

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201991688** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.02.12

(51) Int. Cl. *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.02.20

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМБИНАЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА**

(31) 17020059.6

(72) Изобретатель:

(32) 2017.02.20

Бауэр Михаэль (DE), Хуфтман Леон,
Романьоли Барбара (CH)

(33) EP

(86) PCT/EP2018/025042

(74) Представитель:

(87) WO 2018/149552 2018.08.23

Нилова М.И. (RU)

(71) Заявитель:

ПОЛИФОР АГ (CH)

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтическим комбинациям, содержащим соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль, и их применению в способе предотвращения, замедления прогрессирования или лечения рака у субъекта.

A1

201991688

201991688

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМБИНАЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

Область техники

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим комбинациям, содержащим соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль, и их применению в способе предотвращения, замедления прогрессирования или лечения рака у субъекта.

Уровень техники

10 Несмотря на постоянно возрастающее число видов терапии рака в целом и комбинированных видов терапии рака в частности, рак по-прежнему остается третьей по частоте причиной смертности во всем мире после сердечно-сосудистых заболеваний и инфекционных/паразитарных заболеваний; в абсолютных значениях это соответствует 7,6 миллионам смертельных исходов (примерно 13% всех смертельных исходов) в любой конкретный год. По оценкам ВОЗ, к 2030 году число смертельных исходов вследствие рака возрастет до 13,1 миллиона, в то время как по данным Американского онкологического общества (American Cancer Society) ожидается, что в 2016 году в Соединенных Штатах будет диагностировано более 1685210 новых случаев заболевания раком и 595690 случаев смерти от рака.

15

20 Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) остается неизлечимым заболеванием. Несмотря на улучшения в раннем выявлении, адъювантной терапии и системном лечении, только в Соединенных Штатах более 40000 женщин умрут от рака молочной железы в течение следующих двенадцати месяцев. Гормональная терапия является первичным способом лечения тех видов рака молочной железы, которые являются положительными по рецепторам эстрогенов (эстроген-рецептор-положительными). К сожалению, большинство из этих пациентов становятся устойчивыми к гормональной терапии и, как и пациенты, имеющие рак, отрицательный по рецепторам к гормонам, затем они вынуждены полагаться на цитотоксическую химиотерапию для борьбы с заболеванием. Несмотря на новые

25

30 направленные виды терапии и цитотоксические агенты, недавно пополнившие арсенал методов лечения, у большинства пациентов с метастатическим раком молочной железы в течение нескольких месяцев развивается резистентность, и общая выживаемость остается низкой. Одним из последних зарегистрированных

новых циторедуктивных агентов является эрибулин (Халавен (Halaven[®])). Недавно опубликованные данные, относящиеся к применению эрибулина у пациентов с рецидивом мРМЖ в ходе терапии третьей и последующих линий, показали, что выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) могут быть продлены на 3,7 месяцев и 13,1 месяцев, соответственно, и эти данные послужили 5 основанием для регистрации этого нового химиотерапевтического агента. Несмотря на то, что в последнее время появились новые виды терапии, существует выраженная потребность в новых способах лечения метастатического рака молочной железы.

10

Краткое описание изобретения

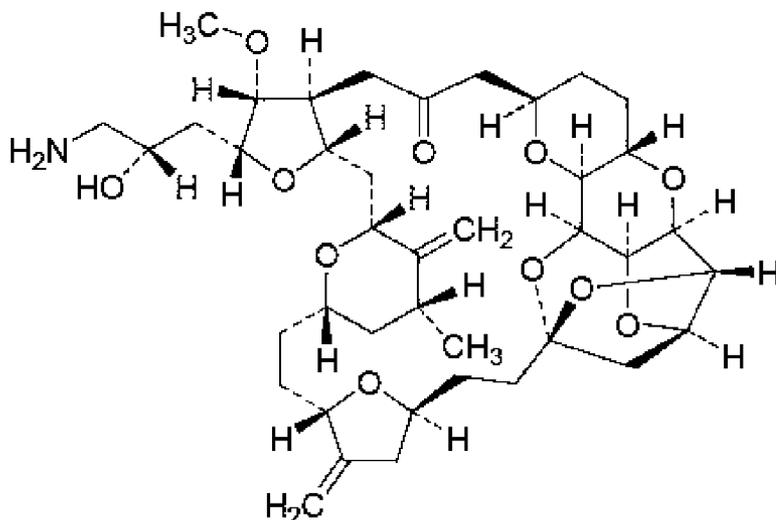
В настоящем изобретении неожиданно было обнаружено, что комбинация, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, такую как, например, эрибулина мезилат, и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 15 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль, подходит для предотвращения, замедления прогрессирования или лечения рака, в частности рака молочной железы, метастатического рака молочной железы и рецидива метастатического рака молочной железы. В исследовании фазы I с повышением дозы и последующем расширенном исследовании неожиданно было обнаружено, что лечение с 20 применением указанной комбинации обеспечивает высокую терапевтическую активность с частотой объективного ответа (ЧОО), составляющей до 38%.

Принимая во внимание полученные данные, настоящее изобретение, таким образом, представлено в следующих его аспектах.

25

В первом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

(a) соединение формулы I



формула I

- имеющее химическое название 2-(3-амино-2-гидроксипропил)-гексакозагидро-3-метокси-26-метил-20,27-бис(метилен)11,15-18,21-24,28-триэпокси-7,9-этан-12,15-метано-9*H*,15*H*-фууро(3,2-*i*)фууро(2',3'-5,6)пирано(4,3-*b*)(1,4)диоксациклопентакозин-5-(4*H*)-он, или его фармацевтически приемлемую соль;
- 5 (b) цикло(-Тыр-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Тыр-Cys-Тыр-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль; и необязательно
- 10 (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей.

Во втором аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, описанная в настоящем описании, для применения в качестве
15 лекарственного средства.

В третьем аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, описанная в настоящем описании, для применения в способе предотвращения, замедления прогрессирования или лечения рака у субъекта.

20

В четвертом аспекте настоящего изобретения предложен набор, содержащий первую емкость, вторую емкость и листок-вкладыш, где первая емкость содержит по меньшей мере одну дозу лекарственного средства, содержащего соединение

формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, или соединение формулы Ia, вторая емкость содержит по меньшей мере одну дозу лекарственного средства, содержащего цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль, и листок-вкладыш содержит инструкции по лечению субъекта от рака с применением указанных лекарственных средств, причем указанный рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, метастатического рака молочной железы и рецидива метастатического рака молочной железы.

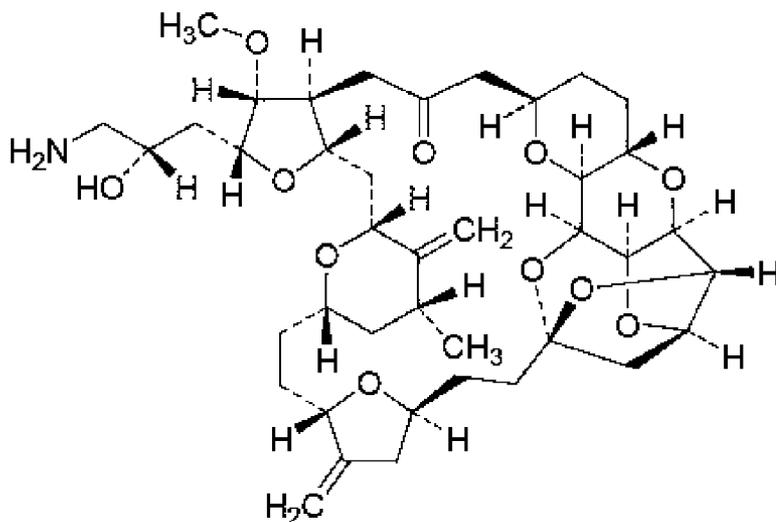
10

Подробное описание изобретения

Как указано выше, в настоящем изобретении предложены фармацевтические комбинации, содержащие соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль, которые можно применять для предотвращения, замедления прогрессирования или лечения рака.

Таким образом, в первом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая:

20 (a) соединение формулы I



формула I

имеющее химическое название 2-(3-амино-2-гидроксипропил)-гексакозагидро-3-метокси-26-метил-20,27-бис(метилен)11,15-18,21-24,28-триэпокси-7,9-этанол-12,15-метано-9*H*,15*H*-фуран(3,2-*i*)фуран(2',3'-5,6)пирано(4,3-*b*)(1,4)диоксациклопентакозин-5-(4*H*)-он, или его фармацевтически приемлемую соль;

5 (b) цикло(-Тур-Нис-Ала-Сис-Сер-Ала-^DПро-Даб-Арг-Тур-Сис-Тур-Гли-Лис-^DПро-Про-), имеющий дисульфидную связь между Сис4 и Сис11, или его фармацевтически приемлемую соль; и необязательно

(с) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей.

10

В целях толкования настоящего описания будут использованы следующие определения, и в случаях, где это применимо, термины, используемые в единственном числе, будут также включать множественное число и наоборот. Следует понимать, что терминология, используемая в настоящем описании, предназначена только для описания конкретных вариантов реализации и не предназначена для ограничения. Термины «содержащий», «имеющий» и «включающий» следует истолковывать как неограничивающие термины (то есть означающие «включающий, но не ограничивающийся перечисленным»), если не указано иное.

20

Признаки, целые числа, характеристики, соединения, химические фрагменты или группы, описанные в связи с конкретным аспектом, вариантом реализации или примером согласно настоящему изобретению, следует понимать как применимые к любому другому аспекту, варианту реализации или примеру, описанным в настоящем описании, если это не вызывает противоречия. Все признаки, раскрытые в настоящем описании (включая любые прилагаемые пункты формулы изобретения, реферат и чертежи), и/или все стадии любого раскрытого таким образом способа или процесса могут быть объединены в любую комбинацию, за исключением комбинаций, где по меньшей мере некоторые из таких признаков и/или стадий являются взаимоисключающими. Настоящее изобретение не ограничено подробным описанием любого из упомянутых выше вариантов реализации. Настоящее изобретение охватывает любой новый признак или любую новую комбинацию признаков, раскрытых в настоящем описании (включая любые прилагаемые пункты

30

формулы изобретения, реферат и чертежи), или любую новую стадию, или любую новую комбинацию стадий любого раскрытого таким образом способа или процесса.

5 Термины «индивид», «субъект» или «пациент» в настоящем описании используются взаимозаменяемо. В некоторых вариантах реализации субъект является млекопитающим. Млекопитающие включают приматов (включая человека и приматов, не являющихся человеком), но не ограничиваются ими. В предпочтительном варианте реализации субъект представляет собой человека.

10 Термин «примерно» в контексте настоящего описания означает +/- 10% от указанного значения.

Термин «доза» в контексте настоящего описания относится к общему количеству активного ингредиента (например, соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемой соли), предназначенного для получения субъектом (например, человеком) за одно введение.

20 Термин «частота объективного ответа» (ЧОО) в контексте настоящего описания относится к доле пациентов с уменьшением размера опухоли, составляющим заранее определенное значение, в течение минимального периода времени. Длительность ответа обычно определяют с момента первоначального ответа до документально подтвержденного прогрессирования опухоли. В целом, FDA определяет ЧОО как
25 сумму частичных ответов и полных ответов. При определении таким образом ЧОО является прямой мерой противоопухолевой активности лекарственного средства, которая может быть оценена в несравнительном исследовании.

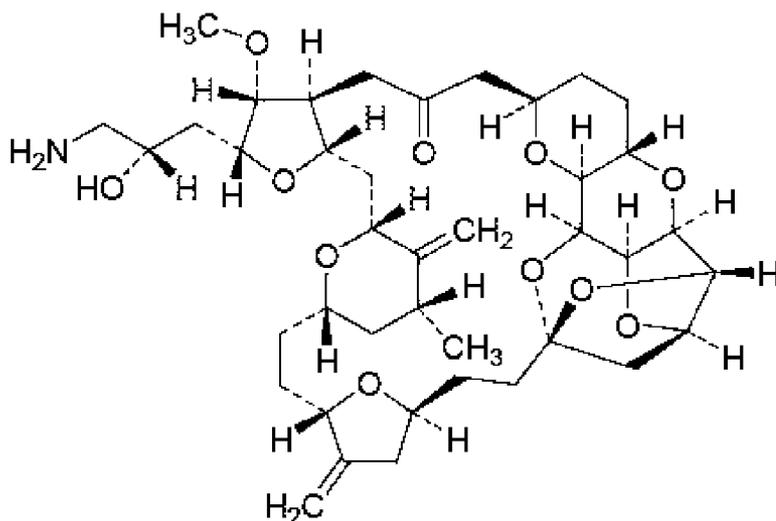
ЧОО относится к сумме полного ответа (ПО) и частичного ответа (ЧО).

30 Термин «частота клинической эффективности» (ЧКЭ) в контексте настоящего описания относится к сумме полного ответа (ПО), частичного ответа (ЧО) и стабилизации заболевания (СЗ) ≥ 6 месяцев.

- Термин «полный ответ» (ПО) в контексте настоящего описания в отношении целевых поражений относится к исчезновению всех целевых поражений. Любые патологические лимфатические узлы (как целевые, так и нецелевые) должны быть уменьшены до <10 мм по короткой оси. Термин полный ответ (ПО) в контексте
- 5 настоящего описания в отношении нецелевых поражений относится к исчезновению всех нецелевых поражений и нормализации уровня опухолевых маркеров. Все лимфатические узлы должны иметь непатологический размер (<10 мм по короткой оси).
- 10 Термин «частичный ответ» (ЧО) в контексте настоящего описания в отношении целевых поражений относится к уменьшению суммы диаметров целевых поражений по меньшей мере на 30%, принимая за начальное значение исходную сумму диаметров.
- 15 Термин «прогрессирование заболевания» (ПЗ) в контексте настоящего описания в отношении целевых поражений относится к увеличению суммы диаметров целевых поражений по меньшей мере на 20%, принимая за начальное значение наименьшую сумму в период исследования (включая исходную сумму, если она является наименьшей в период исследования). Помимо относительного увеличения на 20%,
- 20 указанная сумма также должна демонстрировать абсолютное увеличение, составляющее по меньшей мере 5 мм. Появление одного или более новых поражений также считается прогрессированием. Термин прогрессирование заболевания (ПЗ) в контексте настоящего описания в отношении нецелевых поражений относится к появлению одного или более новых поражений и/или явному
- 25 прогрессированию существующих нецелевых поражений. Явное прогрессирование, как правило, не должно иметь большего значения, чем состояние целевых поражений. Оно должно характеризовать изменение статуса заболевания в целом, а не увеличение отдельного поражения.
- 30 Термин «стабилизация заболевания» (СЗ) в контексте настоящего описания в отношении целевых поражений относится к отсутствию достаточного уменьшения для соответствия критериям ЧО при отсутствии достаточного увеличения для

соответствия критериям ПЗ, принимая за начальное значение наименьшую сумму диаметров в период исследования.

Соединение формулы I



5

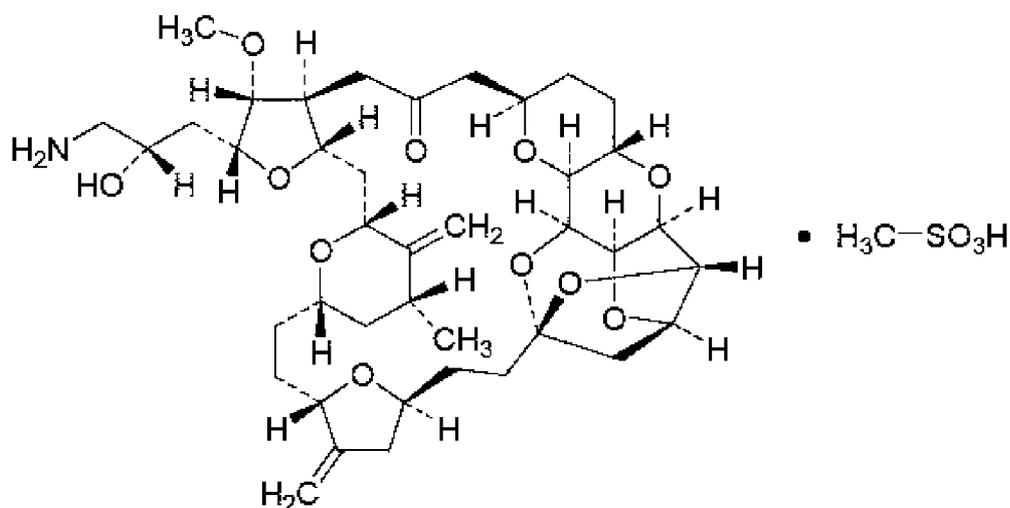
формула I

имеет химическое название 2-(3-амино-2-гидроксипропил)-гексакозагидро-3-метокси-26-метил-20,27-бис(метилен)11,15-18,21-24,28-триэпокси-7,9-этан-12,15-метано-9*H*,15*H*-фууро(3,2-*i*)фууро(2',3'-5,6)пирано(4,3-*b*)(1,4)диоксациклопентакозин-5-(4*H*)-он и также упоминается в литературе как (1*S*,3*S*,6*S*,9*S*,12*S*,14*R*,16*R*,18*S*,20*R*,21*R*,22*S*,26*R*,29*S*,31*R*,32*S*,35*R*,36*S*)-20-[(2*S*)-3-амино-2-гидроксипропил]-21-метокси-14-метил-8,15-бис(метилен)-2,19,30,34,37,39,40,41-октаоксаноацикло[24.9.2.1^{3,32}.1^{3,33}.1^{6,9}.1^{12,16}.0^{18,22}.0^{29,36}.0^{31,35}]гентетраконтан-24-он; 11,15:18,21:24,28-триэпокси-7,9-этан-12,15-метано-9*H*,15*H*-фууро[3,2-*i*]фууро[2',3':5,6]пирано[4,3-*b*][1,4]диоксациклопентакозин-5(4*H*)-он, 2-[(2*S*)-3-амино-2-гидроксипропил]гексакозагидро-3-метокси-26-метил-20,27-бис(метилен)-, (2*R*, 3*R*, 3*aS*, 7*R*, 8*aS*, 9*S*, 10*aR*, 11*S*, 12*R*, 13*aR*, 13*bS*, 15*S*, 18*S*, 21*S*, 24*S*, 26*R*, 28*R*, 29*aS*); или эрибулин (регистрационный номер CAS: 253128-41-5).

15

20

В предпочтительном варианте реализации соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ia



формула Ia.

Соединение формулы Ia имеет химическое название 2-(3-амино-2-гидроксипропил)-
 5 гексакозагидро-3-метокси-26-метил-20,27-бис(метилен)11,15-18,21-24,28-
 триэпокси-7,9-этан-12,15-метано-9*H*,15*H*-фууро(3,2-*i*)фууро(2',3'-5,6)пирано(4,3-
b)(1,4)диоксациклопентакозин-5-(4*H*)-она метансульфонат и также упоминается в
 литературе как (1*S*,3*S*,6*S*,9*S*,12*S*,14*R*,16*R*,18*S*,20*R*,21*R*,22*S*,26*R*,29*S*,31*R*,32*S*,35*R*,36*S*)-
 20-[(2*S*)-3-амино-2-гидроксипропил]-21-метокси-14-метил-8,15-бис(метилен)-
 10 2,19,30,34,37,39,40,41-
 октаоксанацiclo[24.9.2.1^{3,32}.1^{3,33}.1^{6,9}.1^{12,16}.0^{18,22}.0^{29,36}.0^{31,35}]гентетраконтан-24-она
 метансульфонат (1:1); 11,15:18, 21:24, 28-триэпокси-7,9-этан-12,15-метано-9*H*,15*H*-
 фууро[3,2-*i*]фууро[2',3':5,6]пирано[4,3-*b*][1,4]диоксациклопентакозин-5(4*H*)-он, 2-[(2*S*)-
 3-амино-2-гидроксипропил]гексакозагидро-3-метокси-26-метил-20,27-бис(метилен)-
 15 , (2*R*, 3*R*, 3*aS*, 7*R*, 8*aS*, 9*S*, 10*aR*, 11*S*, 12*R*, 13*aR*, 13*bS*, 15*S*, 18*S*, 21*S*, 24*S*, 26*R*, 28*R*,
 29*aS*)-, метансульфонат; или эрибулина мезилат (регистрационный номер CAS:
 441045-17-6).

Эрибулина мезилат является нетаксановым ингибитором динамики микротрубочек,
 принадлежащим к противоопухолевым средствам класса галихондринов. Он
 20 представляет собой структурно модифицированный синтетический аналог
 галихондрина В, природного продукта, выделенного из морской губки *Halichondria*
okadai. Он обладает новым механизмом действия, отличным от такового у других
 агентов, нацеленных на тубулин: ингибирование фазы роста микротрубочек без
 влияния на фазу укорочения, что приводит к секвестрации тубулина с образованием

непродуктивных агрегатов. Указанное соединение одобрено для лечения пациентов с метастатическим раком молочной железы, которые ранее получали химиотерапию согласно по меньшей мере двум схемам для лечения метастатического заболевания. Эрибулина мезилат представлен на рынке под торговым наименованием Халавен (Halaven[®]).

Цикло(-Тур-Нис-Ала-Сис-Сер-Ала-^DПро-Даб-Арг-Тур-Сис-Тур-Глн-Лис-^DПро-Про-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, также упоминается в настоящем описании как POL6326 или баликсафортид. POL6326 представляет собой циклической синтетический пептид, состоящий из 16 аминокислот, и является антагонистом высококонсервативного хемокинового рецептора CXCR4, и находится в разработке в качестве лекарственного средства для внутривенного (в/в) введения в комбинации с химиотерапией у пациентов с лейкозами (аутотрансплантацией). Исследования связывания рецепторов *in vitro* продемонстрировали существенную аффинность POL6326 к рецептору CXCR4 человека, а также фактическое отсутствие значимого связывания с другими потенциальными рецепторами-мишенями.

«Фармацевтически приемлемая соль» соединения означает соль, которая является фармацевтически приемлемой и обладает желаемой фармакологической активностью исходного соединения. Такие соли включают: (1) кислотнo-аддитивные соли, образованные неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобное; или образованные органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксибензоил)-бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, 4-метилбицикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 3-фенилпропионовая

кислота, триметилуксусная кислота, третичная бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и тому подобное; или (2) соли, образующиеся, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, либо заменен на ион металла, например, ион щелочного металла, ион щелочноземельного металла или ион алюминия; или координирован с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, N-метилглюкамин и тому подобное.

Особенно подходящими фармацевтически приемлемыми солями соединения формулы I являются, например, метан- или этансульфонат. Наиболее предпочтительным является метансульфонат соединения формулы I, то есть соединение формулы Ia.

Особенно подходящие фармацевтически приемлемые соли цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, пригодные для применения в контексте настоящего изобретения, включают ацетаты, соли карбоновых, фосфоновых, сульфоновых или сульфаминовых кислот, например, уксусной кислоты, пропионовой кислоты, октановой кислоты, декановой кислоты, додекановой кислоты, гликолевой кислоты, молочной кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты, адипиновой кислоты, пимелиновой кислоты, субериновой кислоты, азелаиновой кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, аминокислот, таких как глутаминовая кислота или аспарагиновая кислота, малеиновой кислоты, гидроксималеиновой кислоты, метилмалеиновой кислоты, циклогексанкарбоновой кислоты, адамантанкарбоновой кислоты, бензойной кислоты, салициловой кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, фталевой кислоты, фенилуксусной кислоты, миндальной кислоты, коричной кислоты, метан- или этансульфонат, 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты, этан-1,2-дисульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, 2-нафталинсульфоновой кислоты, 1,5-нафталиндисульфоновой кислоты, 2-, 3- или 4-метилбензолсульфоновой кислоты, метилсерной кислоты, этилсерной кислоты, додецилсерной кислоты, N-циклогексилсульфаминовой кислоты, N-метил-, N-этил- или N-пропилсульфаминовой кислоты, или других органических протонных кислот, таких как аскорбиновая кислота. Подходящими неорганическими кислотами являются,

например, галогенсодержащие кислоты, такие как соляная кислота; серная кислота или фосфорная кислота.

5 Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль входит в состав фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению. Предпочтительно фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению содержит фармацевтически приемлемую соль соединения формулы I. Более предпочтительно фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению содержит соединение формулы Ia (эрибулина мезилат).

10 Цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемые соли входят в состав фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению. Предпочтительно фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению содержит цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-
15 Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, в свободной форме. Более предпочтительно фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению содержит цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, в форме ацетатной соли.

20

Комбинации

Как указано выше, настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-
25 Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль. Фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой, например, комбинированный препарат или фармацевтическую композицию для одновременного, отдельного или последовательного применения.

30

Термин «комбинированный препарат» в контексте настоящего описания определяет, в частности, «набор» в том аспекте, что соединение формулы I или его

фармацевтически приемлемая соль и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены независимо либо отдельно, либо с применением различных фиксированных комбинаций с определенными количествами активных ингредиентов. В предпочтительном варианте реализации фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой комбинированный препарат.

В более предпочтительном варианте реализации фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой комбинированный препарат, причем соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль вводят независимо друг от друга, то есть вводят отдельно.

Отношение количеств соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемой соли, подлежащих введению, в комбинированном препарате могут быть различными, например, для удовлетворения потребностей подгруппы пациентов, подлежащих лечению, или потребностей отдельного пациента, которые могут различаться в зависимости от возраста, пола, массы тела пациента и так далее. Отдельные части комбинированного препарата (набора) могут быть введены одновременно или последовательно, то есть разнесены во времени, например, могут быть введены в разные моменты времени и с равными или различными временными промежутками для любой части набора.

Термин «фармацевтическая композиция» относится к комбинации с фиксированными дозами (FDC), которая включает соединение формулы I и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль, объединенные в одну лекарственную форму, содержащую предварительно заданную комбинацию соответствующих доз.

Кроме того, указанная фармацевтическая комбинация может быть применена в качестве дополнительной терапии. В контексте настоящего описания «дополнительный» или «дополнительная терапия» означает совокупность агентов для применения в терапии; субъект, получающий терапию, начинает получать лечение согласно первой схеме с применением одного или более агентов, и затем
5 начинает получать лечение согласно второй схеме с применением одного или более других агентов в дополнение к первой схеме лечения, таким образом, не все из агентов, применяемые в указанной терапии, начинают применять одновременно. Предпочтительная дополнительная терапия согласно настоящему изобретению
10 включает добавление терапии с применением соединения формулы I пациенту, уже получающему терапию с применением цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-).

Количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-),
15 имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемой соли, подлежащие введению, будут различными в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, патологическое состояние и его тяжесть, в соответствии с конкретными обстоятельствами, связанными с данным случаем,
20 включая, например, способ введения, состояние, подлежащее лечению, целевую область, подлежащую лечению, и субъекта или хозяина, подлежащего лечению.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы I или его
25 фармацевтически приемлемую соль и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль, где указанное соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4
30 и Cys11, или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в терапевтически эффективном количестве.

Термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» в контексте настоящего описания относится к количеству, способному вызывать один или более следующих эффектов у субъекта, получающего комбинацию согласно настоящему изобретению: (i) увеличение частоты объективного ответа (ЧОО); (ii) 5 подавление или остановку роста опухоли, включая снижение скорости роста опухоли или обеспечение полной остановки роста; (iii) уменьшение количества опухолевых клеток; (iv) уменьшение размера опухоли; (v) уменьшение количества опухолей; (vi) подавление метастазирования (то есть уменьшение, замедление или полную остановку) или инфильтрации опухолевых клеток в периферические органы; 10 (vii) усиление противоопухолевого иммунного ответа, которое может, но не обязательно, приводить к регрессии или элиминации опухоли; (viii) облегчение, в некоторой степени, одного или нескольких симптомов, связанных с раком; (ix) увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и/или общей выживаемости (ОВ) субъекта, получающего указанную комбинацию.

15

Определение терапевтически эффективного количества находится в пределах компетенции специалистов в данной области техники, в частности, учитывая представленное подробное описание. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество соединения формулы I или его 20 фармацевтически приемлемой соли может (i) уменьшать количество раковых клеток; (ii) уменьшать размер опухоли; (iii) подавлять, задерживать, замедлять до некоторой степени и предпочтительно останавливать инфильтрацию раковых клеток в периферические органы; (iv) подавлять (например, до некоторой степени замедлять и предпочтительно останавливать) метастазирование опухоли; (v) подавлять рост 25 опухоли; (vi) задерживать возникновение и/или повторное возникновение опухоли; и/или (vii) до некоторой степени облегчать один или более симптомов, связанных с раком. В различных вариантах реализации указанное количество является достаточным для улучшения, облегчения, сокращения и/или замедления проявления одного или более симптомов рака.

30

Терапевтически эффективное количество может варьировать в зависимости от субъекта и заболевания или состояния, подлежащего лечению, массы тела и возраста

субъекта, тяжести заболевания или состояния и способа введения, которые могут быть легко определены специалистом в данной области техники.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложена
5 фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль, где указанные соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-
10 Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в количестве, обеспечивающем аддитивный терапевтический эффект.

В контексте настоящего описания термин «аддитивный» означает, что эффект, достигаемый с помощью фармацевтических комбинаций согласно настоящему
15 изобретению, примерно равен сумме эффектов, которые являются результатом применения противораковых агентов, а именно соединения формулы I и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемой соли, в качестве монотерапии.

20 Преимуществом является то, что аддитивный эффект обеспечивает более высокую эффективность при применении тех же доз и может приводить увеличению длительности ответа на терапию.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложена
25 фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль, где указанные соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-
30 Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в количестве, обеспечивающем синергетический терапевтический эффект.

В контексте настоящего описания термин «синергетический» означает, что эффект, достигаемый с помощью фармацевтических комбинаций согласно настоящему изобретению, примерно превышает сумму эффектов, которые возникают в результате применения противораковых агентов, а именно соединения формулы I и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемой соли, в качестве монотерапии.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль, где количество указанного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в указанной комбинации составляет от примерно 0,1 до примерно 50 мг, или от примерно 0,1 до примерно 20 мг, или от примерно 0,1 до примерно 10 мг, или от примерно 0,5 до примерно 8 мг, или от примерно 0,5 до примерно 6 мг, или от примерно 1 до примерно 2 мг.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль, где количество указанного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в указанной комбинации составляет примерно 1 мг, примерно 1,2 мг, примерно 1,5 мг, примерно 2 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 5 мг, примерно 6 мг, примерно 7 мг, примерно 8 мг, примерно 9 мг или примерно 10 мг, предпочтительно примерно 1,2 мг.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11,

или его фармацевтически приемлемую соль, где количество указанного цикло(-Тур-
His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего
дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемой
соли в указанной комбинации составляет от примерно 0,1 до примерно 50 мг, или от
5 примерно 0,1 до примерно 20 мг, или от примерно 0,1 до примерно 10 мг, или от
примерно 0,5 до примерно 8 мг, или от примерно 0,5 до примерно 6 мг, или от
примерно 1 до примерно 5,5 мг, или от примерно 4,5 до примерно 8 мг, или от
примерно 4,5 до примерно 5,5 мг, предпочтительно от примерно 4,5 до примерно 8
мг или от примерно 4,5 до примерно 5,5 мг.

10

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложена
фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы I или его
фармацевтически приемлемую соль и цикло(-Тур-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-
Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11,
15 или его фармацевтически приемлемую соль, где количество указанного цикло(-Тур-
His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего
дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемой
соли в указанной комбинации составляет примерно 1 мг, примерно 2 мг, примерно
2,5 мг, примерно 3 мг, примерно 3,5 мг, примерно 4 мг, примерно 4,5 мг, примерно
20 5,5 мг, примерно 7,5 мг или примерно 10 мг, предпочтительно примерно 5,5 мг.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложена
фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы I или его
фармацевтически приемлемую соль и цикло(-Тур-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-
25 Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11,
или его фармацевтически приемлемую соль, где количество указанного соединения
формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в указанной комбинации
составляет от примерно 0,1 до примерно 50 мг, или от примерно 0,1 до примерно 20
мг, или от примерно 0,1 до примерно 10 мг, или от примерно 0,5 до примерно 8 мг,
30 или от примерно 0,5 до примерно 6 мг, или от примерно 1 до примерно 2 мг; и где
количество указанного цикло(-Тур-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-
Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его
фармацевтически приемлемой соли в указанной комбинации составляет от примерно

0,1 до примерно 50 мг, или от примерно 0,1 до примерно 20 мг, или от примерно 0,1 до примерно 10 мг, или от примерно 0,5 до примерно 8 мг, или от примерно 0,5 до примерно 6 мг, или от примерно 1 до примерно 5,5 мг.

- 5 В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль, где количество указанного соединения
- 10 формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в указанной комбинации составляет примерно 1 мг, примерно 1,2 мг, примерно 1,5 мг, примерно 2 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 5 мг, примерно 6 мг, примерно 7 мг, примерно 8 мг, примерно 9 мг или примерно 10 мг; и где количество указанного цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-),
- 15 имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемой соли в указанной комбинации составляет примерно 1 мг, примерно 2 мг, примерно 2,5 мг, примерно 3 мг, примерно 3,5 мг, примерно 4 мг, примерно 4,5 мг, примерно 5,5 мг, примерно 7,5 мг или примерно 10 мг.

- В особенно предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения
- 20 предложена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль, где количество указанного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в указанной
- 25 комбинации составляет примерно 1,2 мг; и где количество указанного цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемой соли в указанной комбинации составляет от примерно 4,5 до примерно 8 мг, от примерно 4,5 до примерно 5,5 мг, предпочтительно примерно 5,5 мг.

30

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы Ia и ацетат цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-),

имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, где количество указанного соединения формулы Ia в указанной комбинации составляет от примерно 0,1 до примерно 50 мг, или от примерно 0,1 до примерно 20 мг, или от примерно 0,1 до примерно 10 мг, или от примерно 0,5 до примерно 8 мг, или от примерно 0,5 до примерно 6 мг, или от примерно 1 до примерно 2 мг.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы Ia и ацетат цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-),
имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, где количество указанного соединения формулы Ia в указанной комбинации составляет примерно 1 мг, примерно 1,2 мг, примерно 1,5 мг, примерно 2 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 5 мг, примерно 6 мг, примерно 7 мг, примерно 8 мг, примерно 9 мг или примерно 10 мг, предпочтительно примерно 1,2 мг.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы Ia и ацетат цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-),
имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, где количество указанного ацетата цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-),
имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, в указанной комбинации составляет от примерно 0,1 до примерно 50 мг, или от примерно 0,1 до примерно 20 мг, или от примерно 0,1 до примерно 10 мг, или от примерно 0,5 до примерно 8 мг, или от примерно 0,5 до примерно 6 мг, или от примерно 1 до примерно 5,5 мг, или от примерно 4,5 до примерно 8 мг, или от примерно 4,5 до примерно 5,5 мг, предпочтительно от примерно 4,5 до примерно 8 мг, или от примерно 4,5 до примерно 5,5 мг.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы Ia и ацетат цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-),
имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, где количество указанного ацетата цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-

), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, в указанной комбинации составляет примерно 1 мг, примерно 2 мг, примерно 2,5 мг, примерно 3 мг, примерно 3,5 мг, примерно 4 мг, примерно 4,5 мг, примерно 5,5 мг, примерно 7,5 мг или примерно 10 мг, предпочтительно примерно 5,5 мг.

5

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы Ia и ацетат цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, где количество указанного соединения формулы Ia в указанной комбинации составляет от примерно 0,1 до примерно 50 мг, или от примерно 0,1 до примерно 20 мг, или от примерно 0,1 до примерно 10 мг, или от примерно 0,5 до примерно 8 мг, или от примерно 0,5 до примерно 6 мг, или от примерно 1 до примерно 2 мг; и где количество указанного ацетата цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, в указанной комбинации составляет от примерно 0,1 до примерно 50 мг, или от примерно 0,1 до примерно 20 мг, или от примерно 0,1 до примерно 10 мг, или от примерно 0,5 до примерно 8 мг, или от примерно 0,5 до примерно 6 мг, или от примерно 1 до примерно 5,5 мг.

20 В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы Ia и ацетат цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, где количество указанного соединения формулы Ia в указанной комбинации составляет примерно 1 мг, примерно 1,2 мг, примерно 1,5 мг, примерно 2 мг, примерно 3 мг, примерно 4 мг, примерно 5 мг, примерно 6 мг, примерно 7 мг, примерно 8 мг, примерно 9 мг или примерно 10 мг; и где количество указанного ацетата цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, в указанной комбинации составляет примерно 1 мг, примерно 2 мг, примерно 2,5 мг, примерно 3 мг, примерно 3,5 мг, примерно 4 мг, примерно 4,5 мг, примерно 5,5 мг, примерно 7,5 мг или примерно 10 мг.

30

В особенно предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы Ia и ацетат цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, где количество указанного соединения формулы Ia в указанной комбинации составляет примерно 1,2 мг; и где количество указанного ацетата цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, в указанной комбинации составляет от примерно 4,5 до примерно 8 мг, от примерно 4,5 до примерно 5,5 мг, предпочтительно примерно 5,5 мг.

10

Как было указано выше, настоящее изобретение также относится к фармацевтической комбинации, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей.

Термин «фармацевтически приемлемый разбавитель, вспомогательное вещество или носитель» в контексте настоящего описания относится к носителю, или вспомогательному веществу, или разбавителю, который является подходящим для применения у людей и/или животных и не имеет неоправданных нежелательных побочных эффектов (таких как токсичность, раздражающее действие и аллергическая реакция), сопоставимых с оправданным отношением риск/польза. Это может быть фармацевтически приемлемый растворитель, суспендирующий агент или носитель для доставки предлагаемых соединений субъекту.

25

Составы и способы введения

Состав и способ введения могут быть выбраны с учетом конкретного субъекта, характера состояния, подлежащего лечению у субъекта, и, как правило, решения лечащего врача.

5

Фармацевтические композиции или комбинированные препараты согласно настоящему изобретению могут быть введены в виде одной или множества доз любым из принятых способов введения агентов, имеющих схожие полезные свойства, включая ректальное, буккальное, интраназальное, трансмукозальное, чрескожное введение, введение путем внутриартериальной инъекции, внутривенно, 10 внутрибрюшинно, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, местно, как, например, средство для ингаляции посредством легочного введения, или с помощью импрегнированного устройства или устройства с покрытием, такого как, например, стент, или вводимый в артерию цилиндрический полимер.

15

Одним из способов введения является введение путем инъекции, предпочтительно внутривенное введение путем инъекции. Формы, в которые соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль и/или цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между 20 Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемая соль могут быть включены для введения путем инъекции, включают водные или масляные суспензии или эмульсии, содержащие кунжутное масло, кукурузное масло, хлопковое масло или арахисовое масло, а также эликсиры, маннитол, декстрозу или стерильный водный раствор и аналогичные фармацевтические носители. Водные растворы в солевом растворе 25 также могут быть обычным образом применены для инъекций, предпочтительно в качестве водных растворов используют физиологически совместимые буферы, такие как раствор Хэнка, раствор Рингера или физиологический солевой буфер. Также могут быть использованы этанол, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и тому подобное (и их подходящие смеси), производные 30 циклодекстрина и растительные масла. Подходящая текучесть может поддерживаться, например, с помощью применения покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и путем

применения поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено с помощью различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и тому подобного.

- 5 Стерильные растворы для инъекций получают путем включения соединения согласно настоящему раскрытию в необходимом количестве в соответствующий растворитель совместно с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, в соответствии с необходимостью, с последующей стерилизующей фильтрацией. Как правило, дисперсии готовят путем включения различных
- 10 стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных растворов для инъекций предпочтительными способами приготовления являются технологии вакуумной сушки и лиофильной сушки, обеспечивающие получение
- 15 порошка активного ингредиента и любого дополнительного желаемого ингредиента из их раствора, предварительно стерилизованного фильтрацией. В некоторых вариантах реализации для парентерального введения получают стерильные растворы для инъекций, содержащие терапевтически эффективное количество, например, от 0,1 до 1000 мг, соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли
- 20 и/или цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемой соли. Однако следует понимать, что фактически вводимое количество соединения обычно будет определено врачом с учетом соответствующих обстоятельств, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный способ
- 25 введения, фактически вводимое соединение и его относительную активность, возраст, массу тела и ответ конкретного пациента, тяжесть симптомов пациента и тому подобное.

- Фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению предпочтительно
- 30 является подходящей для введения путем инъекции, например, подкожной, внутривенной, внутримышечной, интратекальной или внутрибрюшинной инъекции, более предпочтительно подходящей для введения путем внутривенной инъекции, и обычно содержит терапевтически эффективное количество активных ингредиентов и

один или более подходящий фармацевтически приемлемый разбавитель, вспомогательное вещество или носитель. Таким образом, в предпочтительном варианте реализации фармацевтическую комбинацию вводят субъекту внутривенно, то есть соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-),
5 имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту внутривенно.

Фармацевтические композиции или комбинированные препараты в отдельной
10 форме, содержащие соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль, могут быть получены с помощью обычных способов смешивания, растворения, гранулирования, получения таблеток с покрытием, растирания,
15 эмульгирования, заключения в капсулу, захвата/включения или лиофилизации. Фармацевтические композиции или комбинированные препараты в отдельной форме могут быть приготовлены обычным образом с применением одного или более физиологически приемлемых носителей, разбавителей, вспомогательных веществ или вспомогательных агентов, которые способствуют процессу обработки активного
20 ингредиента с получением препаратов, которые могут быть применены фармацевтически. Надлежащий состав зависит от выбранного способа введения.

Для местного применения соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль и/или цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его
25 фармацевтически приемлемая соль могут быть приготовлены в виде растворов, гелей, мазей, кремов, суспензий и так далее, хорошо известных в данной области техники.

Для трансмукозального введения в составе используют пенетранты, подходящие для
30 проникновения через данный барьер, известные в данной области техники.

Для перорального введения соединения могут быть легко приготовлены путем объединения соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли

и/или цикло(-Тур-Нис-Ала-Сис-Сер-Ала-^DПро-Даб-Арг-Тур-Сис-Тур-Глн-Лис-^DПро-Про-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемой соли с фармацевтически приемлемыми носителями, хорошо известными в данной области техники. Такие носители обеспечивают возможность приготовления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и/или цикло(-Тур-Нис-Ала-Сис-Сер-Ала-^DПро-Даб-Арг-Тур-Сис-Тур-Глн-Лис-^DПро-Про-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемой соли в виде таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей (slurries), суспензий и тому подобного для перорального приема пациентом, подлежащим лечению. В случае составов для перорального введения, таких как, например, порошки, капсулы и таблетки, подходящие вспомогательные вещества включают наполнители, такие как сахара, например, лактоза, сахароза, маннитол и сорбитол; препараты целлюлозы, такие как кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы; гранулирующие агенты и связующие агенты. Если это желательно, могут быть добавлены агенты для улучшения распадаемости, такие как поперечно сшитые поливинилпирролидоны, агар, или альгиновая кислота, или ее соль, такая как альгинат натрия. Если это желательно, твердые лекарственные формы может быть покрыты сахарной оболочкой или кишечнорастворимой оболочкой с применением стандартных методик.

В случае жидких препаратов для перорального введения, таких как, например, суспензии, эликсиры и растворы, подходящие носители, вспомогательные вещества или разбавители включают воду, гликоли, масла, спирты и так далее. Помимо этого, могут быть добавлены ароматизирующие агенты, консерванты, окрашивающие агенты и тому подобное.

Для буккального введения композиция может иметь форму таблеток, таблеток для рассасывания и так далее, получаемых обычными способами.

В случае введения путем ингаляции доставку соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и/или цикло(-Тур-Нис-Ала-Сис-Сер-Ала-^DПро-Даб-Арг-Тур-Сис-Тур-Глн-Лис-^DПро-Про-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемой соли осуществляют удобным образом

в форме распыляемого аэрозоля из аэрозольных упаковок под давлением или небулайзера с использованием подходящего пропеллента, например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае аэрозоля под давлением однократная доза может быть
5 определена путем оснащения клапаном для доставки отмеренного количества. Могут быть приготовлены капсулы и картриджи, например, из желатина, для применения в ингаляторе или инсуффляторе, содержащие смесь порошков соединений согласно настоящему изобретению и подходящую порошковую основу, такую как лактоза или крахмал.

10

Указанные соединения также могут быть приготовлены в виде композиций для ректального или вагинального введения, таких как суппозитории, совместно с подходящими основами для суппозиториев, такими как масло какао или другие глицериды.

15

Помимо составов, описанных ранее, соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль и/или цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемая соль также могут быть приготовлены в
20 виде депо-препаратов. Такие составы длительного действия могут быть введены путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или посредством внутримышечной инъекции. Для получения таких депо-препаратов соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль и/или цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную
25 связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемая соль могут быть приготовлены совместно с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в подходящем масле) или ионообменными смолами, или в виде умеренно растворимых солей.

30

Помимо этого, могут быть использованы другие фармацевтические системы доставки, такие как липосомы и эмульсии, хорошо известные в данной области техники. Также могут быть использованы определенные органические растворители, такие как диметилсульфоксид. Кроме того, соединение формулы I или его

фармацевтически приемлемая соль и/или цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемая соль могут быть доставлены с помощью системы с замедленным высвобождением, такой как полупроницаемые матрицы из твердых полимеров, содержащие терапевтический агент. Различные материалы с замедленным высвобождением являются признанными и хорошо известны специалистам в данной области техники. Капсулы с замедленным высвобождением могут, в зависимости от их химической природы, высвобождать соединения в течение периода времени от нескольких недель до более 100 дней. В зависимости от химической природы и биологической стабильности терапевтического агента могут быть использованы дополнительные стратегии стабилизации белка.

Применение комбинаций согласно настоящему изобретению для лечения рака

15 В соответствии со вторым аспектом настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, описанная в настоящем описании, для применения в качестве лекарственного средства.

В соответствии с третьим аспектом настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, описанная в настоящем описании, для применения в способе предотвращения, замедления прогрессирования или лечения рака у субъекта, предпочтительно для применения в способе замедления прогрессирования или лечения рака у субъекта, более предпочтительно для применения в способе лечения рака у субъекта.

25

Также предложено применение фармацевтической комбинации, описанной в настоящем описании, для получения лекарственного средства для предотвращения, замедления прогрессирования или лечения рака у субъекта, предпочтительно для получения лекарственного средства для замедления прогрессирования или лечения рака у субъекта, более предпочтительно для получения лекарственного средства для лечения рака у субъекта.

30

Также предложено применение фармацевтической комбинации, описанной в настоящем описании, для предотвращения, замедления прогрессирования или лечения рака у субъекта, предпочтительно для замедления прогрессирования или лечения рака у субъекта, более предпочтительно для лечения рака у субъекта.

5

Также предложен способ предотвращения, замедления прогрессирования или лечения рака у субъекта, предпочтительно способ замедления прогрессирования или лечения рака у субъекта, более предпочтительно способ лечения рака у субъекта, включающий введение указанному субъекту фармацевтической комбинации, описанной в настоящем описании, например, введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, описанной в настоящем описании.

В контексте настоящего описания термин «предотвращение»/«осуществление предотвращения», например, превентивное лечение, включает профилактическое лечение. При превентивном применении фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению вводят субъекту, у которого есть подозрение на наличие рака или риск развития рака.

В контексте настоящего описания термин «замедление прогрессирования»/«осуществление замедления прогрессирования» означает увеличение времени до появления симптома рака или признака, связанного с раком, или замедление увеличения тяжести симптома рака. Дополнительно «задержка прогрессирования» в контексте настоящего описания включает обращение или подавление прогрессирования заболевания. «Подавление» прогрессирования заболевания или осложнения заболевания у субъекта означает предотвращение или уменьшение прогрессирования заболевания и/или осложнения заболевания у субъекта.

Термины «лечение»/«осуществление лечения» в контексте настоящего описания включают: (1) отсрочку возникновения клинических симптомов заболевания, расстройства или состояния, развивающегося у животного, в частности, у млекопитающего, и конкретно у человека, который имеет заболевание, расстройство или состояние или быть предрасположенным к заболеванию, расстройству или состоянию, однако еще не испытывает или не демонстрирует клинических или субклинических симптомов заболевания, расстройства или состояния; (2)

подавление заболевания, расстройства или состояния (например, остановка, уменьшение или замедление развития заболевания или его рецидива в случае поддерживающего лечения, по меньшей мере одного его клинического или субклинического симптома; и/или (3) облегчение состояния (то есть обусловливание регрессии заболевания, расстройства или состояния или по меньшей мере одного из его клинических или субклинических симптомов). Польза для пациента, подлежащего лечению, является либо статистически значимой, либо по меньшей мере осязаемой для пациента или для врача. Однако следует понимать, что при введении лекарственного средства пациенту для лечения заболевания результатом не всегда может быть эффективное лечение.

При терапевтическом применении фармацевтическую комбинацию обычно вводят субъекту, такому как пациент, уже страдающий от рака, в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере частичного устранения симптомов заболевания. Количества, эффективные для этого применения, будут зависеть от тяжести и течения заболевания, предшествующей терапии, состояния здоровья субъекта и ответа на лекарственные средства, а также от решения лечащего врача.

В случае, если состояние пациента не улучшается, фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению могут вводить длительно, то есть в течение продолжительного периода времени, в том числе в течение всей жизни субъекта, чтобы улучшить или иным образом сдерживать или ограничивать симптомы заболевания или состояния субъекта.

В случае, если состояние пациента улучшается, фармацевтическую комбинацию могут вводить непрерывно; в качестве альтернативы, доза вводимых лекарственных средств может быть временно уменьшена или введение может быть временно приостановлено на определенный промежуток времени (то есть «лекарственные каникулы»).

После улучшения состояния пациента при необходимости вводят поддерживающую дозу фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению. Впоследствии дозу или частоту введения, или и то, и другое, необязательно снижают, в зависимости от симптомов, до уровня, при котором сохраняется улучшенное течение заболевания.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предотвращения, замедления прогрессирования или лечения рака у субъекта, предпочтительно для применения в способе замедления прогрессирования или лечения рака у субъекта, более предпочтительно для применения в способе лечения рака у субъекта, причем рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, метастатического рака молочной железы и рецидива метастатического рака молочной железы, предпочтительно выбран из группы, состоящей из метастатического рака молочной железы и рецидива метастатического рака молочной железы, более предпочтительно указанный рак представляет собой рецидив метастатического рака молочной железы. Как правило, раковая опухоль, подлежащая лечению с применением способа предотвращения, замедления прогрессирования или лечения рака согласно настоящему изобретению, экспрессирует CXCR4. Способы оценки экспрессии CXCR4 раковой опухолью описаны в научной литературе и известны специалисту. Экспрессия CXCR4 раковой опухолью может быть оценена, например, с помощью иммуногистохимического исследования ткани опухоли (архивного образца первичной опухоли, ткани метастаза или ткани, полученной при свежеснятой биопсии). При любом уровне экспрессии CXCR4 раковой опухолью, подлежащей лечению с применением способа согласно настоящему изобретению, раковая опухоль рассматривается в контексте настоящего изобретения как экспрессирующая CXCR4.

Также предложено применение фармацевтической комбинации, описанной в настоящем описании, для получения лекарственного средства для предотвращения, замедления прогрессирования или лечения рака у субъекта, предпочтительно для получения лекарственного средства для замедления прогрессирования или лечения рака у субъекта, более предпочтительно для получения лекарственного средства для лечения рака у субъекта, причем указанный рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, метастатического рака молочной железы и рецидива метастатического рака молочной железы, предпочтительно выбран из группы, состоящей из метастатического рака молочной железы и рецидива метастатического рака молочной железы, более предпочтительно указанный рак представляет собой рецидив метастатического рака молочной железы.

Также предложено применение фармацевтической комбинации, описанной в настоящем описании, для предотвращения, замедления прогрессирования или лечения рака у субъекта, предпочтительно для замедления прогрессирования или лечения рака у субъекта, более предпочтительно для лечения рака у субъекта, 5 причём указанный рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, метастатического рака молочной железы и рецидива метастатического рака молочной железы, предпочтительно выбран из группы, состоящей из метастатического рака молочной железы и рецидива метастатического рака молочной железы, более предпочтительно указанный рак представляет собой 10 рецидив метастатического рака молочной железы.

Также предложен способ предотвращения, замедления прогрессирования или лечения рака у субъекта, предпочтительно способ замедления прогрессирования или лечения рака у субъекта, более предпочтительно способ лечения рака у субъекта, 15 включающий введение указанному субъекту фармацевтической комбинации, описанной в настоящем описании, например, введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, описанной в настоящем описании, причём указанный рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, метастатического рака молочной железы, 20 рецидива метастатического рака молочной железы, предпочтительно выбран из группы, состоящей из метастатического рака молочной железы и рецидива метастатического рака молочной железы, более предпочтительно указанный рак представляет собой рецидив метастатического рака молочной железы.

25 В предпочтительном варианте реализации рак выбран из группы, состоящей из HER2-отрицательного эстроген-рецептор-отрицательного прогестерон-рецептор-отрицательного (HER2-ER-PR-) рака молочной железы, HER2-отрицательного эстроген-рецептор-отрицательного прогестерон-рецептор-отрицательного (HER2-ER-PR-) метастатического рака молочной железы, рецидива HER2-отрицательного 30 эстроген-рецептор-отрицательного прогестерон-рецептор-отрицательного (HER2-ER-PR-) метастатического рака молочной железы, HER2-отрицательного эстроген-рецептор-положительного прогестерон-рецептор-отрицательного (HER2-ER+PR-) рака молочной железы, HER2-отрицательного

- положительного эстроген-рецептор-отрицательного прогестерон-рецептор-положительного (HER2+ER-PR+) метастатического рака молочной железы, HER2-положительного эстроген-рецептор-положительного прогестерон-рецептор-положительного (HER2+ER+PR+) рака молочной железы, HER2-положительного
- 5 эстроген-рецептор-положительного прогестерон-рецептор-положительного (HER2+ER+PR+) метастатического рака молочной железы и рецидива HER2-положительного эстроген-рецептор-положительного прогестерон-рецептор-положительного (HER2+ER+PR+) метастатического рака молочной железы.
- 10 В более предпочтительном варианте реализации рак выбран из группы, состоящей из HER2-отрицательного эстроген-рецептор-отрицательного прогестерон-рецептор-отрицательного (HER2-ER-PR-) рака молочной железы, HER2-отрицательного эстроген-рецептор-отрицательного прогестерон-рецептор-отрицательного (HER2-ER-PR-) метастатического рака молочной железы, рецидива HER2-отрицательного
- 15 эстроген-рецептор-отрицательного прогестерон-рецептор-отрицательного (HER2-ER-PR-) метастатического рака молочной железы, HER2-отрицательного эстроген-рецептор-положительного прогестерон-рецептор-отрицательного (HER2-ER+PR-) рака молочной железы, HER2-отрицательного эстроген-рецептор-положительного прогестерон-рецептор-отрицательного (HER2-
- 20 ER+PR-) метастатического рака молочной железы, рецидива HER2-отрицательного эстроген-рецептор-положительного прогестерон-рецептор-отрицательного (HER2-ER+PR-) метастатического рака молочной железы, HER2-отрицательного эстроген-рецептор-отрицательного прогестерон-рецептор-положительного (HER2-ER-PR+) рака молочной железы, HER2-отрицательного
- 25 эстроген-рецептор-отрицательного прогестерон-рецептор-положительного (HER2-ER-PR+) метастатического рака молочной железы, рецидива HER2-отрицательного эстроген-рецептор-отрицательного прогестерон-рецептор-положительного (HER2-ER-PR+) метастатического рака молочной железы,
- 30 HER2-отрицательного эстроген-рецептор-положительного прогестерон-рецептор-положительного (HER2-ER+PR+) рака молочной железы, HER2-отрицательного эстроген-рецептор-положительного прогестерон-рецептор-положительного (HER2-ER+PR+) метастатического рака молочной железы и рецидива HER2-отрицательного

HER2-положительного эстроген-рецептор-положительного прогестерон-рецептор-положительного (HER2+ER+PR+) метастатического рака молочной железы и рецидива HER2-положительного эстроген-рецептор-положительного прогестерон-рецептор-положительного (HER2+ER+PR+) метастатического рака молочной
 5 железы.

В конкретном предпочтительном варианте реализации рак выбран из группы, состоящей из HER2-отрицательного эстроген-рецептор-отрицательного прогестерон-рецептор-отрицательного (HER2-ER-PR-) метастатического рака молочной железы,
 10 рецидива HER2-отрицательного эстроген-рецептор-отрицательного прогестерон-рецептор-отрицательного (HER2-ER-PR-) метастатического рака молочной железы, HER2-отрицательного эстроген-рецептор-положительного прогестерон-рецептор-отрицательного (HER2-ER+PR-) метастатического рака молочной железы, рецидива HER2-отрицательного эстроген-рецептор-положительного прогестерон-рецептор-отрицательного (HER2-ER+PR-) метастатического рака молочной железы,
 15 HER2-отрицательного эстроген-рецептор-отрицательного прогестерон-рецептор-положительного (HER2-ER-PR+) метастатического рака молочной железы, рецидива HER2-отрицательного эстроген-рецептор-отрицательного прогестерон-рецептор-положительного (HER2-ER-PR+) метастатического рака молочной железы,
 20 HER2-отрицательного эстроген-рецептор-положительного прогестерон-рецептор-положительного (HER2-ER+PR+) метастатического рака молочной железы и рецидива HER2-отрицательного эстроген-рецептор-положительного прогестерон-рецептор-положительного (HER2-ER+PR+) метастатического рака молочной железы.

25

В более конкретном предпочтительном варианте реализации рак выбран из группы, состоящей из рецидива HER2-отрицательного эстроген-рецептор-отрицательного прогестерон-рецептор-отрицательного (HER2-ER-PR-) метастатического рака молочной железы,
 30 рецидива HER2-отрицательного эстроген-рецептор-положительного прогестерон-рецептор-отрицательного (HER2-ER+PR-) метастатического рака молочной железы, рецидива HER2-отрицательного эстроген-рецептор-отрицательного прогестерон-рецептор-положительного (HER2-ER-PR+) метастатического рака молочной железы,

рецидива HER2-отрицательного эстроген-рецептор-положительного прогестерон-рецептор-положительного (HER2-ER+PR+) метастатического рака молочной железы,

5 рецидива HER2-положительного эстроген-рецептор-отрицательного прогестерон-рецептор-отрицательного (HER2+ER-PR-) метастатического рака молочной железы, рецидива HER2-положительного эстроген-рецептор-положительного прогестерон-рецептор-отрицательного (HER2+ER+PR-) метастатического рака молочной железы, рецидива HER2-положительного эстроген-рецептор-отрицательного прогестерон-рецептор-положительного (HER2+ER-PR+) метастатического рака молочной железы
10 и рецидива HER2-положительного эстроген-рецептор-положительного прогестерон-рецептор-положительного (HER2+ER+PR+) метастатического рака молочной железы.

В еще более конкретном предпочтительном варианте реализации рак выбран из
15 группы, состоящей из рецидива HER2-отрицательного эстроген-рецептор-отрицательного прогестерон-рецептор-отрицательного (HER2-ER-PR-) метастатического рака молочной железы,

рецидива HER2-отрицательного эстроген-рецептор-положительного прогестерон-рецептор-отрицательного (HER2-ER+PR-) метастатического рака молочной железы,
20 рецидива HER2-отрицательного эстроген-рецептор-отрицательного прогестерон-рецептор-положительного (HER2-ER-PR+) метастатического рака молочной железы, рецидива HER2-отрицательного эстроген-рецептор-положительного прогестерон-рецептор-положительного (HER2-ER+PR+) метастатического рака молочной железы.

25

В наиболее конкретном предпочтительном варианте реализации рак выбран из группы, состоящей из рецидива HER2-отрицательного эстроген-рецептор-положительного прогестерон-рецептор-отрицательного (HER2-ER+PR-) метастатического рака молочной железы и рецидива HER2-отрицательного
30 эстроген-рецептор-положительного прогестерон-рецептор-положительного (HER2-ER+PR+) метастатического рака молочной железы.

Таким образом, предпочтительно предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предотвращения,

замедления прогрессирования или лечения рака, причем указанный рак представляет собой рецидив HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы, более предпочтительно указанный рак представляет собой рецидив HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы, выбранный из группы, состоящей из рецидива HER2-отрицательного эстроген-рецептор-отрицательного прогестерон-рецептор-отрицательного (HER2-ER-PR-) метастатического рака молочной железы, рецидива HER2-отрицательного эстроген-рецептор-положительного прогестерон-рецептор-отрицательного (HER2-ER+PR-) метастатического рака молочной железы, рецидива HER2-отрицательного эстроген-рецептор-отрицательного прогестерон-рецептор-положительного (HER2-ER-PR+) метастатического рака молочной железы, рецидива HER2-отрицательного эстроген-рецептор-положительного прогестерон-рецептор-положительного (HER2-ER+PR+) метастатического рака молочной железы у субъекта, еще более предпочтительно указанный рак представляет собой рецидив HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы, выбранный из группы, состоящей из рецидива HER2-отрицательного эстроген-рецептор-положительного прогестерон-рецептор-отрицательного (HER2-ER+PR-) метастатического рака молочной железы и рецидива HER2-отрицательного эстроген-рецептор-положительного прогестерон-рецептор-положительного (HER2-ER+PR+) метастатического рака молочной железы.

В одном из вариантов реализации субъект, имеющий рак, (i) является невосприимчивым к по меньшей мере одному химиотерапевтическому лечению или (ii) имеет рецидив после лечения с применением химиотерапии, или имеет место комбинация указанного.

В некоторых вариантах реализации субъект является невосприимчивым к по меньшей мере двум, по меньшей мере трем, или по меньшей мере четырем курсам противораковой терапии (включая, например, стандартную или экспериментальную химиотерапию).

Субъект, который является невосприимчивым к по меньшей мере одному курсу противоопухолевой терапии и/или имеет рецидив после лечения с применением по меньшей мере одного курса противоопухолевой терапии, как описано выше, мог

быть подвергнут одному или более курсов предшествующей терапии. В некоторых вариантах реализации такие субъекты были подвергнуты одному, двум, трем, или четырем, или пяти, или по меньшей мере одному, по меньшей мере двум, по меньшей мере трем, по меньшей мере четырем, или по меньшей мере пяти, или от одного до десяти, от одного до девяти, от одного до восьми, от одного до семи, от одного до шести, от одного до пяти, или от одного до четырех, или от одного до трех, от четырех до шести или от семи до десяти курсам противораковой терапии, и затем были подвергнуты лечению с применением способов, описанных в настоящем описании (например, введению соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемой соли).

Схема введения

Схема введения соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющим дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемой солью в способах, предложенных в настоящем описании, может быть различной, например, в зависимости от показания, пути введения и тяжести состояния. В зависимости от пути введения подходящая доза может быть рассчитана в соответствии с массой тела, площадью поверхности тела или размером органа. Окончательная схема введения может быть определена лечащим врачом с точки зрения надлежащей медицинской практики с учетом различных факторов, которые изменяют действие лекарственных средств, например, специфической активности соединения, индивидуальных характеристик и тяжести патологического состояния, восприимчивости пациента, возраста, состояния, массы тела, пола и диеты пациента, а также тяжести любой инфекции. Дополнительные факторы, которые могут быть приняты во внимание, включают время и частоту введения, комбинации лекарственных средств, аллергические реакции и толерантность/ответ на терапию. Дальнейшее уточнение доз, подходящих для лечения с применением любого из составов, упомянутых в настоящем описании, выполняется практикующим специалистом обычным образом без ненадлежащих экспериментов, в частности, с учетом информации о введении и описанных

анализов, а также фармакокинетических данных, наблюдаемых в клинических испытаниях у людей. Подходящие дозы могут быть определены с помощью утвержденных анализов для определения концентрации агента в биологической жидкости или другом образце совместно с данными о зависимости эффекта от дозы.

- 5 Количество, например, терапевтически эффективное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, может быть представлено в виде одной или множества доз для достижения желаемой конечной точки лечения.

Частота введения будет зависеть от фармакокинетических параметров вводимого соединения, пути введения и конкретного заболевания, подлежащего лечению. Доза и частота введения также могут зависеть от данных о фармакокинетике и фармакодинамике, а также о токсичности и терапевтической эффективности. Например, информация о фармакокинетике и фармакодинамике соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-
15 Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемой соли, может быть получена в ходе доклинических исследований *in vitro* и *in vivo*, затем подтверждена у людей в ходе клинических исследований. Таким образом, для соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-
20 Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемой соли, применяемых в способах, предложенных в настоящем описании, терапевтически эффективная доза может быть первоначально оценена на основе биохимических исследований и/или исследований на клетках. Затем введение может быть осуществлено в моделях у
25 животных для достижения желаемого диапазона циркулирующих концентраций. По мере проведения исследований у людей будет появляться дополнительная информация относительно подходящих величин доз и продолжительности лечения различных заболеваний и состояний.

- 30 Токсичность и терапевтическая эффективность соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемой соли могут быть определены с

помощью стандартных фармацевтических методик в культурах клеток или у экспериментальных животных, например, для определения LD50 (доза, летальная для 50% популяции) и ED50 (доза, терапевтически эффективная для 50% популяции). Отношение доз, вызывающих токсический и терапевтический эффект, представляет собой «терапевтический индекс», который обычно выражают в виде отношения LD50/ED50. Соединения, которые имеют большие терапевтические индексы, то есть их токсические дозы существенно выше, чем эффективные дозы, являются предпочтительными. Данные, полученные с помощью таких исследований на культурах клеток и дополнительных исследований на животных, могут быть применены при определении диапазона доз для применения у человека. Дозы таких соединений предпочтительно лежат в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают ED50 с небольшой токсичностью или без нее.

Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены субъекту (например, человеку) в течение минут или часов. В некоторых вариантах реализации соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль и/или цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены субъекту (например, человеку) в течение примерно 1 - 240 минут, в течение примерно 1 - примерно 180 минут, или в течение примерно 5 - 150 минут, или в течение примерно 5 - 120 минут, или в течение примерно 1 - 60 минут, или в течение примерно 1 - 10 минут, или в течение примерно 5 минут.

В одном из вариантов реализации соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту (например, человеку), как правило, в течение примерно 1 - 60 минут, предпочтительно в течение примерно 2 - 30 минут, более предпочтительно в течение примерно 2 - 10 минут, наиболее предпочтительно в течение примерно 5 минут.

В одном из вариантов реализации цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту (например, человеку), как правило, в течение примерно 1 - 240 минут, предпочтительно в течение примерно 1 - 180 минут, или более предпочтительно в течение примерно 60 - 150 минут, наиболее предпочтительно в течение примерно 120 минут.

В одном из вариантов реализации соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту (например, человеку) после окончания введения цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемой соли. В предпочтительном варианте реализации соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, как правило, вводят через примерно 15 - 240 минут, примерно 15 - 120 минут, предпочтительно примерно 20 - 60 минут, более предпочтительно примерно 20 - 30 минут, еще более предпочтительно примерно 25 минут после окончания введения цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемой соли.

Иллюстративная схема лечения включает введение один раз в день, два раза в день, три раза в день, каждый день, через день, один раз в три дня, один раз в четыре дня, один раз в пять дней, один раз в шесть дней, два раза в неделю, один раз в неделю. Комбинацию согласно настоящему изобретению обычно вводят несколько раз. Промежутки между однократными введениями могут составлять, например, менее одного дня, один день, два дня, три дня, четыре дня, пять дней, шесть дней или неделю. Комбинация согласно настоящему изобретению может быть применена в виде продолжительного непрерывного лечения. Комбинация согласно настоящему изобретению также могут быть применена в режиме, при котором субъект получает циклы лечения (циклы введения), прерываемые лекарственными каникулами или периодом отсутствия лечения. Таким образом, комбинация согласно настоящему изобретению может быть введена в соответствии с выбранными выше промежутками времени в течение продолжительного периода, составляющего одну неделю или ее часть, в течение двух недель, в течение трех недель, в течение

четырёх недель, в течение пяти недель или в течение шести недель, и затем введение прекращают на период, составляющий одну неделю или ее часть, на две недели, на три недели, на четыре недели, на пять недель, или на шесть недель, или даже на большее число недель. Комбинация периода лечения и периода отсутствия лечения называется циклом. Цикл может быть повторен один или более раз. Два или более различных циклов могут быть применены в комбинации для повторения лечения один или более раз. Предпочтительным циклом введения в способах согласно настоящему изобретению является период, составляющий три недели, то есть 21-дневный цикл. В одном из вариантов реализации указанный цикл повторяют один или более раз, как правило, один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать, пятнадцать, шестнадцать, семнадцать, восемнадцать, девятнадцать, двадцать или двадцать один раз, предпочтительно по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере одиннадцать, по меньшей мере двенадцать, по меньшей мере тринадцать, по меньшей мере четырнадцать, по меньшей мере пятнадцать, по меньшей мере шестнадцать, по меньшей мере семнадцать, по меньшей мере восемнадцать, по меньшей мере девятнадцать, по меньшей мере двадцать или по меньшей мере двадцать один раз, более предпочтительно по меньшей мере два раза. В конкретном предпочтительном варианте реализации указанный цикл повторяют по меньшей мере два раза, таким образом, лечение включает по меньшей мере три 21-дневных цикла.

Введение фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению может начинаться с вводного цикла, например, вводного цикла с последующими 21-дневными циклами. В одном из вариантов реализации введение фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению начинают с вводного цикла с последующими 21-дневными циклами. Вводный цикл может длиться 28 дней, причем соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят субъекту независимо, причем соединение формулы I или его

фармацевтически приемлемую соль вводят в 1 и 16 дни, а цикло(-Тур-Нис-Ала-Сус-Сер-Ала-^DПро-Даб-Арг-Тур-Сус-Тур-Глн-Лис-^DПро-Про-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль вводят в 1 день и 15, 16 и 17 дни. В предпочтительном варианте реализации введение фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению начинают с 21-дневного цикла. В этом варианте реализации не вводят вводный цикл перед первым 21-дневным циклом. В более предпочтительном варианте реализации фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению вводят в 1, 2 и 3 дни и в 8, 9 и 10 дни 21-дневного цикла введения.

10

В одном из предпочтительных вариантов реализации соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и цикло(-Тур-Нис-Ала-Сус-Сер-Ала-^DПро-Даб-Арг-Тур-Сус-Тур-Глн-Лис-^DПро-Про-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту независимо, причем соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят во 2 и 9 дни, а цикло(-Тур-Нис-Ала-Сус-Сер-Ала-^DПро-Даб-Арг-Тур-Сус-Тур-Глн-Лис-^DПро-Про-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль вводят в 1, 2 и 3 дни и в 8, 9 и 10 дни 21-дневного цикла введения.

В одном из предпочтительных вариантов реализации фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению вводят в течение 21-дневного цикла, где во 2 и 9 дни 21-дневного цикла введения соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в течение примерно 2 - 10 минут через примерно 15 - 120 минут после окончания введения цикло(-Тур-Нис-Ала-Сус-Сер-Ала-^DПро-Даб-Арг-Тур-Сус-Тур-Глн-Лис-^DПро-Про-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемой соли, которые вводят в течение примерно 1 - 3 часов. В более предпочтительном варианте реализации фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению вводят в течение 21-дневного цикла, где во 2 и 9 дни 21-дневного цикла введения соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в течение примерно 5 минут через примерно 25 минут после окончания введения цикло(-Тур-Нис-Ала-Сус-Сер-Ала-^DПро-Даб-Арг-Тур-Сус-Тур-Глн-Лис-^DПро-Про-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемой соли, которые вводят в течение примерно 2 часов.

Иллюстративные дозы соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для субъекта-человека могут составлять от примерно 0,1 до примерно 50 мг/м², или от примерно 0,1 до примерно 20 мг/м², или от примерно 0,1 до примерно 10 мг/м², или от примерно 0,5 до примерно 8 мг/м², или от примерно 0,5 до примерно 6 мг/м², или от примерно 1 до примерно 2 мг/м², или примерно 1 мг/м², примерно 1,2 мг/м², примерно 1,5 мг/м², примерно 2 мг/м², примерно 3 мг/м², примерно 4 мг/м², примерно 5 мг/м², примерно 6 мг/м², примерно 7 мг/м², примерно 8 мг/м², примерно 9 мг/м² или примерно 10 мг/м².

10

Иллюстративные дозы цикло(-Тур-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Тур-Сус-Тур-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемой соли для субъекта-человека могут составлять от примерно 0,1 до примерно 50 мг/кг, или от примерно 0,1 до примерно 20 мг/кг, или от примерно 0,1 до примерно 10 мг/кг, или от примерно 0,5 до примерно 8 мг/кг, или от примерно 0,5 до примерно 6 мг/кг, или от примерно 1 до примерно 5,5 мг/кг, или от примерно 4,5 до примерно 8 мг/кг, или от примерно 4,5 до примерно 5,5 мг/кг, или примерно 1 мг/кг, примерно 2 мг/кг, примерно 2,5 мг/кг, примерно 3 мг/кг, примерно 3,5 мг/кг, примерно 4 мг/кг, примерно 4,5 мг/кг, примерно 5,5 мг/кг, примерно 7,5 мг/кг или примерно 10 мг/кг.

20

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и цикло(-Тур-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Тур-Сус-Тур-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль, где количество указанного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в указанной комбинации составляет от примерно 0,1 до примерно 50 мг/м², или от примерно 0,1 до примерно 20 мг/м², или от примерно 0,1 до примерно 10 мг/м², или от примерно 0,5 до примерно 8 мг/м², или от примерно 0,5 до примерно 6 мг/м², или от примерно 1 до примерно 2 мг/м²; и где количество указанного цикло(-Тур-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Тур-Сус-Тур-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемой соли в указанной комбинации

30

составляет от примерно 0,1 до примерно 50 мг/кг, или от примерно 0,1 до примерно 20 мг/кг, или от примерно 0,1 до примерно 10 мг/кг, или от примерно 0,5 до примерно 8 мг/кг, или от примерно 0,5 до примерно 6 мг/кг, или от примерно 1 до примерно 5,5 мг/кг, или от примерно 4,5 до примерно 8 мг/кг, или от примерно 4,5 до примерно 5,5 мг/кг.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль, где количество указанного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в указанной комбинации составляет примерно 1 мг/м², примерно 1,2 мг/м², примерно 1,5 мг/м², примерно 2 мг/м², примерно 3 мг/м², примерно 4 мг/м², примерно 5 мг/м², примерно 6 мг/м², примерно 7 мг/м², примерно 8 мг/м², примерно 9 мг/м² или примерно 10 мг/м²; и где количество указанного цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемой соли в указанной комбинации составляет примерно 1 мг/кг, примерно 2 мг/кг, примерно 2,5 мг/кг, примерно 3 мг/кг, примерно 3,5 мг/кг, примерно 4 мг/кг, примерно 4,5 мг/кг, примерно 5,5 мг/кг, примерно 7,5 мг/кг или примерно 10 мг/кг.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль, причем указанное соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в дозе от примерно 0,1 до примерно 10 мг/м², предпочтительно от 0,5 до примерно 6 мг/м², более предпочтительно от примерно 1 до примерно 2 мг/м², еще более предпочтительно примерно 1,2 мг/м².

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль, причем цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в дозе от примерно 0,1 до примерно 10 мг/кг, предпочтительно от примерно 1 до примерно 5,5 мг/кг, более предпочтительно от примерно 4,5 до примерно 8 мг/кг, еще более предпочтительно от примерно 4,5 до примерно 5,5 мг/кг, наиболее предпочтительно в дозе примерно 5,5 мг/кг.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль, причем соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в дозе от примерно 0,1 до примерно 10 мг/м², предпочтительно от 0,5 до примерно 6 мг/м², более предпочтительно от примерно 1 до примерно 2 мг/м², еще более предпочтительно примерно 1,2 мг/м², и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от примерно 0,1 до примерно 10 мг/кг, предпочтительно от примерно 1 до примерно 5,5 мг/кг, более предпочтительно от примерно 4,5 до примерно 8 мг/кг, еще более предпочтительно от примерно 4,5 до примерно 5,5 мг/кг, наиболее предпочтительно в дозе примерно 5,5 мг/кг.

В конкретном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль, причем соединение формулы I или его

фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в дозе примерно $1,2 \text{ мг/м}^2$, и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в дозе примерно $5,5 \text{ мг/кг}$.

5

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы Ia и ацетат цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, где количество указанного соединения формулы Ia в указанной комбинации составляет от примерно $0,1$ до примерно 50 мг/м^2 , или от примерно $0,1$ до примерно 20 мг/м^2 , или от примерно $0,1$ до примерно 10 мг/м^2 , или от примерно $0,5$ до примерно 8 мг/м^2 , или от примерно $0,5$ до примерно 6 мг/м^2 , или от примерно 1 до примерно 2 мг/м^2 ; и где количество указанного ацетата цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, в указанной комбинации составляет от примерно $0,1$ до примерно 50 мг/кг , или от примерно $0,1$ до примерно 20 мг/кг , или от примерно $0,1$ до примерно 10 мг/кг , или от примерно $0,5$ до примерно 8 мг/кг , или от примерно $0,5$ до примерно 6 мг/кг , или от примерно 1 до примерно $5,5 \text{ мг/кг}$, или от примерно $4,5$ до примерно 8 мг/кг , или от примерно $4,5$ до примерно $5,5 \text{ мг/кг}$.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы Ia и ацетат цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, где количество указанного соединения формулы Ia в указанной комбинации составляет примерно 1 мг/м^2 , примерно $1,2 \text{ мг/м}^2$, примерно $1,5 \text{ мг/м}^2$, примерно 2 мг/м^2 , примерно 3 мг/м^2 , примерно 4 мг/м^2 , примерно 5 мг/м^2 , примерно 6 мг/м^2 , примерно 7 мг/м^2 , примерно 8 мг/м^2 , примерно 9 мг/м^2 или примерно 10 мг/м^2 ; и где количество указанного ацетата цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, в указанной комбинации составляет примерно 1 мг/кг , примерно 2 мг/кг , примерно $2,5 \text{ мг/кг}$, примерно 3

мг/кг, примерно 3,5 мг/кг, примерно 4 мг/кг, примерно 4,5 мг/кг, примерно 5,5 мг/кг, примерно 7,5 мг/кг или примерно 10 мг/кг.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложена
 5 фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы Ia и ацетат
 цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-),
 имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, где соединение формулы Ia
 вводят субъекту в дозе от примерно 0,1 до примерно 10 мг/м², предпочтительно от
 0,5 до примерно 6 мг/м², более предпочтительно от примерно 1 до примерно 2 мг/м²,
 10 еще более предпочтительно примерно 1,2 мг/м².

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложена
 фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы Ia и ацетат
 цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-),
 15 имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, где ацетат цикло(-Tyr-His-Ala-
 Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную
 связь между Cys4 и Cys11, вводят субъекту в дозе от примерно 0,1 до примерно 10
 мг/кг, предпочтительно от примерно 1 до примерно 5,5 мг/кг, более
 предпочтительно от примерно 4,5 до примерно 8 мг/кг, еще более предпочтительно
 20 от примерно 4,5 до примерно 5,5 мг/кг, наиболее предпочтительно в дозе примерно
 5,5 мг/кг.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложена
 фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы Ia и ацетат
 25 цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-),
 имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, причем указанное соединение
 формулы Ia вводят субъекту в дозе от примерно 0,1 до примерно 10 мг/м²,
 предпочтительно от 0,5 до примерно 6 мг/м², более предпочтительно от примерно 1
 до примерно 2 мг/м², более предпочтительно примерно 1,2 мг/м², и ацетат цикло(-
 30 Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего
 дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, вводят в дозе от примерно 0,1 до
 примерно 10 мг/кг, предпочтительно от примерно 1 до примерно 5,5 мг/кг, более
 предпочтительно от примерно 4,5 до примерно 8 мг/кг, еще более предпочтительно

от примерно 4,5 до примерно 5,5 мг/кг, наиболее предпочтительно в дозе примерно 5,5 мг/кг.

В конкретном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы Ia и ацетат цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, причем указанное соединение формулы Ia вводят субъекту в дозе примерно 1,2 мг/м², и ацетат цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, вводят субъекту в дозе примерно 5,5 мг/кг.

Дополнительные виды комбинированной терапии

В настоящем описании также предложены способы лечения, при которых соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющим дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемой солью вводят субъекту (например, человеку) в дополнительной комбинации с одним или более видами дополнительной терапии. Таким образом, в некоторых вариантах реализации способ лечения рака у субъекта (например, человека) включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемой соли совместно с одним или более видами дополнительной терапии, которые можно применять для лечения рака. Указанные один или более видов дополнительной терапии могут включать введение одного или более терапевтических агентов, предпочтительно терапевтических противораковых агентов.

Набор

Фармацевтическая комбинация, например, комбинированный препарат (включая, например, составы и единичные дозы), содержащий соединение формулы I или его

фармацевтически приемлемую соль и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль, может быть приготовлена и помещена в подходящую емкость и помечена для лечения указанного состояния.

- 5 Также предположены наборы. Например, набор может содержать лекарственные формы с единичной дозой соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемой соли, и листок-вкладыш, содержащий инструкции по
- 10 применению указанной композиции для лечения патологического состояния. В некоторых вариантах реализации наборы содержат лекарственную форму с единичной дозой соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и/или цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически
- 15 приемлемой соли. Инструкции по применению в указанном наборе могут относиться к лечению рака.

Таким образом, в четвертом аспекте настоящего изобретения предложен набор, содержащий первую емкость, вторую емкость и листок-вкладыш, где первая емкость

20 содержит по меньшей мере одну дозу лекарственного средства, содержащего соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, или соединение формулы Ia, вторая емкость содержит по меньшей мере одну дозу лекарственного средства, содержащего цикло (-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его

25 фармацевтически приемлемую соль, и листок-вкладыш содержит инструкции по лечению субъекта от рака с применением указанных лекарственных средств, причем рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, метастатического рака молочной железы и рецидива метастатического рака молочной железы. Дозы для применения в наборе, как правило, являются такими, как описано выше.

Примеры

Настоящие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения без его ограничения.

5 Пример 1

В это открытое несравнительное нерандомизированное исследование фазы I с повышением дозы были включены HER2-отрицательные (с любым статусом рецептора эстрогена или прогестерона) женщины в возрасте ≥ 18 лет с гистологически подтвержденным инвазивным раком молочной железы в IV стадии заболевания (American Joint Committee on Cancer criteria), экспрессией опухолевыми клетками CXCR4, подтвержденной иммуногистохимическим исследованием ткани опухоли (архивного образца первичной опухоли, ткани метастаза или ткани, полученной при свежевзятой биопсии), и по меньшей мере одним поддающимся измерению поражением в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)) 1.1. Пациенты ранее получали 1–3 схемы химиотерапии для лечения метастатического рака молочной железы (мРМЖ). Пациенты с положительным гормон-рецепторным статусом должны были неуспешно пройти по меньшей мере одну эндокринную терапию или считаться неподходящими для эндокринной терапии. Критерии включения также включали статус общего состояния 0 или 1 по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group). В этом исследовании фазы I исследуют комбинацию эрибулина с POL6326 при рецидиве метастатического рака молочной железы. Первичными целями являются оценка безопасности, переносимости и фармакокинетики (ФК) этой комбинированной терапии, а также максимально переносимой дозы (МПД) и рекомендуемой для фазы 2 дозы (RP2D) POL6326 при добавлении к эрибулину. Дополнительно оценивали эффективность, определенную по ответу опухоли.

План исследования

30 Каждый цикл лечения составлял 21 день. Эрибулин вводили в/в в документированной дозе $1,4 \text{ мг/м}^2$ в течение примерно 5 минут во 2 и 9 дни, начиная

примерно через 25 минут после окончания инфузии POL6326, и POL6326 вводили путем примерно 2-часовой инфузии в 1, 2, 3 и 8, 9 и 10 дни (см. схему лечения ниже в таблице 1). Эрибулин вводили в/в в форме эрибулина мезилата, тогда как POL6326 вводили в/в в форме ацетата.

5

Таблица 1: Схема лечения для всех циклов лечения

День	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	
Эрибулин		2	перерыв						9	перерыв в лечении												
POL6326	1	2	3	перерыв				8	9	10	перерыв в лечении											

Определение эффекта

Противоопухолевый эффект – солидные опухоли

- 10 Для целей этого исследования ответ у пациентов повторно оценивали с помощью компьютерной томографии после каждых 2 циклов.

Ответ и прогрессирование в этом исследовании оценивали с использованием новых международных критериев, предложенных в пересмотренном руководстве Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (версия 1.1) [Eur J Ca 45:228-247, 2009].

- 15 В критериях RECIST используются изменения наибольшего диаметра (одномерное измерение) опухолевого поражения и наименьшего диаметра в случае злокачественных лимфатических узлов.

Параметры заболевания

- 20 Измеримые проявления заболевания: измеримые поражения определены как поражения, которые могут быть с точностью измерены по меньшей мере в одном измерении (регистрации подлежит наибольший диаметр), такие как ≥ 20 мм при рентгенографии грудной клетки, ≥ 10 мм при компьютерной томографии, или ≥ 10 мм при измерении с помощью штангенциркуля при клиническом обследовании. Все измерения опухоли должны быть зарегистрированы в миллиметрах (или десятых долях сантиметров).
- 25

Следует отметить, что опухолевые поражения, расположенные в ранее облученной области, могут считаться или не считаться измеримыми. Если лечащий

исследователь считает целесообразным включить их, условия, при которых следует учитывать такие поражения, должны быть определены в протоколе.

5 Злокачественные лимфатические узлы: чтобы считаться патологически увеличенным и измеримым, лимфатический узел должен иметь размер ≥ 15 мм по короткой оси при оценке с помощью компьютерной томографии (рекомендованная толщина среза при компьютерной томографии не должна превышать 5 мм). На момент включения и при последующем наблюдении только короткая ось будет подлежать измерению и отслеживанию.

10

Неизмеримые проявления заболевания: все другие поражения (или участки заболевания), включая небольшие поражения (наибольший диаметр < 10 мм или патологические лимфатические узлы с короткой осью от ≥ 10 до < 15 мм), считаются неизмеримыми проявлениями заболевания. Поражения костей, лептоменингеальное 15 заболевание, асцит, плевральный/перикардальный экссудаты, кожный лимфангиит/пульмонит, воспалительные заболевания молочной железы и объемные образования в брюшной полости (не отслеживаемые с помощью КТ или МРТ) считаются неизмеримыми.

20 Следует отметить, что кистозные поражения, которые соответствуют критериям для рентгенографически определенных простых кист, не должны рассматриваться как злокачественные поражения (ни измеримые, ни неизмеримые), поскольку они по определению являются простыми кистами.

«Кистозные поражения», которые, как полагают, представляют собой кистозные 25 метастазы, могут рассматриваться как измеримые поражения, если они соответствуют определению измеримости, описанному выше. Однако, если у того же пациента присутствуют некистозные поражения, они являются предпочтительными для выбора в качестве целевых поражений.

30 Целевые поражения: все измеримые поражения, максимум до 2 поражений на орган и 5 поражений в целом, характерные для всех вовлеченных органов, должны быть отнесены к целевым поражениям и зарегистрированы и измерены при включении в исследование. Целевые поражения должны быть выбраны на основе их размера (поражения с наибольшим диаметром), быть характерными для всех вовлеченных

органов, но помимо этого должны поддаваться воспроизводимым повторным измерениям. В отдельных случаях может возникнуть ситуация, когда наибольшее поражение не поддается воспроизводимому измерению, при таких условиях должно быть выбрано следующее наибольшее поражение, которое поддается воспроизводимому измерению. Сумма диаметров (наибольших для узловых поражений, по короткой оси для узловых поражений) для всех целевых поражений будет рассчитана и зарегистрирована как исходная сумма диаметров. Если лимфатические узлы подлежат включению в указанную сумму, то в сумму добавляют только короткую ось. Исходная сумма диаметров будет использована в качестве начального значения для дальнейшей характеристики любой объективной регрессии опухоли по измеряемому параметру заболевания.

Нецелевые поражения: все другие поражения (или участки заболевания), включая любые измеримые поражения помимо указанных 5 целевых поражений, должны быть определены как нецелевые поражения и также должны быть зарегистрированы при включении в исследование. Измерения этих поражений не требуются, но наличие, отсутствие или, в редких случаях, явное прогрессирование каждого должно быть отмечено в течение последующего наблюдения.

Способы оценки поддающихся измерению проявлений заболевания

Все измерения должны быть выполнены и зарегистрированы в метрической форме с помощью линейки или штангенциркуля. Все исходные оценки следует проводить как можно ближе к началу лечения и не более чем за 4 недели до начала лечения.

5

Один и тот же способ оценки и одна и та же методика должны быть использованы для характеристики каждого выявленного и зарегистрированного поражения на исходном уровне и во время последующего наблюдения. Оценка, основанная на визуализации, является предпочтительной по сравнению с оценкой путем клинического обследования, за исключением случаев, когда поражение (поражения), подлежащее наблюдению, не может быть визуализировано, но может быть оценено путем клинического обследования. Оценка заболевания и оценка опухоли должны быть выполнены в соответствии с RECIST 1.1.

15 **Критерии ответа**

Оценка целевых поражений

Полный ответ (ПО): исчезновение всех целевых поражений. Любые патологические лимфатические узлы (как целевые, так и нецелевые) должны быть уменьшены по короткой оси до <10 мм.

20 Частичный ответ (ЧО): уменьшение суммы диаметров целевых поражений по меньшей мере на 30%, принимая за начальное значение исходную сумму диаметров.

Прогрессирование заболевания (ПЗ): увеличение суммы диаметров целевых поражений по меньшей мере на 20%, принимая за начальное значение наименьшую сумму в период исследования (включая исходную сумму, если она является наименьшей в период исследования). Помимо относительного увеличения на 20%, указанная сумма также должна характеризоваться абсолютным увеличением, составляющим по меньшей мере 5 мм. (Примечание: появление одного или более новых поражений также считается прогрессированием).

30

Стабилизация заболевания (СЗ): отсутствие достаточного уменьшения для соответствия критериям ЧО при отсутствии достаточного увеличения для

соответствия критериям ПЗ, принимая за начальное значение наименьшую сумму диаметров в период исследования.

Оценка нецелевых поражений

- 5 Полный ответ (ПО): исчезновение всех нецелевых поражений и нормализация уровня опухолевых маркеров. Все лимфатические узлы должны иметь непатологический размер (<10 мм по короткой оси).

10 Следует отметить, что если опухолевые маркеры изначально выше верхней границы нормального диапазона значений, они должны нормализоваться, чтобы пациент мог рассматриваться как имеющий полный клинический ответ.

15 Не-ПО/не-ПЗ: сохранение одного или более нецелевых поражений и/или поддержание уровня опухолевых маркеров выше нормального диапазона значений.

20 Прогрессирование заболевания (ПЗ): появление одного или более новых поражений и/или явное прогрессирование существующих нецелевых поражений. Явное прогрессирование, как правило, не должно иметь большего значения, чем состояние целевых поражений. Оно должно характеризовать изменение статуса заболевания в целом, а не увеличение отдельного поражения.

25 Хотя явное прогрессирование только «нецелевых» поражений является исключительным, в таких обстоятельствах преимущественную силу должно иметь мнение лечащего врача, и статус прогрессирования должен быть впоследствии подтвержден группой экспертов (или руководителем исследования).

Оценка наилучшего общего ответа

30 Наилучший общий ответ представляет собой лучший ответ, зарегистрированный от начала лечения до прогрессирования/повторного возникновения заболевания (принимая за начальное значение для прогрессирования заболевания наименьшие измерения, зарегистрированные с начала лечения). Определение лучшего ответа пациента будет зависеть от соответствия критериям измерения и подтверждения.

Таблица 2: Ответ для пациентов с измеримыми проявлениями заболевания (то есть целевыми проявлениями заболевания)

Целевые поражения	Нецелевые поражения	Новые поражения	Общий ответ	Наилучший общий ответ, когда требуется подтверждение*
ПО	ПО	Нет	ПО	>4 недель. Подтверждение**
ПО	Не-ПО/не-ПЗ	Нет	ЧО	>4 недель. Подтверждение**
ПО	Не оценивали	Нет	ЧО	
ЧО	Не-ПО/не-ПЗ/не оценивали	Нет	ЧО	
СЗ	Не-ПО/не-ПЗ/не оценивали	Нет	СЗ	Зарегистрировано по меньшей мере один раз >4 недель. от исходного уровня**
ПЗ	Любое	Да или нет	ПЗ	ранее не было СЗ, ЧО или ПО
Любое	ПЗ***	Да или нет	ПЗ	
Любое	Любое	Да	ПЗ	

* См. источник RECIST 1.1 для более подробной информации о том, что является признаком нового поражения.

** Только для нерандомизированных исследований с ответом в качестве основной конечной точки.

*** В исключительных случаях явное прогрессирование нецелевых поражений может считаться прогрессированием заболевания.

Примечание: Пациенты с глобальным ухудшением состояния здоровья, требующим прекращения лечения, в то же время не имеющие объективных признаков прогрессирования заболевания, должны быть зарегистрированы как имеющие «симптоматическое ухудшение». Необходимо приложить все усилия для документирования объективного прогрессирования даже после прекращения лечения.

Таблица 3: Ответ для пациентов с не поддающимися измерению проявлениями заболевания (то есть нецелевыми проявлениями заболевания)

Нецелевые поражения	Новые поражения	Общий ответ
ПО	Нет	ПО
Не-ПО/не-ПЗ	Нет	Не-ПО/не-ПЗ*
Не все оценены	Нет	не оценивали
Явное ПЗ	Да или нет	ПЗ
Любое	Да	ПЗ
* «Не-ПО/не-ПЗ» является предпочтительным по сравнению со «стабилизацией заболевания» в отношении нецелевых проявлений заболевания, поскольку СЗ все чаще используется в качестве конечной точки для оценки эффективности в некоторых исследованиях, поэтому не рекомендуется назначать эту категорию, когда поражения не могут быть измерены		

Длительность ответа

- 5 Длительность общего ответа: длительность общего ответа определяют от момента времени, когда достигнуто соответствие критериям измерения для ПО или ЧО (в зависимости от того, что зарегистрировано первым), до первого дня, когда объективно зарегистрировано повторное проявление или прогрессирование заболевания (принимая в качестве начального значения для прогрессирования
- 10 заболевания наименьшие измерения, зарегистрированные с начала лечения).

Длительность общего ПО определяют от момента времени, когда впервые достигнуто соответствие критериям измерения для ПО, до первого дня, когда объективно зарегистрировано прогрессирование заболевания.

15

Длительность стабилизации заболевания: стабилизацию заболевания определяют от начала лечения до момента, когда достигнуто соответствие критериям прогрессирования, принимая в качестве начального значения наименьшие измерения, зарегистрированные с начала лечения, включая исходные измерения.

20

Выживаемость без прогрессирования

ВБП определяется как время от начала лечения до момента прогрессирования или смерти, в зависимости от того, что произойдет раньше.

- 5 Таблица 4: Частота ответа когорты с повышением дозы и расширением дозы (dose expansion cohort)

Эрибулин 1,4 мг/м ² + POL6326 в указанной дозе			
Ответ	Когорты с повышением дозы 1 – 4 мг/кг n = 18†	Когорта 11 + когорты с расширением дозы 5,5 мг/кг n = 24**	Когорта 11 + когорты с расширением дозы 5,5 мг/кг n = 24***
ПО	0	0	0
ЧО	6 (33%)	9 [#] (38%)	9 (38%)
СЗ	8 (44%)	10 (42%)	16 (67%)
СЗ ≥ 6 месяцев	1 (1%)	4 (17%)	6 (25%)
ПЗ	3 (16%)	4 (17%)	4 (17%)
Не поддается оценке	1* (6%)	1* (4%)	1* (4%)
ЧОО	6 (33%)	9 [#] (38%)	9 [#] (38%)
ЧКЭ	7 (39%)	13 (54%)	15 (63%)

ЧОО = частота объективного ответа = ПО+ЧО

ЧКЭ = частота клинической эффективности = ПО+ЧО+СЗ ≥ 6 месяцев

* прекращение цикла 1 или смерть

10 † 1/18 продолжает получать лечение

** 10/24 пациентов продолжают получать лечение

*** 3/24 продолжают получать лечение; дата прекращения сбора данных: через 6 месяцев после даты прекращения сбора данных **

7/9 подтверждены последующей компьютерной томографией после 2 циклов; 1 ЧО еще не подтвержден (момент времени для 2-ой компьютерной томографии еще не достигнут); 1 ЧО не подтвержден, потому что пациент имел ПЗ при последующей компьютерной томографии.

- 5 ПРИМЕЧАНИЕ: согласно протоколу не требуется подтверждение через 4 недели, как это обычно делается для клинических исследований с эффективностью в качестве основной конечной точки - в этом исследовании эффективность НЕ является основной конечной точкой; таким образом, подтверждение может быть получено только через 6 недель, после выполнения очередной компьютерной томографии/оценки опухоли.

10

Таблица 5: Частота ответа когорт с повышением дозы

Когорты с повышением дозы			
1 – 4 мг/кг			
n = 18			
Ответ	HER2-/ER-/PR- (ТНРМЖ) n = 5	HER2-/ER+/PR+ n = 8	HER2-/ER+/PR- n = 5
ПО	0	0	0
ЧО	1 (20%)	4 (50%)	1 (20%)
СЗ	4 (80%)	3 (38%)	1 (20%)
ПЗ	0	0	3 (60%)
Не поддается оценке	0	1* (13%)	0
ЧОО	1 (20%)	4 (50%)	1 (20%)
ЧКЭ	1 (20%)	5 (63%)	1 (20%)

* прекращение цикла 1 или смерть

ПРИМЕЧАНИЕ: пациенты с HER2-/ER-/PR+ отсутствовали

Таблица 6: Наилучшие ответы опухоли (когорты с повышением дозы)

Когорта #	Доза POL6326 (мг/кг)	Наилучший ответ опухоли†	Количество циклов
1	1,0	1/3 СЗ (цикл 4) 1/3 ЧО (цикл 2, 4) 1/3 смерть	4, 6†, 1
5	2,0	2/3 СЗ (цикл 2, 4) 1/3 ЧО (цикл 2, 4, 6)	4, 6, 8†
6	2,5	(1/3 ПЗ цикл 2) 1/3 СЗ (цикл 2) 1/3 ЧО (цикл 6, 8, 10)	2, 4, 10†
7	3,0	2/3 СЗ (цикл 2) 1/3 ЧО (цикл 2)	4, 4, 4†
8	3,5	(1/3 ПЗ цикл 2) 1/3 СЗ (цикл 2) 1/3 ЧО (цикл 6)	2, 4, 8†
9	4,0	(1/3 ПЗ цикл 2) 1/3 ЧО (цикл 2, 4, 6) 1/3 СЗ (цикл 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14)	2, 7†, 18*

* Пациент продолжает получать лечение

† Количество циклов у пациентов, демонстрирующих ЧО

Таблица 7: Ответы когорты 11 + когорты с расширением дозы, 10/24 пациентов продолжают получать лечение

Когорта с расширением дозы 5,5 мг/кг n = 24*				
Ответ	HER2-/ER-/PR- (ТНPMЖ) n = 3	HER2-/ER+/PR+ n = 13	HER2-/ER+/PR- n = 5	HER2-/ER-/PR+ n = 2
ПО	0	0	0	0
ЧО	0	5 (38%)	3 (60%)	0
СЗ	2 (67%)	6 (46%)	1 (20%)	1 (50%)
ПЗ	1 (33%)	2 (15%)	0	1 (50%)
Не поддается оценке	0	0	1** (20%)	0
ЧОО	0	5 (38%)	3 (60%)	0
ЧКЭ	1 (33%)	8 (62%)	3 (60%)	0

* для одного пациента, демонстрирующего ЧО, статус ER/PR неизвестен

** прекращение цикла 1 или смерть

Таблица 8: Пациенты с наилучшими ответами опухоли (когорта 11 + когорта с расширением дозы)

Пациент #	Наилучший ответ опухоли ¹	Количество циклов ¹	Наилучший ответ опухоли ²	Количество циклов ²
1	СЗ	8		
2	СЗ	14		
3	СЗ	5		
4	н/п	2		
5	н/п	2		
6	СЗ	8		
7	ЧО (цикл 6, 8)	10*	ЧО (цикл 6, 8, 10)	12
8	ЧО (цикл 8, 10)	12		
9	СЗ	12*	СЗ	14
10	ЧО (цикл 2,4)	6		
11	СЗ	10*	СЗ	17**
12	СЗ	4		
13	СЗ	10*	СЗ	16
14	СЗ	4		
15	ЧО (цикл 6, 8)	10*	ЧО (цикл 6, 8, 10, 12)	13**
16	н/п	2		
17	ЧО (цикл 4, 6)	8*	ЧО (цикл 4, 6, 8)	10
18	СЗ	6*	СЗ	8
19	ЧО (цикл 2, 4)	6*	ЧО (цикл 2, 4, 6, 8)	10
20	смерть во время цикла 1	1		
21	ЧО (цикл 2, 4, 6)	7*	ЧО (цикл 2, 4, 6)	8
22	н/п	2		
23	ЧО (цикл 6)	7*	ЧО (цикл 6, 8, 10, 12)	12**
24	ЧО (цикл 4)	6		

н/п = Пациент продемонстрировал ПЗ при первой оценке опухоли;

* Пациент продолжает получать лечение

5 ** Пациент продолжает получать лечение

¹ 10/24 пациентов продолжают получать лечение

² 3/24 пациентов продолжают получать лечение; дата прекращения сбора данных: через 6 месяцев после даты прекращения сбора данных ¹

Обсуждение

В этом исследовании фазы I, которое включало когорту с расширением дозы с применением наибольшей дозы баликсафортида (5,5 мг/кг), авторы настоящего изобретения показали, что комбинация баликсафортид + эрибулин у пациентов с HER2-отрицательным мРМЖ является хорошо переносимой и проявляет обнадеживающие признаки активности. В этом первом (насколько известно авторам настоящего изобретения) исследовании, направленном на изучение антагониста CXCR4 при раке молочной железы, безопасность и переносимость комбинации баликсафортид + эрибулин оказались сопоставимы с опубликованными данными о монотерапии с применением либо эрибулина, либо баликсафортида. В этом исследовании большинство нежелательных явлений, возникших в ходе лечения (НЯВЛ, даже при дозе баликсафортида 5,5 мг/кг), были схожи с теми, о которых сообщалось в других исследованиях для эрибулина отдельно: нейтропения G3/4 41% для комбинации баликсафортид + эрибулин в этом исследовании (45–64% для эрибулина отдельно по данным литературы), лейкопения G3/4 9% для комбинации баликсафортид + эрибулин (14–18% по данным литературы для эрибулина отдельно), периферическая нейропатия G3/4 3,6% для комбинации баликсафортид + эрибулин (5–8% для эрибулина отдельно по данным литературы), нейропатии любой степени 39% для комбинации баликсафортид + эрибулин (27–35% для эрибулина отдельно по данным литературы), при этом отсутствуют признаки того, что они были связаны с увеличением доз баликсафортида. Частота возникновения фебрильной нейтропении 11% для комбинации баликсафортид + эрибулин (2–6% для эрибулина отдельно по данным литературы), хотя и является численно более высокой в этом исследовании, по-видимому, не зависит от дозы.

Связанные с баликсафортидом инфузионные реакции (ИР) были ожидаемыми; большинство из них имели низкую степень и были наиболее частыми в течение 1 дня 1 цикла. Такие реакции типичны для лекарственных средств на основе пептидов и хорошо поддавались контролю путем снижения скорости инфузии и обеспечения профилактики с помощью антагониста H₁.

Не смотря на то, что были отмечены серьезные нежелательные явления (СНЯ), частота отдельных СНЯ была низкой, и никакой тенденции не наблюдалось. Частота НЯ с летальным исходом (3,6%) была сопоставима с частотой, отмеченной в опубликованных исследованиях для монотерапии эрибулином (4–4,8%) при мРМЖ, ранее подвергавшемся лечению.

Несмотря на небольшое количество данных, по-видимому, не наблюдается перекрывания профилей токсичности или усиления известной токсичности эрибулина при применении совместно с баликсафортидом. Напротив, другие антагонисты CXCR4 продемонстрировали повышение гематологических рисков при применении в качестве монотерапии и в комбинации с химиотерапией: при монотерапии LY2510924 сообщалось об аномальном количестве нейтрофилов в качестве токсичности, ограничивающей дозу (DLT); комбинация LY2510924 + карбоплатин + этопозид при мелкоклеточном раке легкого усугубляла нейтропению, лейкопению и анемию по сравнению с применением химиотерапии отдельно (Galsky MD, Vogelzang NJ, Conkling P, et al. A phase I trial of LY2510924, a CXCR4 peptide antagonist, in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2014; **20**(13): 3581-8; Salgia R, Stille JR, Weaver RW, et al. A randomized phase II study of LY2510924 and carboplatin/etoposide versus carboplatin/etoposide in extensive-disease small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2017; **105**: 7-13). Также не было представлено доказательств эффективности в исследуемой дозе (Salgia R, Stille JR, Weaver RW, et al. A randomized phase II study of LY2510924 and carboplatin/etoposide versus carboplatin/etoposide in extensive-disease small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2017; **105**: 7-13).

25

Несмотря на то, что данные основываются на сравнениях между исследованиями, ЧОО (38%) и ЧКЭ (63%), отмеченные для комбинации баликсафортид + эрибулин в когорте с расширением дозы, численно значительно превышали отмеченные для эрибулина при применении отдельно в схожих популяциях с мРМЖ (Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; **377**(9769): 914-23; Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in

30

patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; **33**(6): 594-601; Cortes J, Vahdat L, Blum JL, et al. Phase II study of the halichondrin B analog eribulin mesylate in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane and capecitabine. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; **28**(25): 3922-8; Vahdat LT, Pruitt B, Fabian CJ, et al. Phase II study of eribulin mesylate, a halichondrin B analog, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; **27**(18): 2954-61).

5 Более того, все параметры противоопухолевой активности были увеличены в когорте с расширением дозы, где применяли самую высокую дозу баликсафортида, что свидетельствует о зависимости эффекта от дозы. Ответы наблюдались независимо от уровня экспрессии CXCR4 или линии терапии мРМЖ при включении в исследование и были численно выше у HR-положительных пациентов. В двух исследованиях фазы II с применением эрибулина отдельно (Vahdat et al 2009 и Cortes et al 2010, указанных выше) ЧОО составляла 11,5% и 9%, и ЧКЭ составляла 17,2% и 17,1%, соответственно. В двух рандомизированных исследованиях фазы III с применением эрибулина группа пациентов, получавших эрибулин, имела ЧОО 12% и 11% (Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; **377**(9769): 914-23; Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; **33**(6): 594-601).

25 Медиана выживаемости без прогрессирования (МВБП), составляющая 6,2 месяца для комбинации баликсафортид + эрибулин в когорте с расширением дозы в настоящем исследовании также выше, чем отмеченная для эрибулина отдельно в любом опубликованном исследовании с участием подобных пациентов (2,6–4,1 месяца).

30 Однолетняя ОВ для когорты с расширением дозы (75%) является обнадеживающей, отмеченный соответствующий результат для эрибулина отдельно составляет 53,9%.

Профиль переносимости комбинации баликсафортид + эрибулин обеспечивал возможность большой продолжительности лечения в этом исследовании.

5 Дополнительно важным моментом является то, что у 4 из 9 пациентов, имевших ЧО в когорте с расширением дозы, время до начала ответа составляло 119–164 дня (3,9–5,4 месяца). Эффективная иммунотерапия была связана с более поздним началом объективного ответа и, в некоторых случаях, псевдопрогрессированием на ранних стадиях лечения, поскольку привлечение Т-клеток к опухолям вызывает временное увеличение размера опухоли (Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. 10 iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeut. *Lancet Oncology* 2017; **18**(3): e143-e52). Полученные данные указывают на то, что экспрессия CXCR4 на иммунных клетках может играть роль в распределении инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, и ингибирование передачи сигнала CXCR4/SDF-1 может способствовать цитотоксической функции Т-клеток в 15 опухолях.

Пациенты ранее подвергались интенсивному лечению мРМЖ, и многообещающие безопасность, переносимость и противоопухолевая активность, наблюдаемые в этом исследовании, могут обеспечить понимание важных аспектов направления будущих 20 исследований по борьбе с раком молочной железы. Несмотря на то, что количество пациентов в исследовании было ограничено, размер выборки для когорты с расширением дозы был аналогичен размеру в других исследованиях по внедрению и обеспечивает достаточную точность противоопухолевого эффекта.

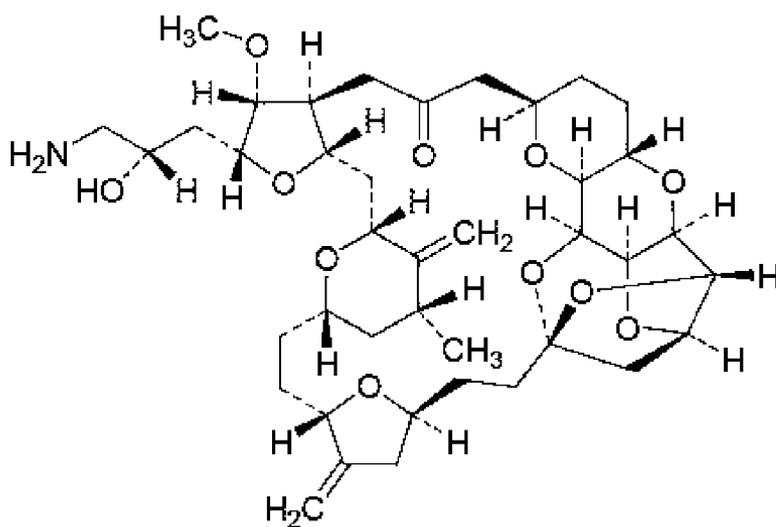
25 В опубликованной литературе отсутствуют согласованные данные об оценке экспрессии CXCR4, и часто применяются различные способы детекции. На момент начала исследования отсутствовали данные о явном и стандартизированном пороговом значении интенсивности окрашивания CXCR4 и, таким образом, любой уровень положительной экспрессии CXCR4 был принят в качестве критерия 30 включения в исследование. Все пациенты в исследовании были CXCR4-положительными, хотя большинство пациентов имели слабую экспрессию CXCR4. Ответы наблюдались независимо от интенсивности окрашивания CXCR4; однако это может быть связано с ограничениями методологии и тем фактом, что подавляющее

большинство проанализированных образцов было взято более чем за 1 год до включения в исследование (40/56).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая комбинация, содержащая:

(a) соединение формулы I



5

формула I

с химическим названием 2-(3-амино-2-гидроксипропил)-гексакозагидро-3-метокси-26-метил-20,27-бис(метилен)11,15-18,21-24,28-триэпокси-7,9-этанол-12,15-метано-9*H*,15*H*-фуоро(3,2-*i*)фуоро(2',3'-5,6)пирано(4,3-*b*)(1,4)диоксациклопентакозин-5-(4*H*)-он, или его фармацевтически приемлемую соль;

10

(b) цикло(-Тур-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Тур-Cys-Тур-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль; и, необязательно,

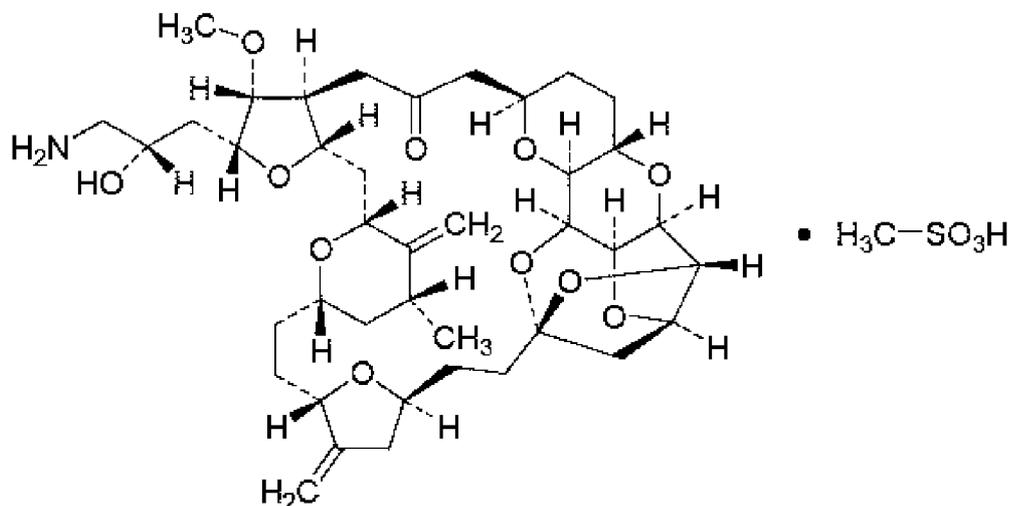
15

(c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей.

20

2. Фармацевтическая комбинация по п. 1, в которой цикло(-Тур-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Тур-Cys-Тур-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемая соль, представляет собой ацетат цикло(-Тур-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Тур-Cys-Тур-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11.

3. Фармацевтическая комбинация по пп. 1 или 2, где указанное соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ia



формула Ia

5

с химическим названием 2-(3-амино-2-гидроксипропил)-гексакозагидро-3-метокси-26-метил-20,27-бис(метилен)11,15-18,21-24,28-триэпокси-7,9-этан-12,15-метано-9*H*,15*H*-фуоро(3,2-*i*)фуоро(2',3'-5,6)пирано(4,3-*b*)(1,4)диоксациклопентакозин-5-(4*H*)-она метансульфонат.

10

4. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 1-3 для применения в качестве лекарственного средства.

5. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 1-3 для применения в способе предотвращения, замедления прогрессирования или лечения рака у субъекта.

6. Фармацевтическая комбинация для применения по п. 5, где указанный рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, метастатического рака молочной железы и рецидива метастатического рака молочной железы.

20

7. Фармацевтическая комбинация для применения по п. 5, где указанный рак представляет собой рецидив HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы.

8. Фармацевтическая комбинация для применения по любому из пп. 5-7, где каждый из соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и цикло(-Тур-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Тур-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемой соли, вводят субъекту независимо, причем соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят на 2 и 9 дни, а цикло(-Тур-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Тур-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль вводят на 1, 2 и 3 дни и на 8, 9 и 10 дни 21-дневного цикла введения.
9. Фармацевтическая комбинация для применения по любому из пп. 5-8, где указанное введение субъекту соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и цикло(-Тур-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Тур-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемой соли начинают с 21-дневного цикла, который повторяют по меньшей мере дважды.
10. Фармацевтическая комбинация для применения по пп. 8 или 9, где на 2 и 9 дни 21-дневного цикла введения соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в период от примерно 15 до примерно 240 минут после окончания введения цикло(-Тур-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Тур-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемой соли.
11. Фармацевтическая комбинация для применения по пп. 8 или 9, где на 2 и 9 дни 21-дневного цикла введения соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в течение примерно 2 - 10 минут в период от примерно 15 до примерно 120 минут после окончания введения цикло(-Тур-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Тур-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющего дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемой соли, который вводят в течение примерно 1 - 3 часов.

12. Фармацевтическая комбинация для применения по любому из пп. 5-11, где соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту внутривенно.
13. Фармацевтическая комбинация для применения по любому из пп. 5-12, где соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в дозе от примерно 0,1 до примерно 10 мг/м², и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от примерно 0,1 до примерно 10 мг/кг.
14. Фармацевтическая комбинация для применения по любому из пп. 5-12, где соединение формулы Ia вводят субъекту в дозе от примерно 1 до примерно 2 мг/м², и цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, вводят субъекту в дозе от примерно 4,5 до примерно 8 мг/кг.
15. Фармацевтическая комбинация для применения по любому из пп. 5-14, где субъект, имеющий рак, (i) устойчив к по меньшей мере одному виду химиотерапевтического лечения или (ii) имеет рецидив после лечения с помощью химиотерапии, или и то, и другое.
16. Набор, содержащий первую емкость, вторую емкость и листок-вкладыш, где указанная первая емкость содержит по меньшей мере одну дозу лекарственного средства, содержащего соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, или соединение формулы Ia, указанная вторая емкость содержит по меньшей мере одну дозу лекарственного средства, содержащего цикло(-Tyr-His-Ala-Cys-Ser-Ala-^DPro-Dab-Arg-Tyr-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-), имеющий дисульфидную связь между Cys4 и Cys11, или его фармацевтически приемлемую соль, и листок-вкладыш содержит инструкции по лечению субъекта от рака с применением указанных лекарственных средств, где рак выбран из группы,

состоящей из рака молочной железы, метастатического рака молочной железы и рецидива метастатического рака молочной железы.