів цитидину, їх проліків, їх проміжних продуктів синтезу і їх метаболітів. Наприклад, конкретні варіанти здійснення за цим документом стосуються ізотопно збагаченого 5-азацитидину.

Раніше для деяких класів лікарських засобів продемонстроване ізотопне збагачення (наприклад, дейтерування) фармацевтичних засобів для удосконалення фармакокінетики (ФК), фармакодинаміки (ФД) і профілів токсичності. Див., наприклад, Lijinsky et al., Food Cosmet. Toxicol., 20: 393 (1982); Lijinsky et al., J. Nat. Cancer Inst., 69: 1127 (1982); Mangold et al., Mutation

Res. 308: 33 (1994); Gordon et al., *Drug Metab. Dispos.*, 15: 589 (1987); Zello et al., *Metabolism*, 43: 487 (1994); Gately et al., *J. Nucl. Med.*, 27: 388 (1986); Wade D., *Chem. Biol. Interact.* 117: 191 (1999).

Не обмежуючись якою-небудь конкретною теорією, ізотопне збагачення лікарського засобу можна використовувати, наприклад, для (1) зменшення кількості або усунення небажаних метаболітів; (2) збільшення часу напівжиття вихідного лікарського засобу; (3) зменшення числа доз, яке необхідне для досягнення бажаного ефекту; (4) зниження рівня дози, який необхідний для досягнення бажаного ефекту; (5) посилення утворення активних метаболітів, якщо вони утворюються; і/або (6) зниження утворення шкідливих метаболітів в конкретних тканинах і/або створення більш ефективного лікарського засобу і/або більш безпечного лікарського засобу для комбінованого лікування, з розрахунком на комбіноване лікування або без нього.

Заміщення атома одним з його ізотопів часто може приводити до зміни швидкості хімічної реакції. Цей феномен відомий як кінетичний ізотопний ефект ("KIE"). Наприклад, якщо відбувається руйнування зв'язку C-H в ході стадії хімічної реакції, що визначає швидкість реакції (тобто стадії з найбільшою енергією перехідного стану), заміна цього водню дейтерієм викликає зниження швидкості реакції і процес сповільниться. Цей феномен відомий як кінетичний ізотопний ефект дейтерію ("KIED"). Див., наприклад, Foster et al., *Adv. Drug Res.*, тому 14, стор. 1-36 (1985); Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, том 77, стор. 79-88 (1999).

Величину KIED можна виразити як відношення між швидкостями даної реакції, в якій відбувається руйнування зв'язку C-H, і такої ж реакції, в якій водень замінений дейтерієм. KIED може знаходитися в діапазоні приблизно від 1 (ізотопний ефект відсутній) до дуже великих значень, таких як 50 або більше, які означають, що реакція може протікати в п'ятдесят або більше разів повільніше, коли водень замінюють дейтерієм. Не обмежуючись конкретною теорією, високі значення KIED можуть бути частково зумовлені феноменом, відомим як тунелювання, який є наслідком принципу невизначеності. Тунелювання приписують малій масі атома водню, і відбувається воно тому, що перехідні стани, в які залучений протон, можуть іноді виникати за відсутності необхідної енергії активації. Оскільки дейтерій має більш значну масу, ніж водень, статистично він має значно більш низьку імовірність піддатися цьому феномену.

Тритій ("T") є радіоактивним ізотопом водню, який використовується в дослідженнях, термоядерних реакторах, генераторах нейтронів і радіофармацевтичних препаратах. Тритій являє собою атом водню, який містить 2 нейтрони в ядрі і має атомну масу, близьку до 3. В природному навколишньому середовищі він зустрічається в дуже низьких концентраціях і частіше за все виявляється у вигляді T₂O. Тритій розпадається повільно (час напівжиття=12,3 року) і випромінює низькоенергетичні бета-частинки, які не можуть проникати через зовнішній шар шкіри людини. Внутрішнє опромінення є основною загрозою, пов'язаною з цим ізотопом, однак треба проковтнути велику його кількість, щоб він представляв значний ризик для здоров'я. У порівнянні з дейтерієм, для досягнення небезпечного рівня тритію треба вжити меншу його кількість. Крім того, заміна водню тритієм ("T") веде до утворення більш міцного зв'язку, ніж заміна дейтерієм, і дає кількісно більш виражені ізотопні ефекти.

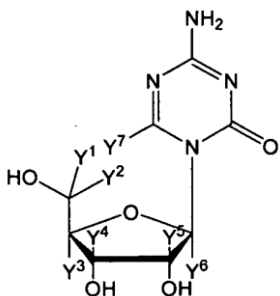
Подібним чином, заміна ізотопами інших елементів, включаючи як необмежувальні приклади заміну вуглецю на ¹³C або ¹⁴C, сірки на ³³S, ³⁴S або ³⁶S, азоту на ¹⁵N і кисню на ¹⁷O або ¹⁸O, може вести до аналогічного кінетичного ізотопного ефекту.

Організм тварини експресує множину ферментів, призначених для видалення з кровоносної системи чужорідних речовин, таких як терапевтичні засоби. Приклади таких ферментів включають ферменти сімейства цитохрому P450 ("CYP"), естерази, протеази, редуктази, дегідрогенази і моноаміноксидази для здійснення реакції з цими чужорідними речовинами і перетворення їх в більш полярні проміжні продукти або метаболіти для виведення через нирки. Деякі найбільш поширені метаболічні реакції фармацевтичних сполук включають окислення вуглець-водневого (C-H) зв'язку у вуглець-кисневий (C-O) зв'язок або у вуглець-вуглецевий (C-C) рі-зв'язок. Одержувані метаболіти можуть бути стабільними або нестабільними при фізіологічних умовах і можуть мати по суті різні фармакокінетичні, фармакодинамічні профілі і профілі гострої і довгострокової токсичності в порівнянні з вихідними сполуками. Таке окислення багатьох лікарських засобів відбувається швидко. У результаті, ці лікарські засоби часто вимагають введення декількох або високих добових доз.

При ізотопному збагаченні в певних положеннях сполуки, наданої в цьому документі, можна одержати KIE, що піддається виявленню, який впливає на фармакокінетичні, фармакологічні і/або токсикологічні профілі сполуки, наданої в цьому документі, в порівнянні з аналогічною сполукою, що має природний ізотопний склад. У одному з варіантів здійснення збагачення дейтерієм здійснюють в місці розщеплення зв'язку C-H в ході метаболізму.

Певні варіанти здійснення за цим документом стосуються збагачених дейтерієм аналогів 5-

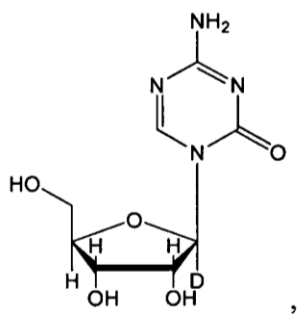
азацитидину, де один або декілька атомів водню в молекулі 5-азацитидину ізоотно збагачені дейтерієм. Певні варіанти здійснення за цим документом стосуються сполук формули (I):



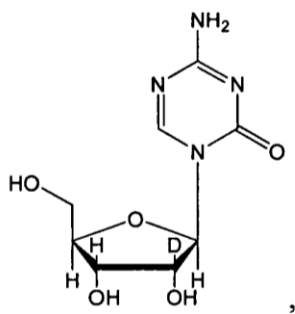
(I),

де один або декілька атомів Y (тобто Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, Y⁶ і Y⁷) являють собою атоми водню, ізоотно збагачені дейтерієм, а всі інші атоми Y являють собою незбагачені атоми водню. У конкретних варіантах здійснення один, два, три, чотири, п'ять, шість або сім вказаних атомів Y ізоотно збагачені дейтерієм, а всі інші атоми Y являють собою незбагачені атоми водню.

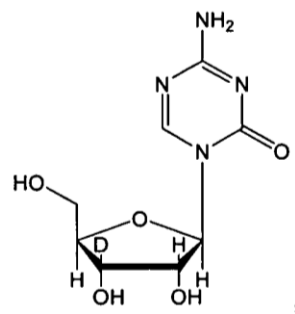
У певних варіантах здійснення один або декілька атомів Y в рибозному фрагменті сполуки (I) збагачені дейтерієм. Конкретні приклади включають як необмежувальні приклади наступні сполуки, в яких помітка "D" вказує положення атома, збагаченого дейтерієм, тобто зразок містить дану сполуку, в якій збагачення дейтерієм у вказаному положенні(ях) перевищує природний відносний вміст дейтерію:



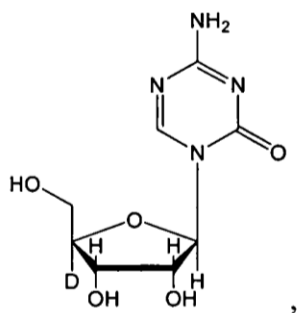
I-1



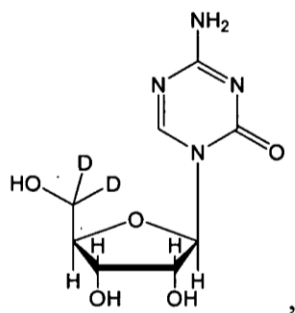
I-2



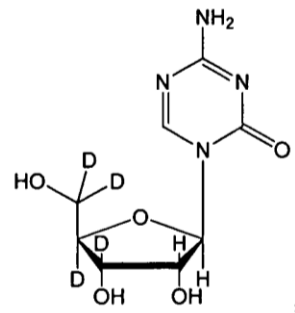
I-3



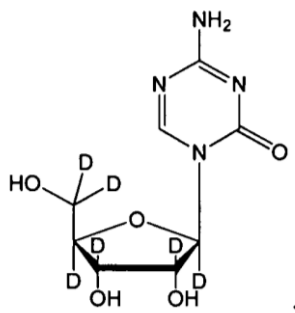
I-4



I-5

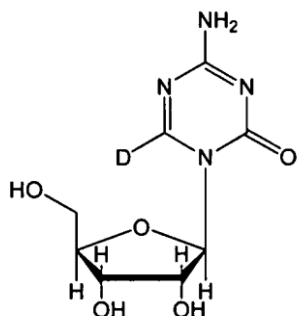


I-6



I-7

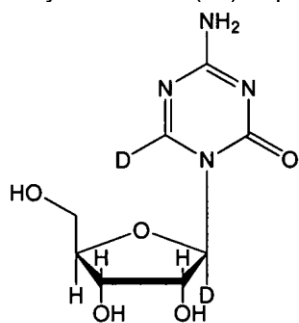
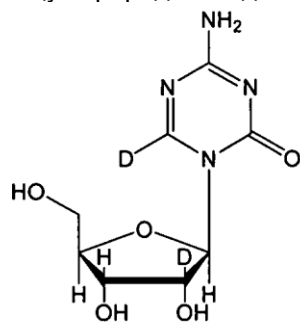
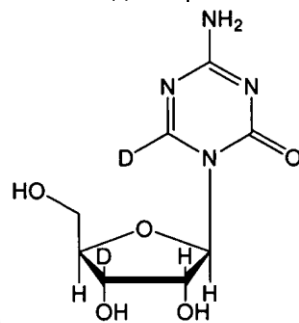
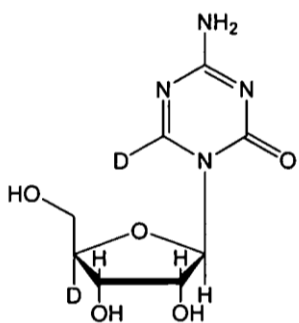
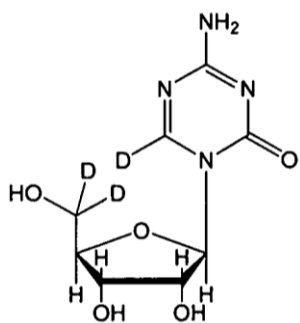
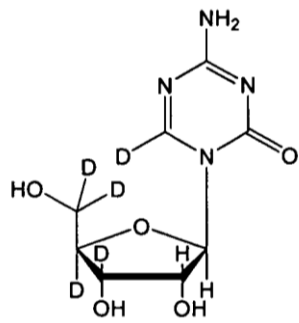
У певних варіантах здійснення атом Y в 5-азацитозиновому фрагменті сполуки (I) збагачений дейтерієм. Конкретний варіант включає наступну сполуку, в якій помітка "D" вказує положення атома, збагаченого дейтерієм, тобто зразок містить дану сполуку, в якій збагачення дейтерієм у вказаному положенні(ях) перевищує природний відносний вміст дейтерію:

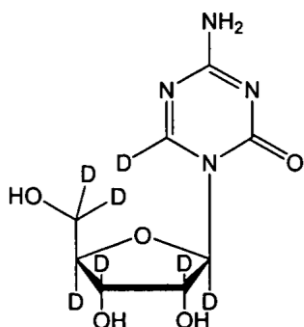
**I-8**

5

У певних варіантах здійснення один або декілька атомів Y в рибозному фрагменті і атом Y в 5-азацитозиновому фрагменті сполуки (I) збагачені дейтерієм. Конкретні приклади включають як необмежувальні приклади наступні сполуки, в яких помітка "D" вказує положення атома, збагаченого дейтерієм, тобто зразок містить дану сполуку, в якій збагачення дейтерієм у вказаному положенні(ях) перевищує природний відносний вміст дейтерію:

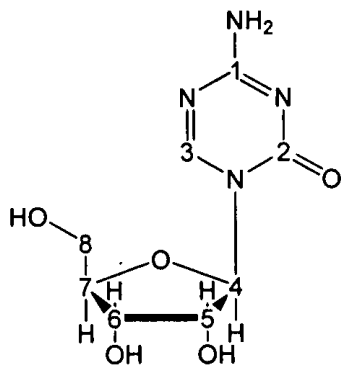
10

**I-9****I-10****I-11****I-12****I-13****I-14**

**I-15**

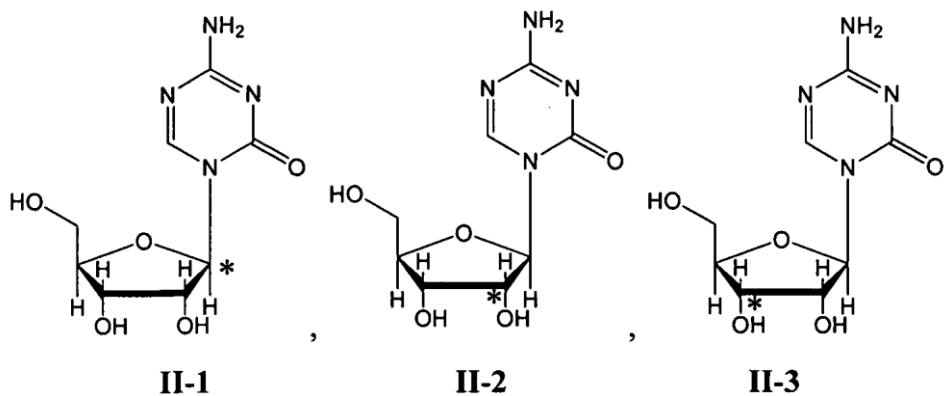
Мається на увазі, що при фізіологічних умовах може відбуватися заміна одного або декількох атомів дейтерію на атоми водню.

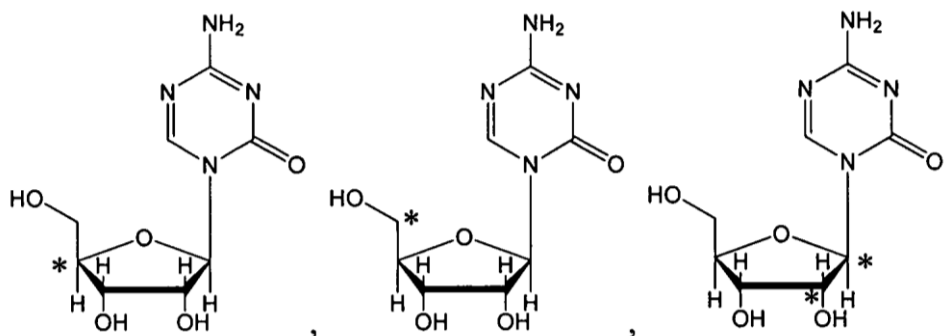
- Певні варіанти здійснення за цим документом стосуються збагачених вуглецем-13 аналогів 5-азацитидину, де один або декілька атомів вуглецю в молекулі 5-азацитидину ізотопно збагачені вуглецем-13. Певні варіанти здійснення за цим документом стосуються сполук формули (II):

**(II),**

- де один або декілька атомів вуглецю з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомів вуглецю ізотопно збагачені вуглецем-13, а всі інші атоми з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомів являють собою незбагачені атоми вуглецю. У конкретних варіантах здійснення один, два, три, чотири, п'ять, шість, сім або вісім атомів вуглецю (тобто 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 і 8 атомів) ізотопно збагачені вуглецем-13, а всі інші атоми вуглецю не збагачені.

- У певних варіантах здійснення один або декілька атомів вуглецю в рибозному фрагменті сполуки (II) збагачені вуглецем-13. Конкретні приклади включають як необмежувальні приклади наступні сполуки, в яких зірочкою ("*") вказані положення атомів, збагачені вуглецем-13, тобто зразок містить дану сполуку, в якій збагачення вуглецем-13 у вказаному положенні(ях) перевищує природний відносний вміст вуглецю-13:

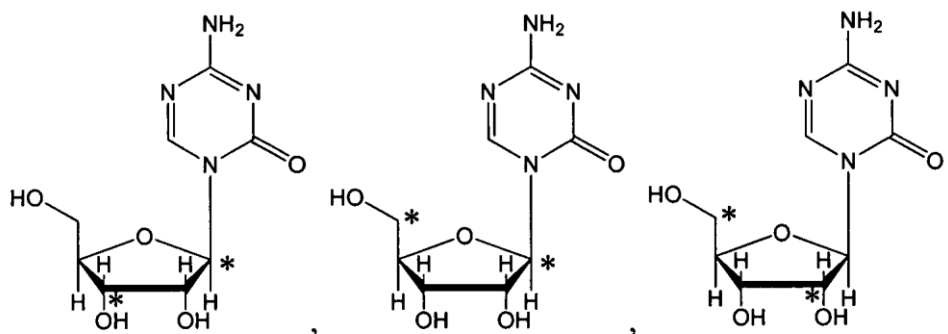




II-4

II-5

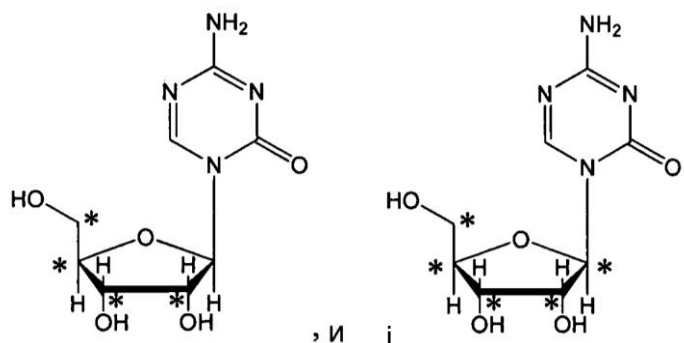
II-6



II-7

II-8

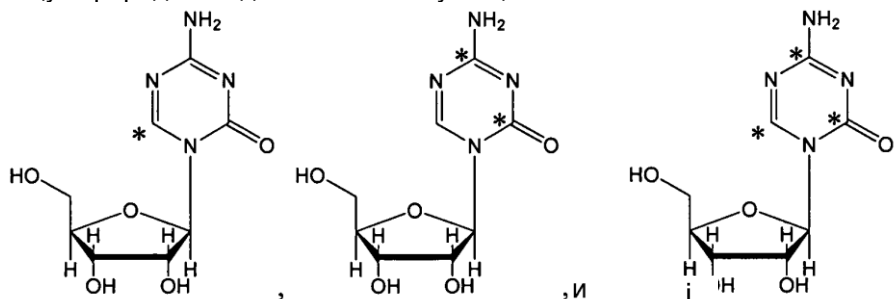
II-9



II-10

II-11

У певних варіантах здійснення один або декілька атомів вуглецю в 5-азацитозиніновому фрагменті сполуки (II) збагачені вуглецем-13. Конкретні приклади включають як необмежувальні приклади наступні сполуки, в яких зірочкою ("*") вказані положення атомів, збагачені вуглецем-13, тобто зразок містить дану сполуку, в якій збагачення вуглецем-13 у вказаному положенні(ях) перевищує природний відносний вміст вуглецю-13:



II-12

II-13

II-14

У певних варіантах здійснення один або декілька атомів вуглецю в рибозному фрагменті і один або декілька атомів вуглецю в 5-азацитозиніновому фрагменті сполуки (II) збагачені вуглецем-13, тобто цей документ включає будь-які сполучення поєднання рибозного фрагмента вуглецем-13 і збагачення азацитозинінового фрагмента вуглецем-13.

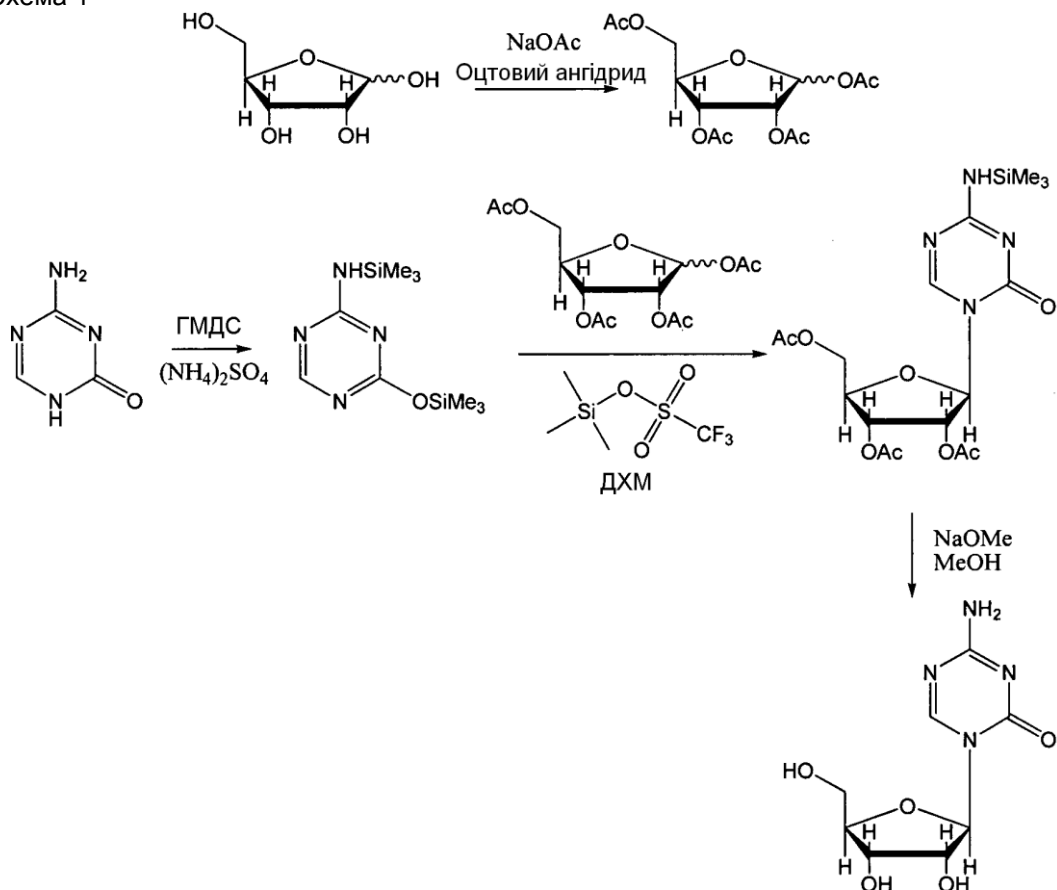
У певних варіантах здійснення один або декілька атомів водню збагачені дейтерієм і один або декілька атомів вуглецю збагачені вуглецем-13, тобто цей документ включає будь-яке поєднання збагачення 5-азацитидину дейтерієм і вуглецем-13.

3. Синтез ізотопно збагачених аналогів цитидину

Сполуки, описані в даному документі, можна синтезувати, використовуючи будь-які способи, відомі фахівцям в даній галузі. Наприклад, конкретні сполуки, описані в цьому документі, синтезували з використанням стандартних способів органічного синтезу, відомих фахівцям в даній галузі. У деяких варіантах здійснення для синтезу 5-азацитидину використовували відомі процедури, де один або декілька реактивів, вихідних речовин, попередників або проміжних продуктів замінювали на один або декілька ізотопно збагачених реактивів, вихідних речовин, попередників або проміжних продуктів, включаючи як необмежувальні приклади один або декілька збагачених дейтерієм реактивів, вихідних речовин, попередників або проміжних продуктів і/або один або декілька збагачених вуглецем-13 реактивів, вихідних речовин, попередників або проміжних продуктів. Ізотопно збагачені реактиви, вихідні речовини, попередники або проміжні продукти можна придбати на ринку або одержати за допомогою стандартних хімічних реакцій, відомих фахівцям в даній галузі. У деяких варіантах здійснення шляхи синтезу основані на тих шляхах, які описані в патенті США № 7038038, який включений в цей документ як посилання в повному обсязі.

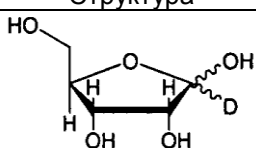
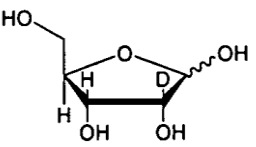
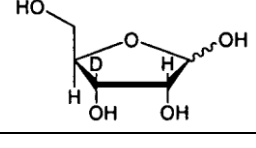
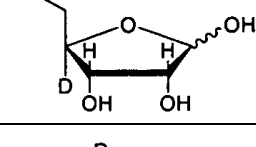
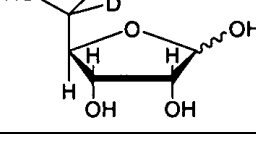
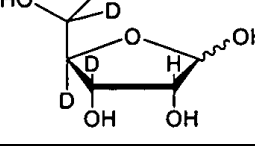
У певних варіантах здійснення як вихідну речовину можна використовувати придатну ізотопно збагачену вихідну речовину, таку як збагачена дейтерієм рибоза, збагачений дейтерієм 5-азацитозин, збагачена вуглецем-13 рибоза і/або збагачений вуглецем-13 5-азацитозин, в наступній загальній схемі одержання відповідного збагаченого дейтерієм і/або вуглецем-13 5-азацитидину (див. схему 1). Додержуючись процедур з патенту США № 7038038, 5-азацитозин обробляли гексаметилдисилазаном (ГМДС), щоб одержати силілований 5-азацитозин. Тетраацетил-D-рибозу одержували реакцією D-рибози з ацетатом натрію в оцтовому ангідриді, додержуючись процедур з Brown et al., Biochemical Preparations, 1955, 4, 70-76. Силілований 5-азацитозин з'єднували з тетраацетил-D-рибозою в присутності ТМС-трифлату і одержаний захищений 5-азацитидин обробляли метилатом натрію в метанолі, щоб одержати 5-азацитидин. Див. патент США № 7038038.

Схема 1



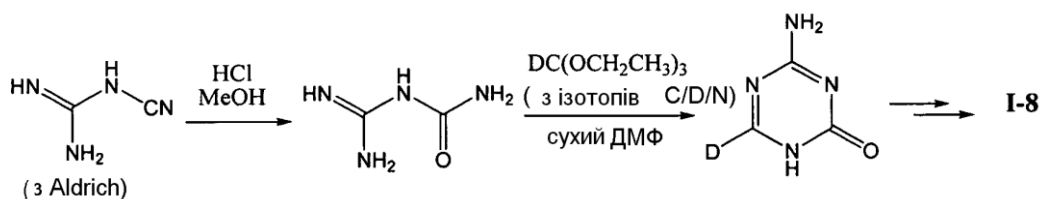
У деяких варіантах здійснення одне або декілька положень атомів водню в рибозній частині 5-азацитидину збагачені дейтерієм. Такі аналоги 5-азацитидину можна одержати, додержуючись схеми 1, з придатної збагаченої дейтерієм рибози, придбаної в комерційному джерелі або одержаної, додержуючись процедур з літератури. Конкретні приклади збагаченої дейтерієм рибози як вихідні речовини включають як необмежувальні приклади наступні сполуки, перераховані в таблиці 1, які можна перетворити у відповідні збагачені дейтерієм аналоги 5-азацитидину.

ТАБЛИЦЯ 1

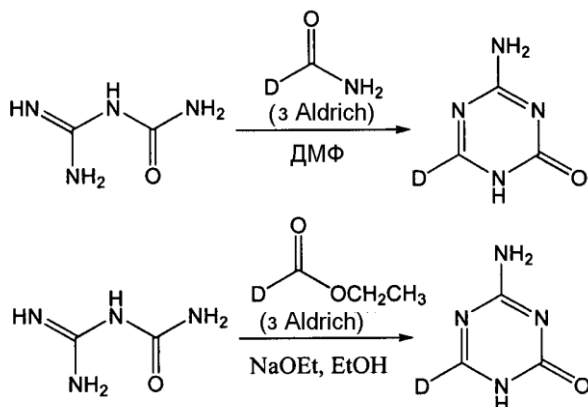
Вихідна речовина	Структура	Джерело/посилання	Продукт 5-азацитидин
D-рибоза-1-D		Cambridge Isotope Lab.	I-1
D-рибоза-2-D		Cambridge Isotope Lab.	I-2
D-рибоза-3-D		Omicron Biochemicals, Inc.	I-3
D-рибоза-4-D		Omicron Biochemicals, Inc.	I-4
D-рибоза-5,5'-D ₂		Omicron Biochemicals, Inc.	I-5
D-рибоза-3,4,5,5'-D ₄		Одержана згідно зі схемами J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 7929-7940	I-6

У інших варіантах здійснення положення атома водню в кільці 5-азацитозину з 5-азацитидину збагачене дейтерієм. Такий аналог 5-азацитидину можна одержати, наприклад, з дейтерованого 5-азацитозину, додержуючись схеми 1. Дейтерований 5-азацитозин можна одержати, наприклад, з придатних дейтерованих реактивів, як показано на схемі 2. Див., наприклад, Grundmann et al., Chem. Ber. 1954, 87, 19-24; Piskala et al., in Zorbach and Tipson (eds.) Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry, том 1, Wiley Interscience, New York, 1968, 107-108; Piskala, Collect. Czech. Chem. Comm. 1967, 32, 3966-3976.

Схема 2



Альтернативні умови одержання 5-азацитозину:



У інших варіантах здійснення як положення атома водню в кільці 5-азацитозину, так і одне або декілька положень атомів водню в рибозній частині 5-азацитидину збагачені дейтерієм. Такі аналоги 5-азацитидину можна одержати, наприклад, додержуючись схеми 1, з'єднуючи придатні дейтеровані рибозні вихідні речовини з дейтерованим 5-азацитозином. Наприклад, сполуки I-9, I-10, I-11, I-12, I-13 і I-14 можна одержати з відповідних дейтерованих рибозних вихідних речовин, перерахованих в таблиці 1, і дейтерованого 5-азацитозину, одержаного згідно зі

У деяких варіантах здійснення один або декілька атомів вуглецю в рибозній частині 5-азацитидину збагачені вуглецем-13. Такі аналоги 5-азацитидину можна одержати, додержуючись схеми 1, з придатної збагаченої вуглецем-13 рибози, придбаної в комерційному джерелі або одержаної, додержуючись процедур з літератури. Конкретні приклади збагаченої вуглецем-13 рибозної вихідної речовини, включають як необмежувальні приклади наступні сполуки, перераховані в таблиці 2, які можна перетворити у відповідні збагачені вуглецем-13 аналоги 5-азацитидину (зірочкою "*" вказане положення атома, збагаченого вуглецем-13).

ТАБЛИЦЯ 2

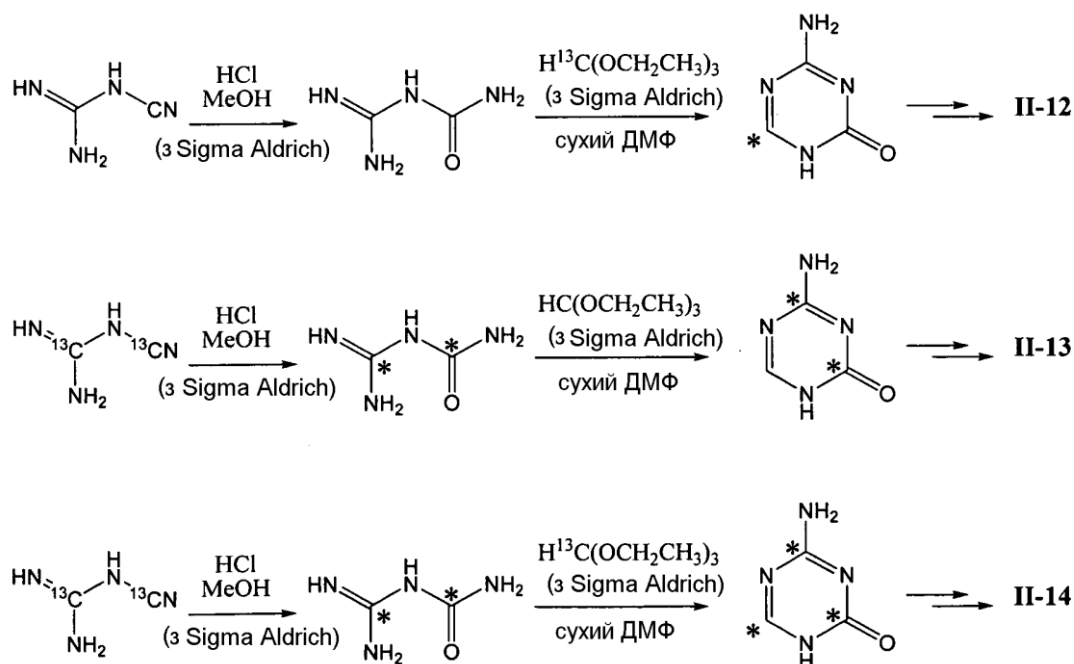
Вихідна речовина	Структура	Джерело/посилання	Продукт 5-азацитидин
D-рибоза-1- ¹³ C		Sigma Aldrich	II-1
D-рибоза-2- ¹³ C		Sigma Aldrich	II-2
D-рибоза-3- ¹³ C		Omicron Biochemicals, Inc.	II-3
D-рибоза-4- ¹³ C		Omicron Biochemicals, Inc.	II-4

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 2

Вихідна речовина	Структура	Джерело/посилання	Продукт 5-азацитидин
D-рибоза-5- ^{13}C		Cambridge Isotope Lab.	II-5
D-рибоза-1,2- $^{13}\text{C}_2$		Sigma Aldrich	II-6
D-рибоза-1,3- $^{13}\text{C}_2$		Omicron Biochemicals, Inc.	II-7
D-рибоза-1,5- $^{13}\text{C}_2$		Omicron Biochemicals, Inc.	II-8
D-рибоза-2,5- $^{13}\text{C}_2$		Omicron Biochemicals, Inc.	II-9
D-рибоза-2,3,4,5- $^{13}\text{C}_4$		Sigma Aldrich	II-10
D-рибоза-1,2,3,4,5- $^{13}\text{C}_5$		Cambridge Isotope Lab.	II-11

У інших варіантах здійснення один або декілька атомів вуглецю в кільці 5-азацитозину збагачені вуглецем-13. Такі аналоги 5-азацитидину можна одержати із збагаченого вуглецем-13 5-азацитозину, додержуючись схеми 1. Проміжні продукти синтезу збагаченого вуглецем-13 5-азацитозину можна одержати з придатних збагачених вуглецем-13 реактивів, як показано на схемі 3. Див., наприклад, Grundmann et al., Chem. Ber. 1954, 87, 19-24; Piskala et al., в Zorbach and Tipson (eds.) Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry, том 1, Wiley Interscience, New York, 1968, 107-108; Piskala, Collect. Czech. Chem. Comm. 1967, 32, 3966-3976.

Схема 3



У інших варіантах здійснення одне або декілька положень атомів вуглецю в кільці 5-азацитозину і одне або декілька положень атомів вуглецю в рибозній частині 5-азацитидину збагачені вуглецем-13. Такі аналоги 5-азацитидину можна одержати, додержуючись схеми 1, з'єднуючи придатні збагачені вуглецем-13 рибозні вихідні речовини з придатним збагаченням вуглецем-13 5-азацитозинном. Наприклад, сполуки можна одержати із збагачених вуглецем-13 рибозних вихідних речовин, перерахованих в таблиці 2, і збагаченого вуглецем-13 5-азацитозину, одержаного згідно зі схемою 3.

Вищеописані шляхи і способи можна модифікувати, щоб надати ізотополог 5-азацитидину, збагачений як дейтерієм, так і вуглецем-13.

С. Фармацевтичні складки

1. Огляд

Варіанти здійснення за цим документом включають фармацевтичні складки і композиції, що містять один або декілька аналогів цитидину, наприклад 5-азацитидин, і необов'язково посилюючий проникнення засіб, де складки і композиції одержані для перорального введення. У конкретному варіанті здійснення складки і композиції одержані для вивільнення аналога цитидину по суті в шлунку. У конкретних варіантах здійснення аналоги цитидину, наприклад 5-азацитидин, і фармацевтичні складки і композиції використовують для лікування захворювань і порушень, асоційованих з аномальною клітинною проліферацією, де аналоги цитидину, складки і композиції одержані для перорального введення, переважно для вивільнення аналогів цитидину по суті в шлунку. Конкретні варіанти здійснення стосуються використання одного або декількох аналогів цитидину, наприклад 5-азацитидину, для одержання фармацевтичних складів і композицій для лікування при конкретних медичних показаннях, передбачених в цьому документі. Фармацевтичні складки і композиції, що містять аналоги цитидину, надані в цьому документі, призначені для пероральної доставки аналога цитидину суб'єктам, потребуючим цього. Форми для пероральної доставки включають як необмежувальні приклади таблетки, капсули, каплетки, розчини, суспензії і сиропи, а також можуть містити деяку кількість гранул, кульок, порошку або пелетів, які необов'язково можна капсулювати. Такі форми також можуть називатися в цьому документі "центральною частиною лікарського засобу", яка містить аналог цитидину.

Конкретні варіанти здійснення за даним документом стосуються твердих пероральних лікарських форм, що являють собою таблетки або капсули. У визначених варіантах здійснення склад являє собою таблетку, що містить аналог цитидину. У визначених варіантах здійснення склад являє собою капсулу, що містить аналог цитидину. У визначених варіантах здійснення таблетки або капсули, надані в даному документі, необов'язково містять один або декілька

ексципієнтів, наприклад, таких як гліданти, розріджувачі, лубриканти, барвники, дезінтегруючі засоби, гранулюючі засоби, зв'язуючі засоби, полімери і покриваючі засоби. У визначених варіантах здійснення склад являє собою таблетку з негайним вивільненням. У визначених варіантах здійснення склад являє собою таблетку з контрольованим вивільненням, що вивільняє АФК, наприклад, по суті в шлунку. У визначених варіантах здійснення склад являє собою тверду желатинову капсулу. У визначених варіантах здійснення склад являє собою м'яку желатинову капсулу. У визначених варіантах здійснення капсула являє собою капсулу з гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ). У визначених варіантах здійснення склад являє собою капсулу з негайним вивільненням. У визначених варіантах здійснення склад являє собою капсулу з негайним або контрольованим вивільненням, що вивільняє АФК, наприклад, по суті в шлунку. У визначених варіантах здійснення склад являє собою таблетку, що швидко розпадається, яка розчиняється по суті в роті після введення. Визначені варіанти здійснення за даним документом включають використання аналогів цитидину, наприклад 5-азацитидину, для одержання фармацевтичної композиції для лікування захворювання, асоційованого з аномальною клітинною проліферацією, де композицію одержували для перорального введення.

2. Характеристики визначених лікарських форм, наданих у даному документі

У визначених варіантах здійснення складу, що містять аналоги цитидину, наприклад, такі як 5-азацитидин, здійснюють негайне вивільнення АФК після перорального введення. У конкретних варіантах здійснення складу, що містять аналоги цитидину, наприклад, такі як 5-азацитидин, містять терапевтично або профілактично ефективну кількість аналога цитидину (і, необов'язково, один або декілька ексципієнтів) і здійснюють негайне вивільнення АФК після перорального введення.

У визначених варіантах здійснення складу, що містять аналоги цитидину, наприклад, такі як 5-азацитидин, здійснюють контрольоване вивільнення АФК по суті в шлунку після перорального введення. У визначених варіантах здійснення складу, що містять аналоги цитидину, наприклад, такі як 5-азацитидин, містять терапевтично або профілактично ефективну кількість аналога цитидину і компонент, що контролює вивільнення лікарського засобу, який здатний вивільняти аналог цитидину по суті в шлунку. У визначених варіантах здійснення в складі можна використовувати матриці (наприклад, полімерні матриці) для контролю над вивільненням аналога цитидину. У визначених варіантах здійснення покриття і/або оболонки можна використовувати в складі для контролю над вивільненням аналога цитидину по суті в шлунку.

У визначених варіантах здійснення складу, що містять аналоги цитидину, наприклад, такі як 5-азацитидин, вивільняють АФК по суті в шлунку після перорального введення. У визначених варіантах здійснення складу здійснюють негайне вивільнення аналога цитидину після перорального введення. У визначених варіантах здійснення складу необов'язково додатково містять компонент, що контролює вивільнення лікарського засобу, де компонент, що контролює вивільнення лікарського засобу, підібраний так, що вивільнення аналога цитидину відбувається по суті в шлунку. У конкретних варіантах здійснення компонент, що контролює вивільнення лікарського засобу, підібраний так, що вивільнення аналога цитидину носить негайний характер і відбувається по суті в шлунку. У конкретних варіантах здійснення компонент, що контролює вивільнення лікарського засобу, підібраний так, що вивільнення аналога цитидину носить уповільнений характер і відбувається по суті в шлунку. У визначених варіантах здійснення, після перорального введення, склад з аналогом цитидину, наприклад, таким як 5-азацитидин, вивільняє АФК по суті в шлунку, і, надалі, вивільняє іншу частину АФК у кишечнику.

Способи, якими кваліфіковані практики можуть визначити, у якому відділі шлунково-кишкового тракту суб'єкта відбувається вивільнення лікарського засобу, відомі в даній галузі і серед інших способів включають, наприклад, сцинтиграфічні дослідження, тестування в біологічно придатному середовищі, яке імітує рідке середовище в розглянутих відділах шлунково-кишкового тракту.

Конкретні варіанти здійснення за даним документом стосуються фармацевтичних складів (наприклад, пероральних складів з негайним вивільненням і/або складів, що вивільняють АФК по суті в шлунку), що містять аналог цитидину (наприклад, 5-азацитидин), що забезпечують конкретний вплив на суб'єкта, якому склад ввели перорально, у порівнянні з ПШ дозою того ж аналога цитидину. Конкретні варіанти здійснення стосуються пероральних сполук, що забезпечують щонайменше приблизно 5 %, щонайменше приблизно 10 %, щонайменше приблизно 15 %, щонайменше приблизно 20 %, щонайменше приблизно 25 %, щонайменше приблизно 30 %, щонайменше приблизно 35 %, щонайменше приблизно 40 %, щонайменше приблизно 45 %, щонайменше приблизно 50 %, щонайменше приблизно 55 %, щонайменше приблизно 60 %, щонайменше приблизно 65 %, щонайменше приблизно 70 %, щонайменше приблизно 75 %, щонайменше приблизно 80 %, щонайменше приблизно 85 %, щонайменше

приблизно 90 %, щонайменше приблизно 95 % або приблизно 100 % вплив у порівнянні з ПШ дозою.

У визначених варіантах здійснення склад (наприклад, пероральний склад з негайним вивільненням і/або склад, що вивільняє АФК по суті в шлунку), що містить аналог цитидину, наприклад, такий як 5-азацитидин, робить визначену процентну частку аналога цитидину в складі системно біодоступною після перорального введення. У визначених варіантах здійснення, після перорального введення складу суб'єкту, аналог цитидину в складі усмоктується по суті в шлунку і стає доступним для організму за допомогою системного впливу. У конкретних варіантах здійснення біодоступність при пероральному введенні складу, що містить аналог цитидину, наданого в даному документі, складає, наприклад, приблизно більше ніж 1 %, приблизно більше ніж 5 %, приблизно більше ніж 10 %, приблизно більше ніж 15 %, приблизно більше ніж 20 %, приблизно більше ніж 25 %, приблизно більше ніж 30 %, приблизно більше ніж 35 %, приблизно більше ніж 40 %, приблизно більше ніж 45 %, приблизно більше ніж 50 %, приблизно більше ніж 55 %, приблизно більше ніж 60 %, приблизно більше ніж 65 %, приблизно більше ніж 70 %, приблизно більше ніж 75 %, приблизно більше ніж 80 %, приблизно більше ніж 85 %, приблизно більше ніж 90 %, приблизно більше ніж 95 % або приблизно 100 % загальної кількості аналога цитидину в складі.

У даній галузі відомі способи, якими кваліфіковані практики можуть оцінити біодоступність при пероральному введенні лікарської форми суб'єкту. Такі способи включають, наприклад, порівняння визначених параметрів, пов'язаних з дозуванням, таке як, але без обмеження, визначення максимальної концентрації в плазмі ("C_{max}"), часу досягнення максимальної концентрації в плазмі ("T_{max}") або площі під кривою ("AUC").

Конкретні варіанти здійснення за даним документом стосуються фармацевтичних складів (наприклад, пероральних складів з негайним вивільненням і/або складів, що вивільняють АФК по суті в шлунку), що містять аналог цитидину (наприклад, 5-азацитидин), що забезпечують конкретне значення AUC (наприклад, AUC(0-t) або AUC(0-∞)) у суб'єкта (наприклад, у людини), якому перорально ввели склад. Конкретні варіанти здійснення стосуються пероральних складів, які забезпечують значення AUC щонайменше приблизно 25 нг×год./мл, щонайменше приблизно 50 нг×год./мл, щонайменше приблизно 75 нг×год./мл, щонайменше приблизно 100 нг×год./мл, щонайменше приблизно 150 нг×год./мл, щонайменше приблизно 200 нг×год./мл, щонайменше приблизно 250 нг×год./мл, щонайменше приблизно 300 нг×год./мл, щонайменше приблизно 350 нг×год./мл, щонайменше приблизно 400 нг×год./мл, щонайменше приблизно 450 нг×год./мл, щонайменше приблизно 500 нг×год./мл, щонайменше приблизно 550 нг×год./мл, щонайменше приблизно 600 нг×год./мл, щонайменше приблизно 650 нг×год./мл, щонайменше приблизно 700 нг×год./мл, щонайменше приблизно 750 нг×год./мл, щонайменше приблизно 800 нг×год./мл, щонайменше приблизно 850 нг×год./мл, щонайменше приблизно 900 нг×год./мл, щонайменше приблизно 950 нг×год./мл, щонайменше приблизно 1000 нг×год./мл, щонайменше приблизно 1100 нг×год./мл, щонайменше приблизно 1200 нг×год./мл, щонайменше приблизно 1300 нг×год./мл, щонайменше приблизно 1400 нг×год./мл, щонайменше приблизно 1500 нг×год./мл, щонайменше приблизно 1600 нг×год./мл, щонайменше приблизно 1700 нг×год./мл, щонайменше приблизно 1800 нг×год./мл, щонайменше приблизно 1900 нг×год./мл, щонайменше приблизно 2000 нг×год./мл, щонайменше приблизно 2250 нг×год./мл або щонайменше приблизно 2500 нг×год./мл. У конкретних варіантах здійснення значення AUC одержують з фармакокінетичного профілю зміни концентрації у часі, одержаного зі зразків крові тварин або добровольців після дозування.

Конкретні варіанти здійснення за даним документом стосуються фармацевтичних складів (наприклад, пероральних складів з негайним вивільненням і/або складів, що вивільняють АФК по суті в шлунку), що містять аналог цитидину (наприклад, 5-азацитидин), що забезпечують конкретну максимальну концентрацію в плазмі ("C_{max}") у суб'єкта, якому склад ввели перорально. Конкретні варіанти здійснення стосуються пероральних складів, що забезпечують C_{max} аналога цитидину щонайменше приблизно 25 нг/мл, щонайменше приблизно 50 нг/мл, щонайменше приблизно 75 нг/мл, щонайменше приблизно 100 нг/мл, щонайменше приблизно 150 нг/мл, щонайменше приблизно 200 нг/мл, щонайменше приблизно 250 нг/мл, щонайменше приблизно 300 нг/мл, щонайменше приблизно 350 нг/мл, щонайменше приблизно 400 нг/мл, щонайменше приблизно 450 нг/мл, щонайменше приблизно 500 нг/мл, щонайменше приблизно 550 нг/мл, щонайменше приблизно 600 нг/мл, щонайменше приблизно 650 нг/мл, щонайменше приблизно 700 нг/мл, щонайменше приблизно 750 нг/мл, щонайменше приблизно 800 нг/мл, щонайменше приблизно 850 нг/мл, щонайменше приблизно 900 нг/мл, щонайменше приблизно 950 нг/мл, щонайменше приблизно 1000 нг/мл, щонайменше приблизно 1100 нг/мл, щонайменше приблизно 1200 нг/мл, щонайменше приблизно 1300 нг/мл, щонайменше

приблизно 1400 нг/мл, щонайменше приблизно 1500 нг/мл, щонайменше приблизно 1600 нг/мл, щонайменше приблизно 1700 нг/мл, щонайменше приблизно 1800 нг/мл, щонайменше приблизно 1900 нг/мл, щонайменше приблизно 2000 нг/мл, щонайменше приблизно 2250 нг/мл або щонайменше приблизно 2500 нг/мл.

Конкретні варіанти здійснення за даним документом стосуються фармацевтичних складів (наприклад, пероральних складів з негайним вивільненням і/або складів, що вивільняють АФК по суті в шлунку), що містять аналог цитидину (наприклад, 5-азацитидин), що забезпечують конкретний час досягнення максимальної концентрації в плазмі ("Т_{max}") у суб'єкта, якому склад ввели перорально. Конкретні варіанти здійснення стосуються пероральних складів, що забезпечують Т_{max} аналога цитидину приблизно менше ніж 10 хв., приблизно менше ніж 15 хв., приблизно менше ніж 20 хв., приблизно менше ніж 25 хв., приблизно менше ніж 30 хв., приблизно менше ніж 35 хв., приблизно менше ніж 40 хв., приблизно менше ніж 45 хв., приблизно менше ніж 50 хв., приблизно менше ніж 55 хв., приблизно менше ніж 60 хв., приблизно менше ніж 65 хв., приблизно менше ніж 70 хв., приблизно менше ніж 75 хв., приблизно менше ніж 80 хв., приблизно менше ніж 85 хв., приблизно менше ніж 90 хв., приблизно менше ніж 95 хв., приблизно менше ніж 100 хв., приблизно менше ніж 105 хв., приблизно менше ніж 110 хв., приблизно менше ніж 115 хв., приблизно менше ніж 120 хв., приблизно менше ніж 130 хв., приблизно менше ніж 140 хв., приблизно менше ніж 150 хв., приблизно менше ніж 160 хв., приблизно менше ніж 170 хв., приблизно менше ніж 180 хв., приблизно менше ніж 190 хв., приблизно менше ніж 200 хв., приблизно менше ніж 210 хв., приблизно менше ніж 220 хв., приблизно менше ніж 230 хв. або приблизно менше ніж 240 хв. У конкретних варіантах здійснення значення Т_{max} вимірюють з того моменту часу, коли перорально ввели склад.

Конкретні варіанти здійснення за даним документом стосуються пероральних лікарських форм, що містять аналог цитидину, де пероральні лікарські форми мають ентérosолюбільне покриття. Конкретні варіанти здійснення стосуються проникного або частково проникного (наприклад, "пропускаючого") ентérosолюбільного покриття з порами. У конкретних варіантах здійснення таблетка з проникним або частково проникним ентérosолюбільним покриттям негайно вивільняє 5-азацитидин по суті в шлунку.

3. Розробка визначених лікарських форм, наданих у даному документі

У даному документі надані лікарські форми, розроблені для максимального збільшення усмоктування і/або ефективної доставки визначених аналогів цитидину, наприклад 5-азацитидину, після перорального введення, наприклад, для вивільнення по суті в шлунку. Таким чином, визначені варіанти здійснення за даним документом стосуються твердої пероральної лікарської форми аналога цитидину, наприклад, такого як 5-азацитидин, у якій використані фармацевтичні ексципієнти, призначені для негайного вивільнення АФК після перорального введення, наприклад, по суті в шлунку. Конкретні склади з негайним вивільненням містять конкретну кількість аналога цитидину і необов'язково один або декілька ексципієнтів. У визначених варіантах здійснення склад може являти собою таблетку з негайним вивільненням або капсулу з негайним вивільненням (наприклад, таку як капсула з ГПМЦ).

У даному документі надані способи одержання складів, які надані у даному документі й містять аналоги цитидину, надані в даному документі (наприклад, пероральних складів з негайним вивільненням і/або складів, що вивільняють АФК по суті в шлунку). У конкретних варіантах здійснення склади, надані в даному документі, можна одержати стандартними способами, які відомі професіоналам в галузі фармацевтичних сполук і описані, наприклад, у відповідних посібниках. Див., наприклад, REMINGTON, THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, (2000); ANSEL et al., PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND DRUG DELIVERY SYSTEMS, 7th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, (1999); GIBSON, PHARMACEUTICAL PREFORMULATION AND FORMULATION, CRC Press (2001).

У конкретних варіантах здійснення склади, надані в даному документі (наприклад, пероральні склади з негайним вивільненням, склади, що вивільняють АФК по суті в шлунку, або склади, що швидко розпадаються, які розчиняються по суті в роті), містять конкретну кількість аналога цитидину, наприклад, такого як 5-азацитидин. У конкретних варіантах здійснення конкретна кількість аналога цитидину в складі складає, наприклад, приблизно 10 мг, приблизно 20 мг, приблизно 40 мг, приблизно 60 мг, приблизно 80 мг, приблизно 100 мг, приблизно 120 мг, приблизно 140 мг, приблизно 160 мг, приблизно 180 мг, приблизно 200 мг, приблизно 220 мг, приблизно 240 мг, приблизно 260 мг, приблизно 280 мг, приблизно 300 мг, приблизно 320 мг, приблизно 340 мг, приблизно 360 мг, приблизно 380 мг, приблизно 400 мг, приблизно 420 мг, приблизно 440 мг, приблизно 460 мг, приблизно 480 мг, приблизно 500 мг, приблизно 600 мг,

приблизно 700 мг, приблизно 800 мг, приблизно 900 мг, приблизно 1000 мг, приблизно 1100 мг, приблизно 1200 мг, приблизно 1300 мг, приблизно 1400 мг, приблизно 1500 мг, приблизно 1600 мг, приблизно 1700 мг, приблизно 1800 мг, приблизно 1900 мг, приблизно 2000 мг, приблизно 2100 мг, приблизно 2200 мг, приблизно 2300 мг, приблизно 2400 мг, приблизно 2500 мг, приблизно 3000 мг, приблизно 4000 мг або приблизно 5000 мг. У конкретних варіантах здійснення конкретна кількість аналога цитидину в складі складає, наприклад, щонайменше приблизно 10 мг, щонайменше приблизно 20 мг, щонайменше приблизно 40 мг, щонайменше приблизно 60 мг, щонайменше приблизно 80 мг, щонайменше приблизно 100 мг, щонайменше приблизно 120 мг, щонайменше приблизно 140 мг, щонайменше приблизно 160 мг, щонайменше приблизно 180 мг, щонайменше приблизно 200 мг, щонайменше приблизно 220 мг, щонайменше приблизно 240 мг, щонайменше приблизно 260 мг, щонайменше приблизно 280 мг, щонайменше приблизно 300 мг, щонайменше приблизно 320 мг, щонайменше приблизно 340 мг, щонайменше приблизно 360 мг, щонайменше приблизно 380 мг, щонайменше приблизно 400 мг, щонайменше приблизно 420 мг, щонайменше приблизно 440 мг, щонайменше приблизно 460 мг, щонайменше приблизно 480 мг, щонайменше приблизно 500 мг, щонайменше приблизно 600 мг, щонайменше приблизно 700 мг, щонайменше приблизно 800 мг, щонайменше приблизно 900 мг, щонайменше приблизно 1000 мг, щонайменше приблизно 1100 мг, щонайменше приблизно 1200 мг, щонайменше приблизно 1300 мг, щонайменше приблизно 1400 мг, щонайменше приблизно 1500 мг, щонайменше приблизно 1600 мг, щонайменше приблизно 1700 мг, щонайменше приблизно 1800 мг, щонайменше приблизно 1900 мг, щонайменше приблизно 2000 мг, щонайменше приблизно 2100 мг, щонайменше приблизно 2200 мг, щонайменше приблизно 2300 мг, щонайменше приблизно 2400 мг, щонайменше приблизно 2500 мг, щонайменше приблизно 3000 мг, щонайменше приблизно 4000 мг або щонайменше приблизно 5000 мг.

У визначених варіантах здійснення склад являє собою таблетку, де таблетка одержана з використанням стандартних технологічних процесів і устаткування для таблетування, визнаних у даній галузі. У визначених варіантах здійснення спосіб надання таблеткам форми являє собою пряме пресування порошкоподібної, кристалічної і/або гранульованої композиції, що містить аналог цитидину, окремо або в сполученні з одним або декількома ексципієнтами, наприклад, такими як носії, добавки, полімери і т. п. У визначених варіантах здійснення, як альтернатива прямому пресуванню, таблетки можна одержати, використовуючи процес вологої грануляції або сухої грануляції. У визначених варіантах здійснення таблетки відлиті у форму, а не спресовані, з використанням вихідного вологого або іншого матеріалу, що піддається обробці. У визначених варіантах здійснення використовують способи пресування і грануляції.

У визначених варіантах здійснення склад являє собою капсулу, де капсули можна одержати з використанням стандартних технологічних процесів і устаткування для капсулювання, визнаних у даній галузі. У визначених варіантах здійснення можна одержати м'які желатинові капсули, де капсули містять суміш аналога цитидину і рослинної олії або безводних речовин, що змішуються з водою, наприклад, таких як поліетиленгліколь і т. п. У визначених варіантах здійснення можна одержати тверді желатинові капсули, що містять гранули аналога цитидину в сполученні з твердим порошкоподібним носієм, наприклад, таким як лактоза, сахароза, сорбіт, маніт, картопляний крохмаль, кукурудзяний крохмаль, амілопектин, похідні целюлози або желатин. У визначених варіантах здійснення оболонку твердої желатинової капсули можна одержати з композиції для капсул, що містить желатин і невелику кількість пластифікатора, такого як гліцерин. У визначених варіантах здійснення, як альтернатива желатину, оболонку капсули можна виконати з вуглеводного матеріалу. У визначених варіантах здійснення при необхідності композиція для капсул може додатково містити полімери, барвні речовини, ароматизатори і замутнювачі. У визначених варіантах здійснення капсула містить ГПМЦ.

У визначених варіантах здійснення склад з аналогом цитидину, наприклад, таким як 5-азацитидин, одержували з використанням водних розчинників, не викликаючи значного гідролізу аналога цитидину. У конкретних варіантах здійснення склад з аналогом цитидину, наприклад, таким як 5-азацитидин, являє собою таблетку, що містить покриття, нанесене на центральну частину лікарського засобу з використанням водних розчинників, не викликаючи значного гідролізу аналога цитидину в складі. У визначених варіантах здійснення воду використовують як розчинник для нанесення покриття на центральну частину лікарського засобу. У визначених варіантах здійснення пероральна лікарська форма аналога цитидину являє собою таблетку, що містить плівкове покриття, нанесене на центральну частину лікарського засобу з використанням водних розчинників. У конкретних варіантах здійснення воду використовують як розчинник для нанесення плівкового покриття. У конкретних варіантах здійснення таблетка, що містить аналог цитидину, покрита плівкою з використанням водних розчинників, що не викликають розпаду

фармацевтичної композиції. У конкретних варіантах здійснення воду використовують як розчинник для нанесення плівкового покриття, що не викликає розпаду фармацевтичної композиції. У визначених варіантах здійснення пероральна лікарська форма, що містить 5-азацитидин і водне плівкове покриття, здійснює негайне вивільнення лікарського засобу після пероральної доставки. У визначених варіантах здійснення пероральна лікарська форма, що містить 5-азацитидин і водне плівкове покриття, здійснює контрольоване вивільнення лікарського засобу у верхньому відділі шлунково-кишкового тракту, наприклад у шлунку, після перорального введення. У конкретних варіантах здійснення таблетка з плівковим покриттям на водній основі містить 5-азацитидин як АФК.

Визначені варіанти здійснення за даним документом стосуються фармацевтичного складу з контрольованим вивільненням для перорального введення аналога цитидину, що вивільняє аналог цитидину по суті в шлунку, який містить а) конкретну кількість аналога цитидину; b) компонент, що контролює вивільнення лікарського засобу, для контролю над вивільненням аналога цитидину по суті у верхньому відділі шлунково-кишкового тракту, наприклад у шлунку; і с) необов'язково один або декілька ексципієнтів. У визначених варіантах здійснення пероральну лікарську форму, що містить аналог цитидину, одержували у вигляді таблетки або капсули з контрольованим вивільненням, що містить центральну частину лікарського засобу, яка містить фармацевтичну композицію, і необов'язкові ексципієнти. Необов'язково наносили "захисне покриття" або "оболонку". У визначених варіантах здійснення склад, який наданий в даному документі й містить аналог цитидину, наданий у даному документі, являє собою таблетку або капсулу з контрольованим вивільненням, що містить терапевтично ефективну кількість аналога цитидину, компонент, що контролює вивільнення лікарського засобу, який контролює вивільнення аналога цитидину по суті в шлунку після перорального введення, і, необов'язково, один або декілька ексципієнтів.

Конкретні варіанти здійснення стосуються компонента, що контролює вивільнення лікарського засобу, який являє собою полімерну матрицю, що набухає під впливом рідини в шлунку, щоб здійснити утримання складу в шлунку й уповільнене вивільнення аналога цитидину з полімерної матриці по суті в шлунку. У визначених варіантах здійснення такі склади можна одержати шляхом вбудовування аналога цитидину в придатну полімерну матрицю в процесі одержання складу. Приклади таких складів відомі в даній галузі. Див., наприклад, Shell et al., публікація патенту США № 2002/0051820 (заявка № 09/990061); Shell et al., публікація патенту США № 2003/0039688 (заявка № 10/045823); Gusler et al., публікація патенту США № 2003/0104053 (заявка № 10/029134), що включені в даний документ як посилання в повному обсязі.

У визначених варіантах здійснення компонент, що контролює вивільнення лікарського засобу, може містити оболонку, яка оточує центральну частину, що містить лікарський засіб, де оболонка вивільняє аналог цитидину з центральної частини, наприклад, даючи аналогу цитидину можливість дифундувати з центральної частини і сприяючи утриманню складу в шлунку за допомогою розбухання під впливом рідини в шлунку до розміру, який затримується в шлунку. У визначених варіантах здійснення такі склади можна одержати спресовуванням спочатку суміші аналога цитидину й одного або декількох ексципієнтів, щоб сформувати центральну частину лікарського засобу, і спресовуванням іншої порошкоподібної суміші поверх центральної частини лікарського засобу, щоб сформувати оболонку, або поміщенням центральної частини лікарського засобу в капсульну оболонку, виконану з придатних речовин. Приклади таких складів відомі в даній галузі. Див., наприклад, Berner et al., публікація патенту США № 2003/0104062, заявка № 10/213823, що включена в даний документ як посилання в повному обсязі.

Визначені варіанти здійснення за даним документом стосуються пероральних лікарських форм, що містять аналог цитидину, де лікарська форма містить пори в стандартному ентросолюбільному покритті. У конкретних варіантах здійснення пероральна лікарська форма аналога цитидину являє собою таблетку, що містить проникне або частково проникне (наприклад, "пропускаюче") ентросолюбільне покриття з порами. У конкретних варіантах здійснення таблетка з проникним або частково проникним ентросолюбільним покриттям контролює вивільнення аналога цитидину з таблетки головним чином у верхньому відділі шлунково-кишкового тракту, наприклад у шлунку. У конкретних варіантах здійснення таблетка з проникним або частково проникним ентросолюбільним покриттям містить 5-азацитидин. У конкретних варіантах здійснення інша частина аналога цитидину, надалі, вивільняється після шлунка (наприклад, у кишечнику).

У визначених варіантах здійснення фармацевтичний склад, наданий в даному документі, являє собою пресовану таблетку, що містить аналог цитидину. На доповнення до аналога

цитидину, таблетка необов'язково містить один або декілька ексципієнтів, включаючи (a) розріджувачі або наповнювачі, що можуть надати складу масу, необхідну для одержання таблеток бажаного розміру; (b) зв'язуючі засоби або адгезиви, що можуть сприяти злипанню частинок складу, що дає можливість одержання гранул і збереження цілісності кінцевої
 5 таблетки; (c) дезінтегруючі засоби або дезінтегранти, що після введення можуть сприяти розпаданню таблеток на менші частинки для поліпшення доступності лікарського засобу; (d) засоби проти прилипання, гліданти, лубриканти або мастильні речовини, що можуть збільшувати сипкість таблеткової маси в прес-формі для таблеток, знижувати до мінімуму зношування пресів і прес-форм, попереджати злипання наповнювальної речовини з пресами і
 10 прес-формами і дозволяти одержувати глясові таблетки; і (e) різні допоміжні засоби, такі як барвники і смакові добавки. Після пресування таблетки, надані в даному документі, можна покрити різними речовинами, як описано в даному документі.

У визначених варіантах здійснення фармацевтичний склад, наданий в даному документі, являє собою багаторазово пресовану таблетку з аналогом цитидину. Багаторазово пресовані
 15 таблетки одержують пресуванням наповнювальної речовини більше одного разу. Результатом може бути багат шарова таблетка або таблетки-усередині-таблетки, внутрішня таблетка є центральною частиною, що містить аналог цитидину і необов'язково один або декілька ексципієнтів, а зовнішня частина є оболонкою, де оболонка містить один або декілька ексципієнтів і може містити або не містити аналог цитидину. Багат шарові таблетки можна
 20 одержати стисненням спочатку частини наповнювальної речовини у прес-формі, а потім додаткової наповнювальної речовини, і пресуванням, щоб сформувати дво- або тришарові таблетки, залежно від числа окремих наповнювачів. Через хімічну або фізичну несумісність кожен шар може містити відмінний терапевтичний засіб, окремо від іншого терапевтичного засобу, або той же терапевтичний засіб для поетапного вивільнення лікарського засобу або
 25 просто, щоб незвичайно оформити багат шарову таблетку. Кожну частину наповнювача можна забарвити у свій колір, щоб одержати різні по вигляду таблетки. При одержанні таблеток, що містять спресовану таблетку як внутрішню центральну частину, можна використовувати спеціальні пристрої для точного розміщення попередньо сформованої таблетки в прес-формі для наступного пресування навколишньої наповнювальної речовини.

У певних варіантах здійснення спресовану таблетку аналога цитидину можна покрити шаром забарвленого або безбарвного цукру. Покриття може бути водорозчинним і швидко розчинятися після проковтування. Цукрове покриття може служити меті захисту поміщеного
 30 лікарського засобу від навколишнього середовища і забезпечувати бар'єр для неприємного смаку або запаху. Цукрове покриття також може збільшувати зовнішні розміри спресованої таблетки і давати можливість нанести маркування виробника. У певних варіантах здійснення таблетки з цукровим покриттям можуть бути на 50 % більше і об'ємніше, ніж вихідні непокриті таблетки. Нанесення цукрового покриття на таблетки можна розділити на наступні необов'язкові стадії: (1) забезпечення водонепроникності і ізоляція (якщо необхідно); (2) нанесення нижнього шару покриття; (3) шліфування і остаточне скруглення; (4) фінішна обробка і забарвлення (при
 40 бажанні); (5) друк (якщо необхідно); і (6) полірування.

У певних варіантах здійснення спресована таблетка аналога цитидину може бути покрита плівкою. Таблетки з плівковим покриттям можуть являти собою спресовані таблетки, покриті тонким шаром полімеру, який здатний формувати skin-like плівку на таблетці. Звичайно плівка забарвлена і вигідно відрізняється підвищеною міцністю, меншим об'ємом і меншим часом,
 45 необхідним для нанесення. Можна розробити композицію покриття, яке буде руйнуватися і оголяти центральну частину таблетки в бажаному відділі шлунково-кишкового тракту. За допомогою процесу нанесення плівкового покриття, який дозволяє нанести тонке щільно прилегле покриття з пластичної речовини на спресовану таблетку, можна одержати покриті таблетки, що мають по суті таку ж масу, форму і розмір, що і вихідна спресована таблетка.
 50 Плівкове покриття може мати забарвлення, щоб зробити таблетки привабливими і відмінними. Розчини плівкових покриттів можуть бути неводними або водними. У конкретних варіантах здійснення, щоб зробити бажане покриття на таблетках, неводні розчини необов'язково можуть містити речовини одного або декількох наступних типів: (1) плівкоутворювач, що дозволяє одержувати гладкі, тонкі плівки, які можна відтворити в стандартних умовах для нанесення покриття і наносити на таблетки різної форми, наприклад, такий як ацетатофталат целюлози;
 55 (2) лігуюча речовина, що забезпечує водорозчинність або проникність плівки, щоб забезпечити проникнення рідин організму і терапевтичну доступність лікарського засобу, наприклад, така як поліетиленгліколь; (3) пластифікатор для надання гнучкості і еластичності покриттю і, таким чином, забезпечення міцності, наприклад, такий як касторова олія; (4) поверхнево-активна речовина для збільшення здатності плівки розтікатися в процесі нанесення, наприклад, така як
 60

похідні поліоксіетиленсорбітану; (5) замутнювачі і барвники, щоб зробити зовнішній вигляд покритої таблетки привабливим і відмінним, наприклад, такі як діоксид титану як замутнювач і барвники FD&C або D&C як барвник; (6) підсолоджувачі, смакові добавки або ароматизатори для збільшення прийнятності таблетки для суб'єкта, наприклад, такі як сахарин як підсолоджувач і ванілін як смакова добавка і ароматизатор; (7) засіб для надання блиску, щоб надати таблеткам блиск без окремої операції полірування, наприклад, такий як бджолиний віск; і (8) леткий розчинник для забезпечення можливості поширення інших компонентів по таблетках і при цьому забезпечити можливість швидкого випаровування, щоб дозволити швидко і ефективно виконувати операцію, наприклад, такий як суміш спирту-ацетону. У певних варіантах здійснення водний склад плівкового покриття може містити одну або декілька наступних речовин: (1) плівкоутворювальний полімер, наприклад, такий як полімер ефіру целюлози, такий як гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза і метилцелюлоза; (2) пластифікатор, наприклад, такий як гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, діетилфталат і дибутилсубацетат; (3) барвник і замутнювач, наприклад, такий як лак FD&C або D&C і залізооксидні пігменти; або (4) основу, наприклад, таку як вода.

У певних варіантах здійснення спресована таблетка аналога цитидину може мати спресоване покриття. Покриваюча речовина у формі гранул або порошку можна спресувати навколо центральної таблеткової частини лікарського засобу з використанням спеціального таблеткового преса.

У певних варіантах здійснення фармацевтичний склад являє собою таблетку аналога цитидину з желатиновим покриттям. Таблетка з желатиновим покриттям являє собою спресовану таблетку у формі капсули, що дозволяє покритому продукту бути меншим капсули, заповненої рівною кількістю порошку. Желатинове покриття полегшує проковтування і, в порівнянні з незапечатаними капсулами, таблетки з желатиновим покриттям можуть бути більш стійкими до зовнішніх впливів.

У певних варіантах здійснення фармацевтичний склад може являти собою сублінгвальну таблетку аналога цитидину. Сублінгвальна таблетка призначена для розчинення під язиком і всмоктування через слизову рота. Сублінгвальна таблетка може розчинятися швидко і забезпечувати швидке вивільнення лікарського засобу.

У певних варіантах здійснення фармацевтичний склад являє собою таблетку аналога цитидину з негайним вивільненням. У певних варіантах здійснення таблетка з негайним вивільненням призначена, наприклад, для розпаду і вивільнення АФК без яких-небудь спеціальних можливостей контролю швидкості, таких як спеціальні покриття і інші технічні прийоми. У певних варіантах здійснення склад являє собою таблетку, що швидко розпадається, яка, наприклад, розчиняється по суті у роті після введення. У певних варіантах здійснення фармацевтичний склад являє собою таблетку аналога цитидину з тривалим вивільненням. У певних варіантах здійснення таблетка з тривалим вивільненням призначена, наприклад, для вивільнення АФК протягом тривалого періоду часу і по суті в шлунку.

У певних варіантах здійснення спресовані таблетки можна одержати вологою грануляцією. Волога грануляція є широко використовуваним способом одержання спресованих таблеток і в конкретних варіантах здійснення вимагає однієї або декілька наступних стадій: (1) зважування і змішування компонентів; (2) одержання вологої маси; (3) просіювання вологої маси для одержання пелет або гранул; (4) сушіння гранул; (5) сортування гранул по крупності сухим просіюванням; (6) додавання лубриканту і змішування; і (7) таблетування пресуванням.

У певних варіантах здійснення спресовані таблетки можна одержати сухою грануляцією. Способом сухої грануляції порошкоподібну суміш стискають у великі шматки і надалі подрібнюють до гранул або сортують по крупності. Але для цього способу активний інгредієнт або розріджувач повинен мати когезивні властивості. Після зважування і змішування компонентів порошкоподібну суміш можна грудкувати або стискати у великі плоскі таблетки або пелети. Потім їх руйнують руками або розмелюють і пропускають через сито з комітками бажаного розміру для сортування по крупності. Лубрикант додають звичайним способом, а таблетки одержують пресуванням. Альтернативно, замість грудкування можна використовувати порошкові ущільнювачі для збільшення щільності порошку пресуванням між валами високого тиску. Потім спресовану речовину роздрібнюють, сортують по крупності і додають лубрикант, а таблетки одержують звичайним способом пресування. Часто спосіб пресування валами переважніше грудкування. Зв'язуючі засоби, використовувані в складах для пресування валами, включають метилцелюлозу або гідроксиметилцелюлозу і дозволяють одержувати таблетки з хорошою твердістю і крихкістю.

У певних варіантах здійснення спресовані таблетки можна одержати прямим пресуванням. Деякі гранульовані хімічні речовини мають високу сипкість і когезивні властивості, які

дозволяють спресовувати їх безпосередньо в таблетковій машині без необхідності вологої або сухої грануляції. Для хімічних речовин, які не мають такої властивості, можна використовувати спеціальні фармацевтичні ексципієнти, які надають необхідні властивості для одержання таблеток прямим пресуванням. Конкретні ексципієнти для таблетування включають, наприклад, наповнювачі, такі як висушена розпиленням лактоза, мікрोकристали альфа-моногідрату лактози, суміші сахарози, інвертованого цукру і кукурудзяного крохмалю, мікрокристалічна целюлоза, кристалічна мальтоза і фосфат дикальцію; дезінтегруючі засоби, такі як крохмаль прямого пресування, карбоксиметилкрохмаль натрію, волокна зшиті карбоксиметилцелюлози і зшитий полівінілпіролідон; лубриканти, такі як стеарат магнію і тальк; і гліданти, такі як пірогенний діоксид кремнію.

У певних варіантах здійснення таблетки, надані в цьому документі, можна одержати формуванням. Основа для формованих таблеток, як правило, являє собою суміш тонкоподрібненої лактози необов'язково з додаванням частини порошкоподібної сахарози. При одержанні наповнювача лікарський засіб перемішують з основою до однорідного стану способом геометричного розбавлення. Порошкоподібну суміш можна зволожити сумішшю води і спирту, достатньою тільки для змочування порошку так, щоб його можна було стискати. Розчинення частини лактозо-сахарозної основи водою викликає зв'язування порошкоподібної суміші після сушіння. Спиртова частина прискорює процес сушіння.

У певних варіантах здійснення фармацевтичні складки, надані в цьому документі, містять аналог цитидину і, необов'язково, один або декілька ексципієнтів для формування "центральної частини лікарського засобу". Необов'язкові ексципієнти включають, наприклад, розріджувачі (засоби, що збільшують масу), лубриканти, дезінтегруючі засоби, наповнювачі, стабілізатори, поверхнево-активні речовини, консерванти, барвники, ароматизатори, зв'язуючі засоби, засоби, сприяючі ексципієнтам, гліданти, посилюючі проникнення ексципієнти, пластифікатори і т. п., наприклад, відомі в даній галузі. Професіоналам в даній галузі зрозуміло, що деякі речовини в фармацевтичній композиції виконують більше однієї функції. Наприклад, деякі речовини являють собою зв'язуючі засоби, які допомагають зберегти цілісність таблетки після пресування, а також є дезінтегруючими засобами, які допомагають таблетці розпадатися на частини, коли вона досягає цільового місця доставки. Фахівець в сфері складів на основі досвіду і з урахуванням стандартних процедур і довідкових видань, доступних в даній галузі, може легко вибрати ексципієнти і кількості, які потрібно використовувати.

У певних варіантах здійснення складки, надані в цьому документі, містять один або декілька зв'язуючих засобів. Зв'язуючі засоби можна використовувати, наприклад, щоб надати таблетці когезивні властивості і, таким чином, гарантувати, що таблетка збережеться після пресування без змін. Придатні зв'язуючі засоби як необмежувальні приклади включають, серед іншого, крохмаль (включаючи кукурудзяний крохмаль і прежелатинізований крохмаль), желатин, цукри (включаючи сахарозу, глюкозу, декстрозу і лактозу), поліетиленгліколь, пропіленгліколь, віск і природні і синтетичні камеді, наприклад, альгінат натрію, гуміарабік, альгінову кислоту, карбомери, карагенан, ацетатофталат целюлози, смоли річкового дерева, хітозан, кондитерський цукор, коповідон, декстрати, декстрин, декстрозу, етилцелюлозу, желатин, гліцерилбегенат, гуарову камедь, гідроксіетилцелюлозу, гідроксіетилметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілкрохмаль, гіпромелозу, інулін, лактозу, алюмосилікат магнію, мальтодекстрин, мальтозу, метилцелюлозу, полксамер, полікарбофіл, полідекстрозу, поліетиленоксид, поліметилакрилати, повідон, альгінат натрію, карбоксиметилцелюлозу натрію, крохмаль, прежелатинізований крохмаль, стеаринову кислоту, сахарозу і зеїн. Кількість зв'язуючого засобу може складати відносно центральної частини лікарського засобу приблизно 2 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 4 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 6 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 8 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 10 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 12 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 14 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 16 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 18 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 20 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 22 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 24 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу,

приблизно 26 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 28 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 30 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 32 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 34 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 36 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 38 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 40 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 42 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 44 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 46 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 48 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 50 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 52 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 54 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 56 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 58 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 60 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 62 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 64 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 66 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу; приблизно 68 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 70 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 72 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 74 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 76 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 78 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 80 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 82 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 84 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 86 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 88 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 90 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 92 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 94 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 96 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 98 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу або більше, якщо буде встановлено, що це придатне. У певних варіантах здійснення придатну кількість конкретного зв'язуючого засобу визначає фахівець в даній галузі.

У певних варіантах здійснення складу, надані в цьому документі, містять один або декілька розріджувачів. Розріджувачі можна використовувати, наприклад, для збільшення маси так, щоб, зрештою, надати таблетку зручного розміру. Придатні розріджувачі, серед іншого, включають фосфат дикальцію, сульфат кальцію, лактозу, целюлозу, каолін, маніт, хлориди натрію, сухий крохмаль, мікрокристалічну целюлозу (наприклад, AVICEL), надтонку целюлозу, прежелатинізований крохмаль, карбонат кальцію, сульфат кальцію, цукор, декстрати, декстрин, декстрозу, дигідрат двоосновного фосфату кальцію, триосновний фосфат кальцію, каолін, карбонат магнію, оксид магнію, мальтодекстрин, маніт, поліметакрилати (наприклад, ЕУДРАЖИТ (EUDRAGIT)), хлорид калію, хлорид натрію, сорбіт і тальк. Розріджувачі також включають, наприклад, альгінат амонію, карбонат кальцію, фосфат кальцію, сульфат кальцію, ацетат целюлози, стиснутий цукор, кондитерський цукор, декстрати, декстрин, декстрозу, еритритол, етилцелюлозу, фруктозу, фумарову кислоту, гліцерилпальмітостеарат, ізомальт, каолін, лацитол, лактозу, маніт, карбонат магнію, оксид магнію, мальтодекстрин, мальтозу, тригліцериди середнього ланцюга, мікрокристалічну целюлозу, мікрокристалічну силікатовану целюлозу, порошкоподібну целюлозу, полідекстрозу, поліметилакрилати, симетикон, альгінат натрію, хлориди натрію, сорбіт, крохмаль, прежелатинізований крохмаль, сахарозу, сульфобутилефір- β -циклодекстрин, тальк, трагакант, трегалозу і ксиліт. Розріджувачі можна використовувати в кількостях, обчислених для досягнення бажаного об'єму для таблетки або капсули; в певних варіантах здійснення розріджувач використовують в кількості приблизно 5 % або більше, приблизно 10 % або більше, приблизно 15 % або більше, приблизно 20 % або більше, приблизно 22 % або більше, приблизно 24 % або більше, приблизно 26 % або більше, приблизно 28 % або більше, приблизно 30 % або більше, приблизно 32 % або більше, приблизно 34 % або більше, приблизно 36 % або більше, приблизно 38 % або більше, приблизно 40 % або більше, приблизно 42 % або більше, приблизно 44 % або більше, приблизно 46 % або більше, приблизно 48 % або більше, приблизно 50 % або більше, приблизно 52 % або більше, приблизно 54 % або більше, приблизно 56 % або більше, приблизно 58 % або більше, приблизно 60 % або більше, приблизно 62 % або більше, приблизно 64 % або більше, приблизно 68 % або більше, приблизно 70 % або більше, приблизно 72 % або більше, приблизно 74 % або більше, приблизно 76 % або більше, приблизно 78 % або більше, приблизно 80 % або більше, приблизно 85 % або більше,

приблизно 90 % або більше або приблизно 95 % або більше, мас./мас., центральної частини лікарського засобу; між приблизно 10 % і приблизно 90 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу; між приблизно 20 % і приблизно 80 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу; між приблизно 30 % і приблизно 70 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу; між приблизно 40 % і приблизно 60 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу. У певних варіантах здійснення придатну кількість конкретного розріджувача визначає фахівець в даній галузі.

У певних варіантах здійснення складу, надані в цьому документі, містять один або декілька лубрикантів. Лубриканти можна використовувати, наприклад, щоб полегшити одержання таблеток; приклади придатних лубрикантів включають, наприклад, рослинні олії, такі як арахісова олія, бавовняна олія, кунжутна олія, оливкова олія, кукурудзяна олія і теоброми, гліцерин, стеарат магнію, стеарат кальцію і стеаринову кислоту. У певних варіантах здійснення стеарати, якщо присутні, складають приблизно не більше ніж 2 % мас. центральної частини, що містить лікарський засіб. Додаткові приклади лубрикантів включають, наприклад, стеарат кальцію, гліцеринмоностеарат, гліцерилбегенат, гліцерилпальмітостеарат, лаурилсульфат магнію, стеарат магнію, міристинову кислоту, пальмітинову кислоту, поллоксамер, поліетиленгліколь, бензоат калію, бензоат натрію, хлорид натрію, лаурилсульфат натрію, стеарилфумарат натрію, стеаринову кислоту, тальк і стеарат цинку. У конкретних варіантах здійснення лубрикантом є стеарат магнію. У певних варіантах здійснення лубрикант присутній, відносно центральної частини лікарського засобу, в кількості приблизно 0,2 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 0,4 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 0,6 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 0,8 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 1,0 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 1,2 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 1,4 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 1,6 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 1,8 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 2,0 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 2,2 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 2,4 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 2,6 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 2,8 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 3,0 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 3,5 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 4 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 4,5 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 5 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 6 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 7 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 8 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 10 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 12 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 14 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 16 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 18 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 20 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 25 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 30 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 35 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, між приблизно 0,2 % і приблизно 10 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, між приблизно 0,5 % і приблизно 5 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу або між приблизно 1 % і приблизно 3 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу. У певних варіантах здійснення придатну кількість конкретного лубриканту визначає фахівець в даній галузі.

У певних варіантах здійснення складу, надані в цьому документі, містять один або декілька дезінтегруючих засобів. Дезінтегруючі засоби можна використовувати, наприклад, для полегшення руйнування таблетки, і вони можуть являти собою, наприклад, крохмалі глини, целюлози альгіни, камеді або зшиті полімери. Дезінтегруючі засоби також включають, наприклад, альгінову кислоту, карбоксиметилцелюлозу кальцію, карбоксиметилцелюлозу натрію (наприклад, AC-DI-SOL, PRIMELLOSE), колоїдний діоксид кремнію, кроскармелозу натрію, кросповідон (наприклад, KOLLIDON, POLYPLASDONE), гуарову камедь, алюмосилікат магнію, метилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, полакрилін калію, порошкоподібну целюлозу, прежелатинізований крохмаль, альгінат натрію, крохмальгліколят натрію (наприклад, EXPLOTAB) і крохмаль. Додаткові дезінтегруючі засоби включають, наприклад, альгінат кальцію, хітозан, докузат натрію, гідроксипропілцелюлозу і повідон. У певних варіантах здійснення дезінтегруючий засіб, відносно центральної частини лікарського засобу, присутній в

кількості приблизно 1 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 2 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 3 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 4 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 5 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 6 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 7 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 8 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 9 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 10 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 12 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 14 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 16 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 18 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 20 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 22 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 24 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 26 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 28 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 30 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 32 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, між приблизно 1 % і приблизно 10 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, між приблизно 2 % і приблизно 8 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, між приблизно 3 % і приблизно 7 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу або між приблизно 4 % і приблизно 6 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу. У певних варіантах здійснення придатну кількість конкретного дезінтегруючого засобу визначає фахівець в даній галузі.

У певних варіантах здійснення складу, надані в цьому документі, містять один або декілька стабілізаторів. Стабілізатори (також називаються підсилювачі всмоктування) можна використовувати, наприклад, щоб інгібувати або затримувати реакції розкладання лікарського засобу, які як приклад включають реакції окислення. Стабілізуючі засоби включають, наприклад, d-альфа-токоферил поліетиленгліколь 1000 сукцинат (вітамін E TPGS), гуміарабік, альбумін, альгінову кислоту, стеарат алюмінію, альгінат амонію, аскорбінову кислоту, аскорбілпальмітат, бентоніт, бутильований гідрокситолуол, альгінат кальцію, стеарат кальцію, карбоксиметилцелюлозу кальцію, карагенан, смолу ріжкового дерева, колоїдний діоксид кремнію, циклодекстрини, діетаноламін, едетати, етилцелюлозу, етиленглікольпальмітостеарат, гліцеринмоностеарат, гуарову камедь, гідроксипропілцелюлозу, гіпромелозу, інвертований цукор, лецитин, алюмосилікат магнію, моноетаноламін, пектин, поллоксамер, полівініловий спирт, альгінат калію, полакрилін калію, повідон, пропілгалат, пропіленгліколь, пропіленгліколю альгінат, рафінозу, ацетат натрію, альгінат натрію, борат натрію, карбоксиметилцелюлозу натрію, стеарилфумарат натрію, сорбіт, стеариловий спирт, сульфобутил- β -циклодекстрин, трегалозу, білий віск, ксантанову камедь, ксиліт, жовтий віск і ацетат цинку. У певних варіантах здійснення стабілізатор, відносно центральної частини лікарського засобу, присутній в кількості приблизно 1 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 2 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 3 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 4 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 5 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 6 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 7 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 8 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 9 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 10 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 12 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 14 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 16 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 18 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 20 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 22 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 24 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 26 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 28 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 30 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, між приблизно 1 % і приблизно 10 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, між приблизно 2 % і приблизно 8 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, між приблизно 3 % і приблизно 7 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу або між приблизно 4 % і приблизно 6 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу. У певних варіантах здійснення придатну кількість конкретного стабілізатора визначає фахівець в даній галузі.

У певних варіантах здійснення складу, надані в цьому документі, містять один або декілька

глідантів. Гліданти можна використовувати, наприклад, для поліпшення сипких властивостей порошкоподібної композиції або грануляту або для поліпшення точності дозування. Експієнти, які можуть виконувати функцію глідантів, включають, наприклад, колоїдний діоксид кремнію, трисилікат магнію, порошкоподібну целюлозу, крохмаль, триосновний фосфат кальцію, силікат кальцію, порошкоподібну целюлозу, колоїдний діоксид кремнію, силікат магнію, трисилікат магнію, діоксид кремнію, крохмаль, триосновний фосфат кальцію і тальк. У певних варіантах здійснення глідант, відносно центральної частини лікарського засобу, присутній в кількості приблизно менше ніж 1 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 1 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 2 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 3 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 4 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 5 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 6 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 7 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 8 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 9 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 10 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 12 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 14 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 16 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 18 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 20 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 22 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 24 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 26 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 28 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 30 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, приблизно 32 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, між приблизно 1 % і приблизно 10 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, між приблизно 2 % і приблизно 8 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу, між приблизно 3 % і приблизно 7 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу або між приблизно 4 % і приблизно 6 % мас./мас. центральної частини лікарського засобу. У певних варіантах здійснення придатну кількість конкретного гліданту визначає фахівець в даній галузі.

У певних варіантах здійснення складу, надані в цьому документі, містять один або декілька посилюючих проникнення засобів (також називаються, наприклад, підсилювачі проникнення). У певних варіантах здійснення посилюючий проникнення засіб збільшує засвоєння аналога цитидину через стінку шлунково-кишкового тракту (наприклад, шлунка). У певних варіантах здійснення посилюючий проникнення засіб змінює швидкість і/або кількість аналога цитидину, що потрапляє в кровотік. У конкретних варіантах здійснення d-альфа-токоферил поліетилєнглїколь-1000 сукцинат (вітамін E TPGS) використовують як посилюючий проникнення засіб. У конкретних варіантах здійснення використовують один або декілька інших придатних посилюючих проникнення засобів, включаючи, наприклад, будь-які посилюючі проникнення засоби, відомі в даній галузі. Конкретні приклади придатних посилюючих проникнення засобів включають, наприклад, засоби, перераховані нижче.

Назва продукту	Хімічна назва	Приклад постачальника
Плюронік F 127	Полоксамер F 127	Sigma
Лутрол F 68	Полоксамер 188	BASF
Карбопол 934-P	Карбомер 934-P	Spectrum Chemical
Tween 8	Полісорбат 80	Sigma
Хітозан	Низькомолекулярний хітозан	Aldrich
Капринова кислота/кап. Na	Деканоат натрію	Sigma
Лауринова кислота/лаур. Na	Додеканоат натрію	Sigma
ЕДТО динатрію	Етилендіамінтетраоцтової кислоти динатрію дигідрат	Sigma
Пропіленглїколь	1,2-Пропандіол	Sigma
КМ-целюлоза	Карбоксиметилцелюлоза	Sigma
Лабразол	Каприлокапроїл макрогіль-8 гліцериди	Gattefosse

Назва продукту	Хімічна назва	Приклад постачальника
N, N-диметилацетамід	(мінімум 99 %)	Sigma
Вітамін E TPGS	d-альфа-токоферил поліетиленгліколь-1000 сукцинат	Eastman
Солютол HS 15	Поліетиленгліколь 660 12- гідроксистеарат	BASF
Лабрафіл М 1944 CS (2)	Олеїлмакрогольгліцериди	Gattefosse

Інші можливі посилюючі проникнення засоби включають, наприклад, спирти, диметилсульфоксид, гліцерилмоноолеат, глікофурол, ізопропілміристат, ізопропілпальмітат, ланолін, лінолеву кислоту, міристинову кислоту, олеїнову кислоту, олеїловий спирт, пальмітинову кислоту, поліоксіетиленалкільефіри, 2-піролідон, лаурилсульфат натрію і тимол.

У певних варіантах здійснення посилюючий проникнення засіб присутній в складі відносно загальної маси складу в кількості приблизно 0,1 %, приблизно 0,2 %, приблизно 0,3 %, приблизно 0,4 %, приблизно 0,5 %, приблизно 0,6 %, приблизно 0,7 %, приблизно 0,8 %, приблизно 0,9 %, приблизно 1 %, приблизно 1,1 %, приблизно 1,2 %, приблизно 1,3 %, приблизно 1,4 %, приблизно 1,5 %, приблизно 1,6 %, приблизно 1,7 %, приблизно 1,8 %, приблизно 1,9 %, приблизно 2 %, приблизно 2,1 %, приблизно 2,2 %, приблизно 2,3 %, приблизно 2,4 %, приблизно 2,5 %, приблизно 2,6 %, приблизно 2,7 %, приблизно 2,8 %, приблизно 2,9 %, приблизно 3 %, приблизно 3,1 %, приблизно 3,2 %, приблизно 3,3 %, приблизно 3,4 %, приблизно 3,5 %, приблизно 3,6 %, приблизно 3,7 %, приблизно 3,8 %, приблизно 3,9 %, приблизно 4 %, приблизно 4,1 %, приблизно 4,2 %, приблизно 4,3 %, приблизно 4,4 %, приблизно 4,5 %, приблизно 4,6 %, приблизно 4,7 %, приблизно 4,8 %, приблизно 4,9 %, приблизно 5 %, приблизно 5,1 %, приблизно 5,2 %, приблизно 5,3 %, приблизно 5,4 %, приблизно 5,5 %, приблизно 5,6 %, приблизно 5,7 %, приблизно 5,8 %, приблизно 5,9 %, приблизно 6 %, приблизно 6,1 %, приблизно 6,2 %, приблизно 6,3 %, приблизно 6,4 %, приблизно 6,5 %, приблизно 6,6 %, приблизно 6,7 %, приблизно 6,8 %, приблизно 6,9 %, приблизно 7 %, приблизно 7,1 %, приблизно 7,2 %, приблизно 7,3 %, приблизно 7,4 %, приблизно 7,5 %, приблизно 7,6 %, приблизно 7,7 %, приблизно 7,8 %, приблизно 7,9 %, приблизно 8 %, приблизно 8,1 %, приблизно 8,2 %, приблизно 8,3 %, приблизно 8,4 %, приблизно 8,5 %, приблизно 8,6 %, приблизно 8,7 %, приблизно 8,8 %, приблизно 8,9 %, приблизно 9 %, приблизно 9,1 %, приблизно 9,2 %, приблизно 9,3 %, приблизно 9,4 %, приблизно 9,5 %, приблизно 9,6 %, приблизно 9,7 %, приблизно 9,8 %, приблизно 9,9 %, приблизно 10 %, приблизно більше ніж 10 %, приблизно більше ніж 12 %, приблизно більше ніж 14 %, приблизно більше ніж 16 %, приблизно більше ніж 18 %, приблизно більше ніж 20 %, приблизно більше ніж 25 %, приблизно більше ніж 30 %, приблизно більше ніж 35 %, приблизно більше ніж 40 %, приблизно більше ніж 45 % або приблизно більше ніж 50 % по масі. У певних варіантах здійснення придатну кількість відповідного посилюючого проникнення засобу, передбаченого в цьому документі, визначає фахівець в даній галузі.

Не обмежуючись якою-небудь конкретною теорією, посилюючі проникнення засоби, передбачені в цьому документі, можуть виконувати функцію, серед іншого, за допомогою полегшення (наприклад, збільшення швидкості або інтенсивності) транспорту аналога цитидину через стінку шлунково-кишкового тракту. В основному, рух через стінку шлунково-кишкового тракту може відбуватися за допомогою, наприклад, пасивної дифузії, такої як переміщення лікарського засобу через мембрану під дією тільки градієнта концентрації; опосередкованої носієм дифузії, такої як переміщення лікарського засобу через клітинну мембрану за допомогою спеціальної транспортної системи, вбудованої в клітинну мембрану; параклітинної дифузії, такої як переміщення лікарського засобу через мембрану за рахунок проходження між двома клітинами, а не через них; і черезклітинної дифузії, такої як переміщення лікарського засобу крізь клітину. Крім того, існує множина клітинних білків, здатних запобігти внутрішньоклітинному накопиченню лікарських засобів шляхом виведення лікарського засобу, який проникає в клітину. Іноді їх називають викачувальними насосами. Один такий викачувальний насос являє собою насос, який містить р-глікопротеїн, який присутній в багатьох різних тканинах організму (наприклад, в кишечнику, плацентарній мембрані, гематоенцефалічному бар'єрі). Посилюючі проникнення засоби можуть виконувати функцію, серед іншого, за допомогою полегшення будь-якого вищезгаданого процесу (наприклад, серед іншого, шляхом збільшення текучості мембран, відкриття щільних міжклітинних контактів і/або інгібування відтоку).

У певних варіантах здійснення композиції, які надані в цьому документі і містять аналог цитидину, наприклад 5-азацитинин, по суті не містять інгібітор цитидиндеамінази (наприклад,

вільні від інгібітору цитидиндеамінази). У певних варіантах здійснення композиції, надані в цьому документі, по суті не містять інгібітор цитидиндеамінази тетрагідроуридин (ТГУ) (наприклад, вільні від нього). Певні варіанти здійснення за цим документом стосуються фармацевтичних композицій, що містять терапевтично ефективну кількість аналога цитидину (наприклад, 5-азацитидину), де композиції вивільняють аналог цитидину по суті в шлунку після перорального введення суб'єкту і де композиції по суті не містять інгібітор цитидиндеамінази (наприклад, ТГУ) (наприклад, вільні від нього). Певні варіанти здійснення за цим документом стосуються фармацевтичних композицій, що містять терапевтично ефективну кількість аналога цитидину (наприклад, 5-азацитидину), де композиції вивільняють аналог цитидину по суті в шлунку після перорального введення суб'єкту, де композиції по суті не містять інгібітор цитидиндеамінази (наприклад, ТГУ) (наприклад, вільні від нього) і де композиції забезпечують конкретний біологічний параметр, передбачений в цьому документі (наприклад, конкретне значення St_{max} , значення T_{max} і/або значення AUC, передбачене в цьому документі). У конкретних варіантах здійснення композиції, надана в цьому документі, яка по суті не містить інгібітор цитидиндеамінази (наприклад, ТГУ), містить, наприклад, менше ніж 200 мг, менше ніж 150 мг, менше ніж 100 мг, менше ніж 50 мг, менше ніж 25 мг, менше ніж 10 мг, менше ніж 5 мг, менше ніж 1 мг або менше ніж 0,1 мг інгібітору цитидиндеамінази.

4. Додаткові терапевтичні засоби

У конкретних варіантах здійснення пероральні склади з аналогами цитидину, надані в даному документі, додатково містять одну, дві, три або більше інших фармакологічно активних речовин (також позначаються в даному документі як "додаткові терапевтичні засоби", "другі активні засоби" і т. п.). У конкретних варіантах здійснення пероральні склади, надані в даному документі, містять терапевтично ефективну кількість додаткового терапевтичного засобу(ів). У конкретних варіантах здійснення аналог цитидину (наприклад, азацитидин) і додатковий терапевтичний засіб(оби) разом включені до складу однієї лікарської форми з використанням способів спільного включення активних фармацевтичних компонентів до складу, включаючи способи, описані в даному документі, і способи, відомі в даній галузі. В інших варіантах здійснення аналог цитидину і додатковий терапевтичний засіб(оби) спільно вводять в окремих лікарських формах. Вважають, що визначені сполучення працюють синергічно при лікуванні визначених захворювань або порушень, включаючи, наприклад, різні види злоякісних пухлин і визначені захворювання і стани, асоційовані з небажаним ангіогенезом або аномальною клітинною проліферацією або відмінні ними. Пероральні лікарські форми аналогів цитидину, надані в даному документі, також можуть полегшувати несприятливі впливи, асоційовані з визначеними другими активними засобами, а деякі другі активні засоби можна використовувати для полегшення несприятливих впливів, асоційованих з пероральними лікарськими формами аналогів цитидину, наданими в даному документі. У визначених варіантах здійснення пероральні сполуки, надані в даному документі, спільно вводять з одним або декількома терапевтичними засобами, щоб забезпечити ефект повторної сенсибілізації у суб'єктів, що потребують цього. Додаткові терапевтичні засоби можуть являти собою, наприклад, великі молекули (наприклад, білки) або низькомолекулярні сполуки (наприклад, синтетичні неорганічні, металорганічні або органічні молекули).

Приклади конкретних додаткових терапевтичних засобів, придатних для композицій і способів, описаних у даному документі, включають як необмежувальні приклади, наприклад, цитотоксичні засоби, антиметаболіти, антифолати, інгібітори ГДАЦ (HDAC) (наприклад, ентинонат, також відомий як SNDX-275 або MS-275; або вориностат, також відомий як субероїланілідгідроксасмова кислота (CAHA) або N-гідрокси-N'-фенілоктандіамід), Днк-інтеркалюючі засоби, Днк-зшивальні засоби, Днк-алкілувальні засоби, Днк-розщеплюючі засоби, інгібітори топоізомерази, інгібітори CDK, інгібітори JAK, антиангіогенні засоби, інгібітори Bcr-Abl, інгібітори HER2, інгібітори EGFR, інгібітори VEGFR, інгібітори PDGFR, інгібітори HGFR, інгібітори IGFR, інгібітори c-Kit, інгібітори шляху Ras, інгібітори PI3K, мультитаргетні інгібітори кіназ, інгібітори mTOR, антиестрогени, антиандрогени, інгібітори ароматази, аналоги соматостатину, модулятори ER, антитубулінові засоби, алкалоїди барвінку, таксани, інгібітори HSP, згладжені антагоністи, інгібітори теломерази, інгібітори ЦОГ-2 (COX-2), антиметастатичні засоби, імунодепресанти, біопрепарати, такі як антитіла і гормональні лікарські засоби. У конкретних варіантах здійснення спільно введений терапевтичний засіб є імуномодулюючою сполукою, наприклад, талідомідом, леналідомідом або помалідомідом. Засіб, що спільно вводиться, можна дозувати, наприклад, перорально або ін'єкцією.

Інші приклади додаткових терапевтичних засобів включають як необмежувальні приклади гемопоетичний фактор росту, цитокін, засіб проти злоякісної пухлини, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (G-CSF), гранулоцитарно-моноцитарний колонієстимулюючий

фактор (GM-CSF), еритропоетин (EPO), інтерлейкін (IL), інтерферон (IFN), облімерсен, мелфалан, топотекан, пентоксифілін, таксотер, іринотекан, ципрофлоксацин, доксорубіцин, вінкристин, дакарбазин, ара-С, вінорелбін, преднізон, циклофосфамід, бортезоміб, триоксид миш'яку. Такі додаткові терапевтичні засоби, зокрема, придатні для способів і композицій, описаних у даному документі, включаючи як необмежувальні приклади терапевтичні засоби, що стосуються лікування множинної мієломи.

Інші приклади додаткових терапевтичних засобів включають як необмежувальні приклади антитіло (наприклад, ритуксимаб, антитіло проти CD33), гемопоетичний фактор росту, цитокін, засіб проти злоякісної пухлини, антибіотик, інгібітор ЦОГ-2, імономодуючий засіб, імоносупресуючий засіб, кортикостероїд або фармакологічно активний мутант або його похідне. Див., наприклад, Nand S. et al., *Leukemia and Lymphoma*, 2008, 49(11):2141-47 (описана II фаза досліджень, що включає введення сполучення гідроксисечовини, азацитину і низької дози гемтузумабу озогаміцину літнім пацієнтам з ГМЛ і МДС із високим ризиком переродження, і зроблений висновок про те, що це сполучення виявилось безпечною й ефективною схемою лікування при лікуванні ГМЛ і МДС із високим ризиком переродження в цій групі пацієнтів). Такі додаткові терапевтичні засоби, зокрема, придатні для способів і композицій, описаних у даному документі, включаючи як необмежувальні приклади терапевтичні засоби, що стосуються лікування захворювань і порушень, описаних у даному документі.

Приклади активних засобів з високою молекулярною масою включають як необмежувальні приклади гемопоетичні фактори росту, цитокіни і моноклональні і поліклональні антитіла. Типові активні засоби з високою молекулярною масою являють собою біологічні молекули, такі як білки, що зустрічаються в природі або штучно одержані. Особливо придатні білки включають білки, що збільшують виживаність і/або проліферацію гемопоетичних клітин-попередників і імунологічно активних поетичних клітин *in vitro* або *in vivo*. Інші стимулюють розподіл і диференціацію комітованих еритроїдних клітин-попередників у клітини *in vitro* або *in vivo*. Конкретні білки включають як необмежувальні приклади: інтерлейкіни, такі як IL-2 (включаючи рекомбінантний IL-II ("rIL2") і канарипокс IL-2), IL-10, IL-12 і IL-18; інтерферони, такі як інтерферон альфа-2а, інтерферон альфа-2b, інтерферон альфа-n1, інтерферон альфа-n3, інтерферон β-1а і інтерферон γ-1b; GM-CSF і GM-CSF; і EPO.

Конкретні білки, які можна використовувати в способах і композиціях, наданих у даному документі, включають як необмежувальні приклади філграстим, що продається в США під торговою назвою Neupogen® (Amgen, Thousand Oaks, CA); сарграмостим, що продається в США під торговою назвою Leukine® (Immunex, Seattle, WA); і рекомбінантний EPO, що продається в США під торговою назвою Epopo® (Amgen, Thousand Oaks, CA).

Рекомбінантні і мутантні форми GM-CSF можна одержати, як описано в патентах США № 5391485, 5393870 і 5229496, які включені в даний документ як посилання. Рекомбінантні і мутантні форми G-CSF можна одержати, як описано в патентах США № 4810643, 4999291, 5528823 і 5580755, які включені в даний документ як посилання.

Варіанти здійснення за даним документом включають використання нативних білків, білків, що зустрічаються в природі, і рекомбінантних білків. Конкретні варіанти здійснення включають мутанти і похідні (наприклад, модифіковані форми) білків, що зустрічаються в природі, які *in vivo* виявляють щонайменше частину фармакологічної активності білків, на яких вони основані. Приклади мутантів включають як необмежувальні приклади білки, що містять один або декілька амінокислотних залишків, що відрізняються від відповідних залишків у формах цих білків, що зустрічаються в природі. Також термін "мутанти" включає білки, у яких відсутні молекули вуглеводів, звичайно присутні у їх формах, що зустрічаються в природі (наприклад, неглікозиловані форми). Приклади похідних включають як необмежувальні приклади пегільовані похідні і злиті білки, такі як білки, утворені злиттям IgG1 або IgG3 з білком або активною частиною білка, що представляє інтерес. Див., наприклад, Penichet M.L. and Morrison S.L., *J. Immunol. Methods* 248:91-101 (2001).

Антитіла, які можна використовувати в сполученні з пероральними складами, описаними в даному документі, включають моноклональні і поліклональні антитіла. Приклади антитіл включають як необмежувальні приклади трастузумаб (Herceptin®), ритуксимаб (Rituxan®), бевацизумаб (Avastin™), пертузумаб (Omnitarg™), тозитумомаб (Bexxar®), едреколомаб (Panorex®) і G250. Пероральні склади, описані в даному документі, також можуть містити, комбінуватися або використовуватися в сполученні з антитілами проти TNF-альфа.

Активні засоби з високою молекулярною масою можна вводити у формі вакцин проти злоякісних пухлин. Наприклад, вакцини, які секретують або викликають секрецію цитокінів, таких як IL-2, G-CSF і GM-CSF, можна використовувати в способах, фармацевтичних композиціях і наборах, наданих у даному документі. Див., наприклад, Emens, L.A. et al., *Curr.*

Opinion Mol. Ther. 3(1):77-84 (2001).

В одному з варіантів здійснення додатковий терапевтичний засіб (наприклад, сполука з високою молекулярною масою або сполука з низькою молекулярною масою) знижує, усуває або попереджає несприятливий вплив, асоційований із введенням (наприклад, пероральним введенням) аналога цитидину, наданого в даному документі. Залежно від конкретного аналога цитидину і захворювання або порушення, що підлягає лікуванню, несприятливі впливи можуть включати як необмежувальні приклади анемію, нейтропенію, пропасну нейтропенію, тромбоцитопенію, гепатотоксичність (наприклад, включаючи як необмежувальні приклади гепатотоксичність у пацієнтів із вже існуючою печінковою недостатністю), підвищене вміст креатиніну в сироватці, ниркову недостатність, нирковий канальцевий ацидоз, гіпокаліємію, печінкову кому, нудоту, блювання, диспепсію, біль у животі, пірексію, лейкопенію, діарею, констипацію, екхімоз, петехії, тремтіння, слабкість, пневмонію, занепокоєння, безсоння, загальмованість і зниження ваги серед інших несприятливих впливів, про які в даній галузі відомо, що вони асоційовані з конкретними аналогами цитидину.

Вважають, що, подібно деяким великим молекулам, багато низькомолекулярних сполук здатні забезпечувати синергічний ефект при введенні (наприклад, до, після чи одночасно) з пероральним складом з аналогом цитидину, описаним у даному документі. Приклади низькомолекулярних сполук других активних засобів включають як необмежувальні приклади засоби проти злоякісних пухлин, антибіотики, імуносупресуючі засоби і стероїди.

Приклади засобів проти злоякісних пухлин включають як необмежувальні приклади ацивідин; акларубіцин; гідрохлорид акадазолу; акронін; адозелезин; альдеслейкін; алтретамін; амбоміцин; ацетат аметантрону; амсакрин; анастрозол; антраміцин; аспарагіназу; асперлін; азацитидин; азетепу; азотоміцин; батимастат; бензодепу; бікалутамід; гідрохлорид бізантрону; димезилат біснафіду; бізелесин; сульфат блеоміцину; бреквінар натрію; бропіримін; бусульфан; кактиноміцин; калустерон; карацемід; карбетимер; карбоплатин; кармустин; гідрохлорид карубіцину; карзелесин; цедефінгол; целекоксиб (інгібітор ЦОГ-2); хлорамбуцил; циролеміцин; цисплатин; кладрибін; мезилат криснотолу; циклофосфамід; цитарабін; дакарбазин; дактиноміцин; гідрохлорид даунорубіцину; децитабін; дексормаплатин; дезагуанін; мезилат дезагуаніну; діазиквон; доцетаксел; доксорубіцин; гідрохлорид доксорубіцину; дролоксифен; цитрат дролоксифену; пропіонат дромостанолону; дуазоміцин; едатрексат; гідрохлорид ефлорнітину; елсамітруцин; енлоплатин; енпромаст; епіпропідин; гідрохлорид епірубіцину; ербулозол; гідрохлорид есорубіцину; естрамустин; естрамустинфосфат натрію; етанідазол; етопозид; фосфат етопозиду; етоприн; гідрохлорид фадрозолу; фазарабін; фенретинід; флоксуридин; фосфат флударабіну; фторурацил; флуороцитабін; фосхідон; фостриєцин натрію; гемцитабін; гідрохлорид гемцитабіну; гідроксисечовину; гідрохлорид ідарубіцину; іфосфамід; ілмофосин; іпроплатин; іринотекан; гідрохлорид іринотекану; ацетат ланреотиду; летрозол; ацетат лейпроліду; гідрохлорид ліарозолу; лометрексол натрію; ломустин; гідрохлорид лозоксантрону; масопрокол; майтанзин; гідрохлорид мехлоретаміну; ацетат мегестролу; ацетат меленгестролу; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрію; метоприн; метуредепу; мітиндомід; мітокарцин; мітокромін; мітогілін; мітомалцин; мітоміцин; мітоспер; мітотан; гідрохлорид мітоксантрону; мікофенолову кислоту; нокодазол; ноаламіцин; ормаплатин; оксисуран; паклітаксел; пегаспаргазу; пеліоміцин; пентамустин; сульфат пепломіцину; перфосфамід; піпоброман; піпосульфат; гідрохлорид піроксантрону; плікаміцин; плומестан; порфімер натрію; порфіроміцин; преднімустин; гідрохлорид прокарбазину; пуроміцин; гідрохлорид пуроміцину; піразофури; рибоприн; сафінгол; гідрохлорид сафінголу; семустин; симтразен; спарфосат натрію; спарсоміцин; гідрохлорид спірогерманію; спіромустин; спіроплатин; стрептонігрин; стрептозоцин; сулофенур; талізоміцин; текогалан натрію; таксотер; тегафур; гідрохлорид телоксантрону; темопорфін; теніпозид; тероксирон; тестолактон; тіаміприн; тіогуанін; тіотепу; тіазофури; тирапазамін; цитрат тореміфену; ацетат трестолону; фосфат трицирибіну; триметрексат; глюкуронат триметрексату; трипторелін; гідрохлорид тубулозолу; урамустин; уредепу; вапреотид; вертепорфін; сульфат вінбластину; сульфат вінкрістину; віндезин; сульфат віндезину; сульфат вінепідину; сульфат вінгліцинату; сульфат вінлейрозину; тартрат вінорелбіну; сульфат вінрозицину; сульфат вінзолідину; ворозол; ценіплатин; циностатин і гідрохлорид зорубіцину.

Інші лікарські засоби проти злоякісних пухлин включають як необмежувальні приклади 20-епі-1,25-дигідроксिवітамін D3; 5-етинілурацил; абіратерон; акларубіцин; ацилфулвен; адєципенол; адозелезин; алдеслейкін; антагоністи ALL-TK; алтретамін; амбамустин; амідокс; аміфостин; амінолевулінову кислоту; амрубіцин; амсакрин; анагрелід; анастрозол; андрографолід; інгібітори ангіогенезу; антагоніст D; антагоніст G; антарелікс; антидорсалізуючий морфогенетичний білок-1; антиандроген, антиестроген; антинеопластон;

антисмислові олігонуклеотиди; афідиколіну гліцинат; модулятори генів апоптозу; регулятори апоптозу; апуринову кислоту; ара-CDP-DL-PTBA; аргініндеаміназу; асулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатиридин; похідні бакатину III; баланол; батимастат; антагоністи BCR/ABL; бензохлорини; 5 бензоїлстауроспорин; похідні бета-лактаму; бета-алетин; бетакламіцин В; бетулінову кислоту; інгібітор bFGF; бікалутамід; бісантрен; бісазиридидинілспермін; біснафід; бістратен А; бізелесин; брефлат; брופіримін; будотитан; бутионін сульфоксимін; кальципотріол; калфостин С; похідні камптотецину; капецитабін; карбоксамідамінотриазол; карбоксамідотриазол; CaRest M3; CARN 700; інгібітор, одержаний із хряща; карзелесин; інгібітори казеїнкінази (ICOS); 10 кастаноспермін; цекропін В; цетрорелікс; хлорини; сульфонамід хлорхіноксалину; цикапрост; цис-порфірин; кладрибін; аналоги кломіфену; клодержазол; колісміцин А; колісміцин В; комбретастатин А4; аналог комбретастатину; конагенін; крамбесцидин 816; криснатол; криптофіцин 8; похідні криптофіцину А; курацин А; циклопентантрахінони; циклоплатам; ципеміцин; окфосфат цитарабіну; цитолітичний фактор; цитостатин; дакліксимаб; децитабін; 15 дегідродидемнін В; деслорелін; дексаметазон; дексифосфамід; дексразоксан; дексверапаміл; діазихон; дидемнін В; дидокс; діетилнорспермін; дигідро-5-азацитидин; дигідротаксол, 9-; діоксаміцин; дифенілспіромустин; доцетаксел; докозанол; доласетрон; доксифлуридин; доксорубіцин; дролоксифен; дронабінол; дуокарміцин SA; ебселен; екомустин; еделфозин; едреколомаб; ефлорнітин; елемен; емітефур; епірубіцин; епристерид; аналог естрамустину; 20 агоністи естрогену; антагоністи естрогену; етанідазол; фосфат етопозиду; екземестан; фадрозол; фазарабін; фенретинід; філграстим; фінастерид; флавопіридол; флезеластин; флуастерон; флударабін; фтордаунорубіцину гідрохлорид; форфенімекс; форместан; фостриєцин; фотемустин; тексафірин гадолінію; нітрат галію; галоцитабін; ганірелікс; інгібітори желатинази; гемцитабін; інгібітори глутатіону; гепсульфам; герегулін; бісцетамід 25 гексаметилену; гіперіцин; ібандронову кислоту; ідарубіцин; ідоксифен; ідрамантон; ілмофозин; іломастат; іматиніб (наприклад, Gleevec®), іміхімод; імуностимулюючі пептиди; інгібітор рецептора інсуліноподібного фактора росту-1; агоністи інтерферону; інтерферони; інтерлейкіни; іобенгуан; йододоксорубіцин; іпоменол, 4-; іроплакт; ірсогладин; ізобенгазол; ізогомогалікондрин В; ітазетрон; ясплакінолід; кахалалід F; триацетат ламеларину-N; ланреотид; леінаміцин; 30 ленограстим; сульфат лентинану; лептолстатин; летрозол; фактор, інгібуючий лейкоз; лейкоцитарний інтерферон альфа; лейпролід+естроген+прогестерон; лейпрорелін; левамизол; ліарозол; лінійний аналог поліаміну; ліпофільний дисахаридний пептид; ліпофільні сполуки платини; лісоклінамід 7; лобаплатин; ломбрицин; лометрексол; лонідамін; лозоксантрон; локсорибін; луртотекан; тексафірин лютецію; лізофілін; літичні пептиди; майтанзин; маностатин 35 А; маримастат; мазопрокол; маспін; інгібітори матрилізину; інгібітори матриксної металопротеїнази; меногарил; мербарон; метерелін; метіоніназу; метоклопрамід; інгібітор MIF; міфепристон; мілтефозин; міримостим; мітогуазон; мітолактол; аналоги мітоміцину; мітонафід; мітотоксин фактор росту фібробластів-сапорин; мітоксантрон; мофаротен; молграмостим; ербітукс, хоріонічний гонадотропний гормон людини; монофосфорильний ліпід А + 40 міобактеріальної клітинної стінки sk; мопідамол; іпритовий засіб проти злоякісної пухлини; мікапероксид В; екстракт клітинної стінки мікобактерій; міріапорон; N-ацетилдиналін; N-заміщені бензаміди; нафарелін; нагрестип; налоксон+пентазоцин; напавін; нафтерпін; нартограстим; недаплатин; неморубіцин; неридронову кислоту; нулітамід; нізаміцин; модулятори оксиду азоту; антиоксидант нітроксиду; нітрулін; облімерсен (Genasense®); O⁶-бензилгуанін; октреотид; 45 окіценон; олігонуклеотиди; онапристон; ондансетрон; орацин; пероральний індуктор цитокину; ормаплатин; озатерон; оксаліплатин; оксауноміцин; паклітаксел; аналоги паклітакселу; похідні паклітакселу; палауамін; пальмітоїлпризоксин; памідронову кислоту; панакситріол; паноміфен; парабактин; пазеліптин; пегаспаргаз; пелдезин; пентозанполісульфат натрію; пентостатин; пентрозол; перфлуброн; перфосфамід; периліловий спирт; феназиноміцин; фенілацетат; 50 інгібітори фосфатази; піцибаніл; гідрохлорид пілокарпіну; пірарубіцин; піритрексим; плацетин А; плацетин В; інгібітор активатора плазміногену; платинову комплексну сполуку; сполуки платини; платино-триамінову комплексну сполуку; порфімер натрію; порфіроміцин; преднізон; пропіл бісакридон; простагландин J2; інгібітори протеасом; імуномодулятор на основі білка А; інгібітор протеїнкінази С; інгібітори протеїнкінази С, з мікроводоростей; інгібітори 55 протеїнтирозинфосфатази; пуринові нуклеозидні інгібітори фосфорилази; пурпурици; піразолакридин; піридоксильований кон'югат гемоглобіну і поліоксіетилену; антагоністи raf; ралтитрексед; рамосетрон; інгібітори ras фарнезилпротейнтрансферази; інгібітори ras; інгібітор ras-GAP; деметильований ретеліптин; етидронат ренію Re 186; ризоксин; рибозими; RII ретинамід; рогітукін; ромуртид; рохінімекс; рубігінон B1; рубоксил; сафінгол; саїнтопін; SarCNU; 60 саркофітол А; сарграмостим; міметики Sdi 1; семустин; інгібітор старіння 1; смислові

олігонуклеотиди; інгібітори сигнальної трансдукції; сизофіран; собузоксан; борокапнат натрію; фенілацетат натрію; солверол; білок зв'язуючий соматомедин; сонермін; спарфозову кислоту; спікаміцин D; спіромустин; спленопентин; спонгістатин 1; скваламін; стипіамід; інгібітори стромелізіну; сульфінозин; надактивний антагоніст вазоактивного пептиду кишечника; сурадисту; сурамін; свайнсонін; талімустин; тамоксифену метіодид; тауromустин; тазаротен; текогалан натрію; тегафур; телурапірилій; інгібітори теломерази; темопорфін; теніпозид; тетрахлордекаоксид; тетразомін; талібластин; тіокоралін; тромбопоетин; міметик тромбопоетину; тималфазин; агоніст рецептора тимопоетину; тимотринан; тиреостимулюючий гормон; етіопурпурин етилолова; тирапазамін; дихлорид титаноцену; топсентин; тореміфен; інгібітори трансляції; третиноїн; триацетилуридин; трицирибін; триметрексам; трипторелін; тропісетрон; туростерид; інгібітори тирозинкінази; тирфостини; інгібітори UBC; убенімекс; виділений із сечостатевого синуса фактор, інгібуючий ріст; антагоністи рецептора урокінази; вапреотид; варіолін В; веларесол; верамін; вердини; вертепорфін; вінорелбін; вінксалтин; вітаксин; ворозол; занотерон; зеніплатин; зиласкорб і зиностатину стимуламер.

Конкретні додаткові терапевтичні засоби включають як необмежувальні приклади облімерсен (Genasense®), ремікад, доцетаксел, целекоксиб, мелфалан, дексаметазон (Decadron®), стероїди, гемцитабін, цисплатину, темозоломід, етопозид, циклофосфамід, темодар, карбоплатин, прокарбазин, гліадел, тамоксифен, топотекан, метотрексат, Arisa®, таксол, такотер, фторурацил, лейковорин, іринотекан, кселоду, СРТ-11, інтерферон-альфа, пегільований інтерферон-альфа (наприклад, PEG INTRON-A), капецитабін, цисплатин, тіотепу, флударабін, карбоплатин, ліпосомальний даунорубіцин, цитарабін, доксетаксол, паклітаксел, вінбластин, IL-2, GM-CSF, дакарбазин, вінорелбін, золедронову кислоту, палмітронат, біаксин, бусульфан, преднізон, бісфосфонат, триоксид миш'яку, вінкрисдин, доксорубіцин (Doxil®), паклітаксел, ганцикловір, адіаміцин, естрамустинофосфат натрію (Emcyt®), суліндак і етопозид.

D. Способи використання

Як описано в цьому документі, певні варіанти здійснення за цим документом стосуються пероральних складів з аналогами цитидину, придатними для способів, що стосуються, наприклад, надання можливості дозування різних кількостей і/або різних періодів дозування; надання альтернативних фармакокінетичних профілів, фармакодинамічних профілів і/або профілів безпеки; надання можливості оцінки довгострокової і/або підтримуючої терапії; надання схем лікування, які максимально посилюють деметилювання і/або відновлення експресії генів; надання схем лікування, які пролонгують безперервне деметилювання; надання нових показань для аналогів цитидину; і/або надання інших потенційних сприятливих переваг.

У цьому документі надані способи лікування патофізіологічних станів, що виявляються внаслідок аномальної клітинної проліферації, наприклад, такої як злоякісна пухлина, включаючи гематологічні порушення і солідні пухлини, пероральним введенням фармацевтичного складу, який містить аналог цитидину, наприклад, такий як 5-азацитидин, де склад вивільняє аналог цитидину по суті в шлунку. Інші варіанти здійснення за цим документом стосуються способів лікування імунних порушень. У конкретних варіантах здійснення способи, надані в цьому документі, включають пероральне введення складу, який забезпечує негайне вивільнення аналога цитидину. У певних варіантах здійснення аналог цитидину і один або декілька терапевтичних засобів спільно вводять суб'єктам, щоб забезпечити синергічний терапевтичний ефект. Засіб, що спільно вводиться, може являти собою терапевтичний засіб проти злоякісної пухлини, дозований перорально або ін'єкційно.

У певних варіантах здійснення надані в цьому документі способи лікування порушень, пов'язаних з аномальною клітинною проліферацією, включають пероральне введення складу, що містить терапевтично ефективну кількість аналога цитидину. Конкретні терапевтичні показання, що стосуються способів, наданих в цьому документі, описані в цьому документі. У певних варіантах здійснення терапевтично ефективна кількість аналога цитидину в фармацевтичному складі відповідає кількості, описаній в цьому документі. У певних варіантах здійснення точна терапевтично ефективна кількість аналога цитидину в фармацевтичному складі буде мінятися, наприклад, залежно від віку, маси, захворювання і/або стану суб'єкта.

У конкретних варіантах здійснення порушення, пов'язані з аномальною клітинною проліферацією, включають як необмежувальні приклади МДС, ГМЛ, ГЛЛ, ХМЛ, лейкоз, хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ), лімфому (включаючи неходжкінську лімфому (НХЛ) і лімфому Ходжкіна), множинну мієлому (ММ), саркому, меланому, карциному, аденокарциному, хордому, злоякісну пухлину молочної залози, злоякісні пухлини товстої кишки, злоякісні пухлини яєчників, злоякісну пухлину легень (наприклад, недрібноклітинний рак легень і дрібноклітинний рак легень), злоякісні пухлини яєчка, злоякісні пухлини нирки, злоякісні пухлини підшлункової залози, злоякісні пухлини кістки, злоякісні пухлини шлунка, злоякісні пухлини голови і шиї і

злоякісні пухлини передміхурової залози. У конкретному варіанті здійснення порушенням, пов'язаним з аномальною клітинною проліферацією, є МДС. У конкретних варіантах здійснення порушенням, пов'язаним з аномальною клітинною проліферацією, є ГМЛ.

У певних варіантах здійснення способи, надані в цьому документі, для лікування порушень аномальної клітинної проліферації, включають введення аналога цитидину з використанням щонайменше двох способів введення з ВВ, ПШ і перорального способу введення. Наприклад, конкретні варіанти здійснення за цим документом стосуються введення початкового циклу лікування аналогом цитидину, наприклад, таким як 5-азацитидин, який введений або ПШ, або ВВ, за яким іде пероральне введення наступних циклів лікування аналогом цитидину. У певних варіантах здійснення цикли лікування включають декілька доз, які вводять потребуючому цього суб'єкту протягом декількох діб (наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 або більше ніж 14 діб), за якими необов'язково іде декілька діб, вільних від лікування дозуванням (наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 або більше ніж 14 діб). Конкретні варіанти здійснення за цим документом стосуються схеми лікування, яка включає ПШ і/або ВВ введення одного, двох, трьох, чотирьох, п'яти або більше початкових циклів, за якими іде пероральне введення подальших циклів. Наприклад, конкретні варіанти здійснення за цим документом стосуються схеми лікування, яка включає ПШ введення 1 циклу, за яким іде пероральне введення подальших циклів. Придатні діапазони і рівні доз для способів, представлених в цьому документі, надані протягом всього даного опису. Наприклад, в певних варіантах здійснення ПШ доза становить приблизно 75 мг/м^2 . У певних варіантах здійснення пероральна доза становить приблизно 60 мг, приблизно 80 мг, приблизно 120 мг, приблизно 180 мг, приблизно 240 мг, приблизно 300 мг, приблизно 360 мг, приблизно 480 мг або приблизно більше ніж 480 мг. У певних варіантах здійснення пероральні дози обчислюють так, щоб забезпечити 80 %, 100 % або 120 % AUC при ПШ введенні.

У певних варіантах здійснення способи лікування порушень з аномальною клітинною проліферацією включають пероральне введення складу, що містить аналог цитидину (наприклад, 5-азацитидин), у вигляді однократних або багаторазових добових доз. У конкретних варіантах здійснення склад(и), що містить аналог цитидину, вводять перорально один раз на добу, два рази на добу, три рази на добу, чотири рази на добу або більше ніж чотири рази на добу. Наприклад, в певних варіантах здійснення склад, що містить аналог цитидину, вводять, використовуючи цикл лікування, який включає введення приблизно 200 мг, приблизно 300 мг, приблизно 400 мг, приблизно 500 мг, приблизно 600 мг, приблизно 700 мг, приблизно 800 мг, приблизно 900 мг або приблизно 1000 мг аналога цитидину один, два, три або чотири рази на добу протягом 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 або 30 діб. У певних варіантах здійснення спосіб лікування включає безперервне введення в низьких дозах. У певних варіантах здійснення склад, що містить аналог цитидину, вводять, використовуючи цикл лікування, який включає введення приблизно 300 мг аналога цитидину два рази на добу протягом 7 діб. У певних варіантах здійснення склад, що містить аналог цитидину, вводять, використовуючи цикл лікування, який включає введення приблизно 300 мг аналога цитидину два рази на добу протягом 14 діб. У певних варіантах здійснення склад, що містить аналог цитидину, вводять, використовуючи цикл лікування, який включає введення приблизно 300 мг аналога цитидину три рази на добу протягом 7 діб. У певних варіантах здійснення склад, що містить аналог цитидину, вводять, використовуючи цикл лікування, який включає введення приблизно 300 мг аналога цитидину три рази на добу протягом 14 діб. У певних варіантах здійснення способи, надані в цьому документі, включають введення складу, що містить аналог цитидину, використовуючи один або декілька циклів, наданих в цьому документі, і повторення одного або декількох циклів протягом, наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 або більше ніж 12 місяців.

У певних варіантах здійснення способи за цим документом включають введення конкретних пероральних складів, наданих в цьому документі, наприклад, щоб подолати обмеження, пов'язані з ВВ або ПШ введенням аналогів цитидину. Наприклад, ВВ або ПШ введення може обмежувати можливість регулярно доставляти аналог цитидину протягом більш тривалих періодів часу, в зв'язку з чим потенційно обмежена максимальна ефективність аналога цитидину. У зв'язку зі складністю тривалого суворого додержання режиму ВВ або ПШ дозування, тривалий ПШ або ВВ вплив аналога цитидину може примусити суб'єктів (наприклад, суб'єктів з цитопеніями в декількох відростках) перервати схему. Див., наприклад, Lyons R.M., et al., Hematologic Response to Three Alternative Dosing Schedules of Azacitidine in Patients With Myelodysplastic Syndromes, J. Clin. Oncol. (2009) (DOI: 10.1200/JCO.2008.17.1058), яка в повному обсязі включена в цей документ як посилання. Таким чином, в певних варіантах здійснення способи, надані в цьому документі, включають введення перорального складу, наданого в

цьому документі, для подолання цих і інших обмежень, пов'язаних з ПШ або ВВ введенням аналога цитидину. Наприклад, в певних варіантах здійснення способи, надані в цьому документі, включають щоденне введення суб'єкту перорального складу, наданого в цьому документі, протягом 7 або більше, 8 або більше, 9 або більше, 10 або більше, 11 або більше, 12
5 або більше, 13 або більше, 14 або більше, 15 або більше, 16 або більше, 17 або більше, 18 або більше, 19 або більше, 20 або більше або 21 або більше діб.

Певні варіанти здійснення за цим документом стосуються способів, що включають введення пероральних складів з аналогами цитидину, наданих в цьому документі, які включають доставку низької дози аналога цитидину (наприклад, азацитидину) протягом більш тривалого періоду часу в порівнянні з ВВ або ПШ введенням. У конкретних варіантах здійснення такі способи
10 включають ведення дозозалежних цитопеній (включаючи, наприклад, дозозалежні цитопенії, асоційовані з азацитидином) шляхом введення перорального складу, наданого в цьому документі. У певних варіантах здійснення способи, надані в цьому документі, включають введення перорального складу, наданого в цьому документі, щоб забезпечити вдосконалені
15 профілі безпеки в порівнянні з ВВ або ПШ дозами, що містять той же аналог цитидину.

Як описано в цьому документі, певні варіанти здійснення стосуються способів удосконалення лікування конкретних захворювань або порушень (наприклад, лікування солідних пухлин) введенням перорального складу, наданого в цьому документі, в порівнянні з ВВ або ПШ введенням аналога цитидину. У конкретних варіантах здійснення певні способи за
20 цим документом стосуються введення пероральних складів, наданих в цьому документі, в низьких дозах протягом більш тривалих періодів часу, що веде до поліпшеного деметилування. Наприклад, певні способи, надані в цьому документі, включають введення перорального складу, наданого в цьому документі, для того, щоб лікувати солідну пухлину і при цьому уникнути певних побічних ефектів, що обмежують дозу в зв'язку з токсичністю, які асоційовані з
25 дозуванням аналога цитидину за допомогою ПШ або ВВ введення. Приклади певних недоліків в зв'язку з токсичністю, які асоційовані з введенням аналога цитидину, описані, наприклад, в Appleton K. et al., J. Clin. Oncol., том 25(29):4603-4609 (2007), яка в повному обсязі включена в цей документ як посилання.

Конкретні варіанти здійснення за цим документом стосуються способів лікування суб'єкта, що має захворювання або порушення, передбачене в цьому документі, пероральним введенням фармацевтичної композиції, наданої в цьому документі, де лікування веде до поліпшення виживаності суб'єкта. У певних варіантах здійснення поліпшення виживаності вимірюють в порівнянні з однією або декількома стандартними схемами ведення. Конкретні
30 варіанти здійснення за цим документом стосуються способів лікування суб'єкта, що має захворювання або порушення, передбачене в цьому документі, пероральним введенням фармацевтичної композиції, наданої в цьому документі, де таке лікування забезпечує поліпшену ефективність. У конкретних варіантах здійснення поліпшення ефективності вимірюють, використовуючи одну або декілька кінцевих точок онкологічних клінічних випробувань, згідно з рекомендаціями Управління з продовольства і ліків США (FDA).
40 Наприклад, FDA надає Guidance for Industry on Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drug and Biologics (<http://www.fda.gov/CbER/gdlns/clintrialend.htm>). Згідно з FDA, кінцеві точки включають як необмежувальні приклади загальну виживаність, кінцеві точки, основані на оцінці пухлини, такі як (i) безрецидивна виживаність, (ii) частота об'єктивних відповідей, (iii) час до прогресування захворювання і виживаність без прогресування, і (iv) час до констатації відсутності ефекту лікування. Кінцеві точки, що включають симптоматичні кінцеві точки, можуть включати конкретні симптоматичні кінцеві точки, такі як (i) час до розвитку симптомів злоякісної пухлини, і (ii) складові симптоматичні кінцеві точки. Аналіз біологічних маркерів в крові або рідинах організму також може бути корисний для визначення тактики ведення захворювання.

У певних варіантах здійснення способи лікування порушень з аномальною клітинною проліферацією включають пероральне введення складу з аналогом цитидину разом з їжею. У певних варіантах здійснення способи лікування порушень з аномальною клітинною проліферацією включають пероральне введення складу з аналогом цитидину без їжі. У певних
50 варіантах здійснення фармакологічні параметри (наприклад, St_{max} , T_{max}) залежать від того, коли суб'єкт приймав їжу. У певних варіантах здійснення склад з аналогом цитидину вводять сублінгвально.
55

У певних варіантах здійснення аналог цитидину, наприклад 5-азацитидин, не вводять спільно з інгібітором цитидиндеамінази. У певних варіантах здійснення пероральний склад, що містить аналог цитидину, наданий в цьому документі, не вводять спільно з ТГУ. Певні варіанти здійснення за цим документом стосуються способів лікування захворювання або порушення,
60 передбаченого в цьому документі (наприклад, захворювання, асоційованого з аномальною

клітинною проліферацією), які включають пероральне введення аналога цитидину, наданого в цьому документі (наприклад, 5-азацитидину), для вивільнення по суті в шлунку, де способи забезпечують досягнення конкретного біологічного параметра, передбаченого в цьому документі (наприклад, конкретного значення St_{max} , значення T_{max} і/або значення AUC , передбаченого в цьому документі), і де способи не включають спільне введення інгібітору цитидиндеамінази і аналога цитидину. Певні варіанти здійснення за цим документом стосуються способів лікування захворювання або порушення, передбаченого в цьому документі (наприклад, захворювання, асоційованого з аномальною клітинною проліферацією), які включають пероральне введення аналога цитидину, наданого в цьому документі (наприклад, 5-азацитидину), для вивільнення по суті в шлунку, де способи дозволяють уникнути несприятливих впливів, пов'язаних з введенням інгібітору цитидиндеамінази (наприклад, ТГУ), за допомогою відмови від спільного введення інгібітору цитидиндеамінази і аналога цитидину. У конкретних варіантах здійснення інгібітор цитидиндеамінази (наприклад, ТГУ) спільно вводять з аналогом цитидину в кількості, наприклад, приблизно менше ніж 500 мг/добу, приблизно менше ніж 200 мг/добу, приблизно менше ніж 150 мг/добу, приблизно менше ніж 100 мг/добу, приблизно менше ніж 50 мг/добу, приблизно менше ніж 25 мг/добу, приблизно менше ніж 10 мг/добу, приблизно менше ніж 5 мг/добу, приблизно менше ніж 1 мг/добу або приблизно менше ніж 0,1 мг/добу.

У певних варіантах здійснення способи, надані в цьому документі, включають лікування порушення, передбаченого в цьому документі, включаючи гематологічні порушення, введенням пероральної лікарської форми, що містить аналог цитидину, потребуючому цього суб'єкту. У конкретних варіантах здійснення пероральні лікарські форми, які надані в цьому документі і містять 5-азацитидин, використовують для лікування суб'єктів, що мають гематологічні порушення. Гематологічні порушення включають, наприклад, аномальний ріст клітин крові, який веде до диспластичних змін клітин крові і гематологічних злоякісних новоутворень, таких як різні лейкози. Приклади гематологічних порушень, серед іншого, як необмежувальні приклади включають гострий мієлолейкоз (ГМЛ), гострий промієлоцитарний лейкоз (ГПМЛ), гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), хронічний мієлобластний лейкоз (ХМЛ), хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ), мієлодиспластичні синдроми (МДС) і серпоподібноклітинну анемію. Інші порушення, які можна лікувати з використанням способів, наданих в цьому документі, включають, наприклад, множинну мієлому (ММ) і неходжкінську лімфому (НХЛ).

У певних варіантах здійснення способи, надані в цьому документі, включають лікування ГМЛ введенням пероральної лікарської форми, що містить аналог цитидину, потребуючому цього суб'єкту. ГМЛ являє собою найбільш поширений вид гострого лейкозу, що зустрічається у дорослих людей. Деякі успадковані генетичні порушення і імунodefіцитні стани пов'язані зі збільшеним ризиком ГМЛ. Сюди входять порушення, пов'язані з дефектами стабільності ДНК, що ведуть до випадкової поломки хромосом, такі як синдром Блума, анемія Фальконе, спадковий синдром Фраумені, атаксія-телеангіектазія і агамаглобулінемія, зчеплена з Х-хромосомою.

У певних варіантах здійснення способи, надані в цьому документі, включають лікування ГПМЛ введенням пероральної лікарської форми, що містить аналог цитидину, потребуючому цього суб'єкту. ГПМЛ представляє окрему підгрупу ГМЛ. Цей підтип відрізняється промієлоцитарними бластними клітинами, що містять хромосомну транслокацію 15;17. Ця транслокація веде до утворення злитого транскрипту, що містить рецептор ретиноевої кислоти і послідовність PML.

У певних варіантах здійснення способи, надані в цьому документі, включають лікування ГЛЛ введенням пероральної лікарської форми, що містить аналог цитидину, потребуючому цього суб'єкту. ГЛЛ являє собою гетерогенні захворювання з чітко вираженими клінічними ознаками, що виявляються різними підтипами. Для ГЛЛ показане повторне виникнення цитогенетичних аномалій. Найбільш поширеною цитогенетичною аномалією є транслокація 9;22. Філадельфійська хромосома, що утворюється, означає для суб'єкта несприятливий прогноз.

У певних варіантах здійснення способи, надані в цьому документі, включають лікування ХМЛ введенням пероральної лікарської форми, що містить аналог цитидину, потребуючому цього суб'єкту. ХМЛ являє собою клональне мієлопроліферативне порушення плюрипотентної стовбурової клітини. ХМЛ відрізняється конкретною хромосомною аномалією, яка включає транслокацію хромосом 9 і 22, внаслідок якої утворюється філадельфійська хромосома. Розвиток ХМЛ пов'язують з іонізуючим випромінюванням.

У певних варіантах здійснення способи, надані в цьому документі, включають лікування МДС введенням пероральної лікарської форми, що містить аналог цитидину, потребуючому цього суб'єкту. У певних варіантах здійснення МДС включає один або декілька наступних

підтипів: рефрактерну анемію, рефрактерну анемію з кільцевими сидеробластами (якщо супроводжується нейтропенією або тромбоцитопенією або вимагає трансфузії), рефрактерну анемію з надлишком бластних клітин, рефрактерну анемію з надлишком бластних клітин на стадії трансформації і хронічний мієломоноцитарний лейкоз. У певних варіантах здійснення

5 МДС являє собою МДС з високим ризиком переродження. У певних варіантах здійснення способи, надані в цьому документі, включають введення пероральної лікарської форми, що містить аналог цитидину, потребуючому цього суб'єкту для збільшення виживаності (наприклад, для продовження життя) суб'єкта з МДС.

У певних варіантах здійснення способи, надані в цьому документі, включають лікування НХЛ

10 введенням пероральної лікарської форми, що містить аналог цитидину, потребуючому цього суб'єкту. Неходжкінські лімфоми (НХЛ) представляють гетерогенну групу злоякісних новоутворень лімфатичної системи. По класифікації гематологічних і лімфоїдних пухлин ВООЗ, ці захворювання класифікують як В-клітинні і Т-клітинні новоутворення. Частка В-клітинних лімфом становить приблизно 90 % всіх лімфом, а фолікулярна лімфома і дифузна великоклітинна В-клітинна лімфома є двома найбільш поширеними гістологічними

15 нозологічними формами. Щорічно в США діагностують приблизно від 55000 до 60000 нових випадків НХЛ. Див., наприклад, Ansell S.M., et al., Mayo Clin. Proc., 2005, 80(8): 1087-97.

У певних варіантах здійснення способи, надані в цьому документі, включають лікування ММ

20 введенням пероральної лікарської форми, що містить аналог цитидину, потребуючому цього суб'єкту. Множинна мієлома є одним з найбільш часто діагностованих гематологічних злоякісних новоутворень. У 2007 тільки в США зареєстровано приблизно 20000 нових випадків ММ і 10000 смертей від ММ. Захворювання відрізняється, серед іншого, накопиченням пухлинних плазмочитів в кістковому мозку, що може вести до надсинтезу імуноглобуліну, наприклад, моноклонального імуноглобуліну G або A. Ці імуноглобуліни, також відомі як

25 парепротейни, можна виявити в сечі і крові пацієнтів з ММ. Наслідки ММ включають анемію, розвиток деструктивних патологічних змін кісток і ниркову недостатність. Див., наприклад, Rao K.V., American Journal of Health-System Pharmacy, 2007, 64(17):1799-1807.

У певних варіантах здійснення способи, надані в цьому документі, включають лікування ХЛЛ

30 введенням пероральної лікарської форми, що містить аналог цитидину, потребуючому цього суб'єкту. Хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ) являє собою злоякісну пухлину зі зрілих В-лімфоцитів і є найбільш поширеним лімфолейкозом в США. У класифікації В-лімфоцитарних новоутворень ВООЗ В-клітинні злоякісні новоутворення згруповані відповідно до передбачуваного нормального аналога злоякісних клітин. ХЛЛ діагностують за допомогою аналізу імунофенотипу лімфоцитів з крові, кісткового мозку або лімфатичних вузлів. Див., наприклад, Zent C.S., et al.,

35 Current Oncology Reports, 2007, 9:345-52.

Певні варіанти здійснення за цим документом стосуються способів доставки аналога цитидину суб'єкту, які включають введення суб'єкту, потребуючому цього, перорального складу, що містить аналог цитидину. У конкретних варіантах здійснення пероральні склади містять (1) терапевтично ефективну кількість аналога цитидину; і (2) необов'язковий компонент,

40 контролюючий вивільнення лікарського засобу, який здатний вивільняти аналог цитидину по суті в шлунку після проковтування суб'єктом перорального складу, що містить аналог цитидину. Певні варіанти здійснення за цим документом стосуються способу збільшення пероральної біодоступності аналога цитидину для суб'єкта. Певні варіанти здійснення за цим документом стосуються способу збільшення біодоступності при пероральному введенні аналога цитидину, який включає пероральне введення фармацевтичної композиції, наданої в цьому документі. У

45 певних способах, представлених в цьому документі, фармацевтична композиція, надана в цьому документі, перорально введена суб'єкту, контактує з біологічними рідинами організму суб'єкта і всмоктується у верхньому відділі шлунково-кишкового тракту, наприклад, в такому як по суті шлунок.

Певні варіанти здійснення за цим документом стосуються способу забезпечення конкретної

50 величини впливу, передбаченої в цьому документі, введенням перорального складу, що містить аналог цитидину (наприклад, 5-азацитидин), наданий в цьому документі. Певні варіанти здійснення за цим документом стосуються способу забезпечення конкретного значення біодоступності при пероральному введенні, передбаченого в цьому документі, введенням

55 перорального складу, що містить аналог цитидину (наприклад, 5-азацитидин), наданий в цьому документі. Певні варіанти здійснення за цим документом стосуються способу забезпечення конкретного значення AUC, передбаченого в цьому документі, введенням перорального складу, що містить аналог цитидину (наприклад, 5-азацитидин), наданий в цьому документі. Певні

60 варіанти здійснення за цим документом стосуються способу забезпечення конкретного значення Стах, передбаченого в цьому документі, введенням перорального складу, що містить

аналог цитидину (наприклад, 5-азацитидин), наданий в цьому документі. Певні варіанти здійснення за цим документом стосуються способу забезпечення конкретного значення Tmax, передбаченого в цьому документі, введенням перорального складу, що містить аналог цитидину (наприклад, 5-азацитидин), наданий в цьому документі.

Певні варіанти здійснення за цим документом стосуються способів лікування стану, що включає небажану або неконтрольовану клітинну проліферацію, введенням перорального складу, що містить аналог цитидину (наприклад, 5-азацитидин), наданий в цьому документі. Такі стани включають, наприклад, доброякісні пухлини, різні типи злоякісних пухлин, такі як первинні пухлини і метастази пухлин, гематологічні порушення (наприклад, лейкоз, мієлодиспластичний синдром і серпоподібноклітинну анемію), рестеноз (наприклад, коронарні, каротидні і церебральні патологічні зміни), аномальну стимуляцію ендотеліальних клітин (артеріосклероз), пошкодження тканин організму внаслідок хірургічної операції, аномальне загоєння ран, аномальний ангіогенез, захворювання, які викликають фіброз тканини, порушення повторюваних рухів, порушення тканин, які не дуже добре васкуляризовані, і проліферативні реакції, асоційовані з трансплантатами органів.

У певних варіантах здійснення клітини в доброякісній пухлині зберігають ознаки диференціювання і не діляться повністю неконтрольованим чином. Доброякісна пухлина може бути локалізованою і/або неметастазуючою. Конкретні типи доброякісних пухлин, які можна лікувати, використовуючи способи, композиції і складу, надані в цьому документі, включають, наприклад, гемангіоми, гепатоцелюлярні аденоми, кавернозну гемангіому, осередкову вузликову гіперплазію, невриноми слухового нерва, нейрофіброму, аденому жовчної протоки, цистому жовчної протоки, фіброму, ліпоми, лейоміоми, мезотеліоми, тератоми, міксом, вузликову регенеративну гіперплазію, трахоми і піогенні гранульоми.

У певних варіантах здійснення клітини злоякісної пухлини стають недиференційованими, не реагують на сигнали організму, регулюючи ріст, і/або неконтрольовано діляться. Злоякісна пухлина може бути інвазивною і здатною поширюватися у віддалені області (метастазувати). Злоякісні пухлини можна розділити на дві категорії: первинні і вторинні. Первинні пухлини виникають безпосередньо з тієї тканини, в якій їх виявляють. Вторинна пухлина, або метастаз, являє собою пухлину, яка бере початок в іншій частині організму, але зараз поширилася до віддаленого органа. Звичайні шляхи для метастазу - це пряме проростання в сусідні структури, поширення через судинну або лімфатичну систему і переміщення по гладких поверхнях тканин і просторах всередині тіла (перитонеальна рідина, цереброспінальна рідина і т. д.).

Метилування може вести до пригнічення експресії генів, важливих для контролю клітинного циклу (тобто до епігенетичного пригнічення експресії генів) і може являти собою ранню подію в розвитку злоякісних пухлин, включаючи, наприклад, злоякісні пухлини товстої кишки або злоякісні пухлини легень. Див., наприклад, Brock M.V. et al., N. Engl. J. Med., 2008, 358(11): 1118-28; Das P.M. et al., Mol. Cancer, 2006, 5(28); Gifford G. et al., Clin. Cancer Res., 2004, 10:4420-26; Herman J.G. et al., N. Engl. J. Med., 2003, 349:2042-54; Jubb A.M. et al., J. Pathology, 2001, 195:111-34. Таким чином, в певних варіантах здійснення способи за цим документом стосуються використання пероральних складів, наданих в цьому документі, для попередження або оборнення епігенетичного пригнічення експресії генів, наприклад, шляхом оборнення аномального метилування ДНК. У конкретних варіантах здійснення пероральні складу, надані в цьому документі, використовують для раннього втручання, щоб попередити розвиток злоякісної пухлини у пацієнтів при ризику розвитку злоякісної пухлини, наприклад, вродженого сімейного поліпозу або злоякісної пухлини легень, де причиною злоякісної пухлини є епігенетичне пригнічення експресії генів. У конкретних варіантах здійснення таке раннє втручання у формі, відмінній від перорального введення (наприклад, ВВ або ПШ введення), буде недоцільним. У конкретних варіантах здійснення пероральні складу, надані в цьому документі, використовують для раннього втручання, щоб попередити рецидив злоякісної пухлини у пацієнтів при ризику раннього рецидиву, наприклад, злоякісної пухлини товстої кишки або недрібноклітинного раку легень. У певних варіантах здійснення раннє втручання виконують за допомогою тривалих режимів перорального дозування, використовуючи складу і/або способи, як описано в цьому документі. Певні варіанти здійснення стосуються способів введення пероральних складів, наданих в цьому документі, щоб оборнути ефект пригнічення експресії генів, наприклад, у пацієнтів при ризику пригнічення експресії генів внаслідок епігенетичних змін. У конкретних варіантах здійснення способи, надані в цьому документі, додатково включають введення сполуки інгібітору ГДАЦ (HDAC) (наприклад, для відновлення транскрипційно активної конфігурації хроматину після оборнення аномального метилування ДНК). У конкретних варіантах здійснення сполукою інгібітору ГДАЦ є ентинонат (SNDX-275; раніше MS-275), пероральний інгібітор ГДАЦ, який діє синергічно спільно з направленими лікарськими засобами і

має вибірність до 1, 2 і 3 ізоформ ГДАЦ, що стосуються злоякісних пухлин. У конкретних варіантах здійснення синергічний ефект досягається спільним введенням 5-азацитидину і інгібітору ГДАЦ (наприклад, етиностату) для лікування солідних пухлин (наприклад, НДКРЛ) або гематологічних злоякісних новоутворень (наприклад, МДС, ХММЛ або ГМЛ).

У певних варіантах здійснення конкретні типи злоякісних пухлин або злоякісних новоутворень, первинних або вторинних, можна лікувати, використовуючи способи, композиції і склади, надані в цьому документі, включаючи, наприклад, лейкоз, злоякісні пухлини молочної залози, злоякісні пухлини шкіри, злоякісні пухлини кістки, злоякісні пухлини передміхурової залози, злоякісні пухлини печінки, злоякісні пухлини легень (наприклад, недрібноклітинний рак легень і дрібноклітинний рак легень), злоякісні пухлини мозку, злоякісні пухлини гортані, жовчного міхура, підшлункової залози, прямої кишки, паращитовидної залози, щитовидної залози, надниркової залози, нервової тканини, голови і шиї, товстої кишки, шлунка, бронхів, нирок, базальноклітинну карциному, плоскоклітинну карциному виразкового і папілярного типу, метастатичну карциному шкіри, остеосаркому, саркому Юїнга, ретикулосаркому, мієлому, гігантоклітинну пухлину, жовчний конкремент, інсулому, первинну пухлину мозку, гостру і хронічну лімфоцитарні і гранулоцитарні пухлини, волосатоклітинну пухлину, аденому, гіперплазію, медулярну карциному, феохромоцитому, невриноми слизових, кишкову гангліоневрому, гіперпластичну пухлину корнеального нерва, пухлини при синдромі Марфана, пухлину Вільмса, семіному, пухлину яєчника, лейоміому, дисплазію шийки матки і карциному *in situ*, нейробластому, ретинобластому, медулобластому, саркому м'яких тканин, злоякісний карциноїд, місцеві патологічні зміни шкіри, грибоподібний мікоз, рабдоміосаркому, саркому Капоші, остеогенну і інші саркоми, злоякісну гіперкальцемію, пухлину з клітин нирки, істинну поліцитемію, аденокарциному, поліморфну гліобластому, лейкози, лімфоми, злоякісні меланоми, епідермоїдні карциноми і інші карциноми і саркоми.

Конкретні варіанти здійснення за цим документом стосуються використання способів, композицій і складів, наданих в цьому документі, для лікування аномальної клітинної проліферації внаслідок, наприклад, пошкоджень тканин організму при різних хірургічних процедурах в ході хірургічної операції, включаючи, наприклад, операції на суглобах, операції на кишечнику, і утворення келоїдних рубців. Проліферативні реакції, асоційовані з трансплантацією органів, які можна лікувати, використовуючи способи, композиції і склади, надані в цьому документі, включають ті проліферативні реакції, які можливо додають внесок у відторгнення органів або пов'язані ускладнення. Зокрема, ці проліферативні реакції можуть відбуватися в процесі трансплантації серця, легень (наприклад, недрібноклітинний рак легень і дрібноклітинний рак легень), печінки, нирки і інших органів або систем органів організму.

У певних варіантах здійснення кількість аналога цитидину в складах, наданих в цьому документі, способи їх введення або способи лікування, як указано в цьому документі, відповідають конкретному рівню дози, який передбачений в цьому документі. У певних варіантах здійснення пероральні дозування азацитидину, способи їх введення або способи лікування щонайменше одного стану, включаючи як необмежувальні приклади МДС і ГМЛ, можуть знаходитися в діапазоні, наприклад, між приблизно 50 мг/м²/добу і приблизно 2000 мг/м²/добу, між приблизно 100 мг/м²/добу і приблизно 1000 мг/м²/добу, між приблизно 100 мг/м²/доба і приблизно 500 мг/м²/добу або між приблизно 120 мг/м²/добу і приблизно 250 мг/м²/добу. У певних варіантах здійснення конкретне дозування становить, наприклад, приблизно 120 мг/м²/добу, приблизно 140 мг/м²/добу, приблизно 150 мг/м²/добу, приблизно 180 мг/м²/добу, приблизно 200 мг/м²/добу, приблизно 220 мг/м²/добу, приблизно 240 мг/м²/добу, приблизно 250 мг/м²/добу, приблизно 260 мг/м²/добу, приблизно 280 мг/м²/добу, приблизно 300 мг/м²/добу, приблизно 320 мг/м²/добу, приблизно 350 мг/м²/добу, приблизно 380 мг/м²/добу, приблизно 400 мг/м²/добу, приблизно 450 мг/м²/добу або приблизно 500 мг/м²/добу.

У певних варіантах здійснення придатні біологічні маркери можна використовувати для того, щоб визначити або передбачити дію фармацевтичних композицій, що містять аналоги цитидину, на перебіг захворювання і надати керівництво для складання режиму дозування. Наприклад, конкретні варіанти здійснення за цим документом стосуються способу визначення того, чи збільшена імовірність одержання пацієнтом з діагнозом МДС більшої користі від лікування фармацевтичною композицією, що містить аналог цитидину, шляхом оцінки стану метилування нуклеїнової кислоти пацієнта. У конкретних варіантах здійснення аналогом цитидину є азацитидин. У конкретних варіантах здійснення нуклеїновою кислотою є ДНК або РНК. У конкретних варіантах здійснення більшою користю є сприятливий вплив на загальну виживаність. У конкретних варіантах здійснення стан метилування досліджують в одному або декількох генах, наприклад в генах, асоційованих з МДС або ГМЛ. Конкретні варіанти здійснення включають способи визначення того, чи впливають вихідні рівні метилування ДНК на

загальну виживаність у пацієнтів з МДС (наприклад, з МДС з високим ризиком переродження), яких лікували азацитидином. Конкретні варіанти здійснення стосуються способів визначення того, чи впливають рівні метилування промотору гена на загальну виживаність у пацієнтів з МДС (наприклад, з МДС з високим ризиком переродження).

Наприклад, конкретні варіанти здійснення за цим документом стосуються способів оцінки впливу метилування гена на тривалу виживаність пацієнтів з МДС (наприклад, з МДС з високим ризиком переродження). У конкретних варіантах здійснення таку оцінку використовують для прогнозу загальної виживаності пацієнтів з МДС (наприклад, з МДС з високим ризиком переродження), наприклад, після лікування фармацевтичною композицією, що містить аналог цитидину, як надано в цьому документі. У конкретних варіантах здійснення таку оцінку використовують для прийняття рішення про вибір способу лікування. У конкретних варіантах здійснення таке прийняття рішення про вибір способу лікування включає планування або підбір лікування пацієнта, наприклад схеми дозування, кількості і/або тривалості введення аналога цитидину.

Певні варіанти здійснення стосуються способів ідентифікації окремих пацієнтів з діагнозом МДС, які мають збільшену імовірність одержати сприятливий вплив на загальну виживаність при лікуванні аналогом цитидину, наприклад, використовуючи аналіз рівнів метилування конкретних генів. У конкретних варіантах здійснення більш низькі рівні метилування нуклеїнової кислоти асоційовані із збільшеною імовірністю досягнути поліпшеної загальної виживаності після лікування азацитидином. У конкретних варіантах здійснення збільшена імовірність досягнення поліпшеної загальної виживаності після лікування відповідає більшій щонайменше на 5 % імовірності, більшій щонайменше на 10 % імовірності, більшій щонайменше на 20 % імовірності, більшій щонайменше на 30 % імовірності, більшій щонайменше на 40 % імовірності, більшій щонайменше на 50 % імовірності, більшій щонайменше на 60 % імовірності, більшій щонайменше на 70 % імовірності, більшій щонайменше на 80 % імовірності, більшій щонайменше на 90 % імовірності, більшій щонайменше на 100 % імовірності, більшій щонайменше на 125 % імовірності, більшій щонайменше на 150 % імовірності, більшій щонайменше на 175 % імовірності, більшій щонайменше на 200 % імовірності, більшій щонайменше на 250 % імовірності, більшій щонайменше на 300 % імовірності, більшій щонайменше на 400 % імовірності або більшій щонайменше на 500 % імовірності досягнення поліпшеної загальної виживаності після лікування, наприклад, з використанням фармацевтичної композиції, що містить аналог цитидину, як надано в цьому документі. У конкретних варіантах здійснення велика імовірність досягнення поліпшеної загальної виживаності після лікування відповідає більшій імовірності в порівнянні з середньою імовірністю конкретної порівняльної популяції пацієнтів з діагнозом МДС. У конкретних варіантах здійснення порівняльна популяція являє собою групу пацієнтів, віднесених до конкретного мієлодиспластичного підтипу, як описано в цьому документі. У одному з варіантів здійснення порівняльна популяція складається з пацієнтів з МДС з високим ризиком переродження. У конкретних варіантах здійснення порівняльна популяція складається з конкретної цитогенетичної підгрупи по IPSS.

У конкретних варіантах здійснення стан гіперметилування нуклеїнової кислоти (наприклад, ДНК або РНК) можна визначити будь-яким відомим в даній галузі способом. У певних варіантах здійснення стан гіперметилування ДНК можна визначити, використовуючи аспіраційні біоптати кісткового мозку пацієнтів з діагнозом МДС, наприклад, використовуючи специфічну до метилування кількісну ПЛР в реальному часі ("qMSP"). У певних варіантах здійснення аналіз метилування може включати бісульфітну конверсію геномної ДНК. Наприклад, в певних варіантах здійснення обробку ДНК бісульфітом використовують для перетворення неметильованих сайтів CpG в UpG, залишаючи метильовані CpG сайти незачепленими. Див., наприклад, Frommer M., et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 1992, 89:1827-31. Для такої обробки бісульфітом можна використовувати комерційно доступні набори. У певних варіантах здійснення для полегшення метилчутливої ПЛР сконструйовані праймери, як відомо в даній галузі, наприклад, зовнішні праймери, які ампліфікують ДНК незалежно від стану метилування, і вкладені праймери, які зв'язуються з метильованими або неметильованими послідовностями всередині області, ампліфікованої в першій ПЛР. Див., наприклад, Li et al., Bioinformatics 2002, 18:1427-31. В певних варіантах здійснення конструюють зонди, наприклад, зонди, які зв'язуються з обробленою бісульфітом ДНК незалежно від стану метилування. У певних варіантах здійснення визначають метилування CpG, наприклад, після ПЛР ампліфікації обробленої бісульфітом ДНК з використанням зовнішніх праймерів. У певних варіантах здійснення ампліфікований продукт з вихідної реакції ПЛР виконує функцію матриці для реакції вкладеної ПЛР з використанням специфічних до метилування праймерів або неспецифічних до метилування праймерів. У певних варіантах здійснення встановлювали калібрувальну криву

для визначення процентного вмісту метильованих молекул в конкретному зразку. Способи визначення метилування нуклеїнової кислоти (наприклад, метилування РНК або ДНК) відомі в даній галузі. Див., наприклад, Laird P.W., *Nature Rev. Cancer* 2003, 3:253-66; Belinsky S.A., *Nature Rev. Cancer* 2004, 4:1-11.

5 У певних варіантах здійснення виконують статистичний аналіз для оцінки впливу конкретних рівнів метилування на потенційну користь лікування конкретною фармацевтичною композицією, що містить аналог цитидину. У певних варіантах здійснення вплив метилування на загальну виживаність оцінюють, наприклад, використовуючи модель пропорційних ризиків Кокса і спосіб Каплана-Мейєра (KM).

10 У певних варіантах здійснення у пацієнта можна перевірити стан метилування будь-якого гена, асоційованого з МДС і/або ГМЛ. Конкретні гени включають як необмежувальні приклади SKDN2B (p15), SOCS1, CDH1 (Е-кадгерин), TP73 і CTNNA1 (альфа-катенін). Конкретні гени, асоційовані з МДС і/або ГМЛ, придатні для використання в способах, розкритих в цьому документі, відомі в даній галузі.

15 1. Способи, що включають спільне введення одного або декількох додаткових терапевтичних засобів і пероральних складів, описаних в цьому документі

Певні варіанти здійснення за цим документом стосуються способів лікування захворювань або порушень, описаних в цьому документі (наприклад, захворювань або порушень, в які залучена аномальна клітинна проліферація), де способи включають спільне введення перорального складу, описаного в цьому документі (наприклад, такого як пероральний склад, що містить 5-азацитидин), з одним або декількома додатковими терапевтичними засобами (наприклад, такими як терапевтичні засоби проти злоякісних пухлин) для одержання синергічного терапевтичного ефекту. Конкретні терапевтичні засоби, що спільно вводяться, придатні для способів, описаних в цьому документі, описані протягом всього даного опису. У конкретних варіантах здійснення додатковий терапевтичний засіб спільно вводять в кількості, яка являє собою терапевтично ефективну кількість. У конкретних варіантах здійснення додатковий терапевтичний засіб спільно вводять в лікарській формі, окремій від лікарської форми аналога цитидину, з якою його спільно вводять. У конкретних варіантах здійснення додатковий терапевтичний засіб спільно вводять в лікарській формі (наприклад, в одиничній стандартній лікарській формі) разом з аналогом цитидину, з яким його спільно вводять. У таких випадках аналог цитидину (наприклад, азацитидин) і додатковий терапевтичний засіб можна спільно ввести в одну лікарську форму, використовуючи способи спільного введення активних фармацевтичних компонентів в склади, включаючи способи, описані в цьому документі, і відомі в даній галузі способи.

35 Включення за допомогою посилання: всі описи (наприклад, патенти, публікації і веб-сторінки), на які дані посилання протягом всього даного опису, включені за допомогою посилання в повному обсязі. Крім того, наступні описи також включені за допомогою посилання в цей документ в повному обсязі: (1) постерний реферат Skikne B.S., Ward M.R., Nasser A., Aukerman L., Garcia-Manero G. ASCO 2008; і (2) Garcia-Manero G., Stoltz M.L., Ward M.R., Kantarjian H. and Sharma S., *Leukemia*, 2008, 22, 1680-84.

VII. ПРИКЛАДИ

A. Приклад 1

45 Таблетки 5-азацитидину одержували, використовуючи пряме пресування таблеток з подальшим необов'язковим нанесенням захисного плівкового покриття і/або ентросолюбільного плівкового покриття, як описано нижче. У таблиці 3 перераховані ексципієнти, використані в кожному складі таблетки. У таблиці 4 описані склади композицій таблеток з указанням маси. У таблиці 5 описані склади композицій таблеток з указанням процентного вмісту.

50 Склад 1 одержували без стадії нанесення захисного покриття, внаслідок якої можна одержати ентросолюбільне покриття, яке містить "проникне" ентросолюбільне покриття. Тільки використовували тільки в суспензії ентросолюбільного покриття для складу 1.

Для одержання всіх таблеток, за винятком складу 1, використовували загальну суміш із 20 % завантаженням лікарським засобом 5-азацитидин. Для збільшення всмоктування 5-азацитидину в певні склади додавали вітамін Е TPGS (d-альфа-токоферил поліетиленгліколь 1000 сукцинат). Вітамін Е TPGS не використовували в складі 6.

55 Таблетки одержували, використовуючи процес, описаний на фіг. 1, за винятком складу 1 (який не проходив стадію нанесення захисного покриття). Склади 3 і 6 не проходили стадію нанесення ентросолюбільного плівкового покриття і склад 6 не містив вітамін Е TPGS. Загалом, процес описується наступним чином.

60 Маніт, силікатовану мікрокристалічну целюлозу, кросповідон, стеарат магнію і азацитидин

просівали по окремої, щоб забезпечити руйнування всіх агломератів. Вітамін Е TPGS плавили в посудині з нержавіючої сталі, в яку потім додавали частину силікатованої мікрокристалічної целюлози (не виконували в складі 6). Суміш вітаміну Е TPGS і силікатованої мікрокристалічної целюлози залишали остигати, а потім просівали. Азацидин, суміш вітаміну Е TPGS і силікатованої мікрокристалічної целюлози, силікатовану мікрокристалічну целюлозу, що залишилися, маніт і кросповідон змішували в V-подібному змішувачі. Стеарат магнію додавали в V-подібний змішувач з подальшим додатковим перемішуванням. Одержану суміш пресували в таблетки, використовуючи стандартні угнуті інструменти.

Гідроксипропілцелюлозу диспергували в етанолі. Препарат гідроксипропілцелюлози використовували для нанесення покриття розпиленням на центральні частини таблеток для одержання таблеток із захисним покриттям.

Еудражит і триетилцитрат диспергували в змішаній системі розчинників ізопропанол-ацетон. Препарат еудражиту і триетилцитрату використовували для нанесення покриття розпиленням на таблетки із захисним покриттям.

ТАБЛИЦЯ 3

Компоненти таблеток азацидину

Компонент	Функція	Стандарт якості
Азацидин	АФК	Власного одержання
Маніт	Засіб, який збільшує масу	USP
Силікатована мікрокристалічна целюлоза	Зв'язуюча речовина	NF
d-альфа-токоферил поліетиленгліколь 1000 сукцинат (вітамін Е TPGS)	Підсилююча проникнення речовина	NF
Полівінілполіпіролідон (кросповідон)	Дезінтегруючий засіб	NF
Стеарат магнію	Лубрикант	NF
Гідроксипропілцелюлоза	Захисне плівкове покриття	NF
Етанол ^a	Розчинник покриття	USP
Співполімер метакрилової кислоти (Еудражит S100, Еудражит L100-55 або Еудражит L100)	Ентеросолюбильне плівкове покриття	NF
Триетилцитрат	Пластифікатор	NF
Тальк	Засіб, запобігаючий злежуванню	USP
Ізопропанол ^a	Розчинник покриття	USP
Ацетон	Розчинник покриття	NF

^aВидаляли в процесі одержання (використовували як розчинник для полімерів плівкових покриттів)

ТАБЛИЦЯ 4

Склади композицій таблеток азетидину (по масі)

Компонент	Кількість на одну таблетку (мг)					
	Склад № 1 Пропускаюче покриття (pH>7,0)	Склад № 2 Ентеросолюбильне покриття (pH>7,0)	Склад № 3 Негайне вивільнення з вітаміном Е	Склад № 4 Ентеросолюбильне покриття (pH>5,0)	Склад № 5 Ентеросолюбильне покриття (pH>5,5)	Склад № 6 Негайне вивільнення з вітаміном Е
Азацидин ^a	20.0	20.0	60.0	60.0	60.0	60.0
Маніт, USP	59.7	43.2	129.6	129.6	129.6	135.6
Силікатована мікрокристалічна целюлоза, NF	13.9	30.0	90.0	90.0	90.0	90.0
Кросповідон, NF	2.8	3.0	9.0	9.0	9.0	9.0
Стеарат магнію, NF	1.6	1.8	5.4	5.4	5.4	5.4

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 4

Склади композицій таблеток азетидину (по масі)

Компонент	Кількість на одну таблетку (мг)					
	Склад № 1 Пропус- каюче покриття (pH>7,0)	Склад № 2 Ентеросо- любільне покриття (pH>7,0)	Склад № 3 Негайне вивільнення з вітаміном Е	Склад № 4 Ентеросо- любільне покриття (pH>5,0)	Склад № 5 Ентеросо- любільне покриття (pH>5,5)	Склад № 6 Негайне вивільнення з вітаміном Е
Вітамін Е TPGS.NF	2.0	2.0	6.0	6.0	6.0	0
Центральна частина таблетки, всього	100.0	100.0	300.0	300.0	300.0	300.0
Гідроксипропіл- целюлоза, NF	не застосовно	4.0	12.0	12.0	120	12.0
Етанол ^b	не застосовно	-	-	-	-	-
Таблетка з захисним покриттям, всього	не застосовно	104.0	312.0	312.0	312.0	312.0
Еудражит S100	3.7-5.9	7.0-8.0	не застосовно	не застосовно	не застосовно	не застосовно
Еудражит L100-55	не застосовно	не застосовно	не застосовно	21.8-25.0	не застосовно	не застосовно
Еудражит L100	не застосовно	не застосовно	не застосовно	не застосовно	28.1-31.2	не застосовно
Триетилцитрат	0.3-0.5	1.0-2.0	не застосовно	3.0-6.0	3.0-6.0	не застосовно
Тальк	1.0-1.6	не застосовно	не застосовно	не застосовно	не застосовно	не застосовно
Ізопропанол ^b	-	-	не застосовно	-	-	не застосовно
Ацетон ^b	-	-	не застосовно	-	-	не застосовно
Загальна теоретична маса	106.5	113.0	312.0	335.4	341.64	312.0

^a Виходячи з чистоти 100%.^b Видаляли в процесі одержання.

ТАБЛИЦЯ 5

Склади композицій таблеток азетидину (в процентах)

Компонент	Кількість на одну таблетку (мг)					
	Склад № 1 Пропус- каюче покриття (pH>7,0)	Склад № 2 Ентеросо- любільне покриття (pH>7,0)	Склад № 3 Негайне вивільнення з вітаміном Е	Склад № 4 Ентеросо- любільне покриття (pH>5,0)	Склад № 5 Ентеросо- любільне покриття (pH>5,5)	Склад № 6 Негайне вивільнення з вітаміном Е
Азацидин ^a	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
Маніт, USP	59.7	43.2	43.2	43.2	43.2	45.2
Силікатована мікросталічна целюлоза, NF	13.9	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
Кросповідон, NF	2.8	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Стеарат магнію, NF	1.6	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
Вітамін ETPGS, NF	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	0.0

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 5

Склади композицій таблеток азетидину (в процентах)

Компонент	Кількість на одну таблетку (мг)					
	Склад № 1 Пропускаюче покриття (pH>7,0)	Склад № 2 Ентеросолюбильне покриття (pH>7,0)	Склад № 3 Негайне вивільнення з вітаміном Е	Склад № 4 Ентеросолюбильне покриття (pH>5,0)	Склад № 5 Ентеросолюбильне покриття (pH>5,5)	Склад № 6 Негайне вивільнення з вітаміном Е
Центральна частина таблетки, всього	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Гідроксипропіл-целюлоза, NF	не застосовно	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
Етанол ^b	не застосовно	-	-	-	-	-
Таблетка з захисним покриттям, всього		104.0	104.0	104.0	104.0	104.0
Еудражит S100	3.7-5.9	7.0-8.0	не застосовно	не застосовно	не застосовно	не застосовно
Еудражит L100-55	не застосовно	не застосовно	не застосовно	7.0 -8.0	не застосовно	не застосовно
Еудражит L100	не застосовно	не застосовно	не застосовно	не застосовно	9.0-10.0	не застосовно
Триетилцитрат	0.3-0.5	1.0-2.0	не застосовно	1.0-2.0	1.0-2.0	не застосовно
Тальк	1.0-1,6	не застосовно	не застосовно	не застосовно	не застосовно	не застосовно
Ізопропанол ^b	-	-	не застосовно	-	-	-
Ацетон ^b	-	-	не застосовно	-	-	-

^aВиходячи з чистоти 100%.

^bВидаляли в процесі одержання.

В. Приклад 2

- 5 Дослідження проводили для оцінки впливу нанесення водного плівкового покриття на гідроліз азацитидину. На таблетки азацитидину наносили плівкове покриття, використовуючи розчинники на водній основі без впливу на рівні гідролізу. Як показано в таблиці 6, після нанесення водного плівкового покриття не спостерігали значних рівнів продуктів гідролізу азацитидину.

ТАБЛИЦЯ 6

Вплив нанесення водного плівкового покриття на азацитидин

Тест	Непокрита таблетка з центральною частиною	Покрита таблетка
Аналіз (% заявленого вмісту)	Ave=103,1	Ave=99,6
Споріднені речовини (% площі)		
N-формілгуанілрибозилсечовина	0,2	0,1
Гуанілрибозилсечовина	0,7	0,7
Не встановлено	ND	ND
Усього	0,9	0,8
Вміст води (% мас./мас.)	NMT 2,5	2,2

ND = не виявлено; NMT = не більше ніж.

С. Приклад 3

Як описано в прикладі 1, наступні шість складів, описані в таблиці 7 і в інших частинах даного опису, одержували і використовували в клінічних дослідженнях, як описано в наведених нижче прикладах.

5

ТАБЛИЦЯ 7

Склади з азацитидином, використані в клінічних дослідженнях

Номер складу	Азацитидин в складі	Опис
№ 1	20 мг	Таблетка з "проникним" ентросолюбільним покриттям
№ 2	20 мг	Таблетка з ентросолюбільним покриттям, центральна частина ізольована
№ 3	60 мг	Таблетка з негайним вивільненням, захисним покриттям і вітаміном Е
№ 4	60 мг	Таблетка з плівковим ентросолюбільним покриттям, цільове розчинення при pH>5,5
№ 5	60 мг	Таблетка з плівковим ентросолюбільним покриттям, цільове розчинення при pH>6,0
№ 6	60 мг	Таблетка з негайним вивільненням і захисним покриттям, без вітаміну Е

Д. Приклад 4

У множинному дослідженні із збільшенням дози (дослідження MTD; CL005) вибирали пацієнтів з МДС або ГМЛ (критерії відбору: ECOG PS 0-2, достатнє функціонування органів, вік >18 років). Пацієнтам дозували азацитидин декількома 28-добовими циклами. Використали схему дослідження 3+3. Протягом циклу 1 всім пацієнтам підшкірно дозували азацитидин 75 мг/м²×7 діб. Протягом наступних циклів (дозування в доби 1-7 кожного циклу), пацієнтам перорально дозували азацитидин в дозах, перерахованих в таблиці 8. ФК дані збирали протягом циклів 1 і 2 в доби 1 і 7 і протягом циклів 4, 5 і 7 на добу 7. ФД дані збирали протягом кожного циклу, а гематологічні реакції і/або показники поліпшення оцінювали для кожного циклу лікування для визначення біологічно активної дози (БАД). На даний час досліджували сім груп пацієнтів (по 3 суб'єкта в групі) і жоден пацієнт не показав обмежуючої дозу токсичності (ОДТ). У таблиці 8 наведені пероральна доза і склад, використані для кожної групи.

10

15

ТАБЛИЦЯ 8

Пероральні склади з азацитидином і дози

№ групи, дозування	Пероральний склад	Демографічні дані про суб'єктів (№ пацієнта - стать, вік, діагноз)	Число суб'єктів, що проходили лікування/оцінку ОДТ	Число суб'єктів з ОДТ
Група 1 120 мг	Склад № 2 (таблетки 20 мг)	02001 - Ч, 78, МДС 02002 - Ч, 66, МДС РАНБ-2 04001 - Ч, 56, МДС РАНБ-1	3/3	0
Група 2 120 мг	Склад № 1 (таблетки 20 мг)	02003 - Ч, 73, ГМЛ 02004 - Ч, 61, МДС 04002 - Ч, 73, МДС РАНБ-1 02005 - Ч, 66, МДС РАНБ-1	4/3	0
Група 3 180 мг	Склад № 1 (таблетки 20 мг)	04004 - Ж, 70, ГМЛ 02006 - Ч, 61, ГМЛ 03001 - Ж, 70, МДС РАНБ-2	3/3	0
Група 4 240 мг	Склад № 3 (таблетки 60 мг)	02007 - Ч, 76, CMML 02008 - Ч, 80, МДС РАНБ-1 02009 - Ч, 83, МДС РАНБ-2	3/3	0

20

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 8

Пероральні склади з азацитидином і дози

№ групи, дозування	Пероральний склад	Демографічні дані про суб'єктів (№ пацієнта - стать, вік, діагноз)	Число суб'єктів, що проходили лікування/оцінку ОДТ	Число суб'єктів з ОДТ
Група 5 300 мг	Склад № 3 (таблетки 60 мг)	04005 - Ч, 68, МДС RCMD 02011 - Ч, 92, МДС РАНБ-1 02012 - Ч, 62, МДС RCMD	3/3	0
Група 6 360 мг	Склад № 3 (таблетки 60 мг)	02013 - Ж, 66, МДС РАНБ-1 03002 - Ч, 65, МДС РАНБ-1 01001 - Ж, 63, МДС RCMD	3/3	0
Група 7 480 мг	Склад № 3 (таблетки 60 мг)	01002 - Ч, 70, МДС RARS 01003 - Ж, 75, МДС RCMD	2/0*	0

* Цикл 2 відбувається на даний час.

ФК профілі для циклу 1 після ПШ дози азацитидину 75 мг/м² представлені на фіг. 2. Фармакокінетичні параметри, обчислені по концентраціях азацитидину в плазмі після ПШ доз 75 мг/м², представлені в таблиці 9.

ТАБЛИЦЯ 9

ФК параметри з циклу 1 після ПШ доз 75

		AUC(0-t) (нг×год./мл)	AUC(0-∞) (нг×год./мл)	Cmax (нг/мл)	Tmax (год.)	Lambda_z (1/год.)	t1/2 (год.)	Cloral (л/год.)	Vdoral (л)
Доба 1	Середнє (n=18)	1135	1170	741	0.49	0.58	1.53	143	318
	SD	514	533	293	0.27	0.29	0.80	53	223
	Мінімум	505	538	224	0.23	0.22	0.61	45	90
	Медіана	991	1030	674	0.50	0.56	1.24	156	265
	Максимум	2821	2950	1310	1.08	1.14	3.15	253	788
	CV%	45	46	39	54	49	52	37	70
Доба 7	Середнє (n=18)	1135	1210	697	0.51	0.62	1.73	133	368
	SD	477	463	252	0.17	0.39	1.28	43	376
	Мінімум	510	686	254	0.25	0.16	0.47	48	98
	Медіана	1020	1116	716	0.50	0.55	1.26	148	162
	Максимум	2718	2783	1050	1.00	1.49	4*30	223	1383
	CV%	42	38	36	34	62	74	33	102

На фіг. 3 наведене порівняння ФК профілів для плазми після ПШ (75 мг/м²) і різних ПО доз. Збільшення пероральної дози не привело до збільшення впливу азацитидину, пропорційного дозі.

У циклах 1 і 2 із зразків крові (ЛПК) і кісткового мозку (КМ) одержували ФД дані про метилування. На фіг. 4 і фіг. 5 представлені ФД дані, зібрані від окремих пацієнтів з групи 4 (склад № 3, пероральна доза 240 мг).

Суб'єкта № 02004 з групи 2 (чоловік у віці 61 року з МДС, MDACC) лікували ПШ циклом азацитидину, за яким ішли початкові пероральні дози по 120 мг азацитидину (склад № 1). Пацієнт одержував пероральні дози азацитидину 120 мг×7 діб у вигляді складу № 1 протягом циклів 2-6, за якими ішли пероральні дози азацитидину 180 мг×7 діб протягом циклів 7-12. У цього пацієнта після ПШ дози азацитидину 75 мг/м² значення AUC становило 1000 нг×год./мл. Після пероральної дози азацитидину 180 мг значення AUC становило 330 нг×год./мл, приблизно 33 % від впливу, який спостерігали для ПШ дози (біодоступність при пероральному введенні = 30 %).

На фіг. 6 представлені ФД дані про реакцію пацієнта 02004. Тромбоцити (10³/мкл), Hgb

(г/дл), АКН (10^3 /мкл) і відносна кількість бластних клітин в кістковому мозку (%) нанесені на графік залежно від дати одержання зразків в ході дослідження. Пацієнт демонстрував повну морфологічну ремісію (CR).

У пацієнта 02004 значення Hgb (10,8 г/дл при перевірці, 11,1 г/дл на добу 1), тромбоцитів (140 10^3 /мкл при перевірці і на добу 1), АКН ($1,46 \cdot 10^3$ /мкл при перевірці і $1,12 \cdot 10^3$ /мкл на добу 1) і бластних клітин КМ (2 %) у вихідному стані і на добу 1 були вищими за норму або близькі до норми. Цей пацієнт не переносив трансфузій (RBC або PLT) перед включенням в дослідження і на даний час не має потребу в трансфузіях (RBC або PLC) в ході дослідження. По критеріях IWG 2006, пацієнт досяг повної ремісії (CR) (протягом діб 45-74 відповідав всім критеріям CR протягом 28 діб підряд). Пацієнт досяг повної морфологічної відповіді по критеріях IWG AML. Однак беручи до уваги стан АКН по критеріях IWG 2000 CR, пацієнт не відповідав критеріям повної відповіді (на 3 доби менше вимоги тривалості в 56 діб підряд).

Як показано на фіг. 5, у пацієнта 02007 розвинулася тромбоцитопенія 4 ступеня і нейтропенія протягом першого циклу лікування азацитидином підшкірно, коли вводили по 75 мг/м^2 протягом 7 діб. Початок цитопенії відбувався між добами 14 і 21 в моменти часу відповідно до існуючих профілів безпеки азацитидину при введенні 75 мг/м^2 протягом 7 діб у вигляді ПШ ін'єкції. На відміну від цього, введення перорального азацитидину починаючи з циклу 2 не вело до цитопенії 3 або 4 ступеня і навіть викликало збільшення кількості тромбоцитів вище вихідних рівнів. Ці дані підтверджують, наприклад, висновок про те, що певні пероральні лікарські форми, надані в цьому документі, дають можливість доставки азацитидину в більш низьких дозах протягом більш тривалого періоду часу і що певні пероральні лікарські форми, надані в цьому документі, змінюють профілі безпеки аналога цитидину.

Оцінка критеріїв IWG для певних пацієнтів в дослідженні MTD наведена нижче в таблиці 10. Серед іншого, дані демонструють поліпшення стану пацієнта після введення азацитидину, введеного в склад для вивільнення по суті в шлунку.

ТАБЛИЦЯ 10

Дослідження MTD; оцінка критеріїв IWG

№ пацієнта	Оцінка IWG
02004	- Повністю здоровий у вихідному стані: значення Hgb (11,1 г/дл цикл 1, доба 1); PLT (140×10^3 /мкл, цикл 1, доба 1), АКН ($1,12 \times 10^3$ /мкл, цикл 1, доба 1), бластних клітин КМ (2 %) у вихідному стані вище нормальних або близькі до нормальних - CR по IWG 2006 (доби 45-98) - Морфологічна CR по критеріях IWG AML (діагноз МДС)
02007	- Значне поліпшення HI-P по IWG 2000 (доби 35-202) - Морфологічна CR по виправлених критеріях IWG AML в доби 43-188 і в деякі інші доби (AKH= $1,89 \times 10^3$ /мкл, але нормальне при BL=2,99 і 1,68; PLT= 314×10^3 /мкл; BM=2, але нормальне при BM=3) (діагноз CMML)
02008	- Значне поліпшення HI-P по IWG 2000 (доби 34-110)
02009	- Кісткомозкова CR (дні 7-111+) по IWG 2006
02011	- Кісткомозкова CR (дні 7-111+) по IWG 2006 - Морфологічна CR по виправлених критеріях IWG AML на добу 21 (AKH= $1,18 \times 10^3$ /мкл; PLT= 119×10^3 /мкл, але нормальне при BL=162 і 194; BM=3) (діагноз МДС)

Пероральні склади з негайним вивільненням, що містять азацитидин, демонстрували біодоступність у пацієнтів. На даний момент спостереження кажуть про позитивну клінічну активність у пацієнтів, яких лікували пероральними складами з азацитидином. На даний момент не спостерігали проблем з безпекою доз і режимів, описаних вище.

Е. Приклад 5

Проводили пероральне клінічне дослідження азацитидину, позначене як дослідження Rapid Aza Clinical Evaluation (RACE) (CL008); короткий виклад схеми дослідження представлений на фіг. 7. У цьому дослідженні оцінювали декілька пероральних складів. У це дослідження включали групу пацієнтів "3+7", тобто кожний склад спочатку тестували у трьох пацієнтів, і розміри груп могли збільшуватися до десяти пацієнтів. Групи включали паралельно. ФК дані збирали періодично, як показано в таблиці 11.

ТАБЛИЦЯ 11

Дослідження RACE - Схема ФК дослідження; ФК цикл 1, доби 1, 3, 5, 15, 17 і 19,
і цикл 2, доба 7

№ доби лікування	Доза
ФК фаза (цикл 1)	
Доба 1	75 мг/м ² ПШ
Доба 3±1*	180 мг перорально
Доба 5±1*	360 мг перорально
Доба 15±1*	75 мг/м ² ПШ
Доба 17±1*	Пероральну дозу обчислювали для досягнення приблизно 80 % впливу відносно ПШ дози 75 мг/м ² до максимальної дози 1200 мг
Доба 19±1*	Пероральну дозу обчислювали для досягнення приблизно 120 % впливу відносно ПШ дози 75 мг/м ² до максимальної дози 1200 мг
Фаза лікування (цикли 2-7)	
Доби 1-7	Пероральну дозу обчислювали для досягнення приблизно 100 % впливу відносно ПШ дози 75 мг/м ² до максимальної дози 1200 мг

*Дози вводили ±1 доба, якщо інтервал між дозами складав щонайменше 48 годин.

Результати для складу № 4: ФК профіль плазми одного суб'єкта, який одержував склад 4 (тобто таблетки з ентросолюбільним плівковим покриттям для вивільнення у верхньому відділі шлунково-кишкового тракту), зображений на фіг. 8. AUC(0-t) (нг*год./мл) мала наступні значення: ПШ введення 75 мг/м² (124 мг) = 2390 (доба 1) і 2440 (доба 15); пероральне введення 180 мг = 234; пероральне введення 360 мг = 197; і пероральне введення 1200 мг = 66,5 (доба 17) і 297 (доба 19). T_{max} для перорального введення досягало від 2,5 год. до 3,0 год. Після пероральних доз 180, 360 і 1200 мг не спостерігали лінійного збільшення впливу (AUC(0-∞)). Відносна біодоступність при пероральному введенні знаходилася в діапазоні від 0,8 до 6,7 %.

Результати для складу № 6: ФК профіль для плазми одного суб'єкта, який одержував склад № 6 (тобто таблетки із захисним покриттям і негайним вивільненням, без вітаміну Е), зображений на фіг. 9. AUC(0-∞) (нг*год./мл) мала наступні значення: ПШ введення 75 мг/м² (120 мг) = 1720 (доба 1) і 1640 (доба 15); пероральне введення 180 мг = 231; пероральне введення 360 мг = 280; і пероральне введення 1200 мг = 543 (доба 17) і 467 (доба 19). T_{max} для перорального введення досягало від 0,5 год. до 1,0 год. Після пероральних доз 180, 360 і 1200 мг спостерігали лінійне збільшення впливу (AUC (0-∞)), хоч збільшення не було пропорційним дозі. Після пероральних доз 1200 мг AUC становила приблизно 30 % AUC після ПШ дозування (тобто приблизно 500 і приблизно 1700, відповідно).

Дані цього дослідження показують, що азацитидин всмоктувався після перорального введення складів з негайним вивільненням, що містять азацитидин. У порівнянні з ПШ введенням азацитидину, склади з азацитидином з негайним вивільненням забезпечували більший процент впливу (наприклад, приблизно 30 %), ніж склади з азацитидином з ентросолюбільним покриттям. Дані підтверджують однократне або багаторазове добове дозування перорального азацитидину.

Г. Приклад 6

На основі даних клінічних досліджень, що стосуються різних складів з азацитидином і рівнів дози, будували графіки порівняння різних складів, наприклад, відносно їх одержаних ФК профілів, значень AUC, значень C_{max}, значень відносної біодоступності при пероральному введенні і значень впливу. Пероральні склади, що беруть участь в порівнянні, включають склад № 3 ("F3"); склад № 4 ("F4") і склад № 6 ("F6"); ці пероральні склади описані в інших частинах цього документа (наприклад, в прикладах 1 і 3).

Порівняння складів № 3, 4 і 6

На фіг. 10 наведене порівняння ФК профілів (з використанням лінійної шкали) після ПШ введення азацитидину (75 мг/м²; n=18) і перорального введення. Зі складом № 3 перорально введено всього 360 мг азацитидину (n=6); зі складом № 4 перорально введено 360 мг азацитидину (n=3); зі складом № 6 перорально введено 360 мг азацитидину (n=5). На графіку зображені характеристики негайного вивільнення для складів № 3 і № 6 в порівнянні зі складом № 4, на який нанесене ентросолюбільне покриття. Ті ж дані наведені на фіг. 11 на графіку в напівлогарифмічних координатах.

Пацієнтам азацитидин дозували ПШ (75 мг/м^2) і перорально складами № 3, № 4 або № 6 ("F3", "F4" і "F6"; описані в інших частинах цього документа), причому кожному пацієнту вводили всього 180 мг, 240 мг, 300 мг, 360 мг, 540 мг, 600 мг, 720 мг, 900 мг, 1080 мг або 1200 мг азацитидину. Результати показують, що азацитидин всмоктувався після перорального введення. Як описано нижче, вимірювали і порівнювали конкретні значення, включаючи порівняння значень AUC, значень C_{max} , значень відносної біодоступності при пероральному введенні і значень впливу (перорально) з ПШ.

На фіг. 12 наведені значення AUC ($\text{нг}\cdot\text{год./мл}$; середнє \pm SD) після введення азацитидину. На фіг. 13 наведені значення C_{max} (нг/мл ; середнє \pm SD) після введення азацитидину. Збільшення дози складу № 4 (з ентérosолюбільним покриттям) в діапазоні доз від 180 мг до 1200 мг не переходило в збільшення впливу, а всмоктування було слабким. Збільшення дози складу № 3 (таблетки з негайним вивільненням з вітаміном E) в діапазоні доз від 180 мг до 1200 мг переходило в збільшення впливу. Збільшення дози складу № 6 (таблетки з негайним вивільненням без вітаміну E) в діапазоні доз від 180 мг до 1200 мг переходило в збільшення впливу. T_{max} для складів № 3 і № 6 з негайним вивільненням мали схожі значення: для складу № 3 медіана T_{max} становила 1,1 год. (діапазон 0,5, 2,5 год.); для складу № 6 медіана T_{max} становила 1,0 год. (діапазон 0,5, 3,0 год.).

На фіг. 14 показана відносна біодоступність при пероральному введенні (%; середнє \pm SD) після перорального дозування складів № 3, № 4 і № 6 при різних рівнях доз азацитидину. При рівнях доз менше або рівних 360 мг азацитидину склад № 4 (з ентérosолюбільним покриттям) мав середню відносну біодоступність менше 4 % при пероральному введенні. При рівнях доз менше або рівних 360 мг азацитидину склад № 3 (з негайним вивільненням, з вітаміном E) мав середню відносну біодоступність при пероральному введенні в діапазоні від 11 % до 21 %. При рівнях доз менше або рівних 360 мг азацитидину склад № 6 (з негайним вивільненням, без вітаміну E) мав середню відносну біодоступність при пероральному введенні в діапазоні від 11 % до 14 %.

На фіг. 15 показаний вплив (% в порівнянні з ПШ; середнє \pm SD) після перорального дозування складів № 3, № 4 і № 6 при різних рівнях доз азацитидину. При рівнях доз менше або рівних 360 мг азацитидину склад № 4 (з ентérosолюбільним покриттям) мав середній вплив менше 8 %. При рівнях доз менше або рівних 360 мг азацитидину склад № 3 (з негайним вивільненням, з вітаміном E) мав середній вплив в діапазоні від 18 % до 37 %. При рівнях доз менше або рівних 360 мг азацитидину склад № 6 (з негайним вивільненням, без вітаміну E) мав середній вплив в діапазоні від 20 % до 31 %. У порівнянні зі складом № 4 з ентérosолюбільним покриттям, склади № 3 і № 6 з негайним вивільненням забезпечували більший вплив в порівнянні з ПШ (приблизно 30 % при загальному рівні дози 360 мг).

Порівняння складів № 3 і 6

На фіг. 16 на лінійній шкалі наведені профілі концентрації азацитидину в плазмі (нг/мл) залежно від часу (год.) для складу № 3 і № 6 при рівні дози 180 мг ($n=6$). На фіг. 17 на лінійній шкалі наведені профілі концентрації азацитидину в плазмі (нг/мл) залежно від часу (год.) для складів № 3 і № 6 при рівні дози 360 мг ($n=6$).

На фіг. 18 наведений графік окремих ("окрем.") і середніх значень азацитидину $AUC(0-\infty)$ ($\text{нг}\cdot\text{год./мл}$) залежно від дози азацитидину (мг) для складів № 3 і № 6 з лінійним регресійним аналізом. На графіку також показані рівняння лінійної регресії для F3 і F6. Використовуючи ці рівняння, обчислювали очікуване значення $AUC(0-\infty)$ ($\text{нг}\cdot\text{год./мл}$) для вибраної дози. Обчислені значення надані в таблиці 12.

ТАБЛИЦЯ 12

Очікувані значення $AUC(0-\infty)$, обчислені для складів № 3 і № 6

Доза азацитидину (мг)	$AUC(0-\infty)$ ($\text{нг}\cdot\text{год./мл}$)	
	Склад № 6	Склад № 3
240	263	338
360	296	363
480	328	388
600	361	413
720	393	438
1200	523	538

Рівняння лінійної регресії для F6: $y = 0,2706x + 198,19$.

Рівняння лінійної регресії для F3: $y = 0,2079x + 288,07$.

5 На фіг. 19 наведене порівняння процента відносної біодоступності азацитидину при пероральному введенні (середнє \pm SD) залежно від дози азацитидину (мг) після дозування складу № 3 або № 6 при рівнях пероральних доз азацитидину, що включають 180 мг, 240 мг, 300 мг, 360 мг, 480 мг, 600 мг, 720 мг, 900 мг, 1020 мг, 1080 мг, 1140 мг і 1200 мг. При дозах більше або рівних 1020 мг середня відносна біодоступність при пероральному введенні для складу № 6 знаходилася в діапазоні від 9 % до 14 %, а середня відносна біодоступність при пероральному введенні для складу № 3 знаходилася в діапазоні від 10 % до 21 %.

10 На фіг. 20 наведене порівняння процента перорального впливу азацитидину в порівнянні з ПШ дозуванням азацитидину (середнє \pm SD) залежно від дози азацитидину (мг) після перорального введення складу № 3 або № 6. Рівні пероральних доз азацитидину включали 180 мг, 240 мг, 300 мг, 360 мг, 480 мг, 600 мг, 720 мг, 900 мг, 1020 мг, 1080 мг, 1140 мг і 1200 мг. При дозах з $p > 1$ середні впливи складу № 6 і № 3, в порівнянні з ПШ, мали схожі значення.

G. Приклад 7

Метилування ДНК використовували як біологічний маркер для спостереження за реакціями у пацієнтів, яких лікували азацитидином в клінічних дослідженнях, описаних в цьому документі. 20 Аналіз проводили з використанням Infinium Assay (комерційно доступний в Illumina, Inc., San Diego, California). Infinium Assay в поєднанні з BeadChips дає можливість великомасштабного дослідження змін в геномі людини. Наприклад, Infinium HumanMethylation27 BeadChip дає можливість дослідження 27578 локусів CpG, що покривають більше 14000 генів. Протокол DNA Methylation Assay включав наступні стадії: (1) бісульфітна конверсія; (2) ампліфікація ДНК; (3) 25 фрагментування ДНК; (4) преципітація ДНК; (5) гібридизація ДНК з BeadChip; (6) подовження і забарвлення на BeadChip; і (7) візуалізація BeadChip.

Аналіз метилування використовували для визначення стану метилування в окремих локусах CpG типуванням ДНК, конвертованої бісульфітом. Метилування захищало С від конверсії, тоді як неметильований С конвертувався в Т. Пару зв'язаних з гранулами зондів використовували 30 для визначення присутності Т або С гібридизацією після подовження на одну основу з використанням міченого нуклеотиду. Паралельно визначали профілі не більше дванадцяти зразків. Збирали зразки крові і кісткового мозку і проводили паралельний аналіз метилування ДНК.

H. Приклад 8

35 Проводили дослідження для перевірки впливу вихідних рівнів метилування ДНК і/або РНК на загальному виживаності (ЗВ), а також взаємозв'язки між рівнями метилування промоторів генів і лікуванням (наприклад, азацитидином або по стандартних схемах ведення ("CCB")). Метилування визначали для 5 генів, які раніше оцінювали при МДС або ГМЛ: CDKN2B (p15), SOCS1, CDH1 (Е-кадгерин), TP73 і CTNNA1 (альфа-катенін), в одержаних перед лікуванням 40 аспіраційних біоптатах пацієнтів, включених в клінічне дослідження, використовуючи специфічну до метилування кількісну ПЛР в реальному часі (qMSP). Вплив метилування на ЗВ оцінювали, використовуючи модель пропорційних ризиків Кокса і спосіб Каплана-Мейєра (KM).

Визначали число пацієнтів (наприклад, для азацитидину і CCB), що мають достатню кількість нуклеїнової кислоти для аналізу цих 5 генів. Метилування CDKN2B, SOCS1, CDH1, 45 TP73 і CTNNA1 визначали у конкретного процента пацієнтів. Між групами визначали відмінності в рівнях метилування. Сприятливий вплив на ЗВ для лікування аналогом цитидину (наприклад, азацитидином) визначали у пацієнтів, які позитивні і негативні по метилуванню в цих 5 генах. Визначали, чи пов'язана присутність метилування з поліпшенням ЗВ в групі CCB (прогностичний показник сприятливого виходу). Наявність і величину будь-якого ефекту порівнювали з групою 50 аналога цитидину, що могло вказувати на взаємозв'язок між метилуванням ДНК і/або РНК і лікуванням.

У пацієнтів з метилуванням в будь-якому з цих 5 генів оцінювали поліпшення ЗВ при лікуванні аналогом цитидину (наприклад, азацитидином), а для метилування визначали HR смерті. Частота метилування конкретних генів дозволяє дослідити вплив рівня метилування на 55 ЗВ і ефект лікування. Наприклад, для конкретних генів, більш низькі рівні метилування можуть бути асоційовані з найбільш тривалою ЗВ і з найбільшим сприятливим впливом на ЗВ від лікування аналогом цитидину, в порівнянні з відсутністю метилування. Вплив рівня метилування на ЗВ можна оцінити в кожній цитогенетичній підгрупі по IPSS (хороше, середнє і погане). Наприклад, вплив метилування на ЗВ може бути найбільш сильним в "поганій" групі ризику, в 60 якій ризик смерті є найбільшим.

Такі дані і аналіз можуть вказувати, наприклад, на те, що пацієнти з більш низькими рівнями

метилування можуть одержувати велику користь від лікування фармацевтичними композиціями, що містить аналог цитидину (наприклад, азацитидин). Молекулярні біологічні маркери можуть мати значення при МДС, наприклад, як показники прогнозу захворювання і прогностичні фактори відповіді на епігенетичну терапію.

5 I. Приклад 9

Проводили клінічні дослідження для оцінки здатності перорального складу, що містить аналог цитидину, такого як 5-азацитидин, лікувати пацієнтів зі злоякісними пухлинами легень, наприклад з недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ). Такі дослідження можуть включати, наприклад, оцінку здатності зупиняти або обертати ріст конкретних типів клітин НДКРЛ у пацієнтів з НДКРЛ). У певних клінічних дослідженнях перед введенням перорального складу пацієнтів перевіряли на конкретні типи клітин НДКРЛ, наприклад A549, H1975, H522, H23, H460 і H1299. У певні клінічні дослідження могли включати пацієнтів з типами клітин, які точно або передбачувано одержують користь переважно від введення аналога цитидину (наприклад, 5-азацитидину). У певних клінічних дослідженнях пацієнтів з НДКРЛ включали без аналізу на конкретні типи клітин НДКРЛ. У певних клінічних дослідженнях пацієнти з будь-яким типом клітин НДКРЛ були кандидатами на лікування пероральним складом, наданим в цьому документі.

У певні клінічні дослідження могли включати пацієнтів з будь-якої з трьох основних груп НДКРЛ, тобто (1) пацієнтів з пухлинами, доступними для хірургічної резекції; (2) пацієнтів з місцево або регіонарно поширеною злоякісною пухлиною легень; або (3) пацієнтів з віддаленими метастазами на момент діагностики. На даний момент в певних клінічних дослідженнях пацієнти могли пройти додаткове лікування НДКРЛ, включаючи, наприклад, хірургічну операцію, хіміотерапію або променеву терапію.

У певних клінічних дослідженнях пацієнтам, яким вводили пероральний склад, що містить аналог цитидину (наприклад, 5-азацитидин), також могли вводити один або декілька додаткових терапевтичних засобів, приклади яких описані в цьому документі. Додатковий терапевтичний засіб(оби) можна вводити в тому ж пероральному складі, що і аналог цитидину, або можна спільно вводити (наприклад, шляхом ПО, ПШ або ВВ введення) в поєднанні з пероральним складом, що містить аналог цитидину. Для конкретного пацієнта придатну кількість і режим дозування додаткового терапевтичного засобу визначали, використовуючи відомі в даній галузі способи.

У даній галузі відомий зв'язок між метилуванням генів і рецидивами пухлин НДКРЛ. Див., наприклад, Brock M.V. et al., N. Engl. J. Med., 2008, 358(11):1118-28. Таким чином, в певних клінічних дослідженнях, наданих в цьому документі, пацієнтів перевіряли перед включенням і/або спостерігали в ході випробування по рівнях метилування ДНК або РНК, які вказують на можливу відповідь на лікування пероральним складом, що містить аналог цитидину (наприклад, 5-азацитидин). У певних клінічних дослідженнях пацієнтам з високими рівнями метилування ДНК (наприклад, метилування острівців CpG) і/або із збільшеною можливістю транскрипційного пригнічення експресії генів-супресорів пухлин могли вводити аналог цитидину (наприклад, 5-азацитидин), який точно або передбачувано попереджує або обертає гіперметилування (наприклад, шляхом зниження активності одного або декількох ферментів ДНК-метилтрансфераз). У таких дослідженнях пацієнтам також могли вводити один або декілька додаткових терапевтичних засобів, які точно або передбачувано знижують епігенетичне пригнічення експресії генів, наприклад, таких як сполуки, які інгібують ферменти гістонові деацетилази (ГДАЦ), які регулюють ацетилювання і деацетилювання залишків гістонів, яке підвищує або знижує експресію генів. Див., наприклад, Herman J.G. & Baylin S.B., N. Engl. J. Med., 2003, 349:2042-54; Jones P.A. & Baylin S.B., Nature Rev. Gen., 2002, 3:415-28. Придатні інгібітори ГДАЦ для спільного введення в клінічних дослідженнях, описаних в цьому документі, відомі в даній галузі і/або описані в цьому документі (наприклад, ентинонат або воринонат).

Кількість аналога цитидину (наприклад, 5-азацитидину) в пероральних складах, що вводяться в ході клінічних досліджень, залежить, наприклад, від індивідуальних характеристик пацієнта, включаючи, серед іншого, стадію і розвиток НДКРЛ пацієнта, вік і масу пацієнта, попередні схеми лікування пацієнта і інші змінні, як відомо в даній галузі. У певних клінічних дослідженнях можливі початкові дози можуть становити, наприклад, приблизно 60 мг, приблизно 120 мг, приблизно 180 мг, приблизно 240 мг, приблизно 300 мг, приблизно 360 мг, приблизно 420 мг, приблизно 480 мг, приблизно 540 мг, приблизно 600 мг, приблизно 660 мг, приблизно 720 мг, приблизно 780 мг, приблизно 840 мг, приблизно 900 мг, приблизно 960 мг, приблизно 1020 мг або приблизно більше ніж 1020 мг аналога цитидину (наприклад, 5-азацитидину) на добу протягом вказаного періоду часу, наприклад, приблизно 1 тижня, приблизно 1,5 тижня, приблизно 2 тижнів, приблизно 2,5 тижнів, приблизно 3 тижнів, приблизно

3,5 тижнів, приблизно 1 місяця, приблизно 1,5 місяця, приблизно 2 місяців або більш тривалого періоду часу. Інші можливі початкові дози і періоди часу описані в цьому документі. Цикли можна повторювати за бажанням, наприклад, протягом одного або декількох місяців, як описано в цьому документі. Після певного числа циклів можна збільшити дозування для збільшення позитивного впливу при умові, що таке збільшення не викличе небажаних токсичних ефектів. Пацієнтів можна лікувати протягом мінімального числа циклів, як описано в цьому документі. Повна або часткова відповідь може вимагати додаткових циклів лікування. Лікування можна продовжувати доти, поки пацієнт продовжує одержувати сприятливий вплив.

J. Приклад 10

Проводили клінічні дослідження для оцінки здатності перорального складу, що містить аналог цитидину, такий як 5-азацитидин, лікувати пацієнтів зі злоякісними пухлинами яєчників (включаючи, наприклад, здатність зупиняти або обертати ріст злоякісних клітин у пацієнтів зі злоякісними пухлинами яєчників). Конкретні злоякісні пухлини яєчників включають як необмежувальні приклади злоякісну епітеліальну пухлину яєчників, пухлини яєчників зі статевих клітин і потенційні пограничні пухлини яєчників. У певних клінічних дослідженнях пацієнтів перевіряли на наявність конкретного типу злоякісної пухлини яєчників перед введенням перорального складу. У певні клінічні дослідження могли включати пацієнтів з типом злоякісної пухлини яєчників, які точно або передбачувано мали сприятливий вплив переважно від введення аналога цитидину (наприклад, 5-азацитидину). У певні клінічні дослідження пацієнтів зі злоякісними пухлинами яєчників включали без перевірки на конкретні типи злоякісних пухлин яєчників. У певних клінічних дослідженнях пацієнти з будь-яким типом злоякісної пухлини яєчників були кандидатами на лікування пероральним складом, наданим в цьому документі. На даний момент в певних клінічних дослідженнях пацієнти могли пройти додаткове лікування злоякісних пухлин яєчників, включаючи, наприклад, хірургічну операцію, хіміотерапію або променеви терапію.

У певних клінічних дослідженнях пацієнтам, яким вводили пероральний склад, що містить аналог цитидину (наприклад, 5-азацитидин), також могли вводити один або декілька додаткових терапевтичних засобів, приклади яких описані в цьому документі (наприклад, карбоплатин). Додатковий терапевтичний засіб(оби) могли вводити в тому ж пероральному складі, що і аналог цитидину, або могли спільно вводити (наприклад, шляхом ПО, ПШ або ВВ введення) в поєднанні з пероральним складом, що містить аналог цитидину. Для конкретного пацієнта придатну кількість і режим дозування додаткового терапевтичного засобу визначали, використовуючи відомі в даній галузі способи.

У даній галузі відомий зв'язок між метилуванням генів і злоякісними пухлинами яєчників. Див., наприклад, Gifford G. et al., Clin. Cancer Res., 2004, 10:4420-26. Таким чином, в певних клінічних дослідженнях, наданих в цьому документі, пацієнтів перевіряли перед включенням і/або спостерігали в ході випробування по рівнях метилування ДНК або РНК, які вказують на можливу відповідь на лікування пероральним складом, що містить аналог цитидину (наприклад, 5-азацитидин). У певних клінічних дослідженнях пацієнтам з високими рівнями метилування ДНК (наприклад, метилування острівців CpG) і/або із збільшеною можливістю транскрипційного пригнічення експресії генів-супресорів пухлин могли вводити аналог цитидину (наприклад, 5-азацитидин), який точно або передбачувано попереджає або обертає гіперметилування (наприклад, за допомогою зниження активності одного або декількох ферментів ДНК-метилтрансфераз). У таких дослідженнях пацієнтам могли спільно вводити один або декілька додаткових терапевтичних засобів, які точно або передбачувано ослабляють епігенетичне пригнічення експресії генів, наприклад, таких як сполуки, які інгібують ферменти гістонові деацетилази (ГДАЦ), які регулюють ацетилювання і деацетилювання залишків гістонів, яке підвищує або знижує експресію генів. Див., наприклад, Herman J.G. & Baylin S.B., N. Engl. J. Med., 2003, 349:2042-54; Jones P.A. & Baylin S.B., Nature Rev. Gen., 2002, 3:415-28. Придатні інгібітори ГДАЦ для спільного введення в клінічних дослідженнях, описаних в цьому документі, відомі в даній галузі і/або описані в цьому документі (наприклад, ентинонат або воринонат).

Кількість аналога цитидину (наприклад, 5-азацитидину) в пероральних складах, що вводяться в ході клінічних досліджень, залежить, наприклад, від індивідуальних характеристик пацієнта, включаючи, серед іншого, тип, стадію і розвиток злоякісної пухлини яєчника пацієнта, вік і масу пацієнта, попередні схеми лікування пацієнта і інші змінні, як відомо в даній галузі. У певних клінічних дослідженнях можливі початкові дози можуть становити, наприклад, приблизно 60 мг, приблизно 120 мг, приблизно 180 мг, приблизно 240 мг, приблизно 300 мг, приблизно 360 мг, приблизно 420 мг, приблизно 480 мг, приблизно 540 мг, приблизно 600 мг, приблизно 660 мг, приблизно 720 мг, приблизно 780 мг, приблизно 840 мг, приблизно 900 мг, приблизно 960 мг, приблизно 1020 мг або приблизно більше ніж 1020 мг аналога цитидину (наприклад, 5-

азацитидину) на добу протягом вказаного періоду часу, наприклад, приблизно 1 тижня, приблизно 1,5 тижня, приблизно 2 тижнів, приблизно 2,5 тижнів, приблизно 3 тижнів, приблизно 3,5 тижнів, приблизно 1 місяця, приблизно 1,5 місяця, приблизно 2 місяців або більш тривалого періоду часу. Інші можливі початкові дози і періоди часу описані в цьому документі. Цикли можна повторювати за бажанням, наприклад, протягом одного або декількох місяців, як описано в цьому документі. Після певного числа циклів можна збільшити дозування для збільшення позитивного впливу при умові, що таке збільшення не викличе небажаних токсичних ефектів. Пацієнтів можна лікувати протягом мінімального числа циклів, як описано в цьому документі. Повна або часткова відповідь може вимагати додаткових циклів лікування. Лікування можна продовжувати доти, поки пацієнт продовжує одержувати сприятливий вплив.

К. Приклад 11

Проводили клінічні дослідження для оцінки здатності перорального складу, що містить аналог цитидину, такий як 5-азацитидин, лікувати пацієнтів зі злоякісною пухлиною підшлункової залози (включаючи, наприклад, здатність зупиняти або обертати ріст злоякісних клітин у пацієнтів зі злоякісною пухлиною підшлункової залози). У певних клінічних дослідженнях перед включенням пацієнтів перевіряли на конкретний тип злоякісної пухлини підшлункової залози перед введенням перорального складу. У даній галузі відомі цитологічні класифікації злоякісних пухлин підшлункової залози, які включають, наприклад, карциному з клітин протоки; карциному з ацинарних клітин; папілярну муцинозну карциному; перстнеподібноклітинну карциному; аденосквамозну карциному; недиференційовану карциному; муцинозну карциному; гігантоклітинну карциному; змішаного типу (протоково-ендокринного або ацинарно-ендокринного); дрібноклітинну карциному; цистаденокарциному (серозного і муцинозного типів); некласифіковану; панкреатобластому; папілярно-кістозне новоутворення (пухлина Франца); інвазивну аденокарциному, асоційовану з кістозним муцинозним новоутворенням або внутрішньопротоковим папілярним муцинозним новоутворенням; муцинозну кістозну пухлину з дисплазією; внутрішньопотокову папілярну муцинозну пухлину з дисплазією і псевдопапілярну солідну пухлину. У певних клінічних дослідженнях перед включенням пацієнтів перевіряли на конкретну стадію злоякісної пухлини підшлункової залози (наприклад, розмір пухлини в підшлунковій залозі, чи метастазувала злоякісна пухлина і, якщо так, то в які частини організму) перед введенням перорального складу. У певні клінічні дослідження могли включити пацієнтів зі злоякісною пухлиною підшлункової залози, які передбачувало одержували сприятливий вплив переважно від введення аналога цитидину (наприклад, 5-азацитидину). У певні клінічні дослідження включали пацієнтів зі злоякісною пухлиною підшлункової залози без перевірки на конкретні типи злоякісних пухлин підшлункової залози. У певних клінічних дослідженнях пацієнти з будь-яким типом злоякісної пухлини підшлункової залози були кандидатами на лікування пероральним складом, наданим в цьому документі. На даний момент в певних клінічних дослідженнях пацієнти могли пройти додаткове лікування злоякісної пухлини підшлункової залози, включаючи, наприклад, хірургічну операцію, хіміотерапію або променеву терапію.

У певних клінічних дослідженнях пацієнтам, яким вводили пероральний склад, що містить аналог цитидину (наприклад, 5-азацитидин), також могли вводити один або декілька додаткових терапевтичних засобів, приклади яких описані в цьому документі (наприклад, гемцитабін). Додатковий терапевтичний засіб(оби) могли вводити в тому ж пероральному складі, що і аналог цитидину, або могли спільно вводити (наприклад, шляхом ПО, ПШ або ВВ введення) в поєднанні з пероральним складом, що містить аналог цитидину. Для конкретного пацієнта придатну кількість і режим дозування додаткового терапевтичного засобу визначали, використовуючи відомі в даній галузі способи.

У певних клінічних дослідженнях, наданих в цьому документі, пацієнтів перевіряли перед включенням і/або спостерігали в ході випробування по рівнях метилування ДНК або РНК, які вказують на можливу відповідь на лікування пероральним складом, що містить аналог цитидину (наприклад, 5-азацитидин). У певних клінічних дослідженнях пацієнтам з високими рівнями метилування ДНК (наприклад, метилування острівців CpG) і/або із збільшеною можливістю транскрипційного пригнічення експресії генів-супресорів пухлин могли вводити аналог цитидину (наприклад, 5-азацитидин), який точно або передбачувало попереджає або обертає гіперметилування (наприклад, за допомогою зниження активності одного або декількох ферментів ДНК-метилтрансфераз). У таких дослідженнях пацієнтам могли спільно вводити один або декілька додаткових терапевтичних засобів, які точно або передбачувало ослаблюють епігенетичне пригнічення експресії генів, наприклад, таких як сполуки, які інгібують ферменти гістонові деацетилази (ГДАЦ), які регулюють ацетилювання і деацетилювання залишків гістонів, яке підвищує або знижує експресію генів. Див., наприклад, Herman J.G. & Baylin S.B., N. Engl. J.

Med., 2003, 349:2042-54; Jones P.A. & Baylin S.B., Nature Rev. Gen., 2002, 3:415-28. Придатні інгібітори ГДАЦ для спільного введення в клінічних дослідженнях, описаних в цьому документі, відомі в даній галузі і/або описані в цьому документі (наприклад, ентиностат або вориностат).

Кількість аналога цитидину (наприклад, 5-азацитидину) в пероральних складах, що вводяться в ході клінічних досліджень, залежить, наприклад, від індивідуальних характеристик пацієнта, включаючи, серед іншого, тип, стадію і розвиток злоякісної пухлини підшлункової залози пацієнта, вік і масу пацієнта, попередні схеми лікування пацієнта і інші змінні, як відомо в даній галузі. У певних клінічних дослідженнях можливі початкові дози можуть становити, наприклад, приблизно 60 мг, приблизно 120 мг, приблизно 180 мг, приблизно 240 мг, приблизно 300 мг, приблизно 360 мг, приблизно 420 мг, приблизно 480 мг, приблизно 540 мг, приблизно 600 мг, приблизно 660 мг, приблизно 720 мг, приблизно 780 мг, приблизно 840 мг, приблизно 900 мг, приблизно 960 мг, приблизно 1020 мг або приблизно більше ніж 1020 мг аналога цитидину (наприклад, 5-азацитидину) на добу протягом вказаного періоду часу, наприклад, приблизно 1 тижня, приблизно 1,5 тижня, приблизно 2 тижнів, приблизно 2,5 тижнів, приблизно 3 тижнів, приблизно 3,5 тижнів, приблизно 1 місяця, приблизно 1,5 місяця, приблизно 2 місяців або більш тривалого періоду часу. Інші можливі початкові дози і періоди часу описані в цьому документі. Цикли можна повторювати за бажанням, наприклад, протягом одного або декількох місяців, як описано в цьому документі. Після певного числа циклів можна збільшити дозування для збільшення позитивного впливу при умові, що таке збільшення не викличе небажаних токсичних ефектів. Пацієнтів можна лікувати протягом мінімального числа циклів, як описано в цьому документі. Повна або часткова відповідь може вимагати додаткових циклів лікування. Лікування можна продовжувати доти, поки пацієнт продовжує одержувати сприятливий вплив.

L. Приклад 12

Проводили клінічні дослідження для оцінки здатності перорального складу, що містить аналог цитидину, такий як 5-азацитидин, лікувати пацієнтів зі злоякісними пухлинами товстої кишки (включаючи, наприклад, здатність зупиняти або обертати ріст злоякісних клітин у пацієнтів зі злоякісними пухлинами товстої кишки). У певних клінічних дослідженнях перед включенням пацієнтів перевіряли на конкретний тип злоякісних пухлин товстої кишки перед введенням перорального складу. Гістологічні типи злоякісних пухлин товстої кишки відомі в даній галузі і включають, наприклад, аденокарциному; муцинозну (колоїдну) аденокарциному; перстнеподібноклітинну аденокарциному; скірозні пухлини і нейроендокринні пухлини. Класифікація Всесвітньої організації охорони здоров'я для пухлин товстої кишки включає (1) епітеліальні пухлини, які включають аденому (наприклад, трубчасту, ворсинчасту, трубчасто-ворсинчасту і зубчасту); інтраепітеліальні новоутворення (дисплазії), асоційовані з хронічними запальними захворюваннями (наприклад, залозисте інтраепітеліальне новоутворення низького ступеня і залозисте інтраепітеліальне новоутворення високого ступеня); карциному (наприклад, аденокарциному, муцинозну аденокарциному, перстнеподібноклітинну карциному, дрібноклітинну карциному, аденосквамозну карциному, медулярну карциному і недиференційовану карциному); карцином (добре диференційоване нейроендокринне новоутворення) (наприклад, з ентерохромафінних клітин (EX), серотонін-продукуюче новоутворення, з L-клітин, пухлина, продукуюча глюкагоноподібний пептид і панкреатичний поліпептид/пептид YY (PYY) і інші); і змішану карциному-аденокарциному; і (2) неепітеліальні пухлини, які включають ліпому; лейоміому; гастроінтестинальну стромальну пухлину; лейоміосаркому; ангіосаркому; саркому Капоші; меланому і інші; а також злоякісні лімфоми (наприклад, В-клітинну лімфому крайової зони мукоза-асоційованого лімфоїдного тканинного типу, лімфому з клітин мантийної зони, дифузну великоклітинну В-клітинну лімфому, лімфому Беркітта і беркітоподібну/атипічну лімфому Беркітта. У певних клінічних дослідженнях перед включенням пацієнтів перевіряли на конкретну стадію злоякісної пухлини товстої кишки (наприклад, розмір пухлини в товстій або прямій кишці, чи метастазувала злоякісна пухлина і, якщо так, то в які частини організму) перед введенням перорального складу. У певні клінічні дослідження могли включати пацієнтів зі злоякісними пухлинами товстої кишки, які передбачувано одержували сприятливий вплив переважно від введення аналога цитидину (наприклад, 5-азацитидину). У певні клінічні дослідження включали пацієнтів зі злоякісними пухлинами товстої кишки без перевірки на конкретні типи злоякісних пухлин товстої кишки. У певних клінічних дослідженнях пацієнти з будь-яким типом злоякісної пухлини товстої кишки були кандидатами на лікування пероральним складом, наданим в цьому документі. На даний момент в певних клінічних дослідженнях пацієнти могли пройти додаткове лікування злоякісної пухлини товстої кишки, включаючи, наприклад, хірургічну операцію, хіміотерапію або променеву терапію.

У певних клінічних дослідженнях пацієнтам, яким вводили пероральний склад, що містить

аналог цитидину (наприклад, 5-азацитидин), також могли вводити один або декілька додаткових терапевтичних засобів, приклади яких описані в цьому документі. Додатковий терапевтичний засіб(оби) могли вводити в тому ж пероральному складі, що і аналог цитидину, або могли спільно вводити (наприклад, шляхом ПО, ПШ або ВВ введення) в поєднанні з пероральним складом, що містить аналог цитидину. Для конкретного пацієнта придатну кількість і режим дозування додаткового терапевтичного засобу визначали, використовуючи відомі в даній галузі способи.

У даній галузі відомий зв'язок між метилуванням генів і злоякісними пухлинами товстої кишки. Див., наприклад, Jubb A.M. et al., J. Pathol., 2001, 195:111-134. Таким чином, в певних клінічних дослідженнях, наданих в цьому документі, пацієнтів перевіряли перед включенням і/або спостерігали в ході випробування по рівнях метилування ДНК або РНК, які вказують на можливу відповідь на лікування пероральним складом, що містить аналог цитидину (наприклад, 5-азацитидин). У певних клінічних дослідженнях пацієнтам з високими рівнями метилування ДНК (наприклад, метилування острівців CpG) і/або із збільшеною можливістю транскрипційного пригнічення експресії генів-супресорів пухлин могли вводити аналог цитидину (наприклад, 5-азацитидин), який точно або передбачувано попереджує або обертає гіперметилування (наприклад, за допомогою зниження активності одного або декількох ферментів ДНК-метилтрансфераз). У таких дослідженнях пацієнтам могли спільно вводити один або декілька додаткових терапевтичних засобів, які точно або передбачувано ослаблюють епігенетичне пригнічення експресії генів, наприклад, таких як сполуки, які інгібують ферменти гістонові деацетилази (ГДАЦ), які регулюють ацетилювання і деацетилювання залишків гістонів, яке підвищує або знижує експресію генів. Див., наприклад, Herman J.G. & Baylin S.B., N. Engl. J. Med., 2003, 349:2042-54; Jones P.A. & Baylin S.B., Nature Rev. Gen., 2002, 3:415-28. Придатні інгібітори ГДАЦ для спільного введення в клінічних дослідженнях, описаних в цьому документі, відомі в даній галузі і/або описані в цьому документі (наприклад, ентиностат або вориностат).

Кількість аналога цитидину (наприклад, 5-азацитидину) в пероральних складах, що вводяться в ході клінічних досліджень, залежить, наприклад, від індивідуальних характеристик пацієнта, включаючи, серед іншого, тип, стадію і розвиток злоякісної пухлини товстої кишки пацієнта, вік і масу пацієнта, попередні схеми лікування пацієнта і інші змінні, як відомо в даній галузі. У певних клінічних дослідженнях можливі початкові дози можуть становити, наприклад, приблизно 60 мг, приблизно 120 мг, приблизно 180 мг, приблизно 240 мг, приблизно 300 мг, приблизно 360 мг, приблизно 420 мг, приблизно 480 мг, приблизно 540 мг, приблизно 600 мг, приблизно 660 мг, приблизно 720 мг, приблизно 780 мг, приблизно 840 мг, приблизно 900 мг, приблизно 960 мг, приблизно 1020 мг або приблизно більше ніж 1020 мг аналога цитидину (наприклад, 5-азацитидину) на добу протягом вказаного періоду часу, наприклад, приблизно 1 тижня, приблизно 1,5 тижня, приблизно 2 тижнів, приблизно 2,5 тижнів, приблизно 3 тижнів, приблизно 3,5 тижнів, приблизно 1 місяця, приблизно 1,5 місяця, приблизно 2 місяців або більш тривалого періоду часу. Інші можливі початкові дози і періоди часу описані в цьому документі. Після певного числа циклів можна збільшити дозування для збільшення позитивного впливу при умові, що таке збільшення не викличе небажаних токсичних ефектів. Пацієнтів можна лікувати протягом мінімального числа циклів, як описано в цьому документі. Повна або часткова відповідь може вимагати додаткових циклів лікування. Лікування можна продовжувати доти, поки пацієнт продовжує одержувати сприятливий вплив.

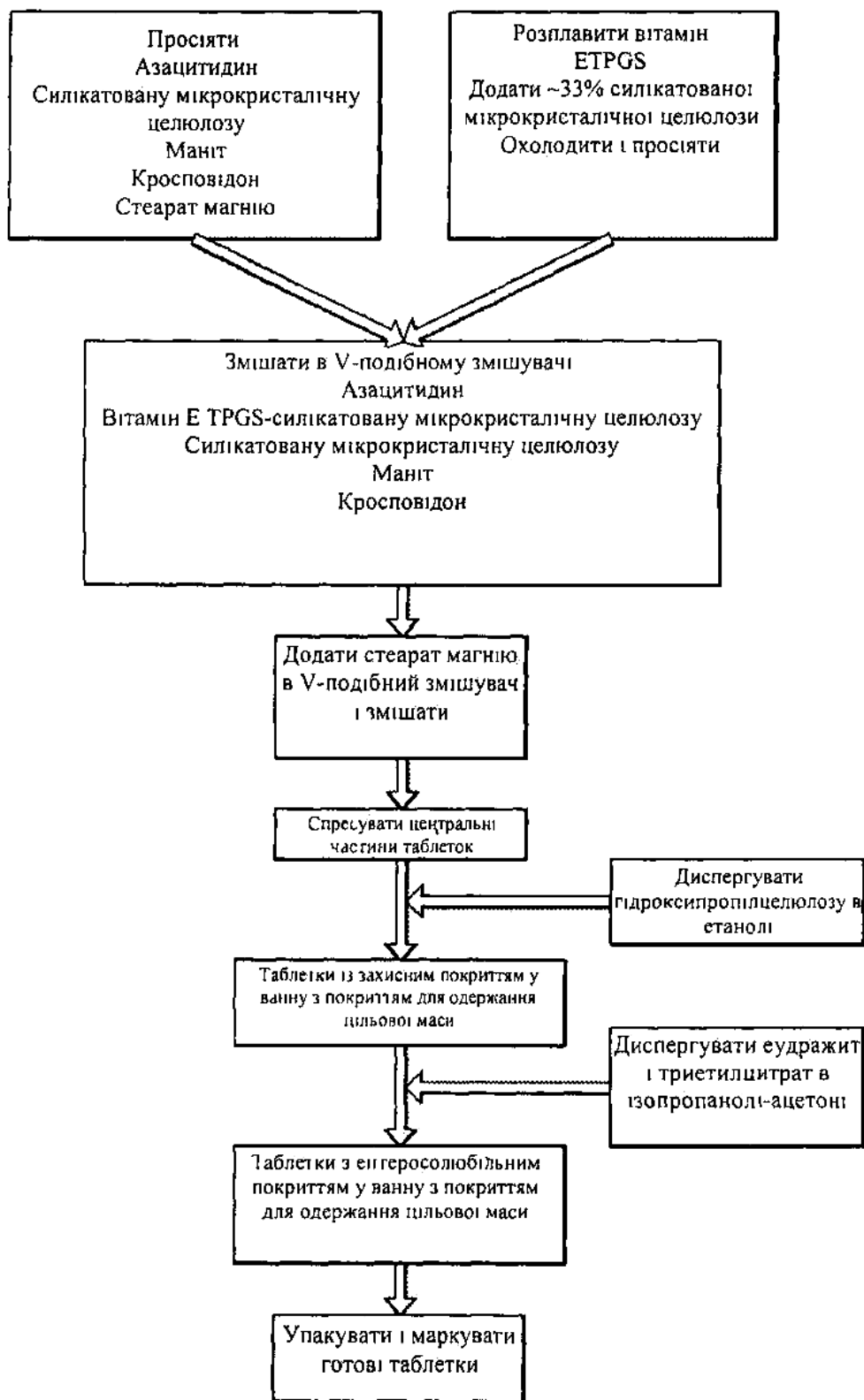
Дане розкриття описане в зв'язку з певними варіантами здійснення і прикладами; однак, якщо не вказане інше, описаний в заявці винахід не треба неналежним чином обмежувати такими конкретними варіантами здійснення і прикладами.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

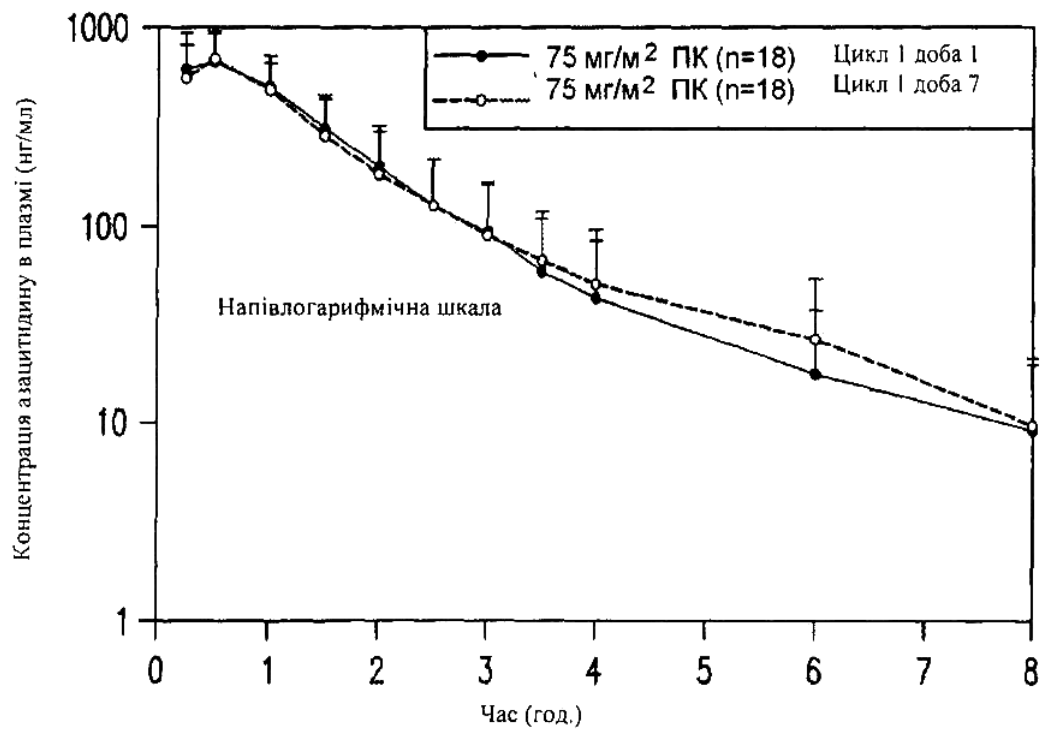
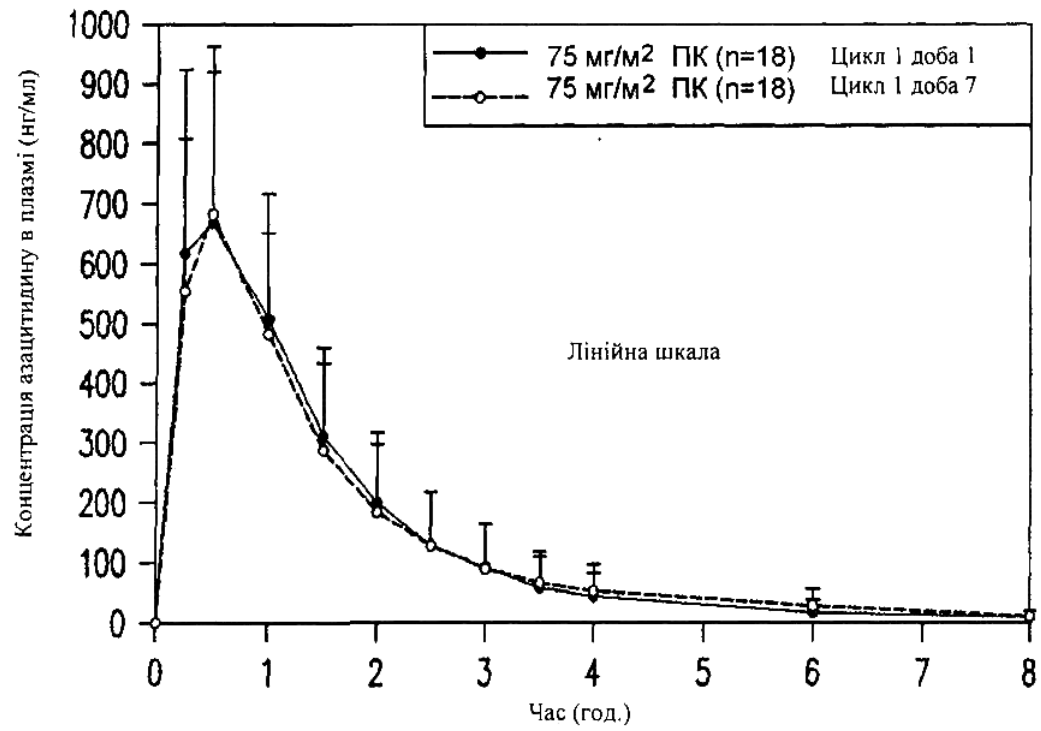
1. Фармацевтична композиція для перорального введення, яка містить терапевтично ефективну кількість 5-азацитидину, де композиція являє собою таблетку з негайним вивільненням, яка не покрита ентросолубільним покриттям, що включає центральну частину з лікарського засобу, яка містить 5-азацитидин і додатково містить покриття центральної частини лікарського засобу, причому таблетку одержують нанесенням покриття на центральну частину лікарського засобу з використанням розчинника, який включає воду або етанол.
2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка додатково містить додатковий терапевтичний засіб.
3. Композиція за п. 1, де кількість 5-азацитидину складає щонайменше приблизно 40 мг, щонайменше приблизно 400 мг або щонайменше приблизно 1000 мг.
4. Композиція за п. 1, де кількість 5-азацитидину складає приблизно 40 мг, приблизно 400 мг або приблизно 1000 мг.

5. Композиція за п. 1, яка додатково містить експіцієнт, вибраний з маніту, мікрокристалічної целюлози, кросповідону і стеарату магнію.
6. Композиція за п. 1, яка додатково містить посилюючий проникнення засіб.
7. Композиція за п. 6, де посилюючим проникнення засобом є d-альфа-токоферил
- 5 поліетиленгліколь 1000 сукцинат.
8. Композиція за п. 7, де d-альфа-токоферил поліетиленгліколь 1000 сукцинат присутній в складі в кількості приблизно 2 % по масі відносно загальної маси складу.
9. Композиція за п. 1, яка по суті не містить інгібітор цитидиндеамінази.
10. Композиція за п. 1, яка по суті не містить тетрагідроуридин.
- 10 11. Композиція за п. 1, яка досягає значення площі під кривою щонайменше приблизно 200 нг*год./мл або щонайменше приблизно 400 нг*год./мл після перорального введення суб'єкту.
12. Композиція за п. 1, яка досягає значення площі під кривою щонайменше приблизно 100 нг*год./мл або щонайменше приблизно 200 нг*год./мл після перорального введення суб'єкту.
13. Композиція за п. 1, яка досягає значення часу досягнення максимальної концентрації в
- 15 плазмі приблизно менше ніж 60 хвилин, менше ніж 90 хвилин або менше ніж 180 хвилин після перорального введення суб'єкту.
14. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість 5-азацитидину для застосування при лікуванні пацієнта із захворюванням або порушенням, яке являє собою
- 20 рак або гематологічне порушення, де композиція являє собою таблетку з негайним вивільненням, яка не покрита ентросолюбильним покриттям, що включає центральну частину лікарського засобу, яка містить 5-азацитидин і додатково містить покриття центральної частини лікарського засобу, причому таблетку одержують нанесенням покриття на центральну частину лікарського засобу із застосуванням розчинника, який включає воду або етанол.
15. Фармацевтична композиція за п. 14, де композицію одержували для перорального введення
- 25 в сполученні з додатковим терапевтичним засобом.
16. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 14 або 15, де захворюванням або порушенням є мієлодиспластичний синдром або гострий мієлобластний лейкоз.
17. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 14 або 15, де захворюванням є
- 30 недрібноклітинний рак легень, злоякісна пухлина яєчників, злоякісна пухлина підшлункової залози або злоякісна пухлина товстої кишки.
18. Композиція за п. 14, де кількість 5-азацитидину становить щонайменше приблизно 40 мг, щонайменше приблизно 400 мг або щонайменше приблизно 1000 мг.
19. Композиція за п. 14, де кількість 5-азацитидину становить приблизно 40 мг, приблизно 400
- 35 мг або приблизно 1000 мг.
20. Композиція за п. 14, яка додатково містить експіцієнт, вибраний з маніту, мікрокристалічної целюлози, кросповідону і стеарату магнію.
21. Композиція за п. 14, яка додатково містить посилюючий проникнення засіб.
22. Композиція за п. 21, де посилюючим проникнення засобом є d-альфа-токоферил
- 40 поліетиленгліколь 1000 сукцинат.
23. Композиція за п. 22, де d-альфа-токоферил поліетиленгліколь 1000 сукцинат присутній в складі в кількості приблизно 2 % по масі відносно загальної маси складу.
24. Композиція за п. 14, яка по суті не містить інгібітор цитидиндеамінази.
25. Композиція за п. 14, яка досягає значення площі під кривою щонайменше приблизно 200 нг*год./мл або щонайменше приблизно 400 нг*год./мл після перорального введення об'єкту.
- 45 26. Композиція за п. 14, яка досягає значення площі під кривою щонайменше приблизно 100 нг*год./мл або щонайменше приблизно 200 нг*год./мл після перорального введення суб'єкту.
27. Композиція за п. 14, яка досягає значення часу досягнення максимальної концентрації в плазмі приблизно менше ніж 60 хвилин, менше ніж 90 хвилин або менше ніж 180 хвилин після перорального введення суб'єкту.
- 50 28. Застосування 5-азацитидину для одержання фармацевтичної композиції для лікування захворювання, яке являє собою рак або гематологічне порушення, де композиція, являє собою таблетку з негайним вивільненням, яка не покрита ентросолюбильним покриттям, що включає центральну частину лікарського засобу, яка містить 5-азацитидин і додатково містить покриття центральної частини лікарського засобу, причому таблетку одержують нанесенням покриття на
- 55 центральну частину лікарського засобу з застосуванням розчинника, який включає воду або етанол.
29. Застосування за п. 28. де захворюванням є мієлодиспластичний синдром або гострий мієлобластний лейкоз.
30. Застосування за п. 28 або 29, де кількість 5-азацитидину становить приблизно 40 мг,
- 60 приблизно 400 мг або приблизно 1000 мг.

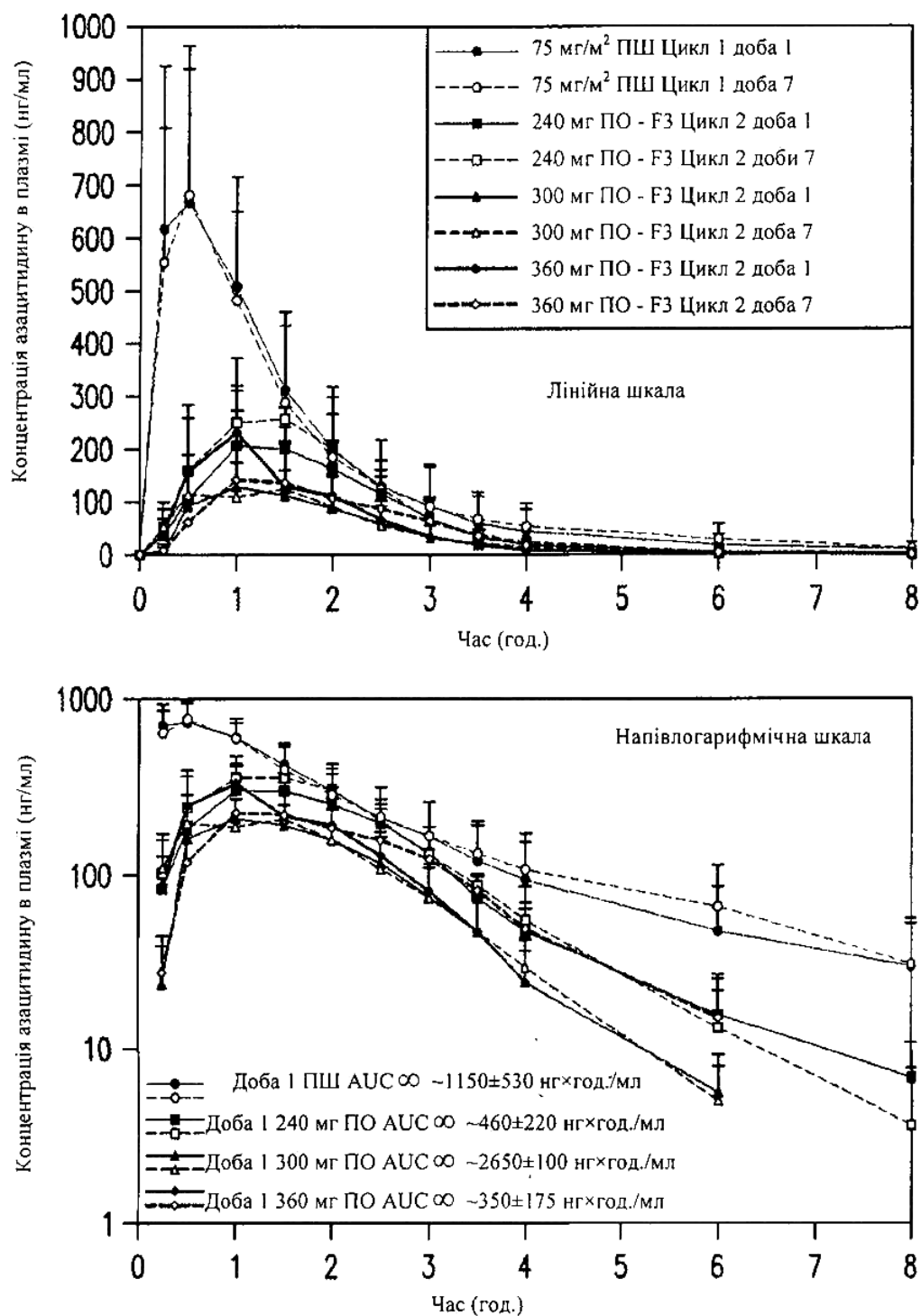
31. Спосіб лікування суб'єкта, що має захворювання, асоційоване з аномальною клітинною проліферацією, який включає пероральне введення суб'єкту фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість 5-азацитидину, де композиція являє собою таблетку з негайним вивільненням, яка не покрита ентросолюбильним покриттям, що включає центральну частину лікарського засобу, яка містить 5-азацитидин і додатково містить покриття центральної частини лікарського засобу, причому таблетку одержують нанесенням покриття на центральну частину лікарського засобу з використанням розчинника, який включає воду або етанол.
- 5 32. Спосіб за п. 31, де захворюванням є мієлодиспластичний синдром або гострий мієлобластний лейкоз.
- 10 33. Спосіб за п. 31, де захворюванням є недрібноклітинний рак легень, злоякісна пухлина яєчників, злоякісна пухлина підшлункової залози або злоякісна пухлина товстої кишки.
34. Спосіб за п. 31, де спосіб додатково включає спільне введення суб'єкту, який потребує цього, додаткового терапевтичного засобу.
35. Спосіб за п. 31, де композиція додатково містить засіб, що посилює проникнення.
- 15 36. Спосіб за п. 35, де засобом, що посилює проникнення, є d-альфа-токоферил поліетиленгліколь 1000 сукцинат.
37. Спосіб за п. 36, де d-альфа-токоферил поліетиленгліколь 1000 сукцинат присутній в складі в кількості приблизно 2 % по масі відносно загальної маси складу.
38. Спосіб за п. 31, де спосіб додатково не включає спільне введення інгібітора
- 20 цитидиндеамінази і аналога цитидину.
39. Спосіб за п. 31, де композиція являє собою одиничну стандартну лікарську форму.
40. Спосіб за п. 31, де композиція додатково містить ексципієнт, вибраний з маніту, мікрокристалічної целюлози, кросповідону і стеарату магнію.
41. Спосіб за п. 31, де кількість 5-азацитидину складає щонайменше приблизно 40 мг,
- 25 щонайменше приблизно 400 мг або щонайменше приблизно 1000 мг.
42. Спосіб за п. 31, при якому досягають значення площі під кривою щонайменше приблизно 200 нг*год./мл або щонайменше приблизно 400 нг*год./мл після перорального введення суб'єкту.
43. Спосіб за п. 31, при якому досягають максимальної концентрації в плазмі щонайменше
- 30 приблизно 100 нг/мл або щонайменше приблизно 200 нг/мл після перорального введення суб'єкту.
44. Спосіб за п. 31, при якому досягають значення часу досягнення максимальної концентрації в плазмі приблизно менше ніж 180 хвилин, менше ніж 90 хвилин або менше ніж 60 хвилин після перорального введення суб'єкту.



Фіг. 1



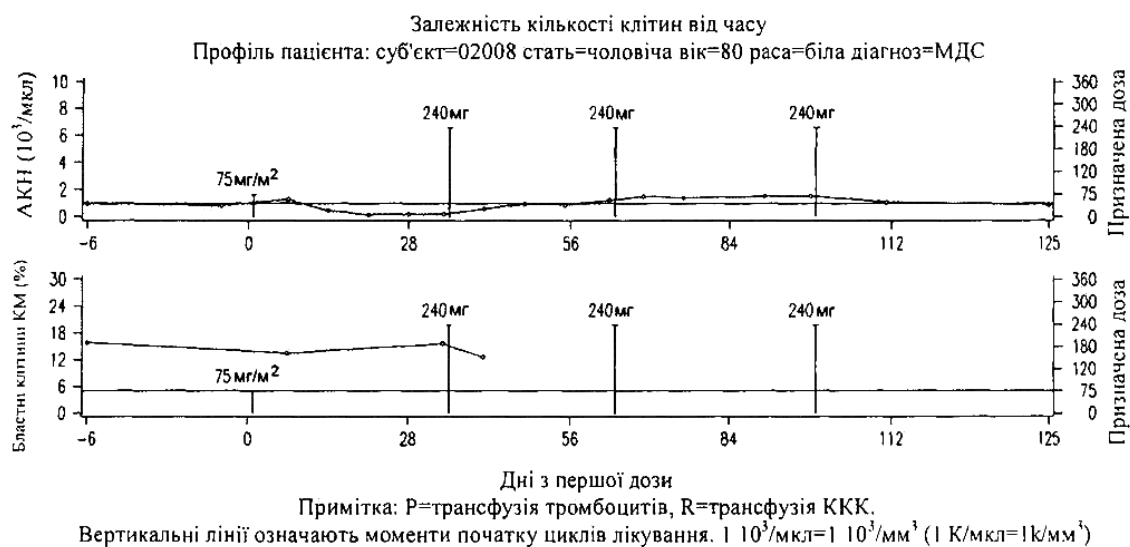
Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4А



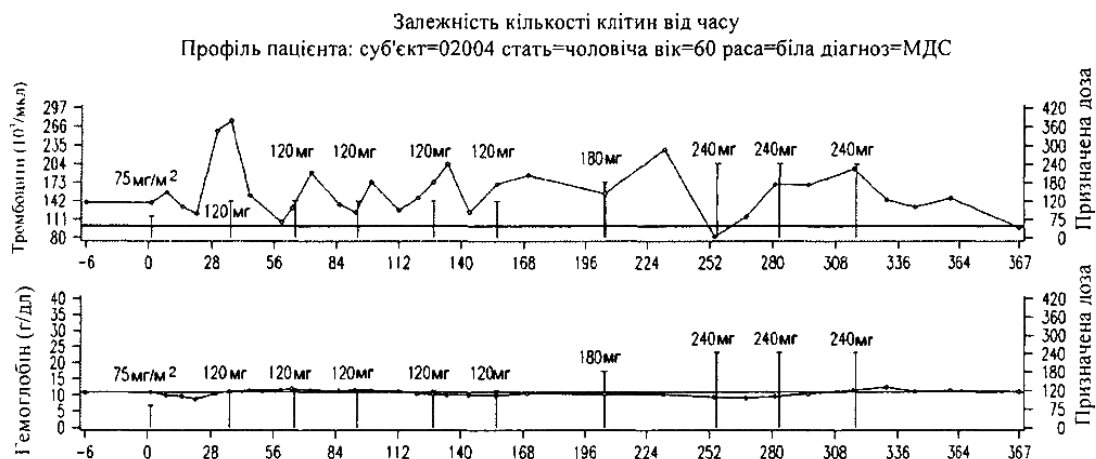
Фіг. 4В



Фіг. 5А

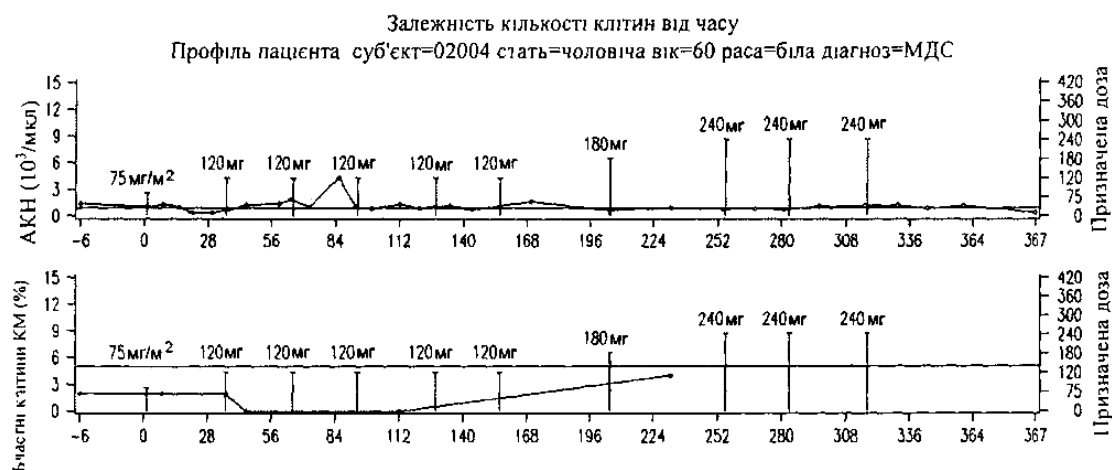


Фіг. 5В



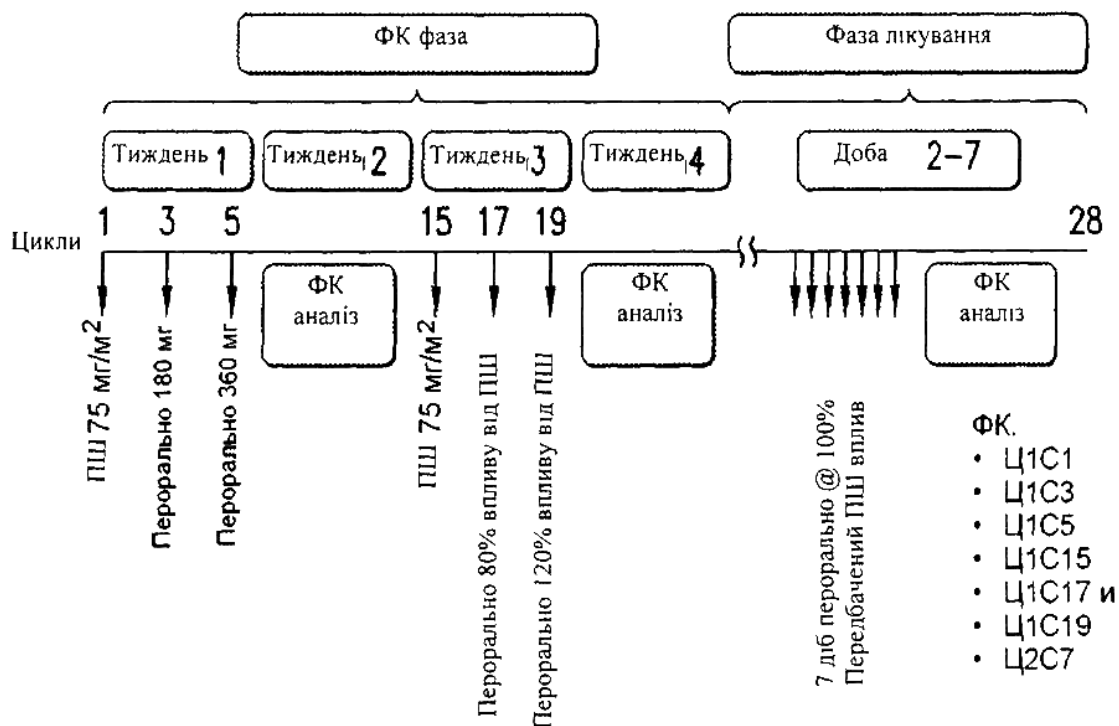
Дні з першої дози
Примітка: Р=трансфузія тромбоцитів, R=трансфузія ККК.
Вертикальні лінії означають моменти початку циклів лікування. $1 \cdot 10^3/\mu\text{L} = 1 \cdot 10^3/\text{mm}^3$

Фіг. 6А

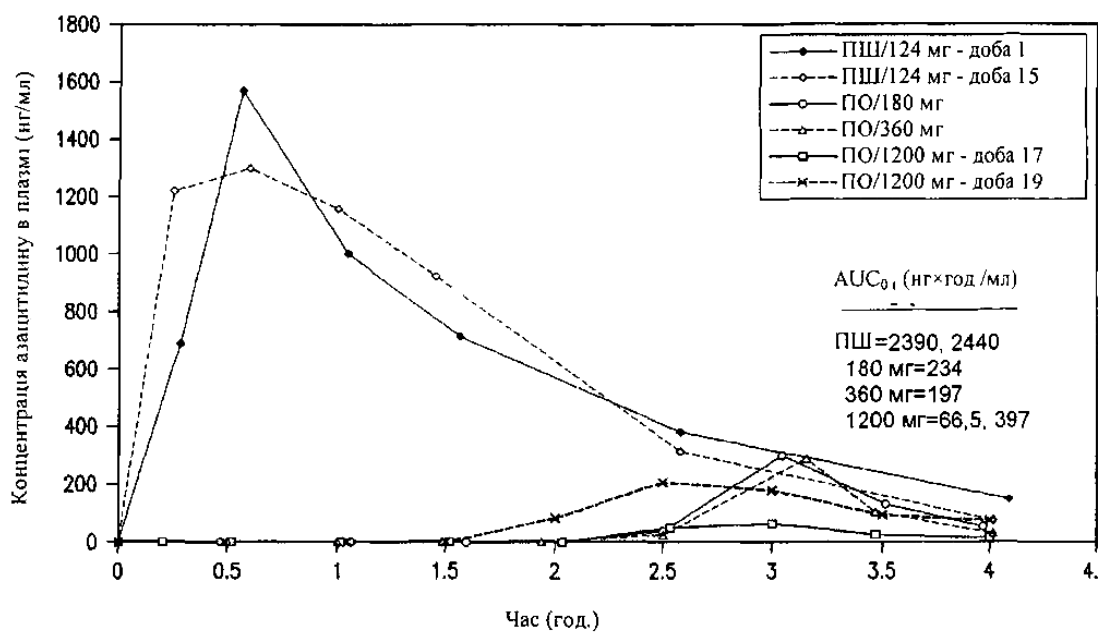


Дні з першої дози
Примітка Р=трансфузія тромбоцитів, R=трансфузія ККК
Вертикальні лінії означають моменти початку циклів лікування $1 \cdot 10^3/\mu\text{L} = 1 \cdot 10^3/\text{mm}^3$

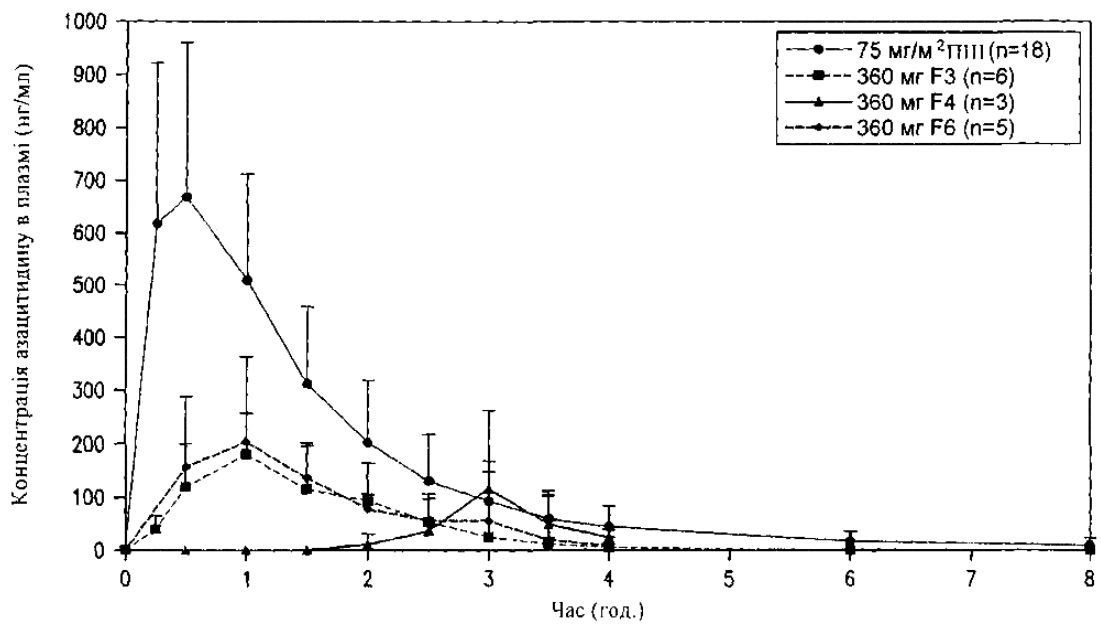
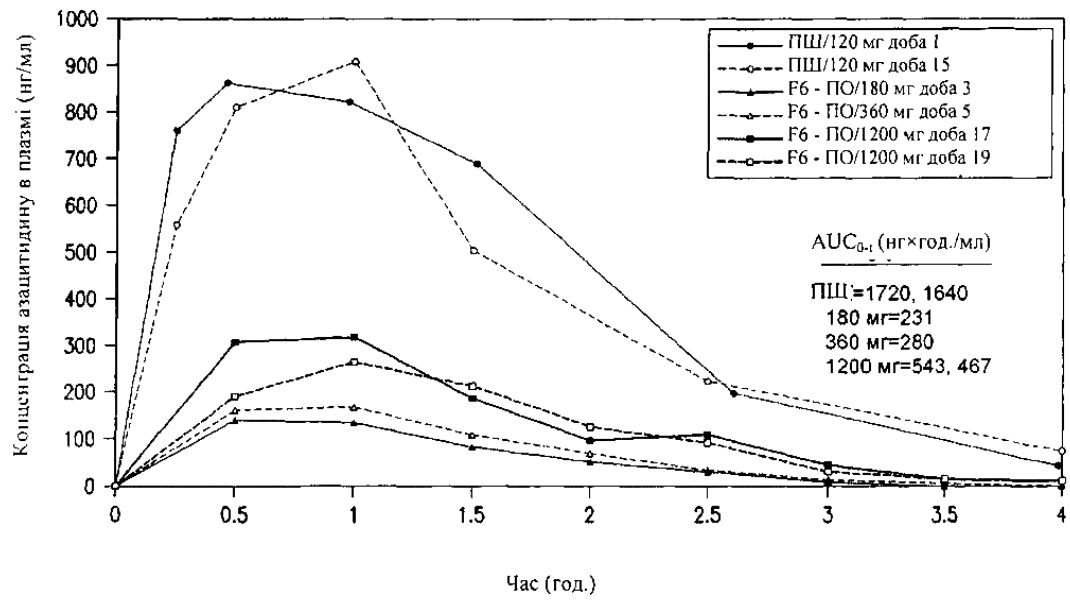
Фіг. 6В

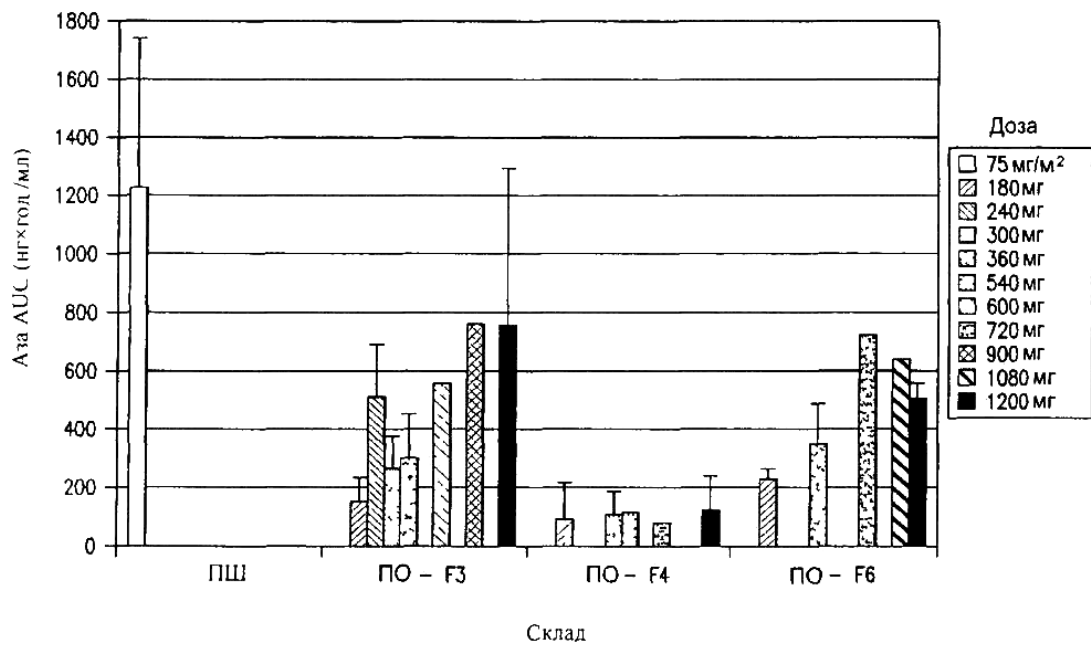
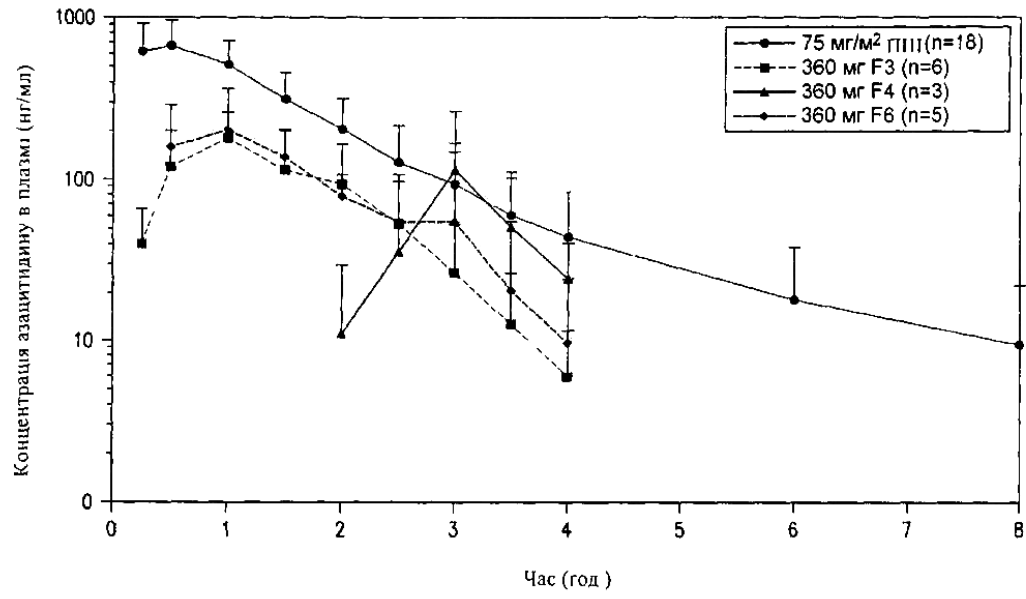


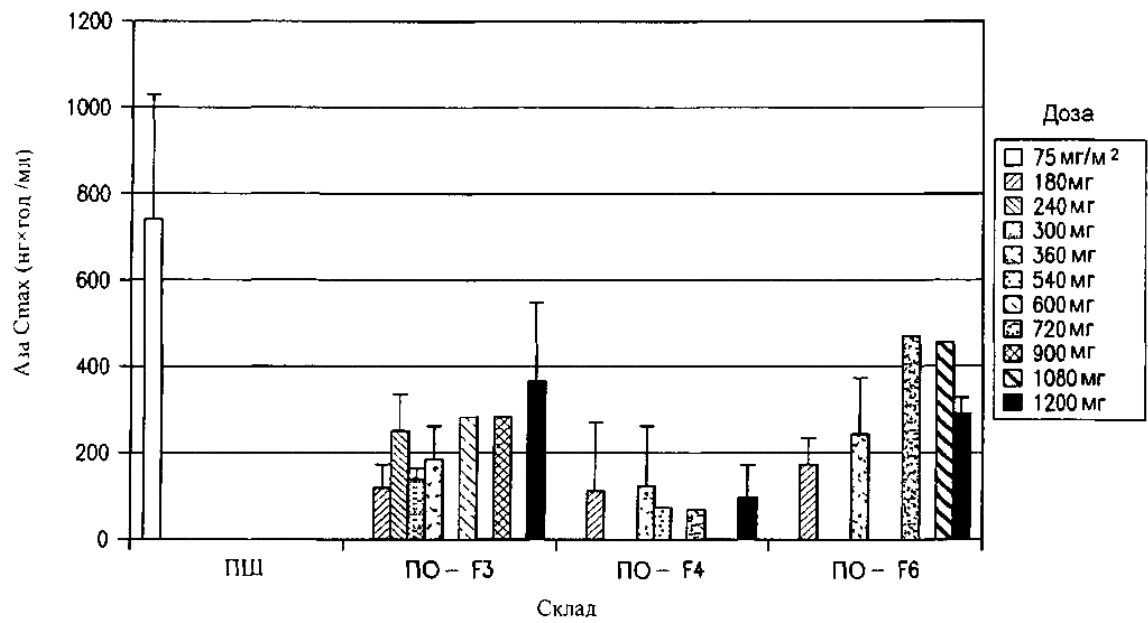
Фіг. 7



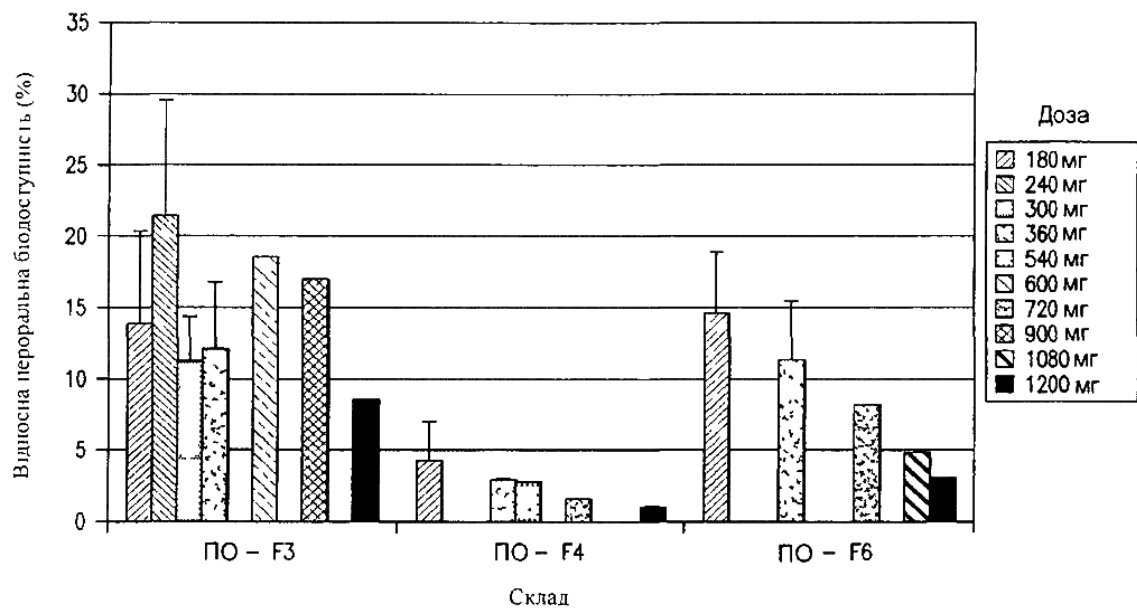
Фіг. 8







Фіг. 13



Фіг. 14

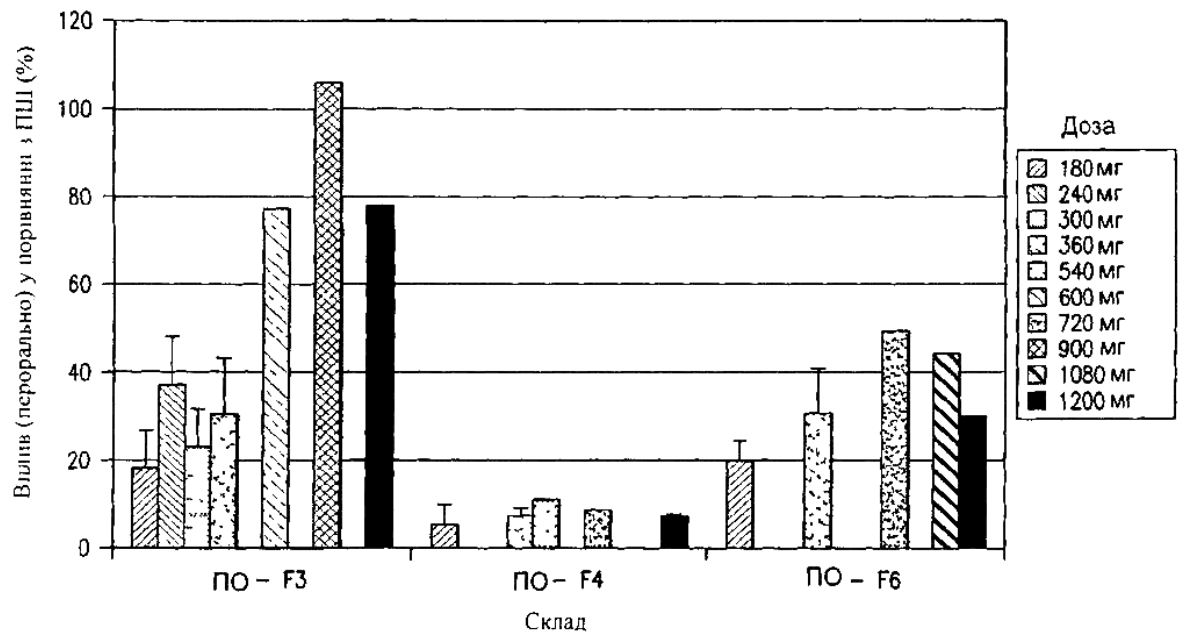


Fig. 15

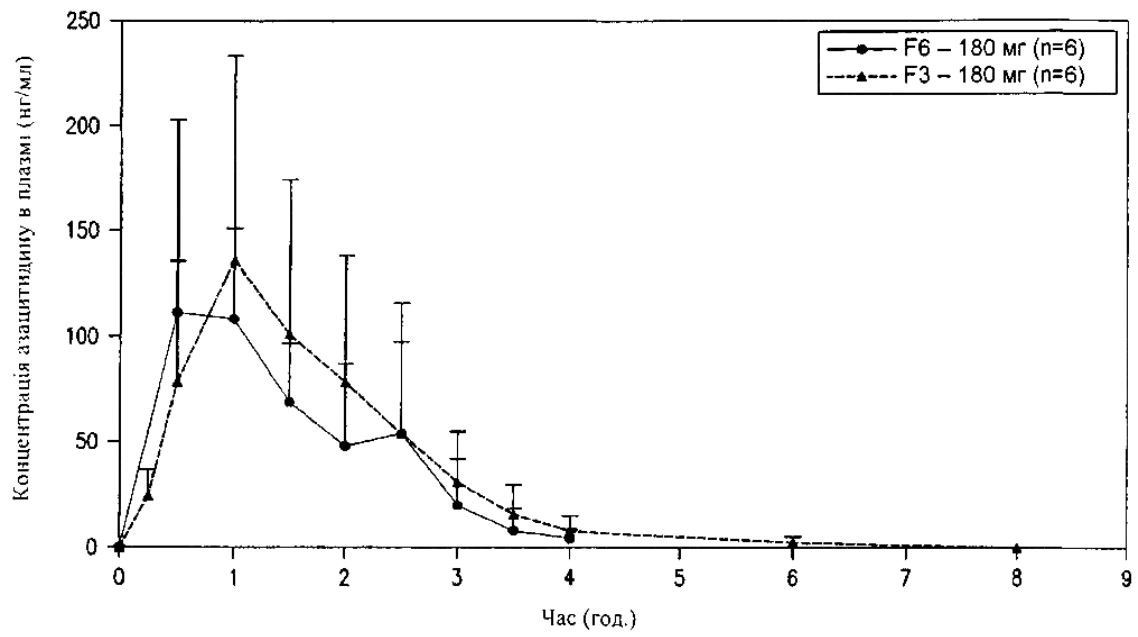
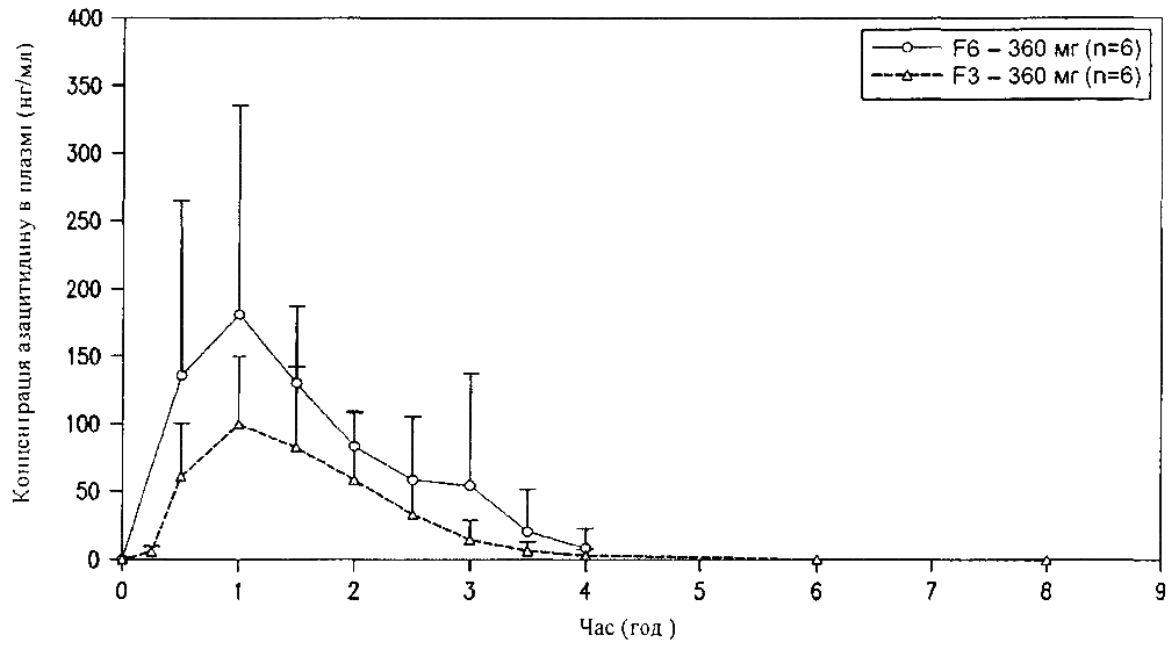
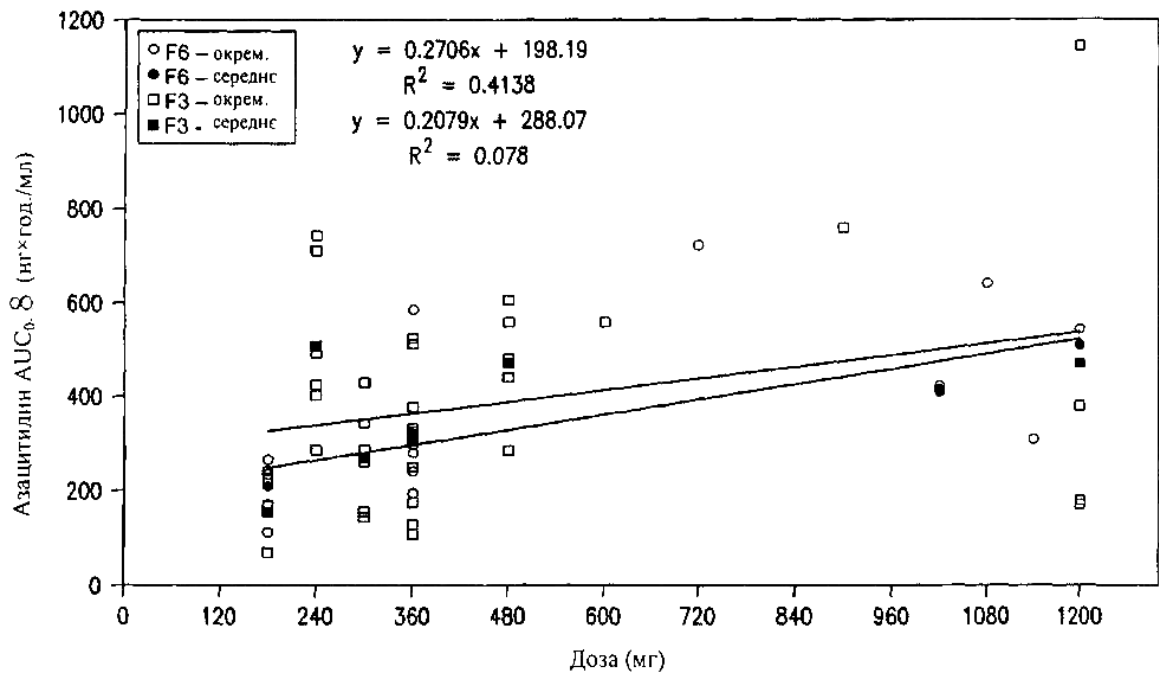


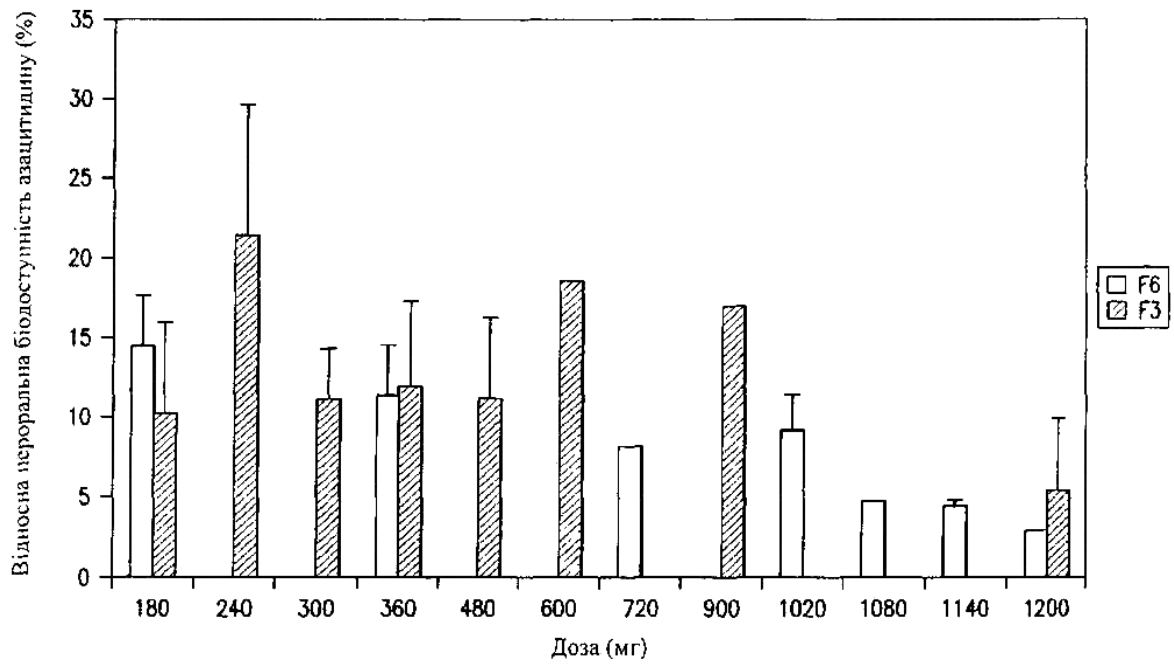
Fig. 16



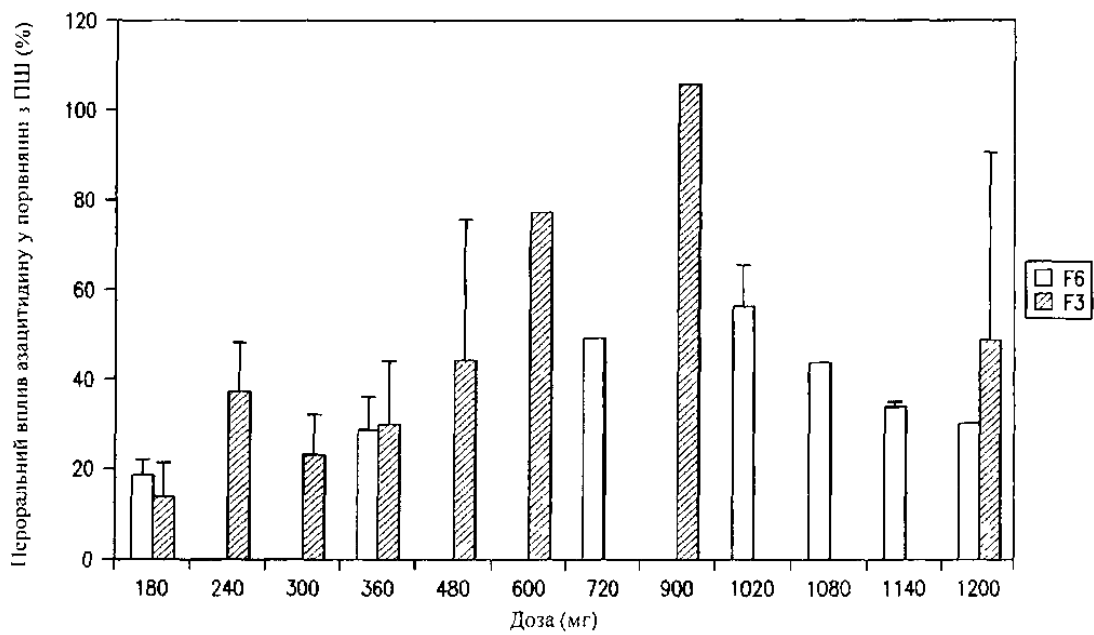
Фіг. 17



Фіг. 18



Фіг. 19



Фіг. 20

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601