

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202090655** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2020.12.07

(51) Int. Cl. *A61K 45/00* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2018.10.05

(54) **КОМБИНИРОВАННЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) 62/569,239

(72) Изобретатель:

(32) 2017.10.06

**Микуле Кит В., Ван Цзэбинь, Чжоу  
Инхуэй (US)**

(33) US

(86) PCT/US2018/054606

(74) Представитель:

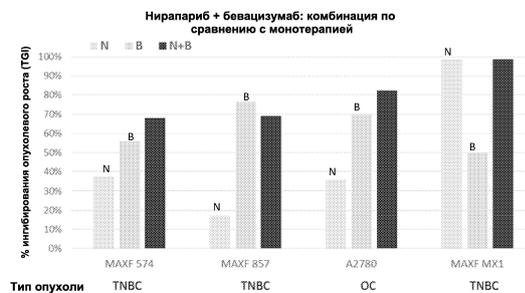
(87) WO 2019/071123 2019.04.11

**Нилова М.И. (RU)**

(71) Заявитель:

**ТЕСАРО, ИНК. (US)**

(57) Настоящее изобретение относится к комбинированным терапевтическим средствам, содержащим один или более из ингибиторов PARP и один или более из ингибиторов ангиогенеза. Кроме того, в настоящем документе описано терапевтическое применение таких комбинированных терапевтических средств для лечения различных нарушений и состояний. Комбинированные терапевтические средства и их применение может быть полезным для профилактики роста опухолевых клеток, профилактики метастазирования опухоли, индукции иммунного ответа или усиления иммунного ответа.



**A1**

**202090655**

**202090655**

**A1**

## **КОМБИНИРОВАННЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

### **ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

**[0001]** Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки США № 62/569239, поданной 6 октября 2017 г., полностью включенной в настоящую заявку посредством ссылки.

### **УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

**[0002]** Нирапариб обладает активностью при пероральном приеме и является мощным ингибитором поли(АДФ-рибоза)полимеразы, или PARP. Нирапариб и его фармацевтически приемлемые соли описаны в международной публикации № WO2007/113596 и европейском патенте № EP2007733B1; международной публикации № WO2008/084261 и патенте США № 8071623; и международной публикации № WO2009/087381 и патенте США № 8436185. Способы получения нирапариба и его фармацевтически приемлемых солей описаны в международных публикациях № WO2014/088983 и WO2014/088984. Способы лечения рака с использованием нирапариба и его фармацевтически приемлемых солей описаны в предварительных заявках на патенты США № 62/356461 и 62/402427. Содержание каждого из вышеупомянутых источников полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

**[0003]** Рак представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения; ожидаемая смертность от рака в 2016 г. в США составила приблизительно 595690 человек. Современные стратегии разработки новых средств для лечения (средств терапии) рака включают агенты, адресно воздействующие (нацеленные, таргетные) на определенные молекулярные дефекты, характеризующие определенные раковые клетки, с целью повышения эффективности лечения и снижения токсичности. При раке молочной железы в течение длительного времени эффективно применяются адресные терапевтические средства, например, агенты, адресно воздействующие на рецепторы в опухолях, экспрессирующих такие рецепторы, и антитела или ингибиторы тирозинкиназ, адресно воздействующие на сверхэкспрессируемые или амплифицированные молекулы HER2. Опухоли молочной железы, не экспрессирующие ни одну из указанных молекул, называются трижды негативным (отрицательным) раком молочной железы (TNBC) и составляют в общей сложности 15% случаев рака молочной железы, приблизительно 70 % раковых опухолей молочной железы у индивидов с мутацией зародышевой линии BRCA1 и 20 % у носителей мутации BRCA2 [1, 2, 3, 4]. Открытие семейства ядерных ферментов, поли[АДФ-рибоза]полимераз (PARP), и их роли в путях репарации повреждений ДНК

открыло возможность разработки нового класса противоопухолевых лекарственных средств, способных создавать помехи для систем репарации повреждений ДНК в раковых клетках - ингибиторов PARP.

### **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

**[0004]** В настоящем документе предложен способ лечения субъекта с заболеванием или состоянием, включающий введение субъекту первого агента, ингибирующего поли[АДФ-рибоза]полимеразу (PARP); и второго агента, причем указанный второй агент содержит ингибитор ангиогенеза. Кроме того, в настоящем документе предложен способ предотвращения роста опухолевых клеток у субъекта с заболеванием или состоянием, включающий введение субъекту первого агента, ингибирующего поли[АДФ-рибоза]полимеразу (PARP); и второго агента, причем указанный второй агент содержит ингибитор ангиогенеза. Кроме того, в настоящем документе предложен способ предотвращения метастазирования опухоли у субъекта с заболеванием или состоянием, включающий введение субъекту первого агента, ингибирующего поли[АДФ-рибоза]полимеразу (PARP); и второго агента, причем указанный второй агент содержит ингибитор ангиогенеза. Кроме того, в настоящем документе предложен способ индукции иммунного ответа у субъекта с заболеванием или состоянием, включающий введение субъекту первого агента, ингибирующего поли[АДФ-рибоза]полимеразу (PARP); и второго агента, причем указанный второй агент содержит ингибитор ангиогенеза. Кроме того, в настоящем документе предложен способ усиления иммунного ответа у субъекта с заболеванием или состоянием, включающий введение субъекту первого агента, ингибирующего поли[АДФ-рибоза]полимеразу (PARP); и второго агента, причем указанный второй агент содержит ингибитор ангиогенеза.

**[0005]** В некоторых вариантах реализации первый агент ингибирует PARP1 и/или PARP2.

**[0006]** В некоторых вариантах реализации первый агент представляет собой низкомолекулярное органическое или неорганическое соединение; сахарин; олигосахарид; полисахарид; углевод; пептид; белок; аналог пептида; производное пептида; липид; антитело; фрагмент антитела, пептидомиметик; нуклеиновую кислоту; аналог нуклеиновой кислоты; производное нуклеиновой кислоты; экстракт, полученный из биологических материалов; природную или синтетическую композицию; металл; токсин; или любую их комбинацию.

**[0007]** В некоторых вариантах реализации первый агент является низкомолекулярным соединением.

**[0008]** В некоторых вариантах реализации первый агент выбран из группы, состоящей из: ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, флузопариба (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, конъюгата моноклональное антитело B3-LysPE40, MP 124, нирапариба (ZEJULA) (МК-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, олапариба (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, рукапариба (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, симмипариба, талазопариба (BMN-673), велипариба (ABT-888), WW 46, 2-(4-(трифторметил)фенил)-7,8-дигидро-5Н-тиопиран[4,3-d]пиримидин-4-ола и их солей или производных.

**[0009]** В некоторых вариантах реализации первый агент выбран из группы, состоящей из: нирапариба, олапариба, рукапариба, талазопариба, велипариба и их солей или производных.

**[0010]** В некоторых вариантах реализации первый агент представляет собой нирапариб или его фармацевтически приемлемую соль или производное.

**[0011]** В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза снижает продукцию проангиогенного фактора, ингибирует взаимодействие между проангиогенным фактором и проангиогенным рецептором, ингибирует функцию проангиогенного фактора, ингибирует функцию рецептора проангиогенного фактора, снижает кровоток путем нарушения кровеносных сосудов, ингибирует прорастание сосудов или осуществляет любую комбинацию вышеуказанных эффектов.

**[0012]** В некоторых вариантах реализации проангиогенный фактор содержит FGF1-14, FGF15/19, FGF18-23, PDGF, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PIGF (плацентарный фактор роста), VEGF-E (Orf-VEGF), svVEGF *Trimeresurus flavoviridis*, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, ангиогенин, ангиопэтин-1, ангиопэтин-2, Tie-1, Tie-2, MMP, DII4, SEMA3s, эфрины, лептин, хемокины, трансформирующий фактор роста-β (TGF-β) или любую их комбинацию.

**[0013]** В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза представляет собой низкомолекулярное органическое или неорганическое соединение; сахарин; олигосахарид; полисахарид; углевод; пептид; белок; аналог пептида; производное пептида; липид; антитело; фрагмент антитела, пептидомиметик; нуклеиновую кислоту; аналог нуклеиновой кислоты; производное нуклеиновой кислоты; экстракт, полученный из биологических материалов; природную или синтетическую композицию; металл; токсин; или любую их комбинацию.

**[0014]** В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза выбран из группы, состоящей из бевацизумаба, итраконазола, карбоксиамидтриазола, TNP-470, фумагиллина, CM101, ИЛ-12, тромбоцитарного фактора-4, сурамина, SU5416, тромбоспондина,

ангиостатических стероидов, гепарина, хрящевого фактора, ингибирующего ангиогенез, ингибитора металлопротеиназы матрикса, ангиостатина, эндостатина, 2-метоксиэстрадиола, текогалана, тетратиомолибдата, тромбоспондина, талидомида, пролактина, ингибитора  $\alpha V\beta 3$ , леналидомида, линомида, рамуцирумаба, тасхинимода, ранибизумаба, сорафениба, сунитиниба, пазопаниба, эверолимуса, тканевых ингибиторов металлопротеаз (TIMP1 и TIMP2), растворимого рецептора bFGF, трансформирующего фактора роста-бета, интерферона-альфа, растворимых рецепторов KDR и FLT-1, плацентарного белка, родственного пролиферину, пазопаниба, сунитиниба, сорафениба, акситиниба, понатиниба, кабозантиниба, регорафениба, вандетаниба, ленватиниба, семаксаниба, SU6668, ваталаниба, тивозаниба, седираниба, протамина, гепарина, стероидов, простых эфиров аскорбиновой кислоты, сульфатированного полисахарида DS 4152, фумагиллина, AGM 12470, неовастата, RO4929097, MRK-003, МК-0752, PF03084014, MEDI0639, куркумина, 3,3'-дииндолилметана (DIM), ресвератрола, 3,5-бис-(2,4-дифторбензилиден)-4-пиперидона (DiFiD) и эпигаллокатехин-3-галлата (EGCG), хонокиола, OMP-21M18, навицксизумаба (OMP-305B83), Flt2-11, CBO-P11, Je-11, V1 и любых их комбинаций.

**[0015]** В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза ингибирует сигнальный путь DLL4/Notch.

**[0016]** В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза, ингибирующий сигнальный путь DLL4/Notch, представляет собой ингибитор гамма-секретазы (GSI), миРНК или моноклональное антитело против рецептора или лиганда Notch.

**[0017]** В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза, ингибирующий сигнальный путь DLL4/Notch, выбран из группы, состоящей из RO4929097, MRK-003, МК-0752, PF03084014, MEDI0639, куркумина, 3,3'-дииндолилметана (DIM), ресвератрола, 3,5-бис-(2,4-дифторбензилиден)-4-пиперидона (DiFiD) и эпигаллокатехин-3-галлата (EGCG), хонокиола и любых их комбинаций.

**[0018]** В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза ингибирует путь фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)/рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR).

**[0019]** В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза выбран из группы, состоящей из ингибитора Akt, аутоингибиторного пептида кальциневрина, ET-18-ОСН3, Go 6983, метилового эфира NG-нитро-L-аргинина, ингибитора p21-активированной киназы, ингибитора cPLA2 $\alpha$ , PI-103, PP2, SB 203580, U0126, ингибитора V тирозинкиназы VEGFR, ингибитора VI киназы VEGFR2, ингибитора III киназы VEGFR2, ZM 336372 и любых их комбинаций.

**[0020]** В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза ингибирует белок семейства VEGF и/или белок семейства VEGFR.

**[0021]** В некоторых вариантах реализации белок семейства VEGF содержит VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PlGF (плацентарный фактор роста), VEGF-E (Orf-VEGF), svVEGF *Trimeresurus flavoviridis* или любую их комбинацию.

**[0022]** В некоторых вариантах реализации белок семейства VEGFR содержит VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 или любую их комбинацию.

**[0023]** В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза содержит ингибитор VEGF, ингибитор VEGFR или их комбинацию.

**[0024]** В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза индуцирует недостаточность гомологичной рекомбинации (HR).

**[0025]** В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза индуцирует гипоксию.

**[0026]** В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза индуцирует недостаточность гомологичной рекомбинации (HR) за счет гипоксии.

**[0027]** В некоторых вариантах реализации ингибитор VEGF представляет собой низкомолекулярное органическое или неорганическое соединение; сахарин; олигосахарид; полисахарид; углевод; пептид; белок; аналог пептида; производное пептида; липид; антитело; фрагмент антитела, пептидомиметик; нуклеиновую кислоту; аналог нуклеиновой кислоты; производное нуклеиновой кислоты; экстракт, полученный из биологических материалов; природную или синтетическую композицию; металл; токсин; или любую их комбинацию.

**[0028]** В некоторых вариантах реализации ингибитор VEGF представляет собой антитело или его фрагмент.

**[0029]** В некоторых вариантах реализации ингибитор VEGF представляет собой бевацизумаб, ранибизумаб, OPT-302, зив-афлиберцепт или любую их комбинацию.

**[0030]** В некоторых вариантах реализации ингибитор VEGF является низкомолекулярным органическим или неорганическим соединением.

**[0031]** В некоторых вариантах реализации указанное низкомолекулярное органическое или неорганическое соединение представляет собой Flt2, CBO-P11, Je-11, V1 или любую их комбинацию.

**[0032]** В некоторых вариантах реализации ингибитор VEGFR представляет собой низкомолекулярное органическое или неорганическое соединение; сахарин; олигосахарид; полисахарид; углевод; пептид; белок; аналог пептида; производное пептида; липид; антитело; фрагмент антитела, пептидомиметик; нуклеиновую кислоту; аналог нуклеиновой

кислоты; производное нуклеиновой кислоты; экстракт, полученный из биологических материалов; природную или синтетическую композицию; металл; токсин; или любую их комбинацию.

**[0033]** В некоторых вариантах реализации ингибитор VEGFR представляет собой ингибитор тирозинкиназы.

**[0034]** В некоторых вариантах реализации ингибитор тирозинкиназы представляет собой пазопаниб, сунитиниб, сорафениб, акситиниб, понатиниб, кабозантиниб, регорафениб, вандетаниб, ленватиниб, семаксаниб, SU6668, ваталаниб, тивозаниб, седираниб или любую их комбинацию.

**[0035]** В некоторых вариантах реализации ингибитор VEGFR представляет собой антитело или его фрагмент.

**[0036]** В некоторых вариантах реализации ингибитор VEGFR представляет собой рамуцирумаб.

**[0037]** В некоторых вариантах реализации первый агент представляет собой нирапариб, а второй агент - кабозантиниб.

**[0038]** В некоторых вариантах реализации первый агент представляет собой нирапариб, а второй агент - бевацизумаб.

**[0039]** В некоторых вариантах реализации введение включает последовательное введение первого и второго агента.

**[0040]** В некоторых вариантах введение включает одновременное введение первого и второго агента.

**[0041]** В некоторых вариантах реализации введение включает введение первого агента перед введением второго агента.

**[0042]** В некоторых вариантах реализации введение включает введение второго агента перед введением первого агента.

**[0043]** В некоторых вариантах реализации субъект является субъектом-млекопитающим.

**[0044]** В некоторых вариантах реализации субъект является мышью.

**[0045]** В некоторых вариантах реализации субъект является человеком.

**[0046]** В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние представляет собой рак.

**[0047]** В некоторых вариантах реализации рак выбран из группы, состоящей из карциномы, плоскоклеточной карциномы, аденокарциномы, саркомы, рака эндометрия, рака молочной железы, рака яичников, рака шейки матки, рака маточных труб, первичного рака брюшины, рака толстой кишки, рака ободочной и прямой кишки, плоскоклеточной

карциномы аногенитальной области, меланомы, светлоклеточной карциномы, рака легких, немелкоклеточного рака легких, плоскоклеточной карциномы легких, рака желудка, рака мочевого пузыря, рака желчного пузыря, рака печени, рака щитовидной железы, рака гортани, рака слюнных желез, рака пищевода, рака головы и шеи, глиобластомы, глиомы, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, мезотелиомы, саркомы, гематологического рака, лейкоза, лимфомы, невромы и их комбинаций.

**[0048]** В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак молочной железы.

**[0049]** В некоторых вариантах реализации рак молочной железы представляет собой трижды негативный рак молочной железы.

**[0050]** В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак яичников.

**[0051]** В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак ободочной и прямой кишки.

**[0052]** В некоторых вариантах реализации первый агент представляет собой нирапариб, а второй агент - кабозантиниб.

**[0053]** В некоторых вариантах реализации первый агент представляет собой нирапариб, а второй агент - бевацизумаб.

**[0054]** В некоторых вариантах реализации введение первого агента и/или второго агента включает введение первого агента и/или второго агента в глаза, перорально, парентерально, местно, бронхиально, буккально, внутрикжно, чрескожно, трансдермально, энтерально, внутриартериально, внутрикжно, внутрижелудочно, интрамедуллярно, внутримышечно, интраназально, внутрибрюшинно, интратекально, внутривенно, интравентрикулярно, в конкретный орган (например, внутрипеченочно), мукозально, назально, перорально, ректально, подкожно, сублингвально, местно, трахеально, вагинально, витреально или посредством любой комбинации вышеуказанных путей.

**[0055]** В некоторых вариантах реализации введение включает введение композиции, составленной для перорального введения и содержащей первый агент.

**[0056]** В некоторых вариантах реализации композиция представляет собой капсулу.

**[0057]** В некоторых вариантах реализации композиция представляет собой таблетку.

**[0058]** В некоторых вариантах реализации композиция (например, капсула или таблетка) содержит одно или более из фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

**[0059]** В некоторых вариантах реализации одно или более из фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включает моногидрат лактозы, стеарат магния или их комбинацию.

**[0060]** В некоторых вариантах реализации вводят терапевтически эффективное количество первого или второго агента.

**[0061]** В некоторых вариантах реализации субъект ранее получал лечение с применением одного или более из других способов лечения рака.

**[0062]** В некоторых вариантах реализации субъект ранее получал лечение с применением одного или более из лучевой терапии, химиотерапии или иммунотерапии.

**[0063]** В некоторых вариантах реализации субъект ранее получал лечение с применением одной, двух, трех, четырех или пяти линий предшествующей терапии.

**[0064]** В некоторых вариантах реализации ранее применявшееся лечение представляет собой цитотоксическую терапию.

**[0065]** В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает введение субъекту третьего агента или осуществление лечения субъекта, выбранного из группы, состоящей из хирургической операции, лучевой терапии или их комбинаций.

**[0066]** В некоторых вариантах реализации третий агент включает радиотерапевтический агент, анти-иммуноподавляющий агент, иммуностимулирующий агент, химиотерапевтический агент или их комбинации.

**[0067]** В некоторых вариантах реализации анти-иммуноподавляющий агент или иммуностимулирующий агент представляет собой агент против PD-1, агент против PD-L1, агент против CTLA4, агент против TIM-3, агент против LAG-3, агент, стимулирующий GITR (белок, родственный TNFR, индуцируемый глюкокортикоидами), агент против IDO, агент против ICOS, агент против OX40, агент против CSF1R, агент хемокиновой сигнализации, агент, стимулирующий цитокиновую сигнализацию или любую их комбинацию.

**[0068]** В некоторых вариантах реализации агент против PD-1 выбран из группы, состоящей из пембролизумаба, ниволумаба, PDR001, REGN2810 (SAR-439684), BGB-A317, BI 754091, IB1308, INC5HR-1210, JNJ-63723283, JS-001, MEDI0680 (AMP-514), MGA-012, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042, атезолизумаба, авелумаба, CX-072, дурвалумаба, FAZ053, LY3300054, миламолекулы PD-L1 и любых их комбинаций.

**[0069]** В некоторых вариантах реализации агент против PD-L1 выбран из группы, состоящей из атезолизумаба, дурвалумаба, авелумаба, LY3300054 и любых их комбинаций.

**[0070]** В некоторых вариантах реализации агент, стимулирующий GITR, выбирают из группы, состоящей из DTA-1, mGITRL, pGITRL и любых их комбинаций.

**[0071]** В некоторых вариантах реализации агент против CTLA4 выбирают из группы, состоящей из ипилимумаба, тремелиумаба и их комбинации.

**[0072]** В некоторых вариантах реализации третий агент представляет собой иммуноподавляющий агент или иммуностимулирующий агент, выбранный из группы, состоящей из флавоноида (например, гликозида флавоноида), лидокаина, ламотриджина, сульфаметоксазола, фенитоина, карбамазепина, сульфаметоксазола, фенитоина, аллопуринола, парацетамола, мепивакаина, п-фенилендиамина, цiproфлоксацина и моксифлоксацина.

**[0073]** В некоторых вариантах реализации третий агент представляет собой химиотерапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из аминоклутетимида, амсакрина, анастрозола, аспарагиназы, bsg, бикалутамида, блеомицина, бусерелина, бусульфана, камптотецина, капецитабина, карбоплатина, кармустина, хлорамбуцила, цисплатина, кладрибина, клодроната, колхицина, циклофосфамида, ципротерона, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, даунорубицина, диенэстрола, диэтилстильбэстрола, доцетаксела, доксорубицина, эпирубицина, эстрадиола, эстрамустина, этопозиды, экземестана, филграстима, флударабина, флуорокортизона, фторурацила, флуоксиместерона, флутамида, гемцитабина, генистеина, гозерелина, гидроксимочевина, идарубицина, ифосфамида, иматиниба, интерферона, иринотекана, иронотекана, летрозолола, лейковорина, лейпролида, левамизола, ломустина, мехлорэтамидина, медроксипрогестерона, мегестрола, мелфалана, меркаптопурина, месны, метотрексата, митомицина, митотана, митоксантрона, нилутамида, нокодазола, октреотида, оксалиплатина, паклитаксела, памидроната, пентостатина, пликамицина, порфимера, прокарбазина, ралтитрекседа, ритуксимаба, стрептозоцина, сурамина, тамоксифена, темозоламида, тенипозиды, тестостерона, тиогуанина, тиотепы, титаноцена дихлорида, топотекана, трастузумаба, третиноина, винбластин, винкристина, виндезина, винорелбина и любых их комбинаций.

**[0074]** В некоторых вариантах реализации субъекту вводят терапевтически эффективное количество терапевтического агента. Терапевтический агент может представлять собой первый, второй или третий агент. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество составляет от приблизительно 0,1 миллиграмма на килограмм массы тела в сутки (мг/кг/сут) до приблизительно 1 мг/кг/сут, от 1 мг/кг/сут до приблизительно 5 мг/кг/сут, от 5 мг/кг/сут до приблизительно 10 мг/кг/сут, от 10 мг/кг/сут до приблизительно 15 мг/кг/сут, от 15 мг/кг/сут до приблизительно 20 мг/кг/сут, от 20 мг/кг/сут до приблизительно 25 мг/кг/сут, от 25 мг/кг/сут до приблизительно 30 мг/кг/сут, от 30 мг/кг/сут до приблизительно 35 мг/кг/сут или от 35 мг/кг/сут до приблизительно 40

мг/кг/сут. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество составляет от 0.1 мг/кг/сут до приблизительно 40 мг/кг/сут. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество составляет от 10 мг/кг/сут до приблизительно 50 мг/кг/сут или от 50 мг/кг/сут до приблизительно 100 мг/кг/сут.

**[0075]** В некоторых вариантах реализации первый агент вводят в дозе, эквивалентной дозе приблизительно 300 мг нирапариба. В некоторых вариантах реализации первый агент вводят в пониженной дозе. В некоторых вариантах реализации пониженная доза эквивалентна 200 мг нирапариба. В некоторых вариантах реализации пониженная доза эквивалентна 100 ~ 150 мг или 150 ~ 200 мг нирапариба. В некоторых вариантах реализации первый агент (например, нирапариб) вводят в увеличенной дозе, если гемоглобин у субъекта составляет  $\geq 9$  г/дл, количество тромбоцитов  $\geq 100000$ /мкл, а количество нейтрофилов  $\geq 1500$ /мкл при всех лабораторных анализах, выполненных во время одного или более из циклов лечения. В некоторых вариантах реализации дозу первого агента (например, нирапариба) увеличивают после двух циклов лечения.

**[0076]** В настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая любой из первых агентов, описанных в настоящем документе, и любой из вторых агентов, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция также содержит любой из третьих агентов, описанных в настоящем документе.

**[0077]** В настоящем документе предложен набор, содержащий любой из первых агентов, описанных в настоящем документе, и любой из вторых агентов, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации набор также содержит любой из третьих агентов, описанных в настоящем документе.

#### **ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ**

**[0078]** Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в настоящем документе, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы было специально указано, что каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка включены в настоящий документ посредством ссылки.

#### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ**

**[0079]** Новые особенности настоящего изобретения подробно заданы в прилагаемой формуле изобретения. Лучшее понимание особенностей и преимуществ настоящего изобретения можно получить посредством ссылки на следующее подробное описание, в котором приведены иллюстративные варианты реализации, в которых используются принципы изобретения, и на их прилагаемые чертежи:

**[0080]** На **фигуре 1** изображено типичное исследование комбинированной терапии с применением нирапариба и бевацизумаба на моделях как рака яичников, так и тройного негативного рака молочной железы (TNBC).

**[0081]** На **фигуре 2** изображено типичное исследование комбинированной терапии с применением нирапариба и кабозантиниба на моделях как рака яичников, так и TNBC.

**[0082]** На **фигуре 3А** изображено типичное исследование переносимости и противоопухолевой активности комбинации нирапариба и бевацизумаба, измеренной по среднему объему опухоли на модели A2780 ксенотрансплантата, полученного из линии клеток рака яичника (BRCA дт, отрицательные по недостаточности гомологичной рекомбинации (HRD-)).

**[0083]** На **фигуре 3В** изображено типичное исследование переносимости и противоопухолевой активности комбинации нирапариба и бевацизумаба, измеренной по массе тела на модели A2780 ксенотрансплантата, полученного из линии клеток рака яичника (BRCA дт, HRD-).

**[0084]** На **фигуре 4А** изображено типичное исследование переносимости и противоопухолевой активности комбинации нирапариба и кабозантиниба, измеренной по среднему объему опухоли на модели A2780 ксенотрансплантата, полученного из линии клеток рака яичника (BRCA дт, HRD-).

**[0085]** На **фигуре 4В** изображено типичное исследование переносимости и противоопухолевой активности комбинации нирапариба и кабозантиниба, измеренной по массе тела на модели A2780 ксенотрансплантата, полученного из линии клеток рака яичника (BRCA дт, HRD-).

**[0086]** На **фигуре 5** изображено типичное исследование противоопухолевой активности комбинации нирапариба и кабозантиниба на модели OVC134 ксенотрансплантата, полученного из линии клеток рака яичника (PDX).

**[0087]** На **фигуре 6А** изображено типичное исследование противоопухолевой активности комбинации нирапариба и бевацизумаба на модели MAXF 574 TNBC PDX.

**[0088]** На **фигуре 6В** изображено типичное исследование противоопухолевой активности комбинации нирапариба и кабозантиниба на модели MAXF 574 TNBC PDX.

**[0089]** На **фигуре 7А** изображено типичное исследование противоопухолевой активности комбинации нирапариба и бевацизумаба на модели MAXF 857 TNBC PDX.

**[0090]** На **фигуре 7В** изображено типичное исследование противоопухолевой активности комбинации нирапариба и кабозантиниба на модели MAXF 857 TNBC PDX.

**[0091]** На **фигуре 8А** изображено типичное исследование противоопухолевой активности комбинации нирапариба и бевацизумаба на модели MAXF MX1 TNBC PDX.

[0092] На фигуре 8В изображено типичное исследование противоопухолевой активности комбинации нирапариба и кабозантиниба на модели MAXF MX1 TNBC PDX.

## **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

### **Определения**

[0093] Следует понимать, что формы единственного числа в описании и формуле изобретения настоящей заявки включают определяемые объекты во множественном числе, если явным образом не указано противоположное. Пункт формулы изобретения или описание, в которых встречается «или» между одним или более членами группы, считаются реализованными, если один, более одного или вся группа членов присутствуют, используются или другим образом относятся к данному продукту или способу, если не указано противоположное, или из контекста явным образом не следует иное. Настоящее изобретение включает варианты реализации, в которых присутствует, используется или имеет иное важное значение для данного продукта или процесса строго один член группы. Настоящее изобретение также включает варианты реализации, в которых присутствуют, используются или имеют иное важное значение для данного продукта или процесса более чем один член группы или все члены группы. Кроме того, следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все варианты, комбинации и перестановки, в которых одно или более из ограничений, элементов, положений, описательных терминов и т.д. из одного или более из перечисленных пунктов формулы изобретения вводят в другой пункт формулы изобретения, зависимый от того же основного пункта формулы изобретения (или, соответственно, любого другого пункта формулы изобретения), если не указано иное, или если специалисту в данной области техники очевидна возможность возникновения противоречия или несоответствия. Если элементы представлены в виде списков (например, в группе Маркуша или аналогичном формате), следует понимать, что каждая подгруппа элементов также описана в настоящем изобретении, и из группы можно убрать любой(ые) элемент(ы). Следует понимать, что в общем случае, если настоящее изобретение или аспекты изобретения упоминаются как содержащие конкретные элементы, признаки и т.д., некоторые варианты реализации настоящего изобретения или аспекты изобретения состоят или по существу состоят из таких элементов, признаков и т.д. В целях простоты особое изложение этих вариантов реализации не приведено в настоящем документе в каждом конкретном случае определенным образом. Кроме того, следует понимать, что любой вариант реализации или аспект настоящего изобретения можно явным образом исключить из формулы изобретения, независимо от упоминания указанного конкретного исключения в описании изобретения. Публикации, веб-сайты и другие справочные материалы, на которые в настоящем документе приведены ссылки для описания уровня техники

настоящего изобретения и приведения дополнительной подробной информации о его реализации, включены в настоящий документ посредством ссылок.

**[0094]** В настоящем описании термин «введение» обычно относится к введению композиции в организм субъекта или систему. Специалисты в данной области техники должны знать о различных путях, которые в соответствующих обстоятельствах можно использовать для введения в организм субъекта, например, субъекта-человека. Например, в некоторых вариантах реализации введение может быть окулярным, пероральным, парентеральным, местным и т.д. В некоторых конкретных вариантах реализации введение может быть бронхиальным (например, путем инстилляции в бронхи), буккальным, кожным (которое может представлять собой, например, один или более из способов наружного нанесения на дерму, внутрикожного, интродермального, трансдермального введения и т. д.), энтеральным, внутриартериальным, внутрикожным, внутрижелудочным, интрамедуллярным, внутримышечным, интраназальным, внутрибрюшинным, интратекальным, внутривенным, внутрижелудочковым, введением в конкретный орган (например, внутripеченочным), мукозальным, назальным, пероральным, ректальным, подкожным, сублингвальным, наружным, трахеальным (например, путем интратрахеальной инстилляции), вагинальным, витреальным и т.д. В некоторых вариантах реализации введение может включать прерывистое введение доз (например, множества доз, разнесенных по времени) и/или периодическое введение доз (например, отдельных доз, разделенных общим периодом времени). В некоторых вариантах реализации введение может включать непрерывное введение доз (например, перфузию) в течение по меньшей мере выбранного периода времени.

**[0095]** В настоящем документе термины «лекарственная форма» или «стандартная лекарственная форма» относятся к физически дискретной единице активного агента (например, терапевтического или диагностического агента) для введения субъекту. Как правило, каждая такая единица содержит заранее определенное количество активного агента. В некоторых вариантах реализации такое количество представляет собой разовую дозировку (или ее целую фракцию), подходящую для введения в соответствии со схемой, которая, как установлено, коррелирует с желательным или благоприятным исходом при введении в соответствующей популяции (например, с терапевтической схемой). Специалисты в данной области должны принимать во внимание, что общее количество терапевтической композиции или агента, вводимое конкретному субъекту, определяют один или более из лечащих врачей, и это количество может предусматривать введение нескольких лекарственных форм.

**[0096]** В настоящем документе термин «схема» относится к набору единичных доз (обычно более одной), которые по отдельности вводят субъекту, обычно через один или более периодов времени. В некоторых вариантах реализации данный терапевтический агент вводят в соответствии со схемой, которая может включать одну или более из доз. В некоторых вариантах реализации схема включает множество доз, каждая из которых отделена во времени от других доз. В некоторых вариантах реализации отдельные дозы отделены друг от друга периодом времени одинаковой продолжительности; в некоторых вариантах реализации схема включает множество доз, причем дозы разделены периодами времени различной продолжительности. В некоторых вариантах реализации схема включает одинаковые по количеству дозы. В некоторых вариантах реализации схема включает различные по количеству дозы. В некоторых вариантах реализации схема включает по меньшей мере одну дозу, причем указанная доза содержит одну стандартную форму терапевтического агента. В некоторых вариантах реализации схема включает по меньшей мере одну дозу, причем указанная доза содержит две или более стандартных дозы терапевтического агента.

**[0097]** В настоящем документе термин «эффективное количество» относится к количеству терапевтического агента, описанного в настоящем документе, которое при одно- или многократном введении дозы позволяет лечить субъекта с заболеванием или состоянием. Эффективное количество легко может определить лечащий диагност, как специалист в данной области техники, с помощью известных методик и путем рассмотрения результатов, полученных в аналогичных обстоятельствах. При определении эффективного количества, дозы, лечащий диагност учитывает ряд факторов, включая: видовую принадлежность субъекта; его размер, возраст и общее состояние здоровья; конкретное состояние, нарушение (расстройство) или заболевание; степень или вовлеченность или тяжесть состояния, расстройства или заболевания, реакцию отдельного пациента; конкретное введенное соединение; режим введения; характеристики биодоступности вводимого препарата; выбранную схему применения; использование сопутствующих лекарственных средств; и другие значимые обстоятельства, но не ограничиваясь ими. Ожидается, что эффективное количество терапевтического агента, описанного в настоящем документе, варьирует от приблизительно 0,1 миллиграмма на килограмм массы тела в сутки (мг/кг/сут) до приблизительно 40 мг/кг/сут. Конкретное количество может определить специалист.

**[0098]** В настоящем документе термин «пациент», «субъект» или «испытуемый» относится к любому организму, включая человека или животное, не являющееся человеком, которому предложены терапевтический агент или агенты, описанные в настоящем

документе, вводят в соответствии с настоящим изобретением, например, в экспериментальных, диагностических, профилактических и/или терапевтических целях. Типичные субъекты включают животных (например, млекопитающих, например, мышей, крыс, кроликов, собачьих, кошачьих, лошадей, крупный рогатый скот, свиней, оленей, приматов, не являющихся человеком, и людей; насекомых; червей; птиц; рептилий; амфибий и т.д.). В некоторых вариантах реализации субъект является человеком. В некоторых вариантах реализации субъект является мышью. В некоторых вариантах реализации субъект может страдать и/или быть подверженным заболеванию, нарушению и/или состоянию (например, раку). В некоторых вариантах реализации пациентом является человек, у которого диагностирован рак. В некоторых вариантах реализации пациентом является человек, обладающий одним или более женскими половыми органами.

**[0099]** «Разбавители» представляют собой разбавляющий агент, который также называется наполнителем, разжижающим или снижающим вязкость агентом. «Разбавители» увеличивают объем композиции для облегчения сжатия или создания достаточного объема для равномерного смешивания и заполнения капсул. Такие соединения включают, например, лактозу, крахмал, маннит, сорбит, декстрозу, микрокристаллическую целлюлозу, например, Avicel®; двухосновный фосфат кальция, дигидрат дикальция фосфата; трикальция фосфат, фосфат кальция; безводную лактозу, лиофилизированную лактозу; прежелатинизированный крахмал, сжимаемый сахар, например, Di-Pac® (Amstar); маннит, гидроксипропилметилцеллюлозу, стеарат-ацетат гидроксипропилметилцеллюлозы, разбавители на основе сахарозы, кондитерский сахар; моногидрат одноосновного сульфата кальция, дигидрат сульфата кальция; тригидрат лактата кальция, декстраты; гидролизованные сухие вещества злаков, амилозу; порошкообразную целлюлозу, карбонат кальция; глицин, каолин; маннит, хлорид натрия; инозит, бентонит и т.п. Кроме того, можно использовать комбинации одного или более разбавителей.

**[00100]** Термин «вспомогательное вещество» означает фармакологически неактивный компонент, например, разбавитель, скользящее вещество, поверхностно-активное вещество, носитель и т.п. вспомогательные вещества, которые можно применять при получении фармацевтической композиции, являются в целом безопасными, нетоксичными и приемлемыми для фармацевтического применения для лечения людей. Упоминание вспомогательного вещества включает как одно, так и более чем одно из таких вспомогательных веществ. Совместно обрабатываемые вспомогательные вещества также включены в настоящее изобретение.

**[00101]** «Наполняющие агенты» или «наполнители» могут относиться к «разбавителям» и включают такие соединения, как лактоза, моногидрат лактозы, карбонат кальция, фосфат

кальция, двухосновный фосфат кальция, сульфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстрозу, декстраты, декстран, крахмал, прежелатинизированный крахмал, сахарозу, ксилит, лактит, маннит, сорбит, хлорид натрия, полиэтиленгликоль и т.п.

**[00102]** “Скользкие вещества” и “вещества, способствующие скольжению” представляют собой соединения, предотвращающие, снижающие или ингибирующие адгезию или трение материалов. Типичные скользкие вещества включают, например, стеариновую кислоту, стеарат магния, гидроксид кальция, тальк, стеарилфумарат натрия, углеводород, например, минеральное масло, или гидрогенизированное растительное масло, например, гидрогенизированное соевое масло (Sterotex<sup>®</sup>), высшие жирные кислоты и их соли с щелочными и щелочноземельными металлами, например, алюминием, кальцием, магнием, цинком, стеариновую кислоту, стеарат натрия, глицерин, тальк, воска, Stearowet<sup>®</sup>, борную кислоту, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, лейцин, полиэтиленгликоль (например, ПЭГ-4000) или метоксиполиэтиленгликоль, например, Carbowax<sup>™</sup>, олеат натрия, бензоат натрия, глицерилбегенат, полиэтиленгликоль, лаурилсульфат магния или натрия, коллоидный диоксид кремния, например, Syloid<sup>™</sup>, Cab-O-Sil<sup>®</sup>, крахмал, например, кукурузный крахмал, силиконовое масло, поверхностно-активное вещество и т.п.

**[00103]** В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к таким солям, которые с медицинской точки зрения являются подходящими при использовании в контакте с тканями человека и животных, не вызывая чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п. и характеризуются разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, S. M. Berge et al. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в статье *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1–19, включенной в настоящий документ посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений в соответствии с настоящим изобретением включают производные подходящих неорганических и органических кислот и щелочей. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения кислот являются соли аминогруппы, образованные неорганическими кислотами, например, соляной кислотой, бромистоводородной кислотой, фосфорной кислотой, серной кислотой и хлорной кислотой, или органическими кислотами, например, уксусной кислотой, щавелевой кислотой, малеиновой кислотой, винной кислотой, лимонной кислотой, янтарной кислотой или малоновой кислотой, или с помощью других способов, используемых в данной области техники, например, ионного обмена. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират,

камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гепаноат, гексаноат, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат, валерат и т.п. Соли, происходящие от соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и  $N^+(C_{1-4}\text{алкил})_4$ -соли. Типичные соли щелочных и щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т.п. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, при необходимости, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с использованием противоионов, например, галогенидов, гидроксидов, карбоксилатов, сульфатов, фосфатов, нитратов, низших алкилсульфонатов и арилсульфонатов.

**[00104]** В настоящем документе термин «антитело» относится к полипептиду, содержащему канонические элементы последовательности иммуноглобулинов, достаточные для придания способности к специфичному связыванию конкретного антигена-мишени. Как известно в данной области техники, интактные природные антитела представляют собой тетрамерные агенты массой приблизительно 150 кДа, состоящие из двух идентичных полипептидов тяжелой цепи (приблизительно 50 кДа каждый) и двух идентичных полипептидов легкой цепи (приблизительно 25 кДа каждый), которые связываются друг с другом в то, что обычно называют «Y-образной» структурой. Каждая тяжелая цепь состоит по меньшей мере из четырех доменов (каждый длиной приблизительно 110 аминокислот) - N-концевого переменного (VH) домена (расположенного на концах Y-образной структуры), за которым следуют три константных домена: CH1, CH2 и C-концевой CH3 (расположенный у основания стебля Y). Короткая область, известная как «область переключения», соединяет переменные и константные области тяжелой цепи. «Шарнир» соединяет домены CH2 и CH3 с остальной частью антитела. Две дисульфидные связи в этой области шарнира соединяют два полипептида тяжелой цепи друг с другом в интактном антителе. Каждая легкая цепь состоит из двух доменов - N-концевого переменного домена (VL), за которым следует C-концевой константный домен (CL), отделенных друг от друга еще одной «областью переключения». Специалисты в данной области техники хорошо знакомы со структурой антитела и элементами последовательности, распознают «переменные» и «константные» области в предложенных последовательностях и понимают, что возможна некоторая гибкость в

определении «границы» между такими доменами, так что при различных вариантах представления одной и той же последовательности цепи антитела такая граница может быть, например, указана в области, где один или более из остатков смещены относительно другого варианта представления одной и той же последовательности цепи антитела. Тетрамеры интактных антител состоят из двух димеров «легкая цепь-тяжелая цепь», в которых тяжелая и легкая цепи связаны друг с другом одной дисульфидной связью; две другие дисульфидные связи соединяют шарнирные области тяжелой цепи друг с другом, так что димеры соединяются друг с другом и образуется тетрамер. Антитела, полученные естественным путем, также являются гликозилированными, как правило, по домену CH2. Каждый домен в природном антителе имеет структуру, характеризующуюся «укладкой цепи иммуноглобулина», образованной из двух бета-листов (например, 3-, 4- или 5-цепочечных листов), упакованных друг против друга в виде сжатой антипараллельной бета-бочки. Каждый вариабельный домен содержит три гипервариабельные петли, известные как «области (участки) «определяющие комплементарность» (CDR1, CDR2 и CDR3) и четыре несколько более инвариантных «каркасных» области (участка) (FR1, FR2, FR3 и FR4). При укладке природных антител области FR образуют бета-листы, обеспечивающие структурный каркас для доменов, и области CDR-петли как тяжелой, так и легкой цепей объединяются в трехмерном пространстве, образуя единый гипервариабельный сайт связывания антигена, расположенный на вершине Y-образной структуры. Fc-область природных антител связывается с элементами системы комплемента, а также с рецепторами на эффекторных клетках, в том числе, например, эффекторных клетках, опосредующих цитотоксичность. Как известно в данной области техники, средство и/или другие атрибуты связывания Fc-областей с Fc-рецепторами можно модулировать посредством гликозилирования или другой модификации. В некоторых вариантах реализации антитела, продуцируемые и/или применяемые в соответствии с настоящим изобретением, включают гликозилированные Fc-домены, включая Fc-домены с модифицированным или рекомбинантным гликозилированием. Для целей настоящего изобретения в некоторых вариантах реализации любой полипептид или комплекс полипептидов, содержащий достаточные последовательности иммуноглобулиновых доменов, встречающиеся в природных антителах, может называться и/или использоваться как «антитело», независимо от того, продуцируется ли такой полипептид естественным путем (например, организмом, реагирующим на антиген) или посредством рекомбинантной инженерии, химического синтеза или другой искусственной системы или методологии. В некоторых вариантах реализации антитело является поликлональным; в некоторых вариантах реализации антитело является моноклональным. В некоторых вариантах реализации антитело содержит

последовательности константной области, которые характерны для антител мыши, кролика, примата или человека. В некоторых вариантах реализации элементы последовательности антител являются гуманизированными, приматизированными, химерными и т.д., как известно в данной области техники. Кроме того, в соответствующих вариантах реализации в настоящем документе термин «антитело» может относиться (если иное не указано или не ясно из контекста) к любому из известных или разработанных в данной области техники конструкторов или форматов для использования структурных и функциональных особенностей антитела при альтернативном представлении. Например, в вариантах реализации антитело, используемое в соответствии с настоящим изобретением, находится в формате, выбранном из интактных антител IgA, IgG, IgE или IgM, би- или полиспецифичных антител (например, Zybodies<sup>®</sup> и т.д.), фрагментов антител, например, Fab-фрагментов, Fab'-фрагментов, F(ab')<sub>2</sub>-фрагментов, Fd'-фрагментов, Fd-фрагментов и выделенных CDR или их наборов; одноцепочечных Fv; гибриды полипептид-Fc; однодоменных антител (например, однодоменных антител акул, например, IgNAR или их фрагментов); антител верблюдовых; маскированных антител (например, Probodyes<sup>®</sup>); иммунофармацевтических средств на основе небольших модульных белков (Small Modular ImmunoPharmaceuticals, "SMIP<sup>TM</sup>"); одноцепочечных или tandemных диател (TandAb<sup>®</sup>); VHH; Anticalin<sup>®</sup>; миниантител Nanobody<sup>®</sup>; BiTE<sup>®</sup>; белков с анкириновыми повторами или DARPIN<sup>®</sup>; Avimer<sup>®</sup>; DART; TCR-подобных антител; Adnectin<sup>®</sup>; Affilin<sup>®</sup>; Trans-body<sup>®</sup>; Affibody<sup>®</sup>; TrimerX<sup>®</sup>; микробелков; Fynomer<sup>®</sup>, Centytrin<sup>®</sup>; и KALBITOR<sup>®</sup>, но не ограничиваются ими. В некоторых вариантах реализации антитело может не нести ковалентной модификации (например, присоединения гликана), которая имела бы место при продукции в естественных условиях. В некоторых вариантах реализации антитело может содержать ковалентную модификацию (например, присоединение гликана, полезной нагрузки [например, обнаружимой группы, терапевтической группы, каталитической группы и т.д.] или другой боковой группы [например, полиэтиленгликоля и т.д.]).

**[00105]** В настоящем документе термин «агент-антитело» относится к агенту, специфично связывающемуся с конкретным антигеном. В некоторых вариантах реализации этот термин охватывает любой полипептид или полипептидный комплекс, содержащий структурные элементы, достаточные для придания способности к специфичному связыванию. Примеры агентов-антител включают моноклональные антитела или поликлональные антитела, но не ограничиваются ими. В некоторых вариантах реализации агент-антитело может содержать одну или более из последовательностей константной области, которые характерны для антител мыши, кролика, примата или человека. В некоторых вариантах реализации агент-антитело может содержать один или более из

элементов последовательности антител, которые являются гуманизированными, приматизированными, химерными и т.д., как известно в данной области техники. Во многих вариантах реализации термин «агент-антитело» относится к одному или более из известных или разработанных в данной области техники конструктов или форматов для использования структурных и функциональных особенностей антитела при альтернативном представлении. Например, агент-антитело, используемый в соответствии с настоящим изобретением, находится в формате, выбранном из интактных антител IgA, IgG, IgE или IgM, би- или полиспецифичных антител (например, Zybodyes<sup>®</sup> и т.д.), фрагментов антител, например, Fab-фрагментов, Fab'-фрагментов, F(ab')<sub>2</sub>-фрагментов, Fd'-фрагментов, Fd-фрагментов и выделенных CDR или их наборов; одноцепочечных Fv; гибриды полипептид-Fc; однодоменных антител (например, однодоменных антител акул, например, IgNAR или их фрагментов); антител верблюдовых; маскированных антител (например, Probodyes<sup>®</sup>); иммунофармацевтических средств на основе небольших модульных белков (Small Modular Immunopharmaceuticals, "SMIP<sup>TM</sup>"); одноцепочечных или tandemных диател (TandAb<sup>®</sup>); VHH; Anticalin<sup>®</sup>; миниантител Nanobody<sup>®</sup>; BiTE<sup>®</sup>; белков с анкириновыми повторами или DARPIN<sup>®</sup>; Avimer<sup>®</sup>; DART; TCR-подобных антител; Adnectin<sup>®</sup>; Affilin<sup>®</sup>; Trans-body<sup>®</sup>; Affibody<sup>®</sup>; TrimerX<sup>®</sup>; микробелков; Fynomer<sup>®</sup>, Centyryn<sup>®</sup>; и KALBITOR<sup>®</sup>, но не ограничиваются ими. В некоторых вариантах реализации антитело может не нести ковалентной модификации (например, присоединения гликана), которая имела бы место при продукции в естественных условиях. В некоторых вариантах реализации антитело может содержать ковалентную модификацию (например, присоединение гликана, полезной нагрузки [например, обнаружимой группы, терапевтической группы, каталитической группы и т.д.] или другой боковой группы [например, полиэтиленгликоля и т.д.]). Во многих вариантах реализации агент-антитело представляет собой или содержит полипептид, аминокислотная последовательность которого содержит один или более структурных элементов, известных специалистам в данной области техники как область, определяющая комплементарность (CDR); в некоторых вариантах реализации агент-антитело представляет собой или содержит полипептид, аминокислотная последовательность которого содержит по меньшей мере одну CDR (например, по меньшей мере, одну CDR тяжелой цепи и/или по меньшей мере, одну CDR легкой цепи), по существу идентичную CDR, обнаруженной в эталонном антителе. В некоторых вариантах реализации включенная CDR по существу идентична эталонной CDR по последовательности или содержит 1-5 аминокислотных замен по сравнению с эталонной CDR. В некоторых вариантах реализации включенная CDR по существу идентична эталонной CDR в том отношении, что она демонстрирует по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%,

92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к эталонной CDR. В некоторых вариантах реализации включенная CDR по существу идентична эталонной CDR в том отношении, что она демонстрирует по меньшей мере 96%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к эталонной CDR. В некоторых вариантах реализации включенная CDR по существу идентична эталонной CDR в том отношении, что по меньшей мере одна аминокислота во включенной CDR удалена, добавлена или замещена по сравнению с эталонной CDR, однако аминокислотная последовательность включенной CDR в остальном идентична последовательности эталонной CDR. В некоторых вариантах реализации включенная CDR по существу идентична эталонной CDR в том отношении, что 1-5 аминокислот во включенной CDR удалены, добавлены или замещены по сравнению с эталонной CDR, однако аминокислотная последовательность включенной CDR в остальном идентична последовательности эталонной CDR. В некоторых вариантах реализации включенная CDR по существу идентична эталонной CDR в том отношении, что по меньшей мере одна аминокислота во включенной CDR замещена по сравнению с эталонной CDR, однако аминокислотная последовательность включенной CDR в остальном идентична последовательности эталонной CDR. В некоторых вариантах реализации включенная CDR по существу идентична эталонной CDR в том отношении, что 1-5 аминокислот во включенной CDR удалены, добавлены или замещены по сравнению с эталонной CDR, однако аминокислотная последовательность включенной CDR в остальном идентична последовательности эталонной CDR. В некоторых вариантах реализации агент-антитело представляет собой или содержит полипептид, аминокислотная последовательность которого содержит структурные элементы, известные специалистам в данной области техники как вариабельный домен иммуноглобулина. В некоторых вариантах реализации агент-антитело представляет собой полипептидный белок, содержащий связывающий домен, гомологичный или в значительной степени гомологичный связывающему домену иммуноглобулина.

**[00106]** В настоящем документе термин “комбинированная терапия” относится к клиническому вмешательству, при котором субъект подвергается воздействию двух или более терапевтических схем (например, двух или более терапевтических агентов). В некоторых вариантах реализации две или более терапевтические схемы можно применять одновременно. В некоторых вариантах реализации две или более терапевтические схемы можно применять последовательно (например, применять первую схему перед введением каких-либо доз из второй схемы). В некоторых вариантах реализации две или более терапевтические схемы применяют как перекрывающиеся схем приема. В некоторых

вариантах реализации применение комбинированной терапии может включать применение одного или более терапевтических агентов или способов лечения у субъекта, получающего лечение с применением другого(их) агента(ов) или способов. В некоторых вариантах реализации комбинированная терапия не обязательно требует совместного введения отдельных агентов в составе единой композиции (или даже в одно и то же время). В некоторых вариантах реализации два или более терапевтических агента или способа лечения в составе комбинированной терапии применяют у субъекта отдельно, например, в составе отдельных композиций, посредством отдельных путей введения (например, один агент перорально, а другой - внутривенно) и/или в различные моменты времени. В некоторых вариантах реализации два или более терапевтических агента можно вводить совместно в составе комбинированной композиции или даже комбинированного соединения (например, в составе единого химического комплекса или ковалентной структуры), посредством одного и того же пути введения и/или в одно и то же время.

**[00107]** В настоящем документе термин «ангиогенез» означает любой рост кровеносных сосудов или любую нео- или повторную васкуляризацию ткани. Этот рост может стимулироваться цитокинами, например, при цитокин-опосредованной активации клеток эндотелия кровеносных сосудов, или не стимулироваться ими.

**[00108]** В настоящем документе термины «метастазирование» и «метастазы» относятся к перемещению опухолевых клеток из первичной области их местонахождения любым образом или путем, включая местную инвазию, распространение с лимфой, распространение по сосудам или трансцеломическое распространение.

**[00109]** Термины «стимулировать» или «стимулирующий» относятся к увеличению или продлению действия или продолжительности желательного эффекта композиции, описанной в настоящем документе, или уменьшению какой-либо нежелательной симптоматики, которое является следствием введения терапевтического агента или агентов. Таким образом, по отношению к стимуляции действия нирапариба, описанному в настоящем документе, термин «стимуляция» относится к способности увеличивать или продлевать действие или продолжительность эффекта других терапевтических агентов, используемых в комбинации с нирапарибом, описанной в настоящем документе. Термин «эффективно стимулирующее количество» в настоящем документе относится к количеству нирапариба или другого терапевтического агента, позволяющему соответствующим образом усиливать эффект другого терапевтического агента или нирапариба в желательной системе. При применении у пациента количество, эффективное для такого применения, зависит от тяжести и хода заболевания, нарушения или состояния, предыдущих способов

лечения, состояния здоровья пациента и его реакции на лекарственные средства, а также от суждения лечащего врача.

### **Обзор**

**[00110]** В настоящем изобретении предложена комбинированная терапия заболевания, например, рака. В случае терапии рака объединение противораковых лекарственных средств может усилить эффективность по сравнению с монотерапией, поскольку оно может оказывать адресное воздействие на ключевые пути, обычно синергичным или аддитивным образом. Этот подход может снизить лекарственную устойчивость, одновременно обеспечивая благоприятный эффект противораковой терапии, например, снижение роста и метастатического потенциала опухоли, остановку деления митотически активных клеток, уменьшение популяций раковых стволовых клеток и индукцию апоптоза.

**[00111]** В настоящем изобретении предложены комбинированные терапевтические средства на основе ингибиторов PARP и ингибиторов ангиогенеза. Благоприятный эффект этой комбинации может быть связан с условной генетической нестабильностью, опосредованной ингибитором ангиогенеза. Например, ингибирование ангиогенеза может вызвать гипоксию, которая, в свою очередь, подавляет гены репарации за счет гомологичной рекомбинации (HR), например, RAD51 и BRCA1. Кроме того, острая гипоксии и реоксигенации могут индуцировать как одно-, так и двуцепочечные разрывы ДНК в опухолевых клетках в результате повышения уровня активных форм кислорода (ROS). Поэтому усиленное повреждение ДНК и недостаточность пути HR-репарации в клетках, находящихся в состоянии стресса из-за гипоксии, вызванной ингибиторами ангиогенеза, могут привести к повышенной чувствительности к ингибиторам PARP.

**[00112]** В настоящем изобретении предложен способ лечения субъекта с заболеванием или состоянием, включающий введение субъекту первого агента и второго агента. Кроме того, в настоящем документе предложен способ предотвращения роста опухолевых клеток у субъекта с заболеванием или состоянием, включающий введение субъекту первого агента и второго агента. В настоящем документе также предложен способ предотвращения метастазирования опухоли у субъекта с заболеванием или состоянием, включающий введение субъекту первого агента и второго агента. В четвертом аспекте настоящего изобретения предложен способ индукции иммунного ответа у субъекта с заболеванием или состоянием, включающий введение субъекту первого агента и второго агента. В пятом аспекте настоящего изобретения предложен способ усиления иммунного ответа у субъекта с заболеванием или состоянием, включающий введение субъекту первого агента и второго агента.

**[00113]** В различных вариантах реализации первый агент, предложенный в настоящем изобретении, ингибирует поли[АДФ-рибоза]полимеразу (PARP). В некоторых случаях первый агент выбирают из группы, состоящей из: нирапариба, олапариба, рукапариба, талазопариба и велипариба или их солей или производных. В различных вариантах реализации второй агент, предложенный в настоящем изобретении, содержит ингибитор ангиогенеза. В некоторых случаях ингибитор ангиогенеза может снижать продукцию проангиогенного фактора, ингибировать взаимодействие между проангиогенным фактором и проангиогенным рецептором, ингибировать функцию проангиогенного фактора и/или ингибировать функцию рецептора проангиогенного фактора. В некоторых случаях ингибитор ангиогенеза выбран из группы, состоящей из бевацизумаба, итраконазола, карбоксиамидтриазола, TNP-470, фумагиллина, CM101, ИЛ-12, тромбоцитарного фактора-4, сурамина, SU5416, тромбоспондина, ангиостатических стероидов, гепарина, хрящевого фактора, ингибирующего ангиогенез, ингибитора металлопротеиназы матрикса, ангиостатина, эндостатина, 2-метоксиэстрадиола, текогалана, тетратиомолибдата, тромбоспондина, талидомида, пролактина, ингибитора  $\alpha V\beta 3$ , леналидомида, линомида, рамуцирумаба, тасхинимода, ранибизумаба, сорафениба, сунитиниба, пазопаниба, эверолимуса, тканевых ингибиторов металлопротеаз (TIMP1 и TIMP2), растворимого рецептора bFGF, трансформирующего фактора роста-бета, интерферона-альфа, растворимых рецепторов KDR и FLT-1, плацентарного белка, родственного пролиферину, пазопаниба, сунитиниба, сорафениба, акситиниба, понатиниба, кабозантиниба, регорафениба, вандетаниба, ленватиниба, семаксаниба, SU6668, ваталаниба, тивозаниба, седираниба, протамина, гепарина, стероидов, простых эфиров аскорбиновой кислоты, сульфатированного полисахарида DS 4152, фумагиллина, AGM 12470, неовастата, RO4929097, MRK-003, МК-0752, PF03084014, MEDI0639, куркумина, 3,3'-дииндолилметана (DIM), ресвератрола, 3,5-бис-(2,4-дифторбензилиден)-4-пиперидона (DiFiD) и эпигаллокатехин-3-галлата (EGCG), хонокиола, OMP-21M18, навицксизумаба (OMP-305B83), Flt2-11, CBO-P11, Je-11, V1 и любых их комбинаций.

**[00114]** В некоторых вариантах реализации способы дополнительно включают введение третьего агента.

**[00115]** Кроме того, в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая первый и второй агенты, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция также содержит третий агент. Кроме того, в настоящем документе предложен набор, содержащий первый и второй агенты, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации набор дополнительно содержит третий агент.

## **Показания**

**[00116]** В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние, которое можно лечить способами, описанными в настоящем документе, представляет собой рак. Рак представляет собой аномальный рост клеток, которые имеют тенденцию размножаться неконтролируемым образом и, в некоторых случаях, метастазировать (распространяться). Рак - это не одно заболевание. Это группа из более чем 100 различных заболеваний. Рак может вовлекать любую ткань организма и характеризуется большим количеством различных форм в каждой области тела. Большинство видов рака называются по типу клетки или органа, в которых возникает рак. Опухоль может быть раковой или доброкачественной. Доброкачественная опухоль означает, что она может расти, но не распространяется. Раковая опухоль является злокачественной, то есть она может расти и распространяться на другие части тела. Если рак распространяется (метастазирует), новая опухоль носит то же название, что и исходная (первичная) опухоль. Частота конкретного рака может зависеть от пола. В то время как рак кожи является наиболее распространенным типом злокачественных опухолей как у мужчин, так и у женщин, вторым наиболее распространенным типом у мужчин является рак предстательной железы, а у женщин - рак молочной железы.

**[00117]** Способы согласно настоящему изобретению можно использовать для лечения рака любого типа, известного в данной области техники. Неограничивающие примеры раковых заболеваний, подлежащих лечению способами согласно настоящему изобретению, могут включать меланому (например, метастатическую злокачественную меланому), рак почки (например, светлоклеточный рак), рак предстательной железы (например, гормонорефрактерную аденокарциному предстательной железы), аденокарциному поджелудочной железы, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого), рак пищевода, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак печени, рак яичника, рак шейки матки, рак щитовидной железы, глиобластома, глиома, лейкоз, лимфому и другие злокачественные новообразования. Кроме того заболевание или состояние, описанное в настоящем документе, включает рефрактерные или рецидивирующие злокачественные новообразования, рост которых можно ингибировать с применением способов согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации рак, подлежащий лечению с применением способов согласно настоящему изобретению, выбран из группы, состоящей из карциномы, плоскоклеточной карциномы, аденокарциномы, саркомы, рака эндометрия, рака молочной железы, рака яичников, рака шейки матки, рака маточных труб, первичного рака брюшины, рака толстой кишки, рака ободочной и прямой кишки, плоскоклеточной карциномы аногенитальной области,

меланомы, светлоклеточной карциномы, рака легких, немелкоклеточного рака легких, плоскоклеточной карциномы легких, рака желудка, рака мочевого пузыря, рака желчного пузыря, рака печени, рака щитовидной железы, рака гортани, рака слюнных желез, рака пищевода, рака головы и шеи, глиобластомы, глиомы, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, мезотелиомы, саркомы, гематологического рака, лейкоза, лимфомы, невромы и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации рак, подлежащий лечению способами согласно настоящему изобретению, включает, например, карциному, плоскоклеточную карциному (например, канала шейки матки, века, соединительной оболочки, влагалища, легкого, полости рта, кожи, мочевого пузыря, языка, гортани и пищевода) и аденокарциному (например, предстательной железы, тонкой кишки, эндометрия, канала шейки матки, толстой кишки, легкого, поджелудочной железы, пищевода, прямой кишки, матки, желудка, молочной железы и яичника). В некоторых вариантах реализации рак, подлежащий лечению способами согласно настоящему изобретению, дополнительно включает саркомы (например, миогенную саркому), лейкоз, неврому, меланому и лимфому. В некоторых вариантах реализации рак, подлежащий лечению с применением способов согласно настоящему изобретению, представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах реализации рак, подлежащий лечению способами согласно настоящему изобретению, представляет собой трижды негативный рак молочной железы. В некоторых вариантах реализации рак, подлежащий лечению с применением способов согласно настоящему изобретению, представляет собой рак яичников. В некоторых вариантах реализации рак, подлежащий лечению с применением способов согласно настоящему изобретению, представляет собой рак ободочной и прямой кишки.

**[00118]** В некоторых вариантах реализации у пациента или группы пациентов, подлежащих лечению с применением комбинированной терапии согласно настоящему изобретению, есть солидная опухоль. В некоторых вариантах реализации солидная опухоль представляет собой меланому, светлоклеточную карциному, рак легкого, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак желчного пузыря, рак гортани, рак печени, рак щитовидной железы, рак желудка, рак слюнной железы, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы или карциному из клеток Меркеля. В некоторых вариантах реализации у пациента или популяции пациентов, подлежащих лечению с применением комбинированной терапии согласно настоящему изобретению, имеется гематологический рак. В некоторых вариантах реализации у пациента есть гематологический рак, например, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома

(«DLBCL»), лимфома Ходжкина («HL»), неходжкинская лимфома («NHL»), фолликулярная лимфома («FL»), острый миелолейкоз («ОМЛ») или множественная миелома («ММ»).

**[00119]** Конкретные примеры раковых заболеваний, которые можно предотвратить и/или лечить в соответствии с настоящим изобретением, включают рак почки, рак почки, мультиформную глиобластому, метастатический рак молочной железы; карциному молочной железы; саркому молочной железы; нейрофибромому; нейрофиброматоз; опухоли у детей; нейробластому; злокачественную меланому; карциномы эпидермиса; лейкозы, например, в числе прочего, острый лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острые миелоцитарные лейкозы, например, миелобластный, промиелоцитарный, миеломоноцитарный, моноцитарный лейкозы, эритролейкоз и миелодиспластический синдром, хронические лейкозы, например, в числе прочего, хронический миелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз; истинную полицитемию; лимфомы, например, в числе прочего, болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы; множественные миеломы, например, в числе прочего, вялотекущую множественную миелому, несекреторную миелому, остеосклеротическую миелому, плазматочный лейкоз, солитарную плазмоцитому и экстрамедуллярную плазмоцитому; макроглобулинемию Вальденстрема; моноклональную гаммопатию неопределенного значения; доброкачественную моноклональную гаммопатию; болезнь тяжелых цепей; рак костей и саркомы соединительной ткани, например, в числе прочего, саркому кости, миеломную болезнь костей, множественную миелому, остеосаркому, вызванную холестеатомой, болезнь Педжета, остеосаркому, хондросаркому, саркому Юинга, гигантоклеточную злокачественную опухоль, фибросаркому костей, хордому, периостальную саркому, саркому мягких тканей, ангиосаркому (гемангиосаркому), фибросаркому, саркому Капоши, лейомиосаркому, липосаркому, лимфангиосаркому, неврилеммому, рабдомиосаркому и синовиальную саркома; опухоли головного мозга, например, в числе прочего, глиому, астроцитому, глиому ствола мозга, эпендимому, олигодендроглиому, опухоль неглиального происхождения, невриному слухового нерва, краниофарингиому, медуллобластому, менингиому, пинеоцитому, пинеобластому и первичную лимфому головного мозга; рак молочной железы, включая, в числе прочего, аденокарциному, лобулярную (мелкоклеточную) карциному, внутрипротоковую карциному, медуллярный рак молочной железы, муцинозный рак молочной железы, тубулярный рак молочной железы, папиллярный рак молочной железы, болезнь Педжета (включая ювенильную болезнь Педжета) и воспалительный рак молочной железы; рак надпочечников, например, в числе прочего, феохромоцитому и карциному коры надпочечников; рак щитовидной железы, например, в числе прочего, папиллярный или

фолликулярный рак щитовидной железы, медуллярный рак щитовидной железы и анапластический рак щитовидной железы; рак поджелудочной железы, например, в числе прочего, инсулиному, гастриному, глюкагоному, ВИПому, опухоль, секретирующую соматостатин, и карциноид или опухоль из островковых клеток; рак гипофиза, например, в числе прочего, болезнь Кушинга, пролактин-секретирующую опухоль, акромегалию и несахарный диабет; раковые заболевания глаз, например, в числе прочего, меланому глаза, например, меланому радужки, меланому хориоидеи и меланому цилиарного тела и ретинобластому; раковые заболевания влагалища, например, плоскоклеточную карциному, аденокарциному и меланому; рак вульвы, например, плоскоклеточную карциному, меланому, аденокарциному, базальноклеточную карциному, саркому и болезнь Педжета; рак шейки матки, например, в числе прочего, плоскоклеточную карциному и аденокарциному; раковые заболевания матки, например, в числе прочего, карциному эндометрия и саркому матки; рак яичников, например, в числе прочего, эпителиальную карциному яичников, пограничная опухоль, опухоль из зародышевых клеток и стромальную опухоль; карциному шейки матки; раковые заболевания пищевода, например, в числе прочего, плоскоклеточный рак, аденокарциному, аденокистозную карциному, мукоэпидермоидную карциному, железисто-плоскоклеточную карциному, саркому, меланому, плазмацитому, бородавчатую карциному и овсяно-клеточную (мелкоклеточную) карциному; раковые заболевания желудка, например, в числе прочего, аденокарциному, рак с образованием некротических язв (полипоид), рак с изъязвлением, поверхностно распространяющийся рак, диффузно распространяющийся рак, злокачественную лимфому, липосаркому, фибросаркому и карциносаркому; рак толстой кишки; рак ободочной и прямой кишки, рак ободочной и прямой кишки с мутацией KRAS; рак толстой кишки; рак прямой кишки; раковые заболевания печени, например, в числе прочего, гепатоцеллюлярную карциному и гепатобластому, раковые заболевания желчного пузыря, например, аденокарциному; холангиокарциномы, например, в числе прочего, папиллярную, узловую и диффузную; раковые заболевания легких, например, немелкоклеточный рак легких с мутацией KRAS, немелкоклеточный рак легких, плоскоклеточную карциному (эпидермоидную карциному), аденокарциному, крупноклеточную карциному и мелкоклеточный рак легких; карциному легкого; раковые заболевания яичек, например, в числе прочего, зародышевую опухоль, семиному, анапластическую, классическую (типичную), сперматоцитарную семиному, опухоль, не являющуюся семиномой, эмбриональную карциному, тератому, хориокарциному (опухоль желточного мешка), рак предстательной железы, например, в числе прочего, андроген-независимый рак предстательной железы, андроген-зависимый рак предстательной железы, аденокарциному,

лейомиосаркому и рабдомиосаркому; раковые заболевания полового члена; раковые заболевания полости рта, например, в числе прочего, плоскоклеточную карциному; базальный рак; раковые заболевания слюнных желез, например, в числе прочего, аденокарциному, мукоэпидермоидную карциному и аденокистозную карциному; раковые заболевания глотки, например, в числе прочего, плоскоклеточный рак и бородавчатый рак; раковые заболевания кожи, например, в числе прочего, базальноклеточную карциному, плоскоклеточную карциному и меланому, поверхностно распространяющуюся меланому, узелковую меланому, злокачественную меланому-лентиго, акральную лентигинозную меланому; раковые заболевания почек, например, в числе прочего, почечно-клеточный рак, аденокарциному, гипернефрому, фибросаркому, переходно-клеточный рак (почечной лоханки и/или мочеточника); карциному почки; опухоль Вильмса; раковые заболевания мочевого пузыря, например, в числе прочего, переходно-клеточный рак, плоскоклеточный рак, аденокарциному, карциносаркому, но не ограничиваются ими. Кроме того, раковые заболевания включают миксосаркому, остеогенную саркому, эндотелиосаркому, лимфангиоэндотелиосаркому, мезотелиому, синовиому, гемангиобластому, эпителиальную карциному, цистаденокарциному, бронхогенную карциному, карциному потовых желез, карциному сальных желез, папиллярную карциному и папиллярные аденокарциномы.

**[00120]** В различных вариантах реализации рак представляет собой рак молочной железы, рак яичника, рак шейки матки, рак эпителия яичника, рак маточной трубы, первичный рак брюшины, рак эндометрия, рак предстательной железы, рак яичка, рак поджелудочной железы, рак пищевода, рак головы и шеи, рак желудка, рак мочевого пузыря, рак легких (например, аденокарцинома, НМРЛ и МРЛ), рак костей (например, остеосаркому), рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак щитовидной железы, рак головного мозга и центральной нервной системы, глиобластому, нейробластому, нейроэндокринный рак, рабдоидный рак, кератоакантому, эпидермоидную карциному, семиному, меланому, саркому (например, липосаркому), рак мочевого пузыря, рак печени (например, гепатоцеллюлярную карциному), рак почки (например, светлоклеточную карциному), миелоидные нарушения (например, ОМЛ, ХМЛ, миелодиспластический синдром и промиелоцитарный лейкоз) и лимфоидные нарушения (например, лейкоз, множественную миелому, лимфому из клеток мантии, ОЛЛ, ХЛЛ, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, волосатоклеточную лимфому), которые можно лечить с помощью соединений и способов, описанных в настоящем документе.

**[00121]** В некоторых вариантах реализации рак представляет собой гинекологический рак (например, рак молочной железы или рак женской половой системы, например, рак

яичников, рак маточных труб, рак шейки матки, рак влагалища, рак вульвы, рак матки или первичный рак брюшины). В некоторых вариантах реализации раковые заболевания женской половой системы включают рак яичников, рак маточных(ой) труб(ы), рак брюшины и рак молочной железы, но не ограничиваются ими.

**[00122]** В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак яичников. Термин «рак яичников» часто используют для описания эпителиальных раковых опухолей, происходящих из яичника, маточной трубы и выстилки брюшной полости, называемой брюшиной. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой эпителиальный рак яичников. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак маточной трубы. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой первичный рак брюшины.

**[00123]** В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак молочной железы. Рак молочной железы является вторым по распространенности раковым заболеванием в мире, причем в 2012 г. зарегистрировано приблизительно 1,7 миллиона новых случаев, и пятой по распространенности причиной смерти от рака, вызывающей приблизительно 521000 смертельных исходов. Приблизительно 15% из этих случаев представляют собой трижды негативный рак, не экспрессирующий рецепторов эстрогенов, рецептора прогестерона (PR) или HER2. В некоторых вариантах реализации трижды негативный рак молочной железы (TNBC) характеризуется как клетки рака молочной железы, отрицательные по экспрессии рецептора эстрогенов (<1% клеток), отрицательные по экспрессии рецептора прогестерона (<1% клеток) и отрицательные по HER2. В различных вариантах реализации рак молочной железы ассоциирован с недостаточностью репарации посредством гомологичной рекомбинации/недостаточностью гомологичной репарации («HRD»).

#### **Роль поли[АДФ-рибоза]полимераз (PARP)**

**[00124]** Поли[АДФ-рибоза]полимеразы (PARP) представляют собой семейство ферментов, которые расщепляют NAD<sup>+</sup>, высвобождая никотинамид, и последовательно добавляют АДФ-рибозные звенья с образованием АДФ-рибозных полимеров. Соответственно, активация ферментов PARP может приводить к истощению клеточного уровня NAD<sup>+</sup> (например, за счет PARP в качестве потребителей NAD<sup>+</sup>) и опосредует клеточные сигнальные пути посредством АДФ-рибозилирования нижестоящих мишеней. PARP-1 представляет собой ДНК-связывающий фермент с мотивом цинкового пальца, активируемый связыванием с дву- или одноцепочечными разрывами ДНК. Известно, что антиалкилирующие агенты могут истощать NAD<sup>+</sup> в опухолевых клетках, и открытие PARP объяснило это явление. Антиалкилирующие агенты вызывают разрывы цепи ДНК, что активирует PARP-1, которая входит в состав пути репарации ДНК. Поли-АДФ-

рибозилирование ядерных белков с помощью PARP-1 преобразует повреждение ДНК во внутриклеточные сигналы, которые могут активировать репарацию ДНК (например, путем эксцизионной репарации (BER)); или вызывать гибель клеток при наличии повреждения ДНК, которое является слишком обширным и не подлежит эффективной репарации.

**[00125]** PARP-2 содержит каталитический домен и способна катализировать реакцию поли(АДФ-рибозил)ирования. PARP-2 обладает свойствами самомодификации, аналогичными свойствам PARP-1. Этот белок локализуется в ядре *in vivo* и может отвечать за остаточный синтез поли[АДФ-рибозы], наблюдаемый в клетках с недостаточностью PARP-1, обработанных алкилирующими агентами или пероксидом водорода. Некоторые ингибиторы PARP (например, агенты, в основном направленные на ингибирование PARP-1), могут также ингибировать PARP-2 (например, нирапариб).

**[00126]** Роль ферментов PARP в реакции на повреждение ДНК (например, репарации ДНК в ответ на генотоксический стресс) привела к правдоподобному предположению, что ингибиторы PARP можно применять в качестве противораковых агентов. Ингибиторы PARP могут быть особенно эффективны при лечении раковых заболеваний, возникающих из эмбриональной линии или в результате спорадического дефекта пути репарации ДНК посредством гомологичной рекомбинации, например, раковых заболеваний с недостаточностью BRCA-1 и/или BRCA-2.

**[00127]** Доклинические эксперименты *ex vivo* и *in vivo* показывают, что ингибиторы PARP селективно цитотоксичны по отношению к опухолям с гомозиготной инактивацией генов BRCA-1 и/или BRCA-2, которые, как известно, играют важную роль в пути репарации ДНК посредством гомологичной рекомбинации (HR). Биологическим основанием для применения ингибиторов PARP в качестве отдельных агентов при раке с недостаточностью BRCA-1 и/или BRCA-2 может быть необходимость наличия PARP-1 и PARP-2 для эксцизионной репарации (BER) поврежденной ДНК. После образования одноцепочечных разрывов ДНК PARP-1 и PARP-2 могут связываться по сайтам повреждений, активируются и катализируют добавление длинных полимеров АДФ-рибозы (PAR-цепей) к нескольким белкам, ассоциированным с хроматином, в том числе гистонам, самим PARP и различным белкам, вовлеченным в репарацию ДНК. Это может привести к релаксации хроматина и быстрому рекрутингу факторов репарации ДНК, которые получают доступ к разрывам ДНК и выполняют их репарацию. Обычные клетки могут восстанавливать до 10000 дефектов ДНК в день, причем одноцепочечные разрывы могут являться наиболее распространенной формой повреждения ДНК. Клетки с дефектами в пути BER могут входить в S-фазу с нерепарированными одноцепочечными разрывами. Когда механизм репликации проходит через разрыв, существующие одноцепочечные разрывы могут преобразовываться в

двуцепочечные разрывы. Двухцепочечные разрывы, присутствующие во время S-фазы, могут репарироваться по пути безошибочной HR. Клетки с инактивацией генов, необходимых для HR, например, BRCA-1 и/или BRCA-2, накапливают остановленные репликационные вилки во время S-фазы и могут использовать для репарации поврежденной ДНК негомологичное соединение концов (NHEJ), допускающее ошибки. Как неспособность завершить S-фазу (из-за остановленных репликационных вилок), так и NHEJ-репарация, допускающая ошибки, могут способствовать гибели клеток.

**[00128]** Лечение ингибиторами PARP может селективно уничтожать субпопуляцию раковых клеток с недостаточностью путей репарации ДНК (например, инактивацией BRCA-1 и/или BRCA-2). Например, опухоль, возникающая у пациента с мутацией BRCA зародышевой линии, может характеризоваться дефектным путем репарации ДНК посредством гомологичной рекомбинации и повышенной зависимостью от BER - пути, блокируемого ингибиторами PARP, - для поддержания целостности генома. Этот механизм индукции гибели клеток с использованием ингибиторов PARP для блокирования одного пути репарации ДНК в опухолях с существующими дефектами в путях комплементарной репарации ДНК называется синтетической летальностью.

**[00129]** Терапевтический потенциал ингибиторов PARP дополнительно расширяется благодаря наблюдению, что ингибиторы PARP не только обладают монотерапевтической активностью при опухолях с недостаточностью HR, но и обладают эффективностью на доклинических моделях в комбинации с другими агентами, например, цисплатином, карбоплатином, алкилирующими и метилирующими агентами, лучевой терапией и ингибиторами топоизомеразы I. В отличие от обоснования монотерапии, при которой ингибирование PARP самого по себе достаточно для гибели клеток при видах рака с недостаточностью HR (вследствие эндогенного повреждения ДНК), PARP может быть необходима для репарации повреждений ДНК, вызванных стандартной цитотоксической химиотерапией. В некоторых случаях PARP может быть необходима для отделения захваченных комплексов топоизомеразы I/иринотекан от ДНК. Повреждение ДНК, индуцированное темозоломидом, может подвергаться репарации по пути BER, при котором для рекрутинга репаративных белков может требоваться PARP. Комбинированные терапевтические средства, которые стимулируют средства для лечения рака или усиливают их синергизм без значительного увеличения токсичности, могут принести существенную пользу пациентам с раком, в том числе пациентам с раком яичников.

### **Ингибиторы PARP**

**[00130]** Ингибиторы PARP могут обладать активностью против опухолей с существующими дефектами репарации ДНК, например, BRCA1 и BRCA2. Лечение

ингибиторами PARP (например, ингибиторами PARP-1/2) может селективно уничтожать субпопуляцию некоторых типов раковых клеток за счет использования дефектов репарации ДНК. Рак человека характеризуется нестабильностью генома и повышенной частотой мутаций из-за присущих ему дефектов репарации ДНК. Эти дефекты могут повышать зависимость раковых клеток от оставшихся путей репарации ДНК, и адресное воздействие на эти пути может оказывать значительно большее влияние на выживаемость опухолевых клеток, чем на нормальные клетки.

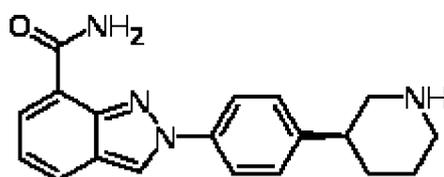
**[00131]** В некоторых вариантах реализации агенты, ингибирующие PARP, включают агенты, ингибирующие PARP-1 и/или PARP-2. В некоторых вариантах реализации агенты, ингибирующие PARP, выбраны из группы, состоящей из ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 9722, E7016, E7449, флузопариба, INO1001, JPI 289, MP 124, нирапариба, олапариба, ONO2231, рукапариба, SC 101914, талазопариба, велипариба, WW 46 и их солей или производных. В некоторых вариантах реализации ингибитор PARP представляет собой нирапариб, олапариб, рукапариб, талазопариб, велипариб или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации агенты, ингибирующие PARP, выбраны из группы, состоящей из ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, флузопариб (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, конъюгата моноклональное антитело B3-LysPE40, MP 124, нирапариба (ZEJULA) (МК-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, олапариба (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, рукапариба (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, симмипариба, талазопариба (BMN-673), велипариба (ABT-888), WW 46, 2-(4-(трифторметил)фенил)-7,8-дигидро-5Н-тиопиран[4,3-d]пиримидин-4-ола и их солей или производных. В некоторых вариантах можно получить ингибитор PARP в виде фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации агент, ингибирующий PARP, представляет собой нирапариб или его соль или производное. Специалист в данной области техники должен принимать во внимание, что такие солевые формы могут существовать в виде сольватированных или гидратированных полиморфных форм.

**[00132]** В одном из аспектов фармацевтические композиции, предложенные в различных вариантах реализации настоящего изобретения, содержат ингибитор PARP и второй агент. В некоторых вариантах реализации второй агент является ингибитором ангиогенеза. В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза ингибирует сигнальный путь VEGF/VEGFR. В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза представляет собой ингибитор VEGF и/или ингибитор VEGFR. В еще одном аспекте способы, предложенные в настоящем изобретении, включают введение ингибитора PARP и второго агента, причем указанный второй агент содержит ингибитор ангиогенеза.

## **Нирапариб**

**[00133]** Нирапариб является активным при пероральном приеме и мощным ингибитором поли[АДФ-рибоза]полимеразы (PARP). Нирапариб и его фармацевтически приемлемые соли описаны в международной публикации № WO2007/113596 и европейском патенте № EP2007733B1; международной публикации № WO2008/084261 и патенте США № 8071623; и международной публикации № WO2009/087381 и патенте США № 8436185. Способы получения нирапариба и его фармацевтически приемлемых солей описаны в международных публикациях № WO2014/088983 и WO2014/088984. Способы лечения рака с использованием нирапариба и его фармацевтически приемлемых солей описаны в предварительных заявках на патенты США № 62/356461 и 62/402427. Содержание каждого из вышеупомянутых источников полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

**[00134]** В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к применению нирапариба в комбинации с одним или более дополнительными фармацевтически активными агентами, влияющими на активность в микроокружении опухоли. Нирапариб, (3S)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2H-индазол-2-ил}фенил]пиперидин, является эффективным при пероральном приеме мощным ингибитором поли(аденозиндифосфат [АДФ]-рибоза)полимеразы (PARP)-1 и -2. Нирапариб имеет следующую структуру:



**[00135]** Эмпирическая молекулярная формула нирапариба  $C_{26}H_{30}N_4O_5S$ , а его молекулярная масса равна 510,61. Лекарственное вещество моногидрат тозилата нирапариба представляет собой негигроскопичное кристаллическое белое или беловатое твердое вещество. Растворимость свободного основания нирапариба в воде не зависит от pH ниже pKa, равного 9,95, и составляет от 0,7 мг/мл до 1,1 мг/мл во всем физиологическом диапазоне pH. См. WO 2008/084261 (опубликована 17 июля 2008 г.) и WO 2009/087381 (опубликована 16 июля 2009 г.), полностью включенные в настоящий документ посредством ссылок. Нирапариб можно получить в соответствии со схемой 1 в заявке WO 2008/084261. В настоящем документе термин «нирапариб» может означать любое из следующих соединений: свободное основание ((3S)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2H-индазол-2-ил}фенил]пиперидин), форму соли, включая фармацевтически приемлемые соли ((3S)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2H-индазол-2-ил}фенил]пиперидина (например, тозилат ((3S)-3-[4-

{7-(аминокарбонил)-2Н-индазол-2-ил}фенил]пиперидина) или их сольватированную или гидратированную форму (например, моногидрат тозилата (3S)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2Н-индазол-2-ил}фенил]пиперидина). В некоторых вариантах реализации такие формы могут отдельно обозначаться как «свободное основание нирапариба», «тозилат нирапариба» и «моногидрат тозилата нирапариба», соответственно. Если не указано иное, термин «нирапариб» включает все формы соединения (3S)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2Н-индазол-2-ил}фенил]пиперидин.

**[00136]** В некоторых вариантах нирапариб можно получить в виде фармацевтически приемлемой соли. Специалист в данной области техники должен принимать во внимание, что такие солевые формы могут существовать в виде сольватированных или гидратированных полиморфных форм. В некоторых вариантах реализации нирапариб получают в форме гидрата.

**[00137]** В некоторых вариантах реализации нирапариб получают в форме тозилата. В некоторых вариантах реализации нирапариб получают в форме моногидрата тозилата.

**[00138]** В данный момент идет разработка кристаллической соли моногидрата тозилата нирапариба в качестве монотерапевтического агента при опухолях с дефектами пути репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) за счет гомологичной рекомбинации (HR) и в качестве сенсibiliзирующего агента в комбинации с цитотоксическими агентами и лучевой терапией.

**[00139]** В настоящем изобретении предложены композиции, содержащие нирапариб или его фармацевтически приемлемые соли. Композиции включают могут также содержать один или более из дополнительных активных ингредиентов, влияющих на эффективность нирапариба.

**[00140]** В некоторых вариантах реализации нирапариб представляет собой фармацевтически приемлемую соль нирапариба. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая соль представляет собой моногидрат тозилата нирапариба.

**[00141]** Композиция может содержать один или более из компонентов, включая нирапариб. Компоненты можно объединять, получая гранулы, которые затем прессуют с образованием таблеток.

**[00142]** Нирапариб может присутствовать в составе в виде фармацевтически приемлемой соли. Например, нирапариб может представлять собой моногидрат тозилата нирапариба.

**[00143]** Описанные в настоящем документе составы нирапариба можно вводить и дозировать в соответствии с надлежащей медицинской практикой, принимая во внимание клиническое состояние конкретного пациента, место и способ введения, график введения и другие факторы, известные практикующим врачам. При лечении людей лекарственные

формы, описанные в настоящем документе, осуществляют доставку составов нирапароба, что поддерживает терапевтически эффективное количество нирапароба в плазме, в то же время снижая побочные эффекты, связанные с повышенным уровнем  $C_{max}$  нирапароба в плазме крови.

#### ***Фармацевтически приемлемые соли***

**[00144]** В некоторых вариантах реализации нирапароб, применяемый в композиции, описанной в настоящем документе, представляет собой форму свободного основания, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, аналога или комплекса. В некоторых случаях нирапароб включает форму фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации в отношении нирапароба в композиции фармацевтически приемлемая соль включает 4-метилбензолсульфонатные соли, сульфатные соли, бензолсульфатные соли, фумаратные соли, сукцинатные соли и их стереоизомеры или таутомеры, но не ограничивается ими. В некоторых вариантах реализации в отношении нирапароба в композиции фармацевтически приемлемая соль включает соли-тозилаты, но не ограничивается ими. В некоторых вариантах реализации в отношении нирапароба в композиции фармацевтически приемлемая соль включает соли в виде моногидрата тозилата, но не ограничивается ими.

#### ***Дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества***

**[00145]** В некоторых аспектах фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, дополнительно содержит одно или более из фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах реализации одно или более из фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ присутствует в количестве приблизительно 0,1-99 масс.%. Типичные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества для целей получения фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, включают связующие вещества, разрыхлители, суперразрыхлители, скользящие вещества, разбавители, наполнители, ароматизаторы, вещества, способствующие скольжению, сорбенты, солюбилизаторы, хелатирующие агенты, эмульгаторы, загустители, диспергаторы, стабилизаторы, суспендирующие агенты, адсорбенты, гранулирующие агенты, консерванты, буферы, красители и подсластители или их комбинации, но не ограничиваются ими. Примеры связующих веществ включают микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, карбоксивиниловый полимер, поливинилпирролидон, поливинилполипирролидон, кальций-карбоксиметилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, камедь рожкового дерева, хитозан, хлопковое масло, декстрат, декстрин, этилцеллюлозу, желатин, глюкозу, глицерилбегенат, галактоманнанный полисахарид, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксиэтилметилцеллюлозу,

гидроксипропилцеллюлозу, гипромеллозу, инулин, лактозу, силикат магния-алюминия, мальтодекстрин, метилцеллюлозу, поллоксамер, поликарбофил, полидекстрозу, полиэтиленгликоль, полиэтиленоксид, полиметакрилаты, альгинат натрия, сорбит, крахмал, сахарозу, подсолнечное масло, растительное масло, растворимый токоферол, зеин или их комбинации. Примеры разрыхлителей включают гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу (L-ГПЦ), натрий-кроскармеллозу, натрий-карбоксиметилкрахмал, лактозу, силикат магния-алюминия, метилцеллюлозу, полаккрилин калия, альгинат натрия, крахмал или их комбинации. Примеры смазывающего вещества включают стеариновую кислоту, стеарилфумарат натрия, глицерилбегенат, стеарат кальция, моностеарат глицерина, глицерилпальмитостеарат, лаурилсульфат магния, минеральное масло, пальмитиновую кислоту, миристиновую кислоту, поллоксамер, полиэтиленгликоль, бензоат натрия, хлорид натрия, лаурилсульфат натрия, тальк, стеарат цинка, бензоат калия, стеарат магния или их комбинации. Примеры разбавителей включают тальк, альгинат аммония, карбонат кальция, лактат кальция, фосфат кальция, силикат кальция, сульфат кальция, целлюлозу, ацетат целлюлозы, кукурузный крахмал, декстраты, декстрин, декстрозу, эритрит, этилцеллюлозу, фруктозу, фумаровую кислоту, глицерилпальмитостеарат, изомальт, каолин, лактит, лактозу, карбонат магния, оксид магния, мальтодекстрин, мальтозу, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, полидекстрозу, полиметакрилаты, симетикон, альгинат натрия, хлорид натрия, сорбит, крахмал, сахарозу, сульфобутиловый эфир  $\beta$ -циклодекстрина, трагакантовую камедь, трегалозу, ксилит или их комбинации. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ). В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу (L-ГПЦ). В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой лактозу. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой моногидрат лактозы. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой стеарат магния. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой моногидрат лактозы и стеарат магния.

**[00146]** Различные наполнители или разбавители, которые можно применять, включают карбонат кальция (Barcroft™, MagGran™, Millicarb™, Pharma-Carb™, Precarb™, Sturcal™, Vivapres Ca™), двухосновный безводный фосфат кальция (Emcompress Anhydrous™, Fujicalin™), дигидрат двухосновного фосфата кальция (Calstar™, Di-Cafos™,

Emcompress™), трехосновный фосфат кальция (Tri-Cafos™, TRI-TAB™), сульфат кальция (Destab™, Drierite™, Snow White™, Cal-Tab™, Compactrol™), порошковую целлюлозу (Arbocel™, Elcema™, Sanacet™), силикатированную микрокристаллическую целлюлозу, ацетат целлюлозы, прессуемый сахар (Di-Pac™), кондитерский сахар, декстраты (Candex™, Emdex™), декстрин (Avedex™, Caloreen™, Primogran W™), декстрозу (Caridex™, Dextrofin™, Tab Fine D-IOO™), фруктозу (Fructofin™, Krystar™), каолин (Lion™, Sim 90™), лактит (Finlac DC™, Finlac MCX™), лактозу (Anhydrox™, CapsuLac™, Fast-Flo™, FlowLac™, GranuLac™, InhaLac™, Lactochem™, Lactohaie™, Lactopress™, Microfme™, Microtose™, Pharmatose™, Prisma Lac™, Respirose™, SacheLac™, SorboLac™, Super-Tab™, Tablettose™, Wyndale™, Zeparox™), моногидрат лактозы, карбонат магния, оксид магния (MagGran MO™), мальтодекстрин (C\*Dry MD™, Lycatab DSH™, Maldex™, Maitagran™, Maltrin™, Мальтрин QD™, Paselli MD 10 PH™, Star-Dri™), мальтозу (Advantose 100™), маннит (Mannogem™, Pearlitol™), микрокристаллическую целлюлозу (Avicel PH™, Celex™, Celphere™, Ceolus KG™, Emcocel™, Pharmacel™, Tabulose™, Vivapur™), полидекстрозу (Litesse™), симетикон (Dow Corning Q7-2243 LVA™, Cow Coming Q7-2587™, Sentry Simethicone™), альгинат натрия (Keltone™, Protanal™), хлорид натрия (Alberger™), сорбит (Liponec 70-NC™, Liponic 76-NCv, Meritol™, Neosorb™, Sorbitol Instant™, Sorbogem™), крахмал (Flufiex W™, Instant Pure-Cote™, Melojei™, Meritena Paygel 55™, Perfectamyl D6PH™, Pure-Cote™, Pure-Dent™, Pure-Gel™, Pure-Set™, Purity 21™, Purity 826™, Tablet White™), прежелатинизированный крахмал, сахарозу, трегалозу и ксилит или их смеси, но не ограничиваются ими.

**[00147]** Различные разрыхлители, которые можно применять, включают альгиновую кислоту (Protacid™, Satialgine H8™), трехосновный фосфат кальция (TRI-TAB™), кальций-карбоксиметилцеллюлозу (ECG 505™), натрий-карбоксиметилцеллюлозу (Akucell™, Finnfix™, Nymcel Tylose CB™), коллоидный диоксид кремния (Aerosil™, Cab-O-Sil™, Wacker HDK™), натрий-кроскармеллозу (Ac-Di-Sol™, Pharmacel XL™, Primellose™, Solutab™, Vivasol™), кросповидон (Collison CL™, Collison CL-M™, Polyplasdone XL™), докузат натрия, гуаровую камедь (Meuprodor™, Meuprofm™, Meuproguar™), низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, силикат магния-алюминия (Magnabite™, Neusilin™, Pharmsorb™, Veegum™), метилцеллюлозу (Methocel™, Metolose™), микрокристаллическую целлюлозу (Avicel PH™, Ceolus KG™, Emcocel™, Ethispheres™, Fibrocel™, Pharmacel™, Vivapur™), повидон (Collison™, Plasdone™) альгинат натрия (Kelcosol™, Ketone™, Protanal™), натрий-карбоксиметилкрахмал, полакрилин калия (Amberlite IRP88™), силикатированную микрокристаллическую целлюлозу (ProSotv™), крахмал (Aytex P™, Flufitex W™, Melojel™, Meritena™, Paygel 55™, Perfectamyl D6PH™,

Pure-Bind™, Pure-Cote™, Pure-Dent™, Purity 21™, Purity 826™, Tablet White™ или прежелатинизированный крахмал (Lycatab PGST™, Merigel™, National 78-1551™, Pharma-Gel™, Prejel™, Sepistab ST 200™, Spress B820™ Starch 1500 G™, Tablitz™, Unipure LD™) или их смеси, но не ограничиваются ими.

**[00148]** Различные скользящие вещества, которые можно применять, включают стеарат кальция (HyQual™), моностеарат глицерина (Imwitor™ 191 и 900, Kessco GMS5™, 450 и 600, Myvaplex 600P™, Myvatex™, Rita GMS™, Stepan GMS™, Tegin™, Tegin™ 503 и 515, Tegin 4100™, Tegin M™, Unimate GMS™), глицерилбегенат (Compritol 888 ATO™), глицерилпальмитостеарат (Precirol ATO 5™), гидрогенизированное касторовое масло (Castorwax MP 80™, Croduret™, Cutina HR™, Fancol™, Simulsol 1293™), гидрогенизированное растительное масло 0 I типа (Sterotex™, Dynasan P60™, Hydrocote™, Lipovol HS-K™, Sterotex HM™), лаурилсульфат магния, стеарат магния, среднецепочечные триглицериды (Captex 300™, Labrafac CC™, Miglyol 810™, Neobee M5™, Nesatol™, Waglinol 3/9280™), полоксамер (Pluronic™, Synperonic™), полиэтиленгликоль 5 (Carbowax Sentry™, Lipo™, Lipoxol™, Lutrol E™, Pluriol E™), бензоат натрия (Antimol™), хлорид натрия, лаурилсульфат натрия (Elfan 240™, Техарон K1 2P™), стеарилфумарат натрия (Pruv™), стеариновую кислоту (Hystrene™, Industrene™, Kortacid 1895™, Pristerene™), тальк (Altaic™, Luzenac™, Luzenac Pharma™, Magsil Osmanthus™, 0 Magsil Star™, Superiore™), стеарат сахарозы (Surfhope SE Pharma D-1803 F™) и стеарат цинка (HyQual™) или их смеси, но не ограничиваются ими. Примеры подходящих скользящих веществ включают стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, стеариновую кислоту, тальк, глицерилбегенат, полиэтиленгликоль, полиэтиленоксидные полимеры, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, олеат натрия, стеарилфумарат натрия, DL-лейцин, коллоидный диоксид кремния и другие вещества, известные в данной области техники, но не ограничиваются ими. В некоторых вариантах реализации скользящее вещество представляет собой стеарат магния.

**[00149]** Различные вещества, способствующие скольжению, включают трехосновный фосфат кальция (TRI-TAB™), силикат кальция, порошкообразную целлюлозу (Sanacel™, Solka-Floe™), коллоидный диоксид кремния (Aerosil™, Cab-O-Sil M-5P™, Wacker HDK™), силикат магния, трисиликат магния, крахмал (Melojel™, Meritena™, Paygel 55™, Perfectamyl D6PH™, Pure-Bind™, Pure-Cote™, Pure-Dent™, Pure-Gel™, Pure-Set™, Purity 21™, Purity 826™, Tablet White™) и тальк (Luzenac Pharma™, Magsil Osmanthus™, Magsil Star™, Superiore™) или их смеси, но не ограничиваются ими.

**[00150]** Фармацевтически приемлемые поверхностно-активные вещества включают неионогенные и ионогенные поверхностно-активные вещества, подходящие для

применения в фармацевтических лекарственных формах, но не ограничиваются. Ионогенные поверхностно-активные вещества могут включать одно или более из анионных, катионных или цвиттерионных поверхностно-активных веществ. Различные поверхностно-активные вещества, которые можно применять, включают лаурилсульфат натрия, моноолеат, монолаурат, монопальмитат, моностеарат или другой сложный эфир полиоксиэтиленсорбитана, диоктилсульфосукцинат натрия (DOSS), лецитин, стеариновый спирт, цетостеариловый спирт, холестерин, полиоксиэтилен, касторовое масло, полиоксиэтилированные глицериды жирных кислот, полуксамер или любое другое коммерчески доступное поверхностно-активное вещество для совместной переработки, например, SEPITRAP® 80 или SEPITRAP® 4000 и их смеси, но не ограничиваются ими.

### **Ангиогенез**

**[00151]** Ангиогенез относится к образованию новых кровеносных сосудов в ткани или органе. В нормальных физиологических условиях люди или животные подвергаются ангиогенезу только в очень специфических ограниченных ситуациях. Например, ангиогенез обычно наблюдается при заживлении ран, развитии плода и эмбрионов и формировании желтого тела, эндометрия и плаценты. Система контроля ангиогенеза подвергается интенсивной регуляции посредством проангиогенных и антиангиогенных факторов.

**[00152]** Контроль ангиогенеза может меняться при определенных болезненных состояниях, и во многих случаях патологическое повреждение, ассоциированное с заболеванием, связано с неконтролируемым ангиогенезом. Как контролируемый, так и неконтролируемый ангиогенез могут протекать сходным образом. Эндотелиальные клетки и перициты, окруженные базальной мембраной, могут образовывать капиллярные кровеносные сосуды. Ангиогенез может начинаться с эрозии базальной мембраны ферментами, выделяемыми эндотелиальными клетками и лейкоцитами. Затем эндотелиальные клетки, выстилающие просвет кровеносных сосудов, проходят через базальную мембрану. Стимуляторы ангиогенеза, например, проангиогенные факторы, индуцируют миграцию эндотелиальных клеток через разрушенную базальную мембрану. Мигрирующие клетки образуют «росток» из исходного кровеносного сосуда, где эндотелиальные клетки подвергаются митозу и пролиферируют. Этот процесс может называться «проращивание сосуда». Эндотелиальные ростки сливаются друг с другом, образуя капиллярные петли и создавая новый кровеносный сосуд. При болезненном состоянии профилактика ангиогенеза может предотвратить повреждение, вызванное инвазией новой микрососудистой системы. Сигнальный путь ангиогенеза в первую очередь может регулироваться посредством рецепторов тирозинкиназы, поэтому контролирующим

механизмом ангиогенеза может быть паракринная регуляция рецепторов тирозинкиназы, прежде всего в эндотелиальных клетках.

**[00153]** Проангиогенные факторы могут включать факторы роста фибробластов (FGF) и факторы роста эндотелия сосудов (VEGF), которые действуют как митогены эндотелиальных клеток. Помимо FGF и VEGF, проангиогенными факторами также рецепторы VEGF (VEGF-R1, -R2 и -R3) и плацентарные факторы роста (PlGF). Кроме того, в ангиогенезе могут играть роль некоторые факторы, например, ангиопоэтины, эфрины, лептин и хемокины.

**[00154]** Семейство факторов роста фибробластов (FGF) с его членами-прототипами FGF-1 (кислый FGF или aFGF) и FGF-2 (основной FGF или bFGF) состоит по меньшей мере из 22 известных членов, включая FGF1-14, FGF15/19 (FGF15 является ортологом FGF19 человека у мыши, а FGF15 человека не существует), FGF18-23. Большинство из них представляют собой одноцепочечные пептиды массой 16-18 кДа и демонстрируют высокое сродство к гепарину и гепарансульфату. В общем случае FGF могут стимулировать различные функции клеток путем связывания с FGF-рецепторами на клеточной поверхности в присутствии протеогликанов гепарина. Семейство FGF-рецепторов состоит из семи членов, причем все рецепторные белки представляют собой одноцепочечные рецепторные тирозинкиназы, активируемые посредством аутофосфорилирования, индуцированного механизмом FGF-опосредованной димеризации рецепторов. Активация рецепторов может привести к каскаду передачи сигнала, который приводит к активации генов и различным биологическим реакциям, включая дифференцировку, пролиферацию клеток и растворение матрикса, тем самым иницируя процесс митогенной активности, важной для роста эндотелиальных клеток, фибробластов и гладкомышечных клеток. FGF-1, уникальный среди всех 22 членов семейства FGF, может связываться с FGF-рецепторами всех семи подтипов, что делает его наиболее активным членом семейства FGF и мощным митогеном для различных типов клеток, необходимых для формирования ангиогенного ответа в поврежденных (гипоксических) тканях, где происходит стимуляция FGF-рецепторов. FGF-1 стимулирует пролиферацию и дифференцировку всех типов клеток, необходимых для построения артериального сосуда, включая эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки; этот факт отличает FGF-1 от других проангиогенных факторов роста, например, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), который в первую очередь стимулирует образование новых капилляров.

**[00155]** Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) может являться еще одним участником ангиогенеза, увеличивающим количество капилляров в данной сети. Первоначальные исследования *in vitro* показали, что эндотелиальные клетки капилляров у крупного рогатого

скота могут пролиферировать и демонстрировать признаки трубчатых структур при стимуляции VEGF и bFGF. Исследования *in vitro* показали, что VEGF может являться мощным стимулятором ангиогенеза, поскольку в присутствии этого фактора роста высеянные эндотелиальные клетки пролиферируют и мигрируют, в конечном итоге образуя трубчатые структуры, напоминающие капилляры. VEGF может вызывать массивный сигнальный каскад в клетках эндотелиальной. Связывание с рецептором VEGF-2 (VEGFR-2) может запустить сигнальный каскад тирозинкиназы, стимулирующий продукцию факторов, по-разному стимулирующих проницаемость сосудов (eNOS, продуцирующий NO), пролиферацию/выживание (bFGF), миграцию (ICAM/VCAM/MMP) и, наконец, дифференцировку в зрелые кровеносные сосуды. Механическая стимуляция VEGF возможна при мышечных сокращениях в результате увеличения притока крови к пораженным участкам. Усиление кровотока также может вызвать значительное увеличение мРНК продукции рецепторов 1 и 2 VEGF. Увеличение продукции рецепторов указывает на то, что сокращения мышц могут вызывать активацию сигнального каскада, связанного с ангиогенезом. NO, входящий в состав ангиогенного сигнального каскада, может вносить вклад в ангиогенный ответ, поскольку ингибирование NO может снижать эффекты проангиогенных факторов роста.

**[00156]** Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецептор (VEGFR) могут играть роль не только в физиологическом, но и в большинстве случаев патологического ангиогенеза, например, при раке. VEGF относится к семейству супергенов тромбоцитарного фактора роста (PDGF), характеризующемуся 8 консервативными остатками цистеина, и функционирует как гомодимерная структура. Белок семейства VEGF может включать VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PlGF (плацентарный фактор роста), VEGF-E (Orf-VEGF), *svVEGF Trimeresurus flavoviridis*. VEGF-A может регулировать ангиогенез и проницаемость сосудов, активируя 2 рецептора - VEGFR-1 (Flt-1) и VEGFR-2 (KDR/Flk1 у мышей). С другой стороны, VEGF-C/VEGF-D и их рецептор, VEGFR-3 (Flt-4), в основном могут регулировать лимфангиогенез. Семейство VEGF включает другие варианты, один из которых представляет собой кодируемый вирусом VEGF-E, а другой специфически экспрессируется в яде змеи *хабу (Trimeresurus flavoviridis)*. VEGFR отдаленно родственны семейству PDGFR; однако они уникальны в отношении своей структуры и сигнального пути. В отличие от членов семейства PDGFR, которые могут стимулировать путь PI3K-Akt в направлении пролиферации клеток, VEGFR-2, переносчик сигнала ангиогенеза, может использовать для передачи сигнала путь PLC $\gamma$ -PKC-MAPK. Система VEGF-VEGFR может являться мишенью антиангиогенной терапии при раке, а также проангиогенной терапии при лечении дегенерации нейронов и ишемических заболеваний.

**[00157]** В опухолевый патологический ангиогенез может вовлекаться сигнальный путь Notch. Полнотранскриптомное секвенирование показало, что *Hey1*, мишень Notch, может играть фундаментальную роль в развитии сосудов в опухоли. Ингибирование передачи сигналов Notch может снижать образование новых кровеносных сосудов. Notch1 в сочетании с VEGF-A может играть значительную прогностическую роль, указывая на то, что путь Notch может увеличивать вероятность метастазирования и плохого исхода путем регуляции ангиогенеза в опухоли посредством перекрестного взаимодействия с VEGF-A при раке, например, раке легких. Блокада пути DLL4-Notch может быть ассоциирована со снижением ангиогенеза и роста опухоли. Комбинированные терапевтические средства, мишенью которых является сигнальный путь DLL4 и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), могут приводить к усилению ингибирования роста опухоли и заметному снижению перфузии опухоли. Адресное воздействие на сигнальный путь Notch может помочь пациентам с раком.

**[00158]** Другие проангиогенные факторы включают ангиогенин, ангиопоэтины (Ang1 и Ang2), рецепторы ангиопоэтинов Tie-1 и Tie-2, металлопротеиназу матрикса (MMP), дельта-подобный лиганд (DП4), семафорины 3 класса (SEMA3), эфрины, лептин, трансформирующий ростовой фактор- $\beta$  и хемокины.

**[00159]** В некоторых вариантах реализации способы, предложенные в настоящем изобретении, включают введение ингибитора PARP и ингибитора ангиогенеза. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции или наборы, предложенные в настоящем изобретении, содержат ингибитор PARP и ингибитор ангиогенеза. В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза ингибирует проангиогенный фактор, причем указанный проангиогенный фактор содержит FGF1-14, FGF15/19, FGF18-23, PDGF, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PIGF (плацентарный фактор роста), VEGF-E (Orf-VEGF), svVEGF *Trimeresurus flavoviridis*, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, ангиогенин, ангиопоэтин-1, ангиопоэтин-2, Tie-1, Tie-2, MMP, DП4, SEMA3s, эфрины, лептин, хемокины, трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) или любую их комбинацию.

### ***Ингибирование ангиогенеза***

**[00160]** Стойкий нерегулируемый ангиогенез может возникать при множестве болезненных состояний, метастазировании опухоли и аномальном росте эндотелиальных клеток и может обуславливать патологическое повреждение, наблюдаемое при этих состояниях. Различные патологические состояния, возникающие вследствие нерегулируемого ангиогенеза, входят в группы ангиогенно-зависимых или ангиогенно-ассоциированных заболеваний. Лечение, направленное на контроль ангиогенных процессов, может привести к прекращению или смягчению этих заболеваний.

**[00161]** Опухолевые клетки высвобождают различные проангиогенные факторы (например, ангиогенин, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF) и трансформирующий ростовой фактор- $\beta$  (TGF- $\beta$ )). Эти факторы могут стимулировать пролиферацию, миграцию и инвазию клеток эндотелия, что приводит к прорастанию новых сосудистых структур от кровеносных сосудов. Молекулы клеточной адгезии, например, интегрины, могут иметь важное значение для присоединения и миграции эндотелиальных клеток во внеклеточный матрикс.

**[00162]** Рост и метастазирование опухоли зависят от роста новой сосудистой сети, поддерживающей опухоль. VEGF может секретироваться опухолевыми клетками и действовать на эндотелиальные клетки, стимулируя ангиогенез во время роста опухоли. Ингибиторы ангиогенеза, например, ингибиторы VEGF (например, бевацизумаб), могут увеличивать количество антиген-специфичных Т-клеток в солидных опухолях и повышать эффективность иммунотерапии. Например, комбинированное лечение с применением бевацизумаба либо атезолизумаба (ингибитора PD-L1), либо ипилимумаба (ингибитора CTLA-4) увеличивает количество внутриопухолевых CD8<sup>+</sup> клеток. Другие примеры ингибиторов VEGF, способных активировать антиген-специфичные Т-клетки в микроокружении опухоли, включают пазопаниб, сунитиниб, сорафениб, акситиниб, понатиниб, регорафениб, кабозантиниб, вандетаниб, рамуцирумаб, ленватиниб и *ziv-афлиберцепт*.

**[00163]** Ангиогенез может играть ведущую роль в образовании и метастазировании солидных опухолей. Обнаружено, что ангиогенные факторы ассоциированы с некоторыми солидными опухолями, например, рабдомиосаркомой, ретинобластомой, саркомой Юинга, нейробластомой и остеосаркомой. Опухоль не может расти без кровоснабжения, обеспечивающего ее питательными веществами и удаляющего клеточные отходы. Опухоли, для которых может быть важен ангиогенез, включают солидные опухоли и доброкачественные опухоли, например, неврому слухового нерва, нейрофиброму, трахому и пиогенные гранулемы. Профилактика ангиогенеза может прекратить рост этих опухолей и, как следствие, устранить ущерб для животного из-за наличия опухоли.

**[00164]** Ангиогенез может быть ассоциирован с гемобластомами, например, лейкозами, различными острыми или хроническими опухолевыми заболеваниями костного мозга, при которых происходит неограниченная пролиферация лейкоцитов, обычно сопровождаемая анемией, нарушением свертываемости крови и увеличением лимфатических узлов, печени и селезенки. Ангиогенез может играть роль в патологических процессах в костном мозге, вызывающих лейкозоподобные опухоли.

**[00165]** Ангиогенез может играть важную роль на двух стадиях метастазирования опухоли. Первая стадия может заключаться в васкуляризации опухоли, что позволяет опухолевым клеткам проникать в кровоток и циркулировать по организму. После покидания опухолевыми клетками первичной области и их оседания во вторичной области метастазирования перед ростом и увеличением новой опухоли происходит ангиогенез. Следовательно, профилактика ангиогенеза может привести к профилактике метастазирования опухолей и, возможно, сдерживанию роста опухолей в первичной области.

**[00166]** Ангиогенез может являться прогностическим показателем рака молочной железы. Количественную оценку неоваскуляризации в первичной опухоли можно выполнить путем подсчета плотности микрососудов в области наиболее интенсивной неоваскуляризации при инвазивном раке молочной железы. Высокий уровень плотности микрососудов может коррелировать с рецидивом опухоли. Контроль ангиогенеза с помощью терапевтических средств может привести к прекращению рецидива опухолей.

**[00167]** Ангиогенез также может участвовать в нормальных физиологических процессах, например, размножении и заживлении ран. Ангиогенез может быть важным этапом при овуляции, а также при имплантации бластулы после оплодотворения. Профилактику ангиогенеза можно использовать для индукции аменореи, блокирования овуляции или для предотвращения имплантации бластулы. При заживлении ран чрезмерное восстановление или фиброплазия могут быть вредным побочным эффектом хирургических процедур и могут вызываться или усугубляться ангиогенезом. Спайки могут быть частым осложнением операций и приводить к таким проблемам, как непроходимость тонкой кишки.

**[00168]** Для профилактики ангиогенеза можно использовать различные соединения. Например, ингибиторы ангиогенеза могут включать протамин, гепарин и стероиды. Ангиогенез могут ингибировать стероиды, например, тетрагидрокортизол, не обладающий активностью глюко- и минералкортикоидов.

**[00169]** Для ингибирования ангиогенеза можно применять и другие факторы, эндогенно встречающиеся у животных, например, гликопротеин массой 4 кДа из стекловидного тела крупного рогатого скота и хрящевой фактор. Ангиогенез могут ингибировать клеточные факторы, например, интерферон. Например, интерферон  $\alpha$  или интерферон  $\beta$  человека может ингибировать опухоль-индуцированный ангиогенез в дерме мыши, стимулируемый опухолевыми клетками человека. Рекомбинантный интерферон (альфа/A) человека также может ингибировать ангиогенез.

**[00170]** Другие агенты, которые можно применять для ингибирования ангиогенеза, включают простые эфиры аскорбиновой кислоты и родственные соединения.

Сульфатированный полисахарид DS 4152 также может демонстрировать ингибирование ангиогенеза. Грибковый продукт фумагиллин может являться мощным ангиостатическим агентом *in vitro*. Это соединение токсично *in vivo*, однако его синтетическое производное AGM 12470 можно применять *in vivo* для лечения артрита, ассоциированного с коллагеном II. Фумагиллин и O-замещенные производные фумагиллина описаны в публикациях ЕРО № 0325199A2 и 0357061A1.

**[00171]** Ингибиторы ангиогенеза могут снижать продукцию проангиогенного фактора, ингибировать взаимодействие между проангиогенным фактором и проангиогенным рецептором, ингибировать функцию проангиогенного фактора, ингибировать функцию рецептора проангиогенного фактора, снижать кровоток путем нарушения кровеносных сосудов или ингибировать прорастание сосудов. Мишенями ингибиторов ангиогенеза могут являться путь VEGF/VEGFR или сигнальный путь DLL4/Notch.

**[00172]** В некоторых вариантах реализации способы, предложенные в настоящем изобретении, включают введение ингибитора PARP и ингибитора ангиогенеза. В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза снижает продукцию проангиогенного фактора, ингибирует взаимодействие между проангиогенным фактором и проангиогенным рецептором, ингибирует функцию проангиогенного фактора, ингибирует функцию рецептора проангиогенного фактора, снижает кровоток путем нарушения кровеносных сосудов, ингибирует прорастание сосудов или осуществляет любую комбинацию вышеуказанных эффектов. В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза выбран из группы, состоящей из бевацизумаба, итраконазола, карбоксиамидтриазола, TNP-470, фумагиллина, CM101, ИЛ-12, тромбоцитарного фактора-4, сурамина, SU5416, тромбоспондина, ангиостатических стероидов, гепарина, хрящевого фактора, ингибирующего ангиогенез (например, пептида тропонина I. И хондромодулина I), ингибитора металлопротеиназы матрикса, ангиостатина, эндостатина, 2-метоксиэстрадиола, текогалана, тетратиомолибдата, тромбоспондина, талидомида, пролактина, ингибитора  $\alpha\text{v}\beta_3$ , леналидомида, линомида, рамуцирумаба, тасхинимода, ранибизумаба, сорафениба, сунитиниба, пазопаниба, эверолимуса, тканевых ингибиторов металлопротеаз (TIMP1 и TIMP2), растворимого рецептора bFGF, трансформирующего фактора роста-бета, интерферона-альфа, интерферона-бета, растворимых рецепторов KDR и FLT-1, плацентарного белка, родственного пролиферину, пазопаниба, сунитиниба, сорафениба, акситиниба, понатиниба, кабозантиниба, регорафениба, вандетаниба, ленватиниба, семаксаниба, SU6668, ваталаниба, тивозаниба, седираниба, протамина, гепарина, стероидов, простых эфиров аскорбиновой кислоты, сульфатированного полисахарида DS 4152, фумагиллина, AGM 12470, неовастата, RO4929097, MRK-003, МК-

0752, PF03084014, MEDI0639, куркумина, 3,3'-дииндолилметана (DIM), ресвератрола, 3,5-бис-(2,4-дифторбензилиден)-4-пиперидона (DiFiD) и эпигаллокатехин-3-галлата (EGCG), хонокиола, OMP-21M18, навицксизумаба (OMP-305B83), Flt<sub>2-11</sub>, CBO-P11, Je-11, V1 и любых их комбинаций.

**[00173]** В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза индуцирует недостаточность гомологичной рекомбинации (HR). В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза индуцирует гипоксию. В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза индуцирует недостаточность гомологичной рекомбинации (HR) за счет гипоксии. В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза содержит ингибитор VEGF, ингибитор VEGFR или их комбинацию.

**[00174]** В некоторых вариантах реализации ингибиторы PARP согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации с агентом, ингибирующим сигнальный путь DLL4/Notch. В некоторых вариантах реализации агент, ингибирующий сигнальный путь DLL4/Notch, представляет собой ингибитор гамма-секретазы (GSI), миРНК или моноклональное антитело против рецептора или лиганда Notch. В некоторых вариантах реализации агент, ингибирующий сигнальный путь DLL4/Notch, выбран из группы, состоящей из RO4929097, MRK-003, МК-0752, PF03084014, MEDI0639, куркумина, 3,3'-дииндолилметана (DIM), ресвератрола, 3,5-бис-(2,4-дифторбензилиден)-4-пиперидона (DiFiD) и эпигаллокатехин-3-галлата (EGCG), хонокиола, OMP-21M18, навицксизумаба (OMP-305B83) и любых их комбинаций.

**[00175]** В некоторых вариантах реализации ингибиторы PARP согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации с агентом, ингибирующим сигнальный путь VEGF/VEGFR. В некоторых вариантах реализации указанный агент ингибирует белок семейства VEGF или белок семейства VEGFR. В некоторых вариантах реализации агент ингибирует VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PlGF (плацентарный фактор роста), VEGF-E (Orf-VEGF), svVEGF *Trimeresurus flavoviridis* или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации агент ингибирует VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 или любую их комбинацию.

**[00176]** В некоторых вариантах реализации ингибиторы PARP согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации с ингибитором VEGF или ингибитором VEGFR, например, антителами против VEGF, вариантами VEGF, растворимыми фрагментами рецептора VEGF, аптамерами, способными блокировать VEGF или VEGFR, нейтрализующими антителами против VEGFR, ингибиторами тирозинкиназ VEGFR и любыми их комбинациями (например, антителом против hVEGF A4.6.1, бевацизумабом или ранибизумабом). В некоторых вариантах реализации ингибитор VEGF или ингибитор

VEGFR является низкомолекулярным органическим или неорганическим соединением. В некоторых вариантах реализации ингибитор VEGF или ингибитор VEGFR представляет собой антитело или его фрагмент. В некоторых вариантах реализации ингибитор VEGFR представляет собой ингибитор тирозинкиназы. В некоторых вариантах реализации ингибитор VEGF или ингибитор VEGFR выбран из группы, состоящей из бевацизумаба, ранибизумаба, OPT-302, зив-афлиберцепта, пазопаниба, сунитиниба, сорафениба, акситиниба, понатиниба, кабозантиниба, регорафениба, вандетаниба, ленватиниба, семаксаниба, SU6668, ваталаниба, тивозаниба, цедираниба, рамуцирумаба, Flt2-11, CBO-P11, Je-11, V1 и любой их комбинации.

### **Терапевтические агенты**

**[00177]** Терапевтические агенты, описанные в настоящем документе, могут представлять собой низкомолекулярное органическое или неорганическое соединение; сахарин; олигосахарид; полисахарид; углевод; пептид; белок; фрагмент белка; аналог пептида; производное пептида; липид; антитело; фрагмент антитела; пептидомиметик; нуклеиновую кислоту; аналог нуклеиновой кислоты; производное нуклеиновой кислоты; экстракт, полученный из биологических материалов; природную или синтетическую композицию; металл; или токсин. В некоторых вариантах реализации терапевтический агент является низкомолекулярным органическим или неорганическим соединением. В некоторых вариантах реализации терапевтический агент представляет собой антитело или его фрагмент.

**[00178]** В различных вариантах реализации способы или композиции, предложенные в настоящем изобретении, содержат первый агент и второй агент. В некоторых вариантах реализации первый агент представляет собой ингибитор PARP. В некоторых вариантах реализации первый агент ингибирует PARP1 и/или PARP2. В некоторых вариантах реализации первый агент выбран из группы, состоящей из ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, флузопариб (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, конъюгата моноклональное антитело B3-LysPE40, MP 124, нирапариба (ZEJULA) (MK-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, олапариба (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, рукапариба (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, симмипариба, талазопариба (BMN-673), велипариба (ABT-888), WW 46, 2-(4-(трифторметил)фенил)-7,8-дигидро-5H-тиопиран[4,3-d]пиримидин-4-ола и их солей или производных. В некоторых вариантах реализации первый агент представляет собой нирапариб или его соли или производные. В некоторых вариантах реализации второй агент является ингибитором ангиогенеза. В некоторых вариантах реализации второй агент представляет собой ингибитор ангиогенеза, причем указанный ингибитор ангиогенеза

выбран из группы, состоящей из бевацизумаба, итраконазола, карбоксиамидтриазола, TNP-470, фумагиллина, CM101, ИЛ-12, тромбоцитарного фактора-4, сурамина, SU5416, тромбоспондина, ангиостатических стероидов, гепарина, хрящевого фактора, ингибирующего ангиогенез, ингибитора металлопротеиназы матрикса, ангиостатина, эндостатина, 2-метоксиэстрадиола, текогалана, тетратиомолибдата, тромбоспондина, талидомида, пролактина, ингибитора  $\alpha V\beta 3$ , леналидомида, линомида, рамуцирумаба, тасхинимода, ранибизумаба, сорафениба, сунитиниба, пазопаниба, эверолимуса, тканевых ингибиторов металлопротеаз (TIMP1 и TIMP2), растворимого рецептора bFGF, трансформирующего фактора роста-бета, интерферона-альфа, растворимых рецепторов KDR и FLT-1, плацентарного белка, родственного пролиферину, пазопаниба, сунитиниба, сорафениба, акситиниба, понатиниба, кабозантиниба, регорафениба, вандетаниба, ленватиниба, семаксаниба, SU6668, ваталаниба, тивозаниба, седираниба, протамина, гепарина, стероидов, простых эфиров аскорбиновой кислоты, сульфатированного полисахарида DS 4152, фумагиллина, AGM 12470, неовастата, RO4929097, MRK-003, МК-0752, PF03084014, MEDI0639, куркумина, 3,3'-дииндолилметана (DIM), ресвератрола, 3,5-бис-(2,4-дифторбензилиден)-4-пиперидона (DiFiD) и эпигаллокатехин-3-галлата (EGCG), хонокиола, OMP-21M18, навициксизумаба (OMP-305B83), Flt2-11, CBO-P11, Je-11, V1 и любых их комбинаций. В некоторых вариантах реализации второй агент представляет собой ингибитор ангиогенеза, причем указанный ингибитор ангиогенеза ингибирует сигнальный путь VEGF/VEGFR. В некоторых вариантах реализации второй агент представляет собой ингибитор VEGF. В некоторых вариантах реализации второй агент представляет собой ингибитор VEGFR. В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза ингибирует сигнальный путь DLL4/Notch.

**[00179]** В некоторых вариантах реализации способы и композиции, описанные в настоящем документе, также содержат третий агент. В некоторых вариантах реализации третий агент содержит антииммуноподавляющий агент, иммуностимулирующий агент, химиотерапевтический агент или их комбинацию. В некоторых вариантах реализации антииммуноподавляющий агент или иммуностимулирующий агент представляет собой агент против PD-1, агент против PD-L1, агент против CTLA4, агент против TIM-3, агент против LAG-3, агент, стимулирующий GITR (белок, родственник TNFR, индуцируемый глюкокортикоидами), агент против IDO, агент против ICOS, агент против OX40, агент против CSF1R, агент хемокиновой сигнализации, агент, стимулирующий цитокиновую сигнализацию или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации агент против PD-1 выбран из группы, состоящей из пембролизумаба, ниволумаба, PDR001, REGN2810 (SAR-439684), BGB-A317, BI 754091, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001,

MEDI0680 (AMP-514), MGA-012, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042, атезолизумаба, авелумаба, CX-072, дурвалумаба, FAZ053, LY3300054, миламолекулы PD-L1 и любых их комбинаций. В некоторых вариантах реализации агент против PD-L1 выбран из группы, состоящей из атезолизумаба, дурвалумаба, авелумаба, LY3300054 и любых их комбинаций. В некоторых вариантах реализации агент, стимулирующий GITR, выбирают из группы, состоящей из DTA-1, mGITRL, pGITRL и любых их комбинаций. В некоторых вариантах реализации агент против CTLA4 выбирают из группы, состоящей из ипилимумаба, тремелимумаба и их комбинации. В некоторых вариантах реализации третий агент представляет собой антииммуноподавляющий агент или иммуностимулирующий агент, выбранный из группы, состоящей из флавоноида (например, гликозида флавоноида), лидокаина, ламотриджина, сульфаметоксазола, фенитоина, карбамазепина, сульфаметоксазола, фенитоина, аллопуринола, парацетамола, мепивакаина, п-фенилендиамина, ципрофлоксацина и моксифлоксацина. В некоторых вариантах реализации третий агент представляет собой химиотерапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из аминоклутетимида, амсакрина, анастрозола, аспарагиназы, bcs, бикалутамида, блеомицина, бусерелина, бусульфана, камптотецина, капецитабина, карбоплатина, кармустина, хлорамбуцила, цисплатина, кладрибина, клодроната, колхицина, циклофосфамида, ципротерона, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, даунорубицина, диенэстрола, диэтилстильбэстрола, доцетаксела, доксорубицина, эпирубицина, эстрадиола, эстрамустина, этопозиды, экземестана, филграстима, флударабина, флудрокортизона, фторурацила, флуоксиместерона, флутамида, гемцитабина, генистеина, гозерелина, гидроксимочевины, идарубицина, ифосфамида, иматиниба, интерферона, иринотекана, иронотекана, летрозолы, лейковорина, лейпролида, левамизола, ломустина, мехлорэтамина, медроксипрогестерона, мегестрола, мелфалана, меркаптопурина, месны, метотрексата, митомицина, митотана, митоксантрона, нилутамида, нокодазола, октреотида, оксалиплатина, паклитаксела, памидроната, пентостатина, пликамицина, порфимера, прокарбазина, ралтитрекседа, ритуксимаба, стрептозоцина, сурамина, тамоксифена, темозоламида, тенипозиды, тестостерона, тиогуанина, тиотепы, титаноцена дихлорида, топотекана, трастузумаба, третиноина, винбластина, винкристина, виндезина, винорелбина и любых их комбинаций.

**[00180]** В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены композиции, причем указанные композиции содержат один или более из терапевтических агентов, описанных в настоящем документе. Композиция может означать фармацевтическую композицию, и подразумевается, что она содержит терапевтический агент (например, лекарственное средство), содержащее нирапариб или его

фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, сольваты, полиморфные формы, стереоизомеры или их смеси, и другие инертные ингредиенты (фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества). Такие фармацевтические композиции являются синонимами с терминами “состав” и “лекарственная форма”. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению включают гранулы, таблетки (однослойные таблетки, многослойные таблетки, мини-таблетки, биоадгезивные таблетки, капсуловидные таблетки, матричные таблетки, таблетки в таблетке, мукоадгезивные таблетки, таблетки с модифицированным высвобождением, таблетки, распадающиеся при пероральном приеме, таблетки с импульсным высвобождением, таблетки с замедленным высвобождением, с отсроченным высвобождением, с контролируемым высвобождением, с продленным высвобождением и таблетки с пролонгированным высвобождением), капсулы (твердые и мягкие или наполненные жидкостью мягкие желатиновые капсулы), пилюли, пастилки, саше, порошки, микрокапсулы, минитаблетки, таблетки в капсулах и микросферы, матричную композицию и т.п., но не ограничиваются ими. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция относится к капсулам. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция относится к твердым желатиновым капсулам или капсулам на основе ГПМЦ. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция относится к твердым желатиновым капсулам.

### **Комбинированные терапевтические средства**

**[00181]** В настоящем изобретении один или более из терапевтических агентов можно использовать в комбинации для лечения заболевания или состояния. Комбинированная терапия может обладать многими преимуществами, включая синергический эффект. Преимущества синергического эффекта могут включать снижение дозы каждого терапевтического агента в составе комбинированного терапевтического средства и/или ослабление побочного эффекта, ассоциированного с повышенными дозами.

**[00182]** В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения субъекта с заболеванием или состоянием, включающий введение субъекту первого агента, ингибирующего поли[АДФ-рибоза]полимеразу (PARP); и второго агента, причем указанный второй агент содержит ингибитор ангиогенеза.

**[00183]** В еще одном аспекте настоящего изобретения предложен способ предотвращения роста опухолевых клеток у субъекта с заболеванием или состоянием, включающий введение субъекту первого агента, ингибирующего поли[АДФ-рибоза]полимеразу (PARP); и второго агента, причем указанный второй агент содержит ингибитор ангиогенеза.

**[00184]** В третьем аспектов настоящего изобретения предложен способ предотвращения метастазирования опухоли у субъекта с заболеванием или состоянием, включающий введение субъекту первого агента, ингибирующего поли[АДФ-рибоза]полимеразу (PARP); и второго агента, причем указанный второй агент содержит ингибитор ангиогенеза.

**[00185]** В четвертом аспекте настоящего изобретения предложен способ индукции иммунного ответа у субъекта с заболеванием или состоянием, включающий введение субъекту первого агента, ингибирующего поли[АДФ-рибоза]полимеразу (PARP); и второго агента, причем указанный второй агент содержит ингибитор ангиогенеза.

**[00186]** В пятом аспекте настоящего изобретения предложен способ усиления иммунного ответа у субъекта с заболеванием или состоянием, включающий введение субъекту первого агента, ингибирующего поли[АДФ-рибоза]полимеразу (PARP); и второго агента, причем указанный второй агент содержит ингибитор ангиогенеза.

**[00187]** Ингибиторы PARP и ингибиторы ангиогенеза описаны в настоящем документе, и в комбинированной терапии можно применять различные комбинации ингибиторов PARP и ингибиторов ангиогенеза. Типичные комбинации включают нирапариб и бевацизумаб или нирапариб и кабозантиниб, но не ограничиваются ими. Нирапариб представляет собой доступный при пероральном введении селективный ингибитор поли(АДФ-рибоза)полимеразы (PARP)-1/-2, одобренный для поддерживающего лечения пациентов с рецидивирующим эпителиальным раком яичников, маточных труб или первичным раком брюшины при полноценной или частичной реакции на химиотерапевтические средства на основе платины. Он в настоящее время разрабатывается в качестве монотерапии или в комбинации с другими противораковыми терапевтическими средствами для лечения рака яичников и других раковых заболеваний. Бевацизумаб (Avastin®) представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, способное блокировать ангиогенез и ингибировать фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A). Оно одобрено для лечения многих видов рака, включая рак ободочной и прямой кишки, рак легких, рак почек и рак яичников. Кабозантиниб (COMETRIQ®) представляет собой низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы VEGFR2. Он также ингибирует c-Met, AXL и RET. Кабозантиниб одобрен для лечения медуллярного рака щитовидной железы и рака почек.

**[00188]** В некоторых вариантах реализации первый агент представляет собой низкомолекулярное органическое или неорганическое соединение; сахарин; олигосахарид; полисахарид; углевод; пептид; белок; аналог пептида; производное пептида; липид; антитело; фрагмент антитела, пептидомиметик; нуклеиновую кислоту; аналог нуклеиновой кислоты; производное нуклеиновой кислоты; экстракт, полученный из биологических

материалов; природную или синтетическую композицию; металл; токсин; или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации первый агент является низкомолекулярным соединением. В некоторых вариантах реализации первый агент выбран из группы, состоящей из: АВТ-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, флузопариба (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, конъюгата моноклональное антитело B3-LysPE40, MP 124, нирапариба (ZEJULA) (МК-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, олапариба (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, рукапариба (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, симмипариба, талазопариба (BMN-673), велипариба (АВТ-888), WW 46, 2-(4-(трифторметил)фенил)-7,8-дигидро-5Н-тиопиран[4,3-d]пиримидин-4-ола и их солей или производных. В некоторых вариантах реализации первый агент выбран из группы, состоящей из: нирапариба, олапариба, рукапариба, талазопариба, велипариба и их солей или производных. В некоторых вариантах реализации первый агент представляет собой нирапариб или его фармацевтически приемлемую соль или производное.

**[00189]** В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза снижает продукцию проангиогенного фактора, ингибирует взаимодействие между проангиогенным фактором и проангиогенным рецептором, ингибирует функцию проангиогенного фактора, ингибирует функцию рецептора проангиогенного фактора, снижает кровоток путем нарушения кровеносных сосудов, ингибирует прорастание сосудов или осуществляет любую комбинацию вышеуказанных эффектов. В некоторых вариантах реализации проангиогенный фактор содержит FGF1-14, FGF15/19, FGF18-23, PDGF, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PlGF (плацентарный фактор роста), VEGF-E (Orf-VEGF), svVEGF *Trimeresurus flavoviridis*, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, ангиогенин, ангиопэтин-1, ангиопэтин-2, Tie-1, Tie-2, MMP, Dll4, SEMA3s, эфрины, лептин, хемокины, трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза представляет собой низкомолекулярное органическое или неорганическое соединение; сахарин; олигосахарид; полисахарид; углевод; пептид; белок; аналог пептида; производное пептида; липид; антитело; фрагмент антитела, пептидомиметик; нуклеиновую кислоту; аналог нуклеиновой кислоты; производное нуклеиновой кислоты; экстракт, полученный из биологических материалов; природную или синтетическую композицию; металл; токсин; или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза выбран из группы, состоящей из бевацизумаба, итраконазола, карбоксиамидтриазола, TNP-470, фумагиллина, CM101, ИЛ-12, тромбоцитарного фактора-4, сурамина, SU5416, тромбоспондина, ангиостатических стероидов, гепарина, хрящевого фактора, ингибирующего ангиогенез (например, пептида

тропонина I и хондромодулина I), ингибитора металлопротеиназы матрикса, ангиостатина, эндостатина, 2-метоксиэстрадиола, текогалана, тетратиомолибдата, тромбоспондина, талидомида, пролактина, ингибитора  $\alpha V\beta 3$ , леналидомида, линомида, рамуцирумаба, тасхинимода, ранибизумаба, сорафениба, сунитиниба, пазопаниба, эверолимуса, тканевых ингибиторов металлопротеаз (TIMP1 и TIMP2), растворимого рецептора bFGF, трансформирующего фактора роста-бета, интерферона-альфа, растворимых рецепторов KDR и FLT-1, плацентарного белка, родственного пролиферину, и любых их комбинаций. В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза выбран из группы, состоящей из бевацизумаба, итраконазола, карбоксиамидтриазола, TNP-470, фумагиллина, CM101, ИЛ-12, тромбоцитарного фактора-4, сурамина, SU5416, тромбоспондина, ангиостатических стероидов, гепарина, хрящевого фактора, ингибирующего ангиогенез, ингибитора металлопротеиназы матрикса, ангиостатина, эндостатина, 2-метоксиэстрадиола, текогалана, тетратиомолибдата, тромбоспондина, талидомида, пролактина, ингибитора  $\alpha V\beta 3$ , леналидомида, линомида, рамуцирумаба, тасхинимода, ранибизумаба, сорафениба, сунитиниба, пазопаниба, эверолимуса, тканевых ингибиторов металлопротеаз (TIMP1 и TIMP2), растворимого рецептора bFGF, трансформирующего фактора роста-бета, интерферона-альфа, растворимых рецепторов KDR и FLT-1, плацентарного белка, родственного пролиферину, пазопаниба, сунитиниба, сорафениба, акситиниба, понатиниба, кабозантиниба, регорафениба, вандетаниба, ленватиниба, семаксаниба, SU6668, ваталаниба, тивозаниба, седираниба, протамина, гепарина, стероидов, простых эфиров аскорбиновой кислоты, сульфатированного полисахарида DS 4152, фумагиллина, AGM 12470, неовастата, RO4929097, MRK-003, MK-0752, PF03084014, MEDI0639, куркумина, 3,3'-дииндолилметана (DIM), ресвератрола, 3,5-бис-(2,4-дифторбензилиден)-4-пиперидона (DiFiD) и эпигаллокатехин-3-галлата (EGCG), хонокиола, OMP-21M18, навицксизумаба (OMP-305B83), Flt2-11, CBO-P11, Je-11, V1 и любых их комбинаций.

**[00190]** В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза ингибирует путь фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)/рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR). В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза ингибирует белок семейства VEGF и/или белок семейства VEGFR. В некоторых вариантах реализации белок семейства VEGF содержит VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PlGF (плацентарный фактор роста), VEGF-E (Orf-VEGF), svVEGF *Trimeresurus flavoviridis* или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации белок семейства VEGFR содержит VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза содержит ингибитор VEGF, ингибитор VEGFR или их комбинацию. В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза индуцирует

недостаточность гомологичной рекомбинации (HR). В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза индуцирует гипоксию. В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза индуцирует недостаточность гомологичной рекомбинации (HR) за счет гипоксии. В некоторых вариантах реализации ингибитор VEGF представляет собой низкомолекулярное органическое или неорганическое соединение; сахарин; олигосахарид; полисахарид; углевод; пептид; белок; аналог пептида; производное пептида; липид; антитело; фрагмент антитела, пептидомиметик; нуклеиновую кислоту; аналог нуклеиновой кислоты; производное нуклеиновой кислоты; экстракт, полученный из биологических материалов; природную или синтетическую композицию; металл; токсин; или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации ингибитор VEGF представляет собой антитело или его фрагмент. В некоторых вариантах реализации ингибитор VEGF представляет собой бевацизумаб, ранибизумаб, OPT-302, зив-афлиберцепт или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации ингибитор VEGF является низкомолекулярным органическим или неорганическим соединением. В некоторых вариантах реализации указанное низкомолекулярное органическое или неорганическое соединение представляет собой Flt<sub>2-11</sub>, CBO-P11, Je-11, V1 или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации ингибитор VEGFR представляет собой низкомолекулярное органическое или неорганическое соединение; сахарин; олигосахарид; полисахарид; углевод; пептид; белок; аналог пептида; производное пептида; липид; антитело; фрагмент антитела, пептидомиметик; нуклеиновую кислоту; аналог нуклеиновой кислоты; производное нуклеиновой кислоты; экстракт, полученный из биологических материалов; природную или синтетическую композицию; металл; токсин; или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации ингибитор VEGFR представляет собой ингибитор тирозинкиназы. В некоторых вариантах реализации ингибитор тирозинкиназы представляет собой пазопаниб, сунитиниб, сорафениб, акситиниб, понатиниб, кабозантиниб, регорафениб, вандетаниб, ленватиниб, семаксаниб, SU6668, ваталаниб, тивозаниб, седираниб или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации ингибитор VEGFR представляет собой антитело или его фрагмент. В некоторых вариантах реализации ингибитор VEGFR представляет собой рамуцирумаб.

**[00191]** В некоторых вариантах реализации первый агент представляет собой нирапариб, а второй агент - бевацизумаб.

**[00192]** В некоторых вариантах реализации первый агент представляет собой нирапариб, а второй агент - кабозантиниб.

**[00193]** Способы терапии согласно настоящему изобретению можно комбинировать с дополнительными иммунотерапевтическими и терапевтическими средствами. Например, в

контексте лечения рака ингибиторы согласно настоящему изобретению можно использовать в комбинации с традиционными способами лечения рака, например, хирургией, лучевой терапией, химиотерапией или их комбинациями в зависимости от типа опухоли, состояния пациента, других проблем со здоровьем и множества факторов.

**[00194]** В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор ключевого компонента иммунного ответа. В некоторых вариантах реализации ингибиторы ключевого компонента иммунного ответа представляет собой агент, способный ингибировать любое из следующих соединений: PD-1 (например, ингибирование посредством терапевтических средств против PD-1, против PD-L1 или против PD-L2), CTLA-4, TIM-3, TIGIT, LAG (например, LAG-3), CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), VISTA, BTLA, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), HVEM (TNFRSF14 или CD270), KIR, A2aR, MHC I класса, MHC II класса, GALS, аденозин, TGFR (например, TGFR бета), B7-H1, B7-H4 (VTCN1), OX-40, CD137, CD40, IDO или CSF-1R. В некоторых вариантах реализации ингибитор ключевого компонента иммунного ответа представляет собой низкомолекулярное соединение, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В некоторых вариантах реализации ингибитор ключевого компонента иммунного ответа представляет собой антитело, конъюгат антитела или их антигенсвязывающий фрагмент.

**[00195]** В некоторых вариантах реализации другие терапевтические агенты, которые можно применять для комбинированной терапии с ингибиторами согласно настоящему изобретению, включают агент против PD-1, агент против PD-L1, агент, стимулирующий GITR (белок, родственный TNFR, индуцируемый глюкокортикоидами), агент против CTLA4, агент против TIM-3, агент против LAG-3, агент хемокиновой сигнализации, агент против VEGF, агент, стимулирующий цитокиновую сигнализацию, и их комбинации.

**[00196]** В некоторых вариантах реализации ингибитор ключевого компонента иммунного ответа представляет собой ингибитор PD-1. В некоторых вариантах реализации ингибитор PD-1 представляет собой низкомолекулярное соединение, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело, конъюгат антитела или их антигенсвязывающий фрагмент), углевод, липид, металл или токсин. В некоторых вариантах реализации ингибитор PD-1 представляет собой агент, связывающий PD-1 (например, антитело, конъюгат антитела или их антигенсвязывающий фрагмент). В некоторых вариантах реализации агент, связывающий PD-1, представляет собой антитело, конъюгат антитела или их антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах реализации агент против PD-1 выбран из группы, состоящей из пембролизумаба, ниволумаба, PDR001, REGN2810 (SAR-

439684), BGB-A317, BI 754091, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, MEDI0680 (AMP-514), MGA-012, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042 и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации ингибитор PD-1 представляет собой агент против PD-L1 или против PD-L2. В некоторых вариантах реализации агент против PD-L1 выбран из группы, состоящей из атезолизумаба, дурвалумаба, авелумаба, LY3300054 и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации агент против PD-1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах реализации агент против PD-1 представляет собой ниволумаб. В некоторых вариантах реализации агент-антитело против PD-1 представляет собой агент, описанный в международных публикациях заявок на патент № WO2014/179664, WO 2018/085468 или WO 2018/129559. В дополнительных вариантах реализации агент-антитело против PD-1 вводят в соответствии со способом, описанным в международных публикациях заявок на патент № WO2014/179664, WO 2018/085468 или WO 2018/129559. В некоторых вариантах реализации агент против PD-1 представляет собой TSR-042.

**[00197]** В некоторых вариантах реализации ингибитор ключевого компонента иммунного ответа представляет собой ингибитор TIM-3. В некоторых вариантах реализации ингибитор TIM-3 представляет собой низкомолекулярное соединение, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело, конъюгат антитела или их антигенсвязывающий фрагмент), углевод, липид, металл или токсин. В некоторых вариантах реализации ингибитор TIM-3 представляет собой агент, связывающий TIM-3 (например, антитело, конъюгат антитела или их антигенсвязывающий фрагмент). В некоторых вариантах реализации агент, связывающий TIM-3, представляет собой антитело, конъюгат антитела или их антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах реализации агент-антитело против TIM-3 представляет собой MBG453, LY3321367, Sym023, TSR-022 или их производное. В некоторых вариантах реализации агент-антитело против TIM-3 представляет собой агент, описанный в международных публикациях заявок на патент № WO2016/161270, WO 2018/085469 или WO 2018/129553. В некоторых вариантах реализации агент-антитело против TIM-3 вводят в соответствии с описанием в международных публикациях заявок на патент № WO2016/161270, WO 2018/085469 или WO 2018/129553. В некоторых вариантах реализации агент-антитело против TIM-3 представляет собой TSR-022.

**[00198]** В некоторых вариантах реализации ингибитор ключевого компонента иммунного ответа представляет собой ингибитор LAG-3. В некоторых вариантах реализации агент против LAG-3 представляет собой антитело, конъюгат антитела или их антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах реализации агент против LAG-3 представляет собой низкомолекулярное соединение, нуклеиновую кислоту, полипептид

(например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В некоторых вариантах реализации агент против LAG-3 является низкомолекулярным соединением. В некоторых вариантах реализации агент против LAG-3 представляет собой агент, связывающий LAG-3. В некоторых вариантах реализации агент против LAG-3 представляет собой антитело, конъюгат антитела или их антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах реализации агент против LAG-3 представляет собой IMP321, релатлимаб (BMS-986016), BI 754111, GSK2831781 (IMP-731), Novartis LAG525 (IMP701), REGN3767, MK-4280, MGD-013, GSK-2831781, FS-118, XmAb22841, INCAGN-2385, FS-18, ENUM-006, AVA-017, AM-0003, PD-L1/LAG-3-биспецифичный аффимер производства Avacta, антитело iOnctura против LAG-3, антитело Arcus против LAG-3 или Sym022 или TSR-033. В некоторых вариантах реализации агент-антитело против LAG-3 представляет собой агент, описанный в международной публикации заявки на патент № WO2016/126858 или в международной патентной публикации № PCT/US18/30027. В некоторых вариантах реализации агент-антитело против LAG-3 вводят в соответствии с описанием в международной публикации заявки на патент № WO2016/126858 или в международной патентной публикации PCT/US18/30027. В некоторых вариантах реализации агент-антитело против LAG-3 представляет собой TSR-033.

**[00199]** В некоторых вариантах реализации агент, стимулирующий GITR, выбирают из группы, состоящей из DTA-1, mGITRL, pGITRL и их комбинаций.

**[00200]** В некоторых вариантах реализации агент против CTLA4 выбирают из группы, состоящей из ипилимумаба, тремелиумаба и их комбинаций.

**[00201]** В некоторых вариантах реализации активатор хемокиновой сигнализации выбирают из группы, состоящей из CXCL16, агониста рецептора хемокина CXCR6 (CD186) и их комбинаций.

**[00202]** В некоторых вариантах реализации стимулятор сигнального пути цитокина представляет собой интерлейкин или интерферон. В некоторых вариантах реализации интерлейкин выбирают из группы, состоящей из ИЛ-2, ИЛ-1, ИЛ-7, ИЛ-15, ИЛ-12, ИЛ-18 и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации интерферон представляет собой ИФН-альфа.

**[00203]** В некоторых вариантах реализации третий агент представляет собой стимулятор антиген-специфичного иммунного ответа, выбранный из группы, состоящей из флавоноида (например, гликозида флавоноида), лидокаина, ламотриджина, сульфаметоксазола, фенитоина, карбамазепина, сульфаметоксазола, фенитоина, аллопуринола, парацетамола, мепивакаина, п-фенилендиамина, ципрофлоксацина и моксифлоксацина.

**[00204]** В некоторых вариантах реализации третий агент представляет собой химиотерапевтический агент. Неограничивающие примеры химиотерапевтических агентов, которые можно использовать в комбинированных способах лечения согласно настоящему изобретению, включают, например, аминоглутетимид, амсакрин, анастрозол, аспарагиназу, bsg, бикалутамид, блеомицин, бузерелин, бусульфан, кампотецин, капецитабин, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клодронат, колхицин, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, диенэстрол, диэтилстильбэстрол, доцетаксел, доксорубицин, эпирубицин, эстрадиол, эстрамустин, этопозид, экземестан, филграстим, флударабин, флудрокортизон, фторурацил, флуоксиместерон, флутамид, гемцитабин, генистеин, гозерелин, гидроксимочевину, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, интерферон, иринотекан, иронотекан, летрозол, лейковорин, лейпролид, левамизол, ломустин, мехлоретамин, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, месну, метотрексат, митомицин, митотан, митоксантрон, нилутамид, нокодазол, октреотид, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, пентостатин, пликамицин, порфимер, прокарбазин, ралтитрексед, ритуксимаб, стрептозоцин, сурамин, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, тестостерон, тиогуанин, тиотепу, титаноцен дихлорид, топотекан, трастузумаб, третиноин, винбластин, винкристин, виндезин и винорелбин.

**[00205]** Эти химиотерапевтические агенты можно классифицировать по механизму действия, например, на следующие группы: антиметаболиты/противораковые агенты, например, аналоги пиримидина (5-фторурацил, флоксуридин, капецитабин, гемцитабин и цитарабин) и аналоги пурина, антагонисты фолата и родственные ингибиторы (меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин и 2-хлордезоксиаденозин (кладрибин)); антипролиферативные/антимитотические агенты, включающие природные продукты, например, алкалоиды барвинка (винбластин, винкристин и винорелбин), разрушители микротрубочек, например, таксан (паклитаксел, доцетаксел), винкристин, винбластин, нокодазол, эпотилоны и навелбин, эпиподофиллотоксины (этопозид, тенипозид), агенты, повреждающие ДНК (актиномицин, амсакрин, антрациклины, блеомицин, бусульфан, кампотецин, карбоплатин, хлорамбуцил, цисплатин, циклофосфамид, цитоксан, дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, гексаметилмеламин, оксалиплатин, ифосфамид, мелфалан, мехлорэтамин, митомицин, митоксантрон, нитрозомочевина, пликамицин, прокарбазин, таксол, таксотер, тенипозид, триэтилентиофосфорамида и этопозид (VP16)); антибиотики, например, дактиномицин (актиномицин D), даунорубицин, доксорубицин (адриамицин), идарубицин, антрациклины, митоксантрон, блеомицины, пликамицин (митрамицин) и митомицин; ферменты (L-

аспарагиназа, системно метаболизирующая L-аспарагин и лишаящая его клетки, неспособные синтезировать собственный аспарагин); антиагреганты; антипролиферативные/антимитотические алкилирующие агенты, например, аналоги азотистого иприта (мехлорэтамин, циклофосфамид и его аналоги, мелфалан, хлорамбуцил), этиленимины и метилмеламины (гексаметилмеламин и тиотепа), алкилсульфонаты - бусульфан, производные нитрозомочевины (кармустин (BCNU) и его аналог стрептозоцин), триазины - дакарбазин (DTIC); антипролиферативные/антимитотические антиметаболиты, например, аналоги фолиевой кислоты (метотрексат); координационные комплексы платины (цисплатин, карбоплатин), прокарбазин, гидроксимочевина, митотан, аминоклутетимид; гормоны, аналоги гормонов (эстрогены, тамоксифен, гозерелин, бикалутамид, нилутамид) и ингибиторы ароматазы (летрозол, анастрозол); антикоагулянты (гепарин, синтетические соли гепарина и другие ингибиторы тромбина); фибринолитические агенты (например, тканевый активатор плазминогена, стрептокиназа и урокиназа), аспирин, дипиридамол, тиклопидин, клопидогрел, абциксимаб; антимиграционные агенты; антисекреторные агенты (бревелдин); иммунодепрессанты (циклоспорин, такролимус (FK-506), сиролимус (рапамицин), азатиоприн, микофенолят мофетил); антиангиогенные соединения (например, TNP-470, генистеин, бевацизумаб) и ингибиторы факторов роста (например, ингибиторы фактора роста фибробластов (FGF)); блокатор рецепторов ангиотензина; доноры оксида азота; антисмысловые олигонуклеотиды; антитела (трастузумаб); ингибиторы клеточного цикла и индукторы дифференцировки (третиноин); ингибиторы mTOR, ингибиторы топоизомеразы (доксорубицин (адриамицин), амсакрин, камптотецин, даунорубицин, дактиномицин, энипозид, эпирубицин, этопозид, идарубицин и митоксантрон, топотеканен, иринотеканен), кортикостероиды (кортизон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизон и преднизолон); ингибиторы киназ сигнальных путей факторов роста; индукторы митохондриальной дисфункции и активаторы каспазы; и агенты, разрушающие хроматин.

**[00206]** В настоящем документе термин “химиотерапевтический агент” относится к химическому агенту, ингибирующему пролиферацию, рост, продолжительность жизни и/или метастатическую активность раковых клеток. Примеры химиотерапевтических агентов включают алкилирующие агенты, например, тиотепа и циклофосфамид CUTOXAN<sup>®</sup>; алкилсульфонаты, например, бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, например, бензодопу, карбоквон, метуредопу и уредопу; этиленимины и метиламеламины (например, алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамида, триэтилентиофосфорамида и триметилломеламин); ацетогенины; дельта-9-тетрагидроканнабинол (например, дронабинол, MARINOL<sup>®</sup>); бета-лапахон; лапахол;

колхицины; бетулиновую кислоту; камптотецин (включая синтетический аналог топотекан (HUSAMTIN<sup>®</sup>), СРТ-11 (иринотекан, CAMPTOSAR<sup>®</sup>), ацетилкамптотецин, скополектин и 9-аминокамптотецин); бриостатин; каллистатин; СС-1065 (включая его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин); подофиллотоксин; подофиллиновую кислоту; тенипозид; криптофицины (особенно криптофицин 1 и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (включая синтетические аналоги KW-2189 и СВ1-ТМ1); элейтеробин; панкреатистатин; саркодиктин; спонгистатин; аналоги азотистого иприта, например, хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, гидрохлорид оксида мехлорэтамина, мелфалан, новембихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урациловый иприт; производные нитрозомочевины, например, кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимустин; антибиотики, например, эндиновые антибиотики (например, калихеамицин); динемидин, включая динемидин А; бисфосфонаты, например, клодронат; эсперамицин; а также неокарциностатиновый хромофор и родственные хромопротеиновые эндиновые антибиотики-хромофоры), аклациномицины, актиномицин, антрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, карминомицин, карцинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин ADRIAMYCIN<sup>®</sup> (включая морфолиндоксорубицин, цианморфолиндоксорубицин, 2-пирролиндоксорубицин и дезоксидоксорубицин), эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, например, митомицин С, микофеноловую кислоту, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, порфирамицин, пурамицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; антиметаболиты, например, метотрексат и 5-фторурацил (5-ФУ); аналоги фолиевой кислоты, например, деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметрексат; аналоги пурина, например, флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, например, анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, например, калустерон, дромостанолон пропионат, эпителиостанол, мепителиостан, тестолактон; антиадреналовые средства, например, аминоклутетимид, митотан, трилостан; компенсатор фолиевой кислоты, например, фолиевую кислоту; ацеглатон; альдофосфамидгликозид; аминоклевулиновую кислоту; энилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатрексат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элформитин; ацетат эллиптиния; эпотилон; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевину; лентинан; лонидамин; майтанзиноиды, например, майтанзин и анзамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопиндамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; 2-этилгидразид; прокарбазин;

полисахаридный комплекс PSK<sup>®</sup> (JHS Natural Products, Юджин, штат Орегон, США); разоксан; ризоксин; сизофуран; спирогерманий; тенуазоновую кислоту; триазиквон; 2,2',2"-трхлортриэтиламин; трихотецены (например, токсин Т-2, верракурин А, роридин А и ангвидин); уретан; виндезин (ELDISINE<sup>®</sup>, FILDESIN<sup>®</sup>); дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид («Ara-C»); циклофосфамид; тиотепу; таксаны, например, паклитаксел TAXOL<sup>®</sup> (Bristol-Myers Squibb Oncology, Принстон, штат Нью-Джерси, США), ABRAXANE<sup>™</sup>, не содержащий кремофора, препарат из наночастиц паклитаксела, сконструированный на основе альбумина (American Pharmaceutical Partners, Шаумбург, штат Иллинойс, США), и доксетаксел TAXOTERE<sup>®</sup> (Rhone-Poulenc Rorer, Атони, Франция); хлорамбуцмл; гемцитабин (GEMZAR<sup>®</sup>); 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, например, цисплатин и карбоплатин; винбластин (VELBAN<sup>®</sup>); платину; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин (ONCOVIN<sup>®</sup>); оксалиплатин; лековорин; винорелбин (NAVELBINE<sup>®</sup>); новантрон; эдатрексат; дауномицин; аминоптерин; кселоду; ибандронат; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилорнитин (ДМФО); ретиноиды, например, ретиноевую кислоту; капецитабин; фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеперечисленных соединений; а также комбинации двух или более из вышеперечисленных соединений, например, СНОР (аббревиатура комбинированной терапии циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и преднизолоном) и FOLFOX (аббревиатура для схемы лечения оксалиплатином (ELOXATIN<sup>™</sup>) в комбинации с 5-ФУ и лейковорином).

**[00207]** Кроме того, данное определение включает “химиотерапевтические агенты-антиметаболиты”, которые структурно сходны с метаболитом, однако организм не может эффективно использовать их. Многие химиотерапевтические агенты-антиметаболиты мешают продукции нуклеиновых кислот - РНК и ДНК. Примеры химиотерапевтических агентов-антиметаболитов включают гемцитабин (GEMZAR<sup>®</sup>), 5-фторурацил (5-ФУ), капецитабин (XELODA<sup>™</sup>), 6-меркаптопурин, метотрексат, 6-тиогуанин, пеметрексед, ралтитрексед, арабинозилцитозин (цитарабин) ARA-C (CYTOSAR-U<sup>®</sup>), дакарбазин (DTIC-DOMED), азоцитозин, дезоксицитозин, пиримиден, флударабин (FLUDARA<sup>®</sup>), кладрабин, 2-дезоксид-D-глюкозу и т.д. В некоторых вариантах реализации химиотерапевтический агент-антиметаболит представляет собой гемцитабин. Eli Lilly продает гемцитабин-HCl под торговым знаком GEMZAR<sup>®</sup>.

**[00208]** Кроме того, данное определение включает “химиотерапевтические агенты на основе платины”, содержащие органическое соединение, содержащее атом платины в качестве неотъемлемой части молекулы. В некоторых вариантах реализации

химиотерапевтический агент представляет собой агент на основе платины. В некоторых таких вариантах реализации агент на основе платины выбирают из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, надаплатина, тетранитрата триплатина, фенантриплатина, пикоплатина или сатраплатина.

### **Введение**

**[00209]** Композицию или фармацевтическую композицию или терапевтический агент, описанный в настоящем документе, можно вводить субъекту различными способами. Специалисты в данной области техники должны знать о различных путях, которые в соответствующих обстоятельствах можно использовать для введения в организм субъекта, например, субъекта-человека. Например, в некоторых вариантах реализации введение может быть окулярным, пероральным, парентеральным, местным и т.д. В некоторых конкретных вариантах реализации введение может быть бронхиальным (например, путем инстилляций в бронхи), буккальным, кожным (которое может представлять собой, например, один или более из способов наружного нанесения на кожу, внутрикожного, интердермального, трансдермального введения и т. д.), энтеральным, внутриартериальным, внутрикожным, внутрижелудочным, интрамедуллярным, внутримышечным, интраназальным, внутрибрюшинным, интратекальным, внутривенным, внутрижелудочковым, введением в конкретный орган (например, внутрипеченочным), мукозальным, назальным, пероральным, ректальным, подкожным, сублингвальным, наружным, трахеальным (например, путем интратрахеальной инстилляций), вагинальным, витреальным и т.д. В некоторых вариантах реализации введение может включать прерывистое введение доз (например, множества доз, разнесенных по времени) и/или периодическое введение доз (например, отдельных доз, разделенных общим периодом времени). В некоторых вариантах реализации введение может включать непрерывное введение доз (например, перфузию) в течение по меньшей мере выбранного периода времени. В качестве дополнительных примеров, можно составить фармацевтическую композицию для введения посредством доставки с рН-зависимым высвобождением, доставки, запускаемой микроорганизмами, доставки по истечении заданного времени, осмотически регулируемой доставки, контролируемой давлением доставки, доставки в форме многоматричной системы, биоадгезионной доставки или доставки в форме отдельных частиц.

**[00210]** Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению включают гранулы, таблетки (однослойные таблетки, многослойные таблетки, мини-таблетки, биоадгезивные таблетки, капсуловидные таблетки, матричные таблетки, таблетки в таблетке, мукоадгезивные таблетки, таблетки с модифицированным высвобождением,

таблетки, распадающиеся при пероральном приеме, таблетки с импульсным высвобождением, таблетки с замедленным высвобождением, с отсроченным высвобождением, с контролируемым высвобождением, с продленным высвобождением и таблетки с пролонгированным высвобождением), капсулы (твердые и мягкие или наполненные жидкостью мягкие желатиновые капсулы), пилюли, пастилки, саше, порошки, микрокапсулы, минитаблетки, таблетки в капсулах и микросферы, матриксную композицию и т.п., но не ограничиваются ими. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция относится к капсулам. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция относится к твердым желатиновым капсулам или капсулам на основе ГПМЦ. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция относится к твердым желатиновым капсулам.

**[00211]** В некоторых вариантах реализации данный терапевтический агент вводят в соответствии со схемой, которая может включать одну или более доз. В некоторых вариантах реализации схема включает множество доз, каждая из которых отделена во времени от других доз. В некоторых вариантах реализации отдельные дозы отделены друг от друга периодом времени одинаковой продолжительности; в некоторых вариантах реализации схема включает множество доз, причем дозы разделены периодами времени различной продолжительности. В некоторых вариантах реализации схема включает одинаковые по количеству дозы. В некоторых вариантах реализации схема включает различные по количеству дозы. В некоторых вариантах реализации схема включает по меньшей мере одну дозу, причем указанная доза содержит одну стандартную форму терапевтического агента. В некоторых вариантах реализации схема включает по меньшей мере одну дозу, причем указанная доза содержит две или более стандартных дозы терапевтического агента.

**[00212]** В различных вариантах реализации способы, предложенные в настоящем изобретении, включают введение первого агента и второго агента. Первый агент и второй агент можно вводить в любом порядке. В некоторых вариантах реализации введение включает последовательное введение первого и второго агента. В некоторых вариантах реализации введение включает одновременное введение первого и второго агента. В некоторых вариантах реализации введение включает введение первого агента перед введением второго агента. В некоторых вариантах реализации введение включает введение второго агента перед введением первого агента.

**[00213]** В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту, и указанное введение включает введение композиции, содержащей капсулу, причем указанная капсула содержит первый агент. В некоторых вариантах реализации

капсула содержит состав, содержащий первый агент и одно или более из фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах реализации одно или более из фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включает моногидрат лактозы, стеарат магния или их комбинацию. В некоторых вариантах реализации вводят терапевтически эффективное количество первого или второго агента. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает введение третьего агента субъекту. В некоторых вариантах реализации третий агент содержит агент-усилитель антиген-специфичного иммунного ответа, химиотерапевтический агент или их комбинацию. В некоторых вариантах реализации агент-усилитель антиген-специфичного иммунного ответа содержит агент против PD-1, агент против PD-L1, агент против CTLA4, агент против TIM-3 или агент против LAG-3.

### **Протоколы применения**

**[00214]** Как описано в настоящем документе, предложенные способы включают введение терапевтического средства, ингибирующего PARP, и терапевтического средства, регулирующего активность в микроокружении опухоли (например, ингибирование ангиогенеза), в комбинации пациенту субъекту или популяции субъектов в соответствии со схемой, позволяющей достичь терапевтического эффекта.

**[00215]** В некоторых вариантах реализации введение «в комбинации» включает введение одной или более доз агента, ингибирующего PARP (например, нирапариба), до, во время или после введения одной или нескольких доз агента, усиливающего активность в микроокружении опухоли. В некоторых вариантах реализации агент, ингибирующий PARP (например, нирапариб) и агент, регулирующий активность в микроокружении опухоли, вводят в составе перекрывающихся схем. В некоторых вариантах реализации агент, ингибирующий PARP (например, нирапариб) вводят одновременно или последовательно со агентом, усиливающим активность в микроокружении опухоли.

**[00216]** Количество сеансов введения композиции индивиду, нуждающемуся в этом, зависит от усмотрения медицинского работника, нарушения, серьезности нарушения и реакции индивида на композицию. В некоторых вариантах реализации композицию, описанную в настоящем документе, однократно вводят нуждающемуся в этом индивиду с легким острым состоянием. В некоторых вариантах реализации композицию, описанную в настоящем документе, более чем однократно вводят нуждающемуся в этом индивиду с умеренным или тяжелым острым состоянием. Если состояние пациента не улучшается, введение комбинированного лекарственного средства, описанного в настоящем документе, можно по усмотрению врача осуществлять хронически, т.е. в течение продолжительного

времени, в том числе на протяжении всей жизни пациента с целью улучшения или иного контроля или ограничения симптомов заболевания или состояния пациента.

**[00217]** В некоторых вариантах реализации субъекту вводят терапевтически эффективное количество терапевтического агента. Терапевтический агент может представлять собой первый, второй или третий агент. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество составляет от приблизительно 0,1 миллиграмма на килограмм массы тела в сутки (мг/кг/сут) до приблизительно 1 мг/кг/сут, от 1 мг/кг/сут до приблизительно 5 мг/кг/сут, от 5 мг/кг/сут до приблизительно 10 мг/кг/сут, от 10 мг/кг/сут до приблизительно 15 мг/кг/сут, от 15 мг/кг/сут до приблизительно 20 мг/кг/сут, от 20 мг/кг/сут до приблизительно 25 мг/кг/сут, от 25 мг/кг/сут до приблизительно 30 мг/кг/сут, от 30 мг/кг/сут до приблизительно 35 мг/кг/сут или от 35 мг/кг/сут до приблизительно 40 мг/кг/сут. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество составляет от 0.1 мг/кг/сут до приблизительно 40 мг/кг/сут. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество составляет от 10 мг/кг/сут до приблизительно 50 мг/кг/сут или от 50 мг/кг/сут до приблизительно 100 мг/кг/сут.

**[00218]** В некоторых вариантах реализации первый агент вводят в дозе, эквивалентной дозе приблизительно 300 мг нирапариба. В некоторых вариантах реализации первый агент вводят в пониженной дозе. В некоторых вариантах реализации пониженная доза эквивалентна 200 мг нирапариба. В некоторых вариантах реализации пониженная доза эквивалентна 100 ~ 150 мг или 150 ~ 200 мг нирапариба. В некоторых вариантах реализации первый агент (например, нирапариб) вводят в увеличенной дозе, если гемоглобин у субъекта составляет  $\geq 9$  г/дл, количество тромбоцитов  $\geq 100000$ /мкл, а количество нейтрофилов  $\geq 1500$ /мкл при всех лабораторных анализах, выполненных во время одного или более из циклов лечения. В некоторых вариантах реализации дозу первого агента (например, нирапариба) увеличивают после двух циклов лечения.

### **Субъекты**

**[00219]** При реализации способов лечения или применения, предложенных в настоящем изобретении, можно вводить терапевтически эффективные количества терапевтических агентов субъекту с заболеванием или состоянием. Терапевтически эффективное количество в широких пределах зависит от тяжести заболевания, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, активности используемых соединений и других факторов.

**[00220]** Субъектами могут являться, например, млекопитающие, люди, беременные женщины, пожилые люди, взрослые, подростки, дети старшего возраста, дети, дети ясельного возраста, младенцы, новорожденные или дети в возрасте до одного месяца. Субъект может являться пациентом. В некоторых случаях субъект может являться

человеком. В некоторых случаях субъект может являться ребенком (т.е. молодой человек, не достигший возраста половой зрелости). В некоторых случаях субъект может являться младенцем. В некоторых случаях субъект может являться младенцем на искусственном вскармливании. В некоторых случаях субъект может являться человеком, включенным в клиническое исследование. В некоторых случаях субъект может являться лабораторным животным, например, млекопитающим или грызуном. В некоторых случаях субъект может являться мышью. В некоторых случаях субъект может являться субъектом с ожирением или избыточным весом.

**[00221]** В некоторых вариантах реализации субъект ранее получал лечение с применением одного или более из различных средств лечения рака. В некоторых вариантах реализации субъект ранее получал лечение с применением одного или более из способов лучевой терапии, химиотерапии или иммунотерапии. В некоторых вариантах реализации субъект ранее получал лечение с применением одной, двух, трех, четырех или пяти линий предшествующей терапии. В некоторых вариантах реализации ранее применявшееся лечение представляет собой цитотоксическую терапию.

#### **Композиции и наборы**

**[00222]** Композиция или фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может содержать любой из агентов, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации композиция или фармацевтическая композиция содержит один или более из терапевтических агентов. Композицию или фармацевтическую композицию можно применять в комбинации с другим терапевтическим средством, например, иммунотерапией, химиотерапией, лучевой терапией, противовоспалительными агентами, противовирусными агентами, противомикробными агентами и противогрибковыми агентами.

**[00223]** Композиция или фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть упакована в виде набора. В некоторых вариантах реализации набор содержит фармацевтическую композицию, описанную в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации набор содержит первый, второй и/или третий терапевтический агент, описанные в настоящем документе. В некоторых приложениях набор включает письменные инструкции по введению/применению терапевтической композиции. Письменный материал может представлять собой, например, этикетку. В письменном материале могут быть представлены условия и способы введения. В инструкциях представлены наилучшие рекомендации субъекту и наблюдающему врачу для достижения оптимального исхода лечения от введения терапевтического средства. Письменный материал может представлять собой этикетку. В некоторых случаях этикетка

может быть утверждена регулирующим органом, например, Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) или другими регулирующими органами.

### ПРИМЕРЫ

[00224] В следующих примерах выполнена оценка противоопухолевой активности ингибиторов PARP в комбинации с ингибиторами ангиогенеза. Соединения в составе этих комбинированных терапевтических средств приведены исключительно в качестве примера и не должны являться ограничивающими.

#### Пример 1 - схема исследования

[00225] Исследования *in vivo* разработали с целью проверки действия комбинированных лекарственных средств. Сводная информация о схеме исследования приведена в **таблице 1**.

**Таблица 1** - схема исследования комбинированного лекарственного средства *in vivo*

Тип опухоли	Рак яичников		TNBC
Модель	A2780	A2780, OVC134	MAXF 574, MAXF 857, MAXF MX1
Линия мыши	CB-17 SCID самки	Balb/C nude самки	NMRI nude самки
Экспериментальные группы	Среда-носитель Нирапариб (N) Бевацизумаб (B) N+B	Среда-носитель Нирапариб (N) Кабозантиниб (C) N+C	Среда-носитель Нирапариб (N) Бевацизумаб (B) Кабозантиниб (C) N+B N+C
Количество мышей на группу	6	6	3
Дозировка нирапариба	60 мг/кг п/о 1 р/сут	60 мг/кг п/о 1 р/сут	50 мг/кг п/о 1 р/сут
Дозировка бевацизумаба	10 мг/кг в/в 1 р/нед		20 мг/кг в/в 1 р/нед
Дозировка кабозантиниба		30 мг/кг п/о 1 р/сут	30 мг/кг п/о 1 р/сут

«п/о» означает «перорально», «1 р/сут» - «один раз в сутки», «в/в» - «внутривенно», а «1 р/нед» - «один раз в неделю»

#### Пример 2 – комбинированная терапия на основе нирапариба и бевацизумаба продемонстрировала усиленную противоопухолевую активность как на модели рака яичников, так и на модели TNBC

[00226] Как показано на **фигуре 1**, одну модель рака яичников (OC) и три модели трижды негативного рака молочной железы (TNBC) лечили нирапарибом, бевацизумабом и их комбинациями. Рассчитали и показали ингибирование роста опухоли (TGI) в конце лечения. Благоприятный эффект от комбинированной терапии (TGI для N+B по меньшей мере на

10% выше, чем для любой монотерапии) наблюдали на модели ОС A2780 и модели TNBC MAXF 574. Благоприятный эффект от комбинированной терапии не удалось наблюдать на двух других моделях TNBC - MAXF 857 и MAXF MX1, поскольку эти модели были чувствительны к бевацизумабу в виде монотерапии (TGI: 76%) и нирапарибу в виде монотерапии (TGI: 99%), соответственно.

**Пример 3 – комбинированная терапия на основе нирапариба и кабозантиниба продемонстрировала усиленную противоопухолевую активность как на модели рака яичников, так и на модели TNBC**

[00227] Как показано на **фигуре 2**, две модели рака яичников (ОС) и три модели TNBC лечили нирапарибом, кабозантинибом и их комбинациями. Рассчитали и показали ингибирование роста опухоли в конце лечения. Благоприятный эффект от комбинированной терапии (TGI для N+C по меньшей мере на 10% выше, чем для любой монотерапии) наблюдали на модели ОС A2780 и модели TNBC MAXF 574. Благоприятный эффект от комбинированной терапии не удалось наблюдать на трех других моделях, поскольку OVC134 и MAXF 857 были чувствительны к кабозантинибу в виде монотерапии (TGI: 83% и 65%, соответственно), а MAXF MX1 была чувствительна к нирапарибу в виде монотерапии (TGI: 99%).

**Пример 4 - результаты исследования переносимости и противоопухолевой активности комбинации нирапариба и бевацизумаба на модели A2780 ксенотрансплантата, полученного из линии клеток рака яичника (BRCA дт, HRD-).**

[00228] Как показано на **фигурах 3А и 3В**, мышей с опухолями рандомизировали в 4 когорты и лечили средой-носителем, нирапарибом, кабозантинибом и нирапарибом + кабозантинибом в течение 2 недель. Размер опухоли и массу тела измеряли два раза в неделю. Как монотерапия, так и комбинированная терапия хорошо переносились без значительной потери массы тела. В данной модели BRCA дикого типа, отрицательной по HRD, комбинация нирапариба и бевацизумаба продемонстрировала усиленную противоопухолевую активность (TGI=68%) по сравнению с нирапарибом в виде монотерапии (TGI <40%) и бевацизумабом в виде монотерапии (TGI=55%).

**Пример 5 - результаты исследования переносимости и противоопухолевой активности комбинации нирапариба и кабозантиниба на модели A2780 ксенотрансплантата, полученного из линии клеток рака яичника (BRCA дт, HRD-).**

[00229] Как показано на **фигурах 4А и 4В**, мышей с опухолями рандомизировали в 4 когорты и лечили средой-носителем, нирапарибом, кабозантинибом и комбинацией нирапариба + кабозантиниба в течение 2 недель. Размер опухоли и массу тела измеряли два раза в неделю. Как монотерапия, так и комбинированная терапия хорошо переносились без

значительной потери массы тела. В данной модели BRCA дикого типа, отрицательной по HRD, комбинация нирапариба и кабозантиниба демонстрировала усиленную противоопухолевую активность (TGI=78%) по сравнению с нирапарибом в виде монотерапии (TGI <18%) и кабозантинибом в виде монотерапии (TGI=51%).

**Пример 6 - результаты исследования противоопухолевой активности комбинации нирапариба и кабозантиниба на модели OVC134 рака яичников PDX.**

[00230] Как показано на **фигуре 5**, мышей с опухолями рандомизировали в 4 когорты и лечили средой-носителем, нирапарибом, кабозантинибом и комбинацией нирапариба + кабозантиниба в течение 7 недель. Размер опухоли и массу тела измеряли два раза в неделю. Данная модель являлась очень чувствительной как к нирапарибу, так и к кабозантинибу в виде монотерапии, поэтому дополнительный благоприятный эффект для данной комбинации наблюдать не удалось.

**Пример 7 - результаты исследования противоопухолевой активности комбинации нирапариба + бевацизумаба и нирапариба + кабозантиниба на модели MAXF 574 TNBC PDX.**

[00231] Как показано на **фигурах 6А и 6В**, мышей с опухолями рандомизировали в 6 когорт и лечили средой-носителем, нирапарибом, бевацизумабом, комбинацией нирапариба + бевацизумаба, кабозантинибом и комбинацией нирапариба + кабозантиниба в течение 5 недель. Размер опухоли и массу тела измеряли два раза в неделю. Благоприятный эффект комбинации наблюдали как для комбинации нирапариб + бевацизумаб, так и для комбинации нирапариб + кабозантиниб.

**Пример 8 - результаты исследования противоопухолевой активности комбинации нирапариба + бевацизумаба и нирапариба + кабозантиниба на модели MAXF 857 TNBC PDX.**

[00232] Как показано на **фигурах 7А и 7В**, мышей с опухолями рандомизировали в 6 когорт и лечили средой-носителем, нирапарибом, бевацизумабом, нирапарибом + бевацизумабом, кабозантинибом и нирапарибом + кабозантинибом в течение 5 недель. Размер опухоли и массу тела измеряли два раза в неделю. Комбинация нирапариба + бевацизумаба и комбинация нирапариба + кабозантиниба представлены на 2 отдельных графиках для лучшего просмотра. Данная модель являлась очень чувствительной как к бевацизумабу, так и к кабозантинибу в виде монотерапии, поэтому дополнительный благоприятный эффект для комбинаций нирапариба + бевацизумаба или нирапариба + кабозантиниба наблюдать не удалось.

**Пример 9 - результаты исследования противоопухолевой активности комбинации нирапариба + бевацизумаба и нирапариба + кабозантиниба на модели MAXF MX1 TNBC PDX.**

[00233] Как показано на **фигурах 8А и 8В**, мышей модели MAXF MX1 TNBC с опухолями рандомизировали в 6 когорт и лечили средой-носителем, нирапарибом, бевацизумабом, нирапарибом + бевацизумабом, кабозантинибом и нирапарибом + кабозантинибом в течение 5 недель. Размер опухоли и массу тела измеряли два раза в неделю. Данная модель являлась очень чувствительной к нирапарибу в виде монотерапии, поэтому дополнительный благоприятный эффект для нирапариба + бевацизумаба или нирапариба + кабозантиниба наблюдать не удалось.

[00234] Хотя в настоящем документе показаны и описаны различные варианты реализации настоящего изобретения, специалистам в данной области техники очевидно, что такие варианты реализации представлены исключительно в качестве примера. Специалисты в данной области техники могут вносить различные вариации, изменения и замены без отступления от сущности изобретения. Следует понимать, что при реализации настоящего изобретения можно применять различные варианты реализации настоящего изобретения, альтернативные вариантам, описанным в настоящем документе. Предполагается, что следующая формула изобретения определяет сущность изобретения, тем самым охватывая способы и структуры в пределах сущности этой формулы изобретения и их эквиваленты.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения субъекта с заболеванием или состоянием, включающий введение субъекту
  - (a) первого агента, ингибирующего поли[АДФ-рибоза]полимеразу (PARP); и
  - (b) второго агента, причем указанный второй агент содержит ингибитор ангиогенеза.
2. Способ предотвращения роста опухолевых клеток у субъекта с заболеванием или состоянием, включающий введение субъекту
  - (a) первого агента, ингибирующего поли[АДФ-рибоза]полимеразу (PARP); и
  - (b) второго агента, причем указанный второй агент содержит ингибитор ангиогенеза.
3. Способ предотвращения метастазирования опухоли у субъекта с заболеванием или состоянием, включающий введение субъекту
  - (a) первого агента, ингибирующего поли[АДФ-рибоза]полимеразу (PARP); и
  - (b) второго агента, причем указанный второй агент содержит ингибитор ангиогенеза.
4. Способ индукции иммунного ответа у субъекта с заболеванием или состоянием, включающий введение субъекту
  - (a) первого агента, ингибирующего поли[АДФ-рибоза]полимеразу (PARP); и
  - (b) второго агента, причем указанный второй агент содержит ингибитор ангиогенеза.
5. Способ усиления иммунного ответа у субъекта с заболеванием или состоянием, включающий введение субъекту
  - (a) первого агента, ингибирующего поли[АДФ-рибоза]полимеразу (PARP); и
  - (b) второго агента, причем указанный второй агент содержит ингибитор ангиогенеза.
6. Способ по любому из пп. 1-5, характеризующийся тем, что первый агент ингибирует PARP1 и/или PARP2.
7. Способ по любому из пп. 1-6, характеризующийся тем, что первый агент представляет собой низкомолекулярное органическое или неорганическое соединение; сахарин; олигосахарид; полисахарид; углевод; пептид; белок; аналог пептида; производное пептида; липид; антитело; фрагмент антитела; пептидомиметик; нуклеиновую кислоту; аналог нуклеиновой кислоты; производное нуклеиновой кислоты; экстракт, полученный из биологических материалов; природную или синтетическую композицию; металл; токсин; или любую их комбинацию.

8. Способ по любому из пп. 1-7, характеризующийся тем, что первый агент представляет собой низкомолекулярное соединение.
9. Способ по любому из пп. 1-8, характеризующийся тем, что первый агент выбран из группы, состоящей из: АВТ-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, флузопариба (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, конъюгата моноклональное антитело В3-LysPE40, MP 124, нирапариба (ZEJULA) (МК-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, олапариба (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, рукапариба (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, симмипариба, талазопариба (BMN-673), велипариба (АВТ-888), WW 46, 2-(4-(трифторметил)фенил)-7,8-дигидро-5Н-тиопиран[4,3-d]пиримидин-4-ола и их солей или производных.
10. Способ по любому из пп. 1-9, характеризующийся тем, что первый агент выбран из группы, состоящей из: нирапариба, олапариба, рукапариба, талазопариба, велипариба и их солей или производных.
11. Способ по любому из пп. 1-10, характеризующийся тем, что первый агент представляет собой нирапариб или его фармацевтически приемлемую соль или производное.
12. Способ по любому из пп. 1-11, характеризующийся тем, что ингибитор ангиогенеза снижает продукцию проангиогенного фактора, ингибирует взаимодействие между проангиогенным фактором и проангиогенным рецептором, ингибирует функцию проангиогенного фактора, ингибирует функцию рецептора проангиогенного фактора, снижает кровоток путем нарушения кровеносных сосудов, ингибирует прорастание сосудов или обеспечивает любую комбинацию указанных эффектов.
13. Способ по п. 12, характеризующийся тем, что проангиогенный фактор содержит белок семейства фактора роста фибробластов (FGF), FGF1-14, FGF15/19, FGF18-23, PDGF, белок семейства фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PIGF (плацентарный фактор роста), VEGF-E (Orf-VEGF), svVEGF *Trimeresurus flavoviridis*, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, ангиогенин, ангиопоэтин-1, ангиопоэтин-2, Tie-1, Tie-2, MMP, DII4, SEMA3s, эфрины, лептин, хемокины, белок семейства трансформирующего фактора роста (TGF), трансформирующий фактор роста-β (TGF-β) или любую их комбинацию.
14. Способ по любому из пп. 1-13, характеризующийся тем, что ингибитор ангиогенеза представляет собой низкомолекулярное органическое или неорганическое соединение;

сахарин; олигосахарид; полисахарид; углевод; пептид; белок; аналог пептида; производное пептида; липид; антитело; фрагмент антитела; пептидомиметик; нуклеиновую кислоту; аналог нуклеиновой кислоты; производное нуклеиновой кислоты; экстракт, полученный из биологических материалов; природную или синтетическую композицию; металл; токсин; или любую их комбинацию.

15. Способ по любому из пп. 1-14, характеризующийся тем, что ингибитор ангиогенеза выбран из группы, состоящей из бевацизумаба, итраконазола, карбоксиамидтриазола, TNP-470, фумагиллина, CM101, ИЛ-12, тромбоцитарного фактора-4, сурамина, SU5416, тромбоспондина, ангиостатических стероидов, гепарина, хрящевого фактора, ингибирующего ангиогенез, ингибитора металлопротеиназы матрикса, ангиостатина, эндостатина, 2-метоксиэстрадиола, текогалана, тетратиомолибдата, тромбоспондина, талидомида, пролактина, ингибитора  $\alpha V\beta 3$ , леналидомида, линомида, рамуцирумаба, тасхинимода, ранибизумаба, сорафениба, сунитиниба, пазопаниба, эверолимуса, тканевых ингибиторов металлопротеаз (TIMP1 и TIMP2), растворимого рецептора bFGF, трансформирующего фактора роста-бета, интерферона-альфа, растворимых рецепторов KDR и FLT-1, плацентарного белка, родственного пролиферину, пазопаниба, сунитиниба, сорафениба, акситиниба, понатиниба, кабозантиниба, регорафениба, вандетаниба, ленватиниба, семаксаниба, SU6668, ваталаниба, тивозаниба, седираниба, протамина, гепарина, стероидов, простых эфиров аскорбиновой кислоты, сульфатированного полисахарида DS 4152, фумагиллина, AGM 12470, неовастата, RO4929097, MRK-003, МК-0752, PF03084014, MEDI0639, куркумина, 3,3'-дииндолилметана (DIM), ресвератрола, 3,5-бис-(2,4-дифторбензилиден)-4-пиперидона (DiFiD) и эпигаллокатехин-3-галлата (EGCG), хонокиола, OMP-21M18, навицксизумаба (OMP-305B83), Flt<sub>2-11</sub>, CBO-P11, Je-11, V1 и любых их комбинаций.
16. Способ по любому из пп. 1-14, характеризующийся тем, что ингибитор ангиогенеза ингибирует сигнальный путь DLL4/Notch.
17. Способ по п. 16, характеризующийся тем, что ингибитор ангиогенеза, ингибирующий сигнальный путь DLL4/Notch, представляет собой ингибитор гамма-секретазы (GSI), миРНК или моноклональное антитело против рецептора или лиганда Notch.
18. Способ по п. 16 или 17, характеризующийся тем, что ингибитор ангиогенеза, ингибирующий сигнальный путь DLL4/Notch, выбран из группы, состоящей из RO4929097, MRK-003, МК-0752, PF03084014, MEDI0639, куркумина, 3,3'-

дииндолилметана (DIM), ресвератрола, 3,5-бис-(2,4-дифторбензилиден)-4-пиперидона (DiFiD) и эпигаллокатехин-3-галлата (EGCG), хонокиола, OMP-21M18, навицксизумаба (OMP-305B83) и любых их комбинаций.

19. Способ по любому из пп. 1-14, характеризующийся тем, что ингибитор ангиогенеза ингибирует путь фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)/рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR).
20. Способ по п. 19, характеризующийся тем, что ингибитор ангиогенеза выбран из группы, состоящей из ингибитора Akt, аутоингибиторного пептида кальциневрина, ET-18-ОСНЗ, Go 6983, метилового эфира N<sup>G</sup>-нитро-L-аргинина, ингибитора p21-активированной киназы, ингибитора cPLA2 $\alpha$ , PI-103, PP2, SB 203580, U0126, ингибитора V тирозинкиназы VEGFR, ингибитора VI киназы VEGFR2, ингибитора III киназы VEGFR2, ZM 336372 и любых их комбинаций.
21. Способ по п. 19 или 20, характеризующийся тем, что ингибитор ангиогенеза ингибирует белок семейства VEGF и/или белок семейства VEGFR.
22. Способ по п. 21, характеризующийся тем, что белок семейства VEGF содержит VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PlGF (плацентарный фактор роста), VEGF-E (Orf-VEGF), svVEGF *Trimeresurus flavoviridis* или любую их комбинацию.
23. Способ по п. 21 или 22, характеризующийся тем, что белок семейства VEGFR содержит VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 или любую их комбинацию.
24. Способ по любому из пп. 19-23, характеризующийся тем, что ингибитор ангиогенеза содержит ингибитор VEGF, ингибитор VEGFR или их комбинацию.
25. Способ по любому из пп. 1-24, характеризующийся тем, что ингибитор ангиогенеза вызывает недостаточность гомологичной рекомбинации (HR).
26. Способ по любому из пп. 1-25, характеризующийся тем, что ингибитор ангиогенеза вызывает гипоксию.
27. Способ по любому из пп. 1-26, характеризующийся тем, что ингибитор ангиогенеза вызывает недостаточность гомологичной рекомбинации (HR) за счет гипоксии.
28. Способ по любому из пп. 24-27, характеризующийся тем, что ингибитор VEGF представляет собой низкомолекулярное органическое или неорганическое соединение;

сахарин; олигосахарид; полисахарид; углевод; пептид; белок; аналог пептида; производное пептида; липид; антитело; фрагмент антитела; пептидомиметик; нуклеиновую кислоту; аналог нуклеиновой кислоты; производное нуклеиновой кислоты; экстракт, полученный из биологических материалов; природную или синтетическую композицию; металл; токсин; или любую их комбинацию.

29. Способ по п. 28, характеризующийся тем, что ингибитор VEGF представляет собой антитело или его фрагмент.
30. Способ по п. 29, характеризующийся тем, что ингибитор VEGF представляет собой бевацизумаб, ранибизумаб, OPT-302, зив-афлиберцепт или любую их комбинацию.
31. Способ по п. 28, характеризующийся тем, что ингибитор VEGF является низкомолекулярным органическим или неорганическим соединением.
32. Способ по п. 31, характеризующийся тем, что указанное низкомолекулярное органическое или неорганическое соединение представляет собой Flt<sub>2-11</sub>, CBO-P11, Je-11, V1 или любую их комбинацию.
33. Способ по любому из пп. 24-32, характеризующийся тем, что ингибитор VEGFR представляет собой низкомолекулярное органическое или неорганическое соединение; сахарин; олигосахарид; полисахарид; углевод; пептид; белок; аналог пептида; производное пептида; липид; антитело; фрагмент антитела; пептидомиметик; нуклеиновую кислоту; аналог нуклеиновой кислоты; производное нуклеиновой кислоты; экстракт, полученный из биологических материалов; природную или синтетическую композицию; металл; токсин; или любую их комбинацию.
34. Способ по любому из пп. 24-33, характеризующийся тем, что ингибитор VEGFR представляет собой ингибитор тирозинкиназы.
35. Способ по п. 34, характеризующийся тем, что ингибитор тирозинкиназы представляет собой пазопаниб, сунитиниб, сорафениб, акситиниб, понатиниб, кабозантиниб, регорафениб, вандетаниб, ленватиниб, семаксаниб, SU6668, ваталаниб, тивозаниб, седираниб или любую их комбинацию.
36. Способ по любому из пп. 24-34, характеризующийся тем, что ингибитор VEGFR представляет собой антитело или его фрагмент.

37. Способ по п. 36, характеризующийся тем, что ингибитор VEGFR представляет собой рамуцирумаб.
38. Способ по любому из пп. 1-14, характеризующийся тем, что первый агент представляет собой нирапариб, а второй агент представляет собой кабозантиниб.
39. Способ по любому из пп. 1-14, характеризующийся тем, что первый агент представляет собой нирапариб, а второй агент представляет собой бевацизумаб.
40. Способ по любому из пп. 1-39, характеризующийся тем, что введение включает последовательное введение первого и второго агента.
41. Способ по любому из пп. 1-39, характеризующийся тем, что введение включает одновременное введение первого и второго агента.
42. Способ по любому из пп. 1-39, характеризующийся тем, что введение включает введение первого агента перед введением второго агента.
43. Способ по любому из пп. 1-39, характеризующийся тем, что введение включает введение второго агента перед введением первого агента.
44. Способ по любому из пп. 1-43, характеризующийся тем, что субъект является субъектом-млекопитающим.
45. Способ по любому из пп. 1-44, характеризующийся тем, что субъект является мышью.
46. Способ по любому из пп. 1-44, характеризующийся тем, что субъект является человеком.
47. Способ по любому из пп. 1-46, характеризующийся тем, что заболевание или состояние представляет собой рак.
48. Способ по п. 47, характеризующийся тем, что рак выбран из группы, состоящей из карциномы, плоскоклеточной карциномы, аденокарциномы, саркомы, рака эндометрия, рака молочной железы, рака яичников, рака шейки матки, рака маточных труб, первичного рака брюшины, рака толстой кишки, рака ободочной и прямой кишки, плоскоклеточной карциномы аногенитальной области, меланомы, светлоклеточной карциномы, рака легких, немелкоклеточного рака легких, плоскоклеточной карциномы легких, рака желудка, рака мочевого пузыря, рака желчного пузыря, рака печени, рака щитовидной железы, рака гортани, рака слюнных желез, рака пищевода, рака головы и

шеи, глиобластомы, глиомы, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, мезотелиомы, саркомы, гематологического рака, лейкоза, лимфомы, невромы и их комбинаций.

49. Способ по п. 48, характеризующийся тем, что рак представляет собой рак молочной железы.
50. Способ по п. 49, характеризующийся тем, что рак молочной железы представляет собой трижды отрицательный рак молочной железы.
51. Способ по п. 48, характеризующийся тем, что рак представляет собой рак яичников.
52. Способ по п. 48, характеризующийся тем, что рак представляет собой рак ободочной и прямой кишки.
53. Способ по любому из пп. 47-52, характеризующийся тем, что первый агент представляет собой нирапариб, а второй агент представляет собой бевацизумаб.
54. Способ по любому из пп. 47-52, характеризующийся тем, что первый агент представляет собой нирапариб, а второй агент представляет собой кабозантиниб.
55. Способ по любому из пп. 1-54, характеризующийся тем, что введение первого агента и/или второго агента включает введение первого агента и/или второго агента в глаза, перорально, парентерально, местно, бронхиально, буккально, внутрикожно, чрескожно, трансдермально, энтерально, внутриартериально, внутрикожно, внутривенно, интрамедуллярно, внутримышечно, интраназально, внутрижелудочно, интраабдоминально, интратекально, интравентрикулярно, в конкретный орган (например, внутривенно), мукозально, назально, перорально, ректально, подкожно, сублингвально, местно, трахеально, вагинально, витреально или посредством любой комбинации вышеуказанных путей.
56. Способ по любому из пп. 1-55, характеризующийся тем, что введение включает введение композиции, составленной для перорального введения, содержащей первый агент.
57. Способ по п. 56, характеризующийся тем, что композиция представляет собой капсулу.
58. Способ по п. 56, характеризующийся тем, что композиция представляет собой таблетку.

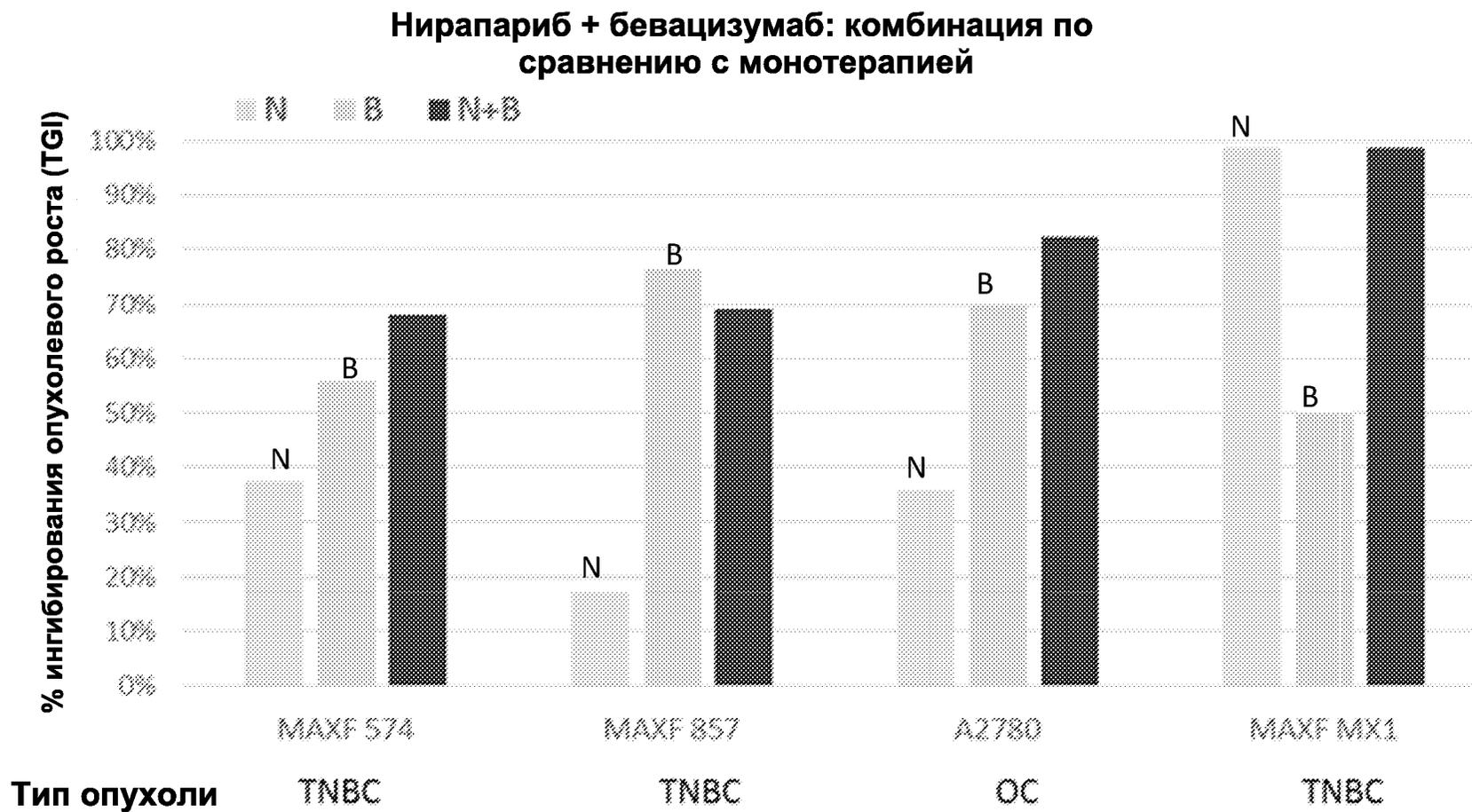
59. Способ по любому из пп. 56-58, характеризующийся тем, что композиция дополнительно содержит одно или более из фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.
60. Способ по п. 59, характеризующийся тем, что одно или более из фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включает моногидрат лактозы, стеарат магния или их комбинацию.
61. Способ по любому из пп. 1-60, характеризующийся тем, что вводят терапевтически эффективное количество первого или второго агента.
62. Способ по любому из пп. 1-61, характеризующийся тем, что субъект ранее получал лечение с применением одного или более из различных средств лечения рака.
63. Способ по п. 62, характеризующийся тем, что субъект ранее получал лечение с применением одного или более из способов лучевой терапии, химиотерапии или иммунотерапии.
64. Способ по п. 62 или 63, характеризующийся тем, что субъект ранее получал лечение с применением одной, двух, трех, четырех или пяти линий предшествующей терапии.
65. Способ по любому из пп. 62-64, характеризующийся тем, что предшествующая терапии представляет собой цитотоксическую терапию.
66. Способ по любому из пп. 1-65, характеризующийся тем, что способ дополнительно включает введение субъекту третьего агента или осуществление лечения субъекта, выбранного из группы, состоящей из хирургической операции, лучевой терапии или их комбинации.
67. Способ по п. 66, характеризующийся тем, что третий агент включает радиотерапевтический агент, анти-иммуноподавляющий агент, иммуностимулирующий агент, химиотерапевтический агент или их комбинации.
68. Способ по п. 67, характеризующийся тем, что анти-иммуноподавляющий агент или иммуностимулирующий агент представляет собой агент против PD-1, агент против PD-L1, агент против CTLA4, агент против TIM-3, агент против LAG-3, агент, стимулирующий GITR (белок, родственный TNFR, индуцируемый глюкокортикоидами), агент против IDO, агент против ICOS, агент против OX40, агент

против CSF1R, агент хемокиновой сигнализации, агент, стимулирующий цитокиновую сигнализацию или любую их комбинацию.

69. Способ по п. 68, характеризующийся тем, что агент против PD-1 выбран из группы, состоящей из пембролизумаба, ниволумаба, PDR001, REGN2810 (SAR-439684), BGB-A317, BI 754091, IB1308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, MEDI0680 (AMP-514), MGA-012, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042, атезолизумаба, авелумаба, CX-072, дурвалумаба, FAZ053, LY3300054, милламолекулы PD-L1 и любых их комбинаций.
70. Способ по п. 68 или 69, характеризующийся тем, что агент против PD-L1 выбран из группы, состоящей из атезолизумаба, дурвалумаба, авелумаба, LY3300054 и любых их комбинаций.
71. Способ по любому из пп. 68-70, характеризующийся тем, что агент, стимулирующий GITR, выбран из группы, состоящей из DTA-1, mGITRL, pGITRL и любых их комбинаций.
72. Способ по любому из пп. 68-71, характеризующийся тем, что агент против CTLA4 выбран из группы, состоящей из ипилимумаба, тремелимумаба и их комбинации.
73. Способ по любому из пп. 67-72, характеризующийся тем, что третий агент представляет собой анти-иммуноподавляющий агент или иммуностимулирующий агент, выбранный из группы, состоящей из флавоноида (например, гликозида флавоноида), лидокаина, ламотриджина, сульфаметоксазола, фенитоина, карбамазепина, сульфаметоксазола, фенитоина, аллопуринола, парацетамола, мепивакаина, п-фенилендиамина, ципрофлоксацина и моксифлоксацина.
74. Способ по любому из пп. 67-73, характеризующийся тем, что третий агент представляет собой химиотерапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из аминоклутетимида, амсакрина, анастрозола, аспарагиназы, bsg, бикалутамида, блеомицина, бусерелина, бусульфана, камптотецина, капецитабина, карбоплатина, кармустина, хлорамбуцила, цисплатина, кладрибина, клодроната, колхицина, циклофосфамида, ципротерона, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, даунорубицина, диенэстрола, диэтилстильбэстрола, доцетаксела, доксорубицина, эпирубицина, эстрадиола, эстрамустина, этопозиды, экземестана, филграстима, флударабина, флуорокортизона, фторурацила, флуоксиместерона, флутамида, гемцитабина, генистеина, гозерелина, гидроксимочевины, идарубицина, ифосфамида, иматиниба, интерферона, иринотекана, иронотекана, летрозолола, лейковорина,

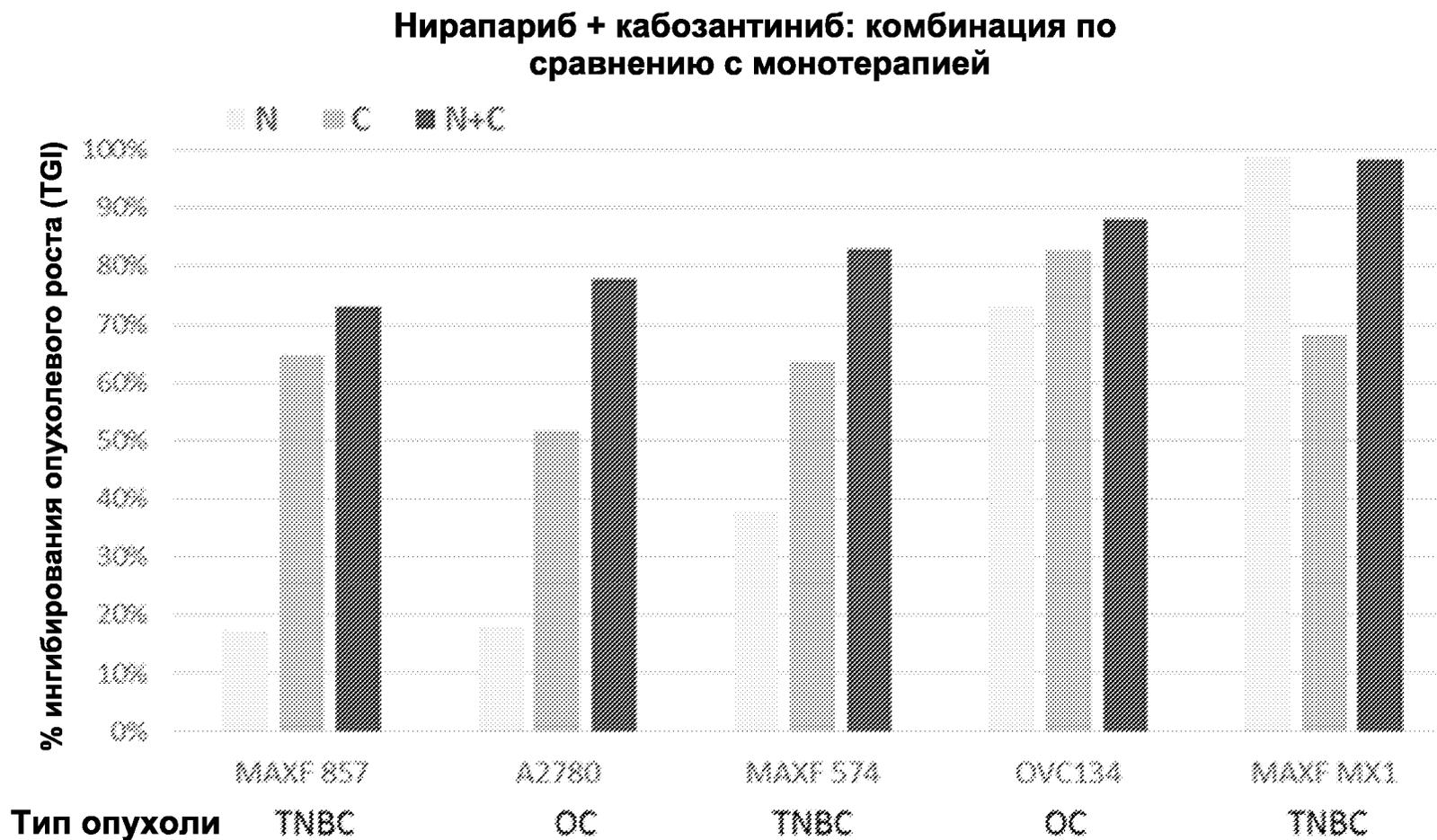
лейпролида, левамизола, ломустина, мехлорэтамина, медроксипрогестерона, мегестрола, мелфалана, меркаптопурина, месны, метотрексата, митомицина, митотана, митоксантрона, нилутамида, нокодазола, октреотида, оксалиплатина, паклитаксела, памидроната, пентостатина, пликамицина, порфимера, прокарбазина, ралтитрекседа, ритуксимаба, стрептозоцина, сурамина, тамоксифена, темозоламида, тенипозиды, тестостерона, тиогуанина, тиотепы, титаноцена дихлорида, топотекана, трастузумаба, третиноина, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин и любых их комбинаций.

75. Фармацевтическая композиция, содержащая первый и второй агент по любому из пп. 1-74.
76. Фармацевтическая композиция по п. 75, дополнительно содержащая третий агент по пп. 66-74.
77. Набор, содержащий первый и второй агент по любому из пп. 1-74.
78. Набор по п. 77, дополнительно содержащий третий агент по пп. 66-74.



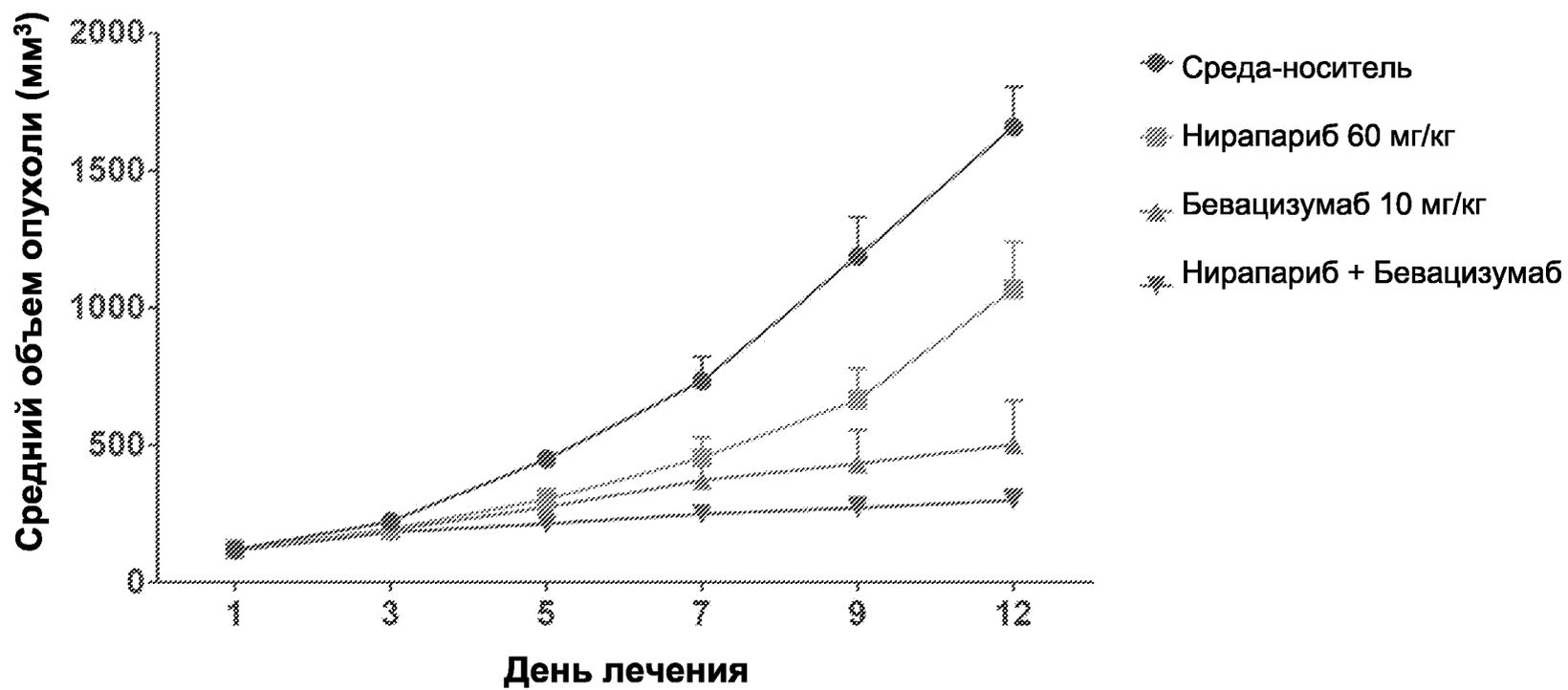
1/13

**ФИГУРА 1**

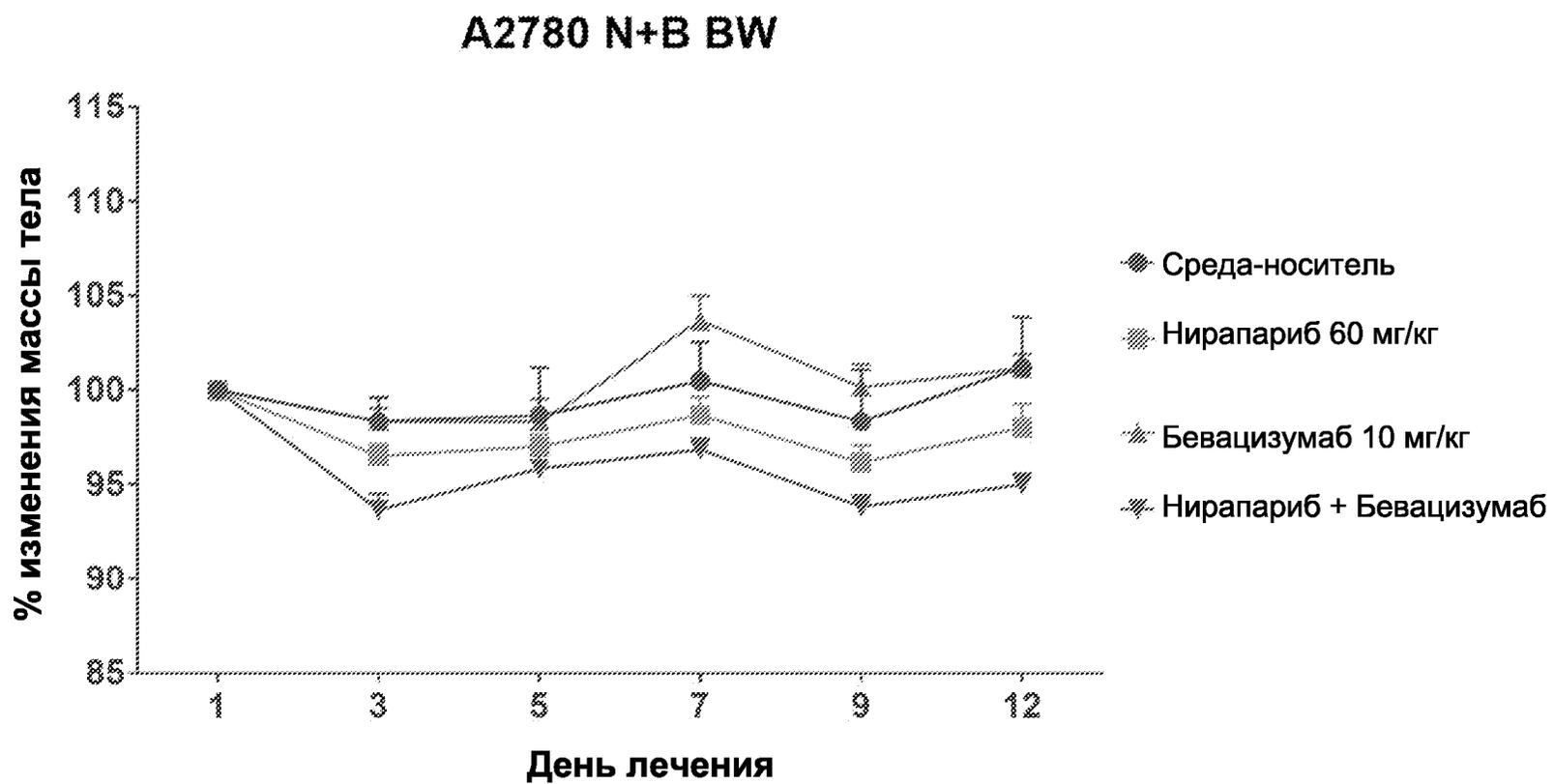


**ФИГУРА 2**

### A2780 Нирапариб + Бевацизумаб



ФИГУРА 3А

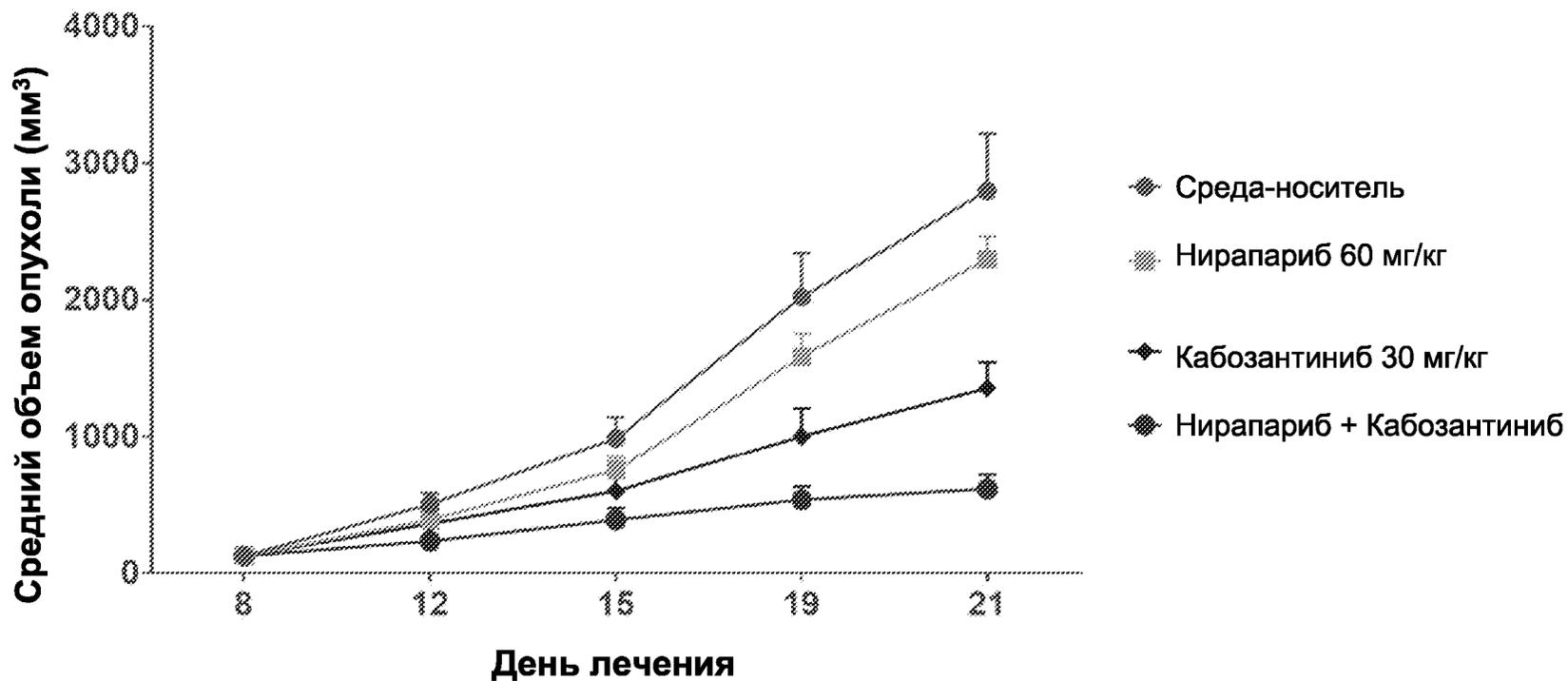


4/13

**ФИГУРА 3В**

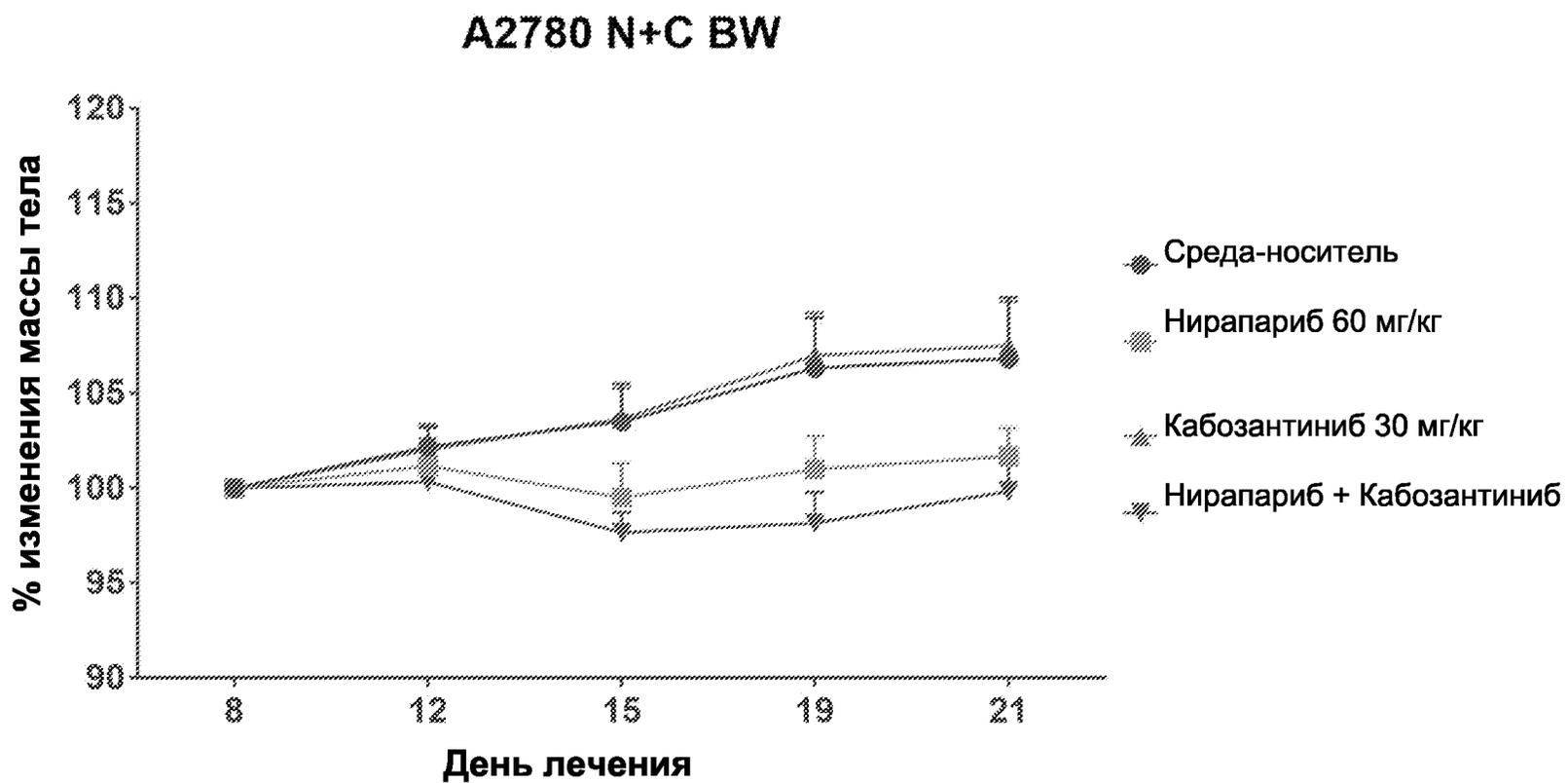
5/13

### A2780 Нирапариб + Кабозантиниб



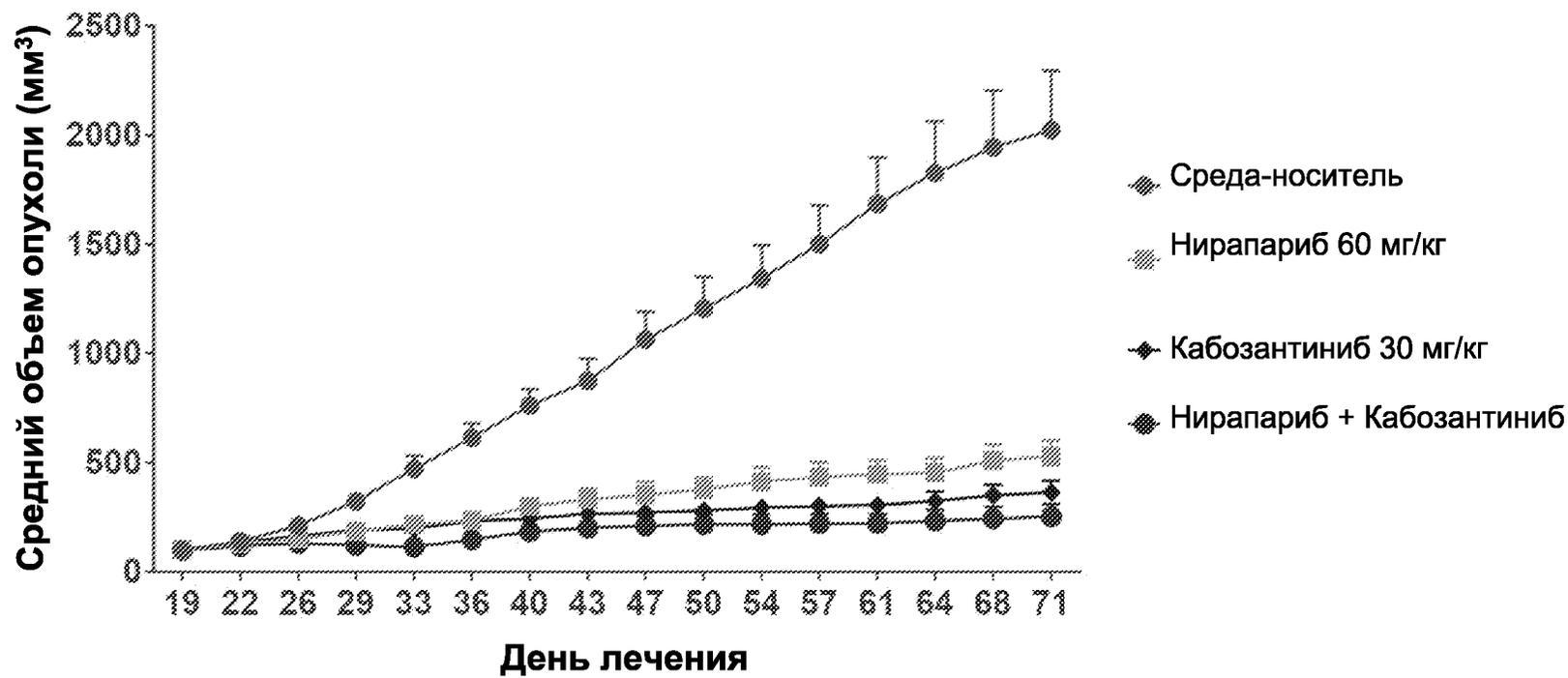
ФИГУРА 4А

6/13



ФИГУРА 4В

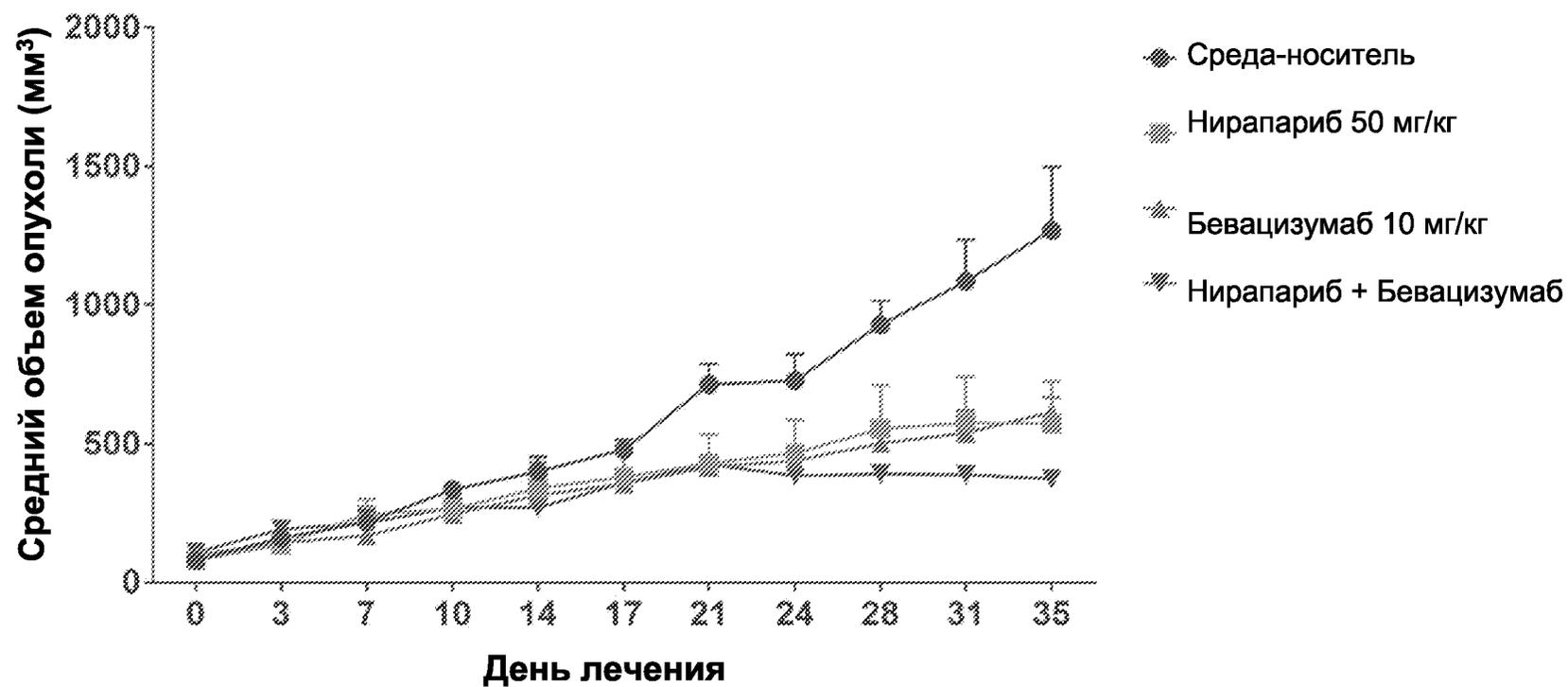
### OVC134 Нирапариб + Кабозантиниб



7/13

ФИГУРА 5

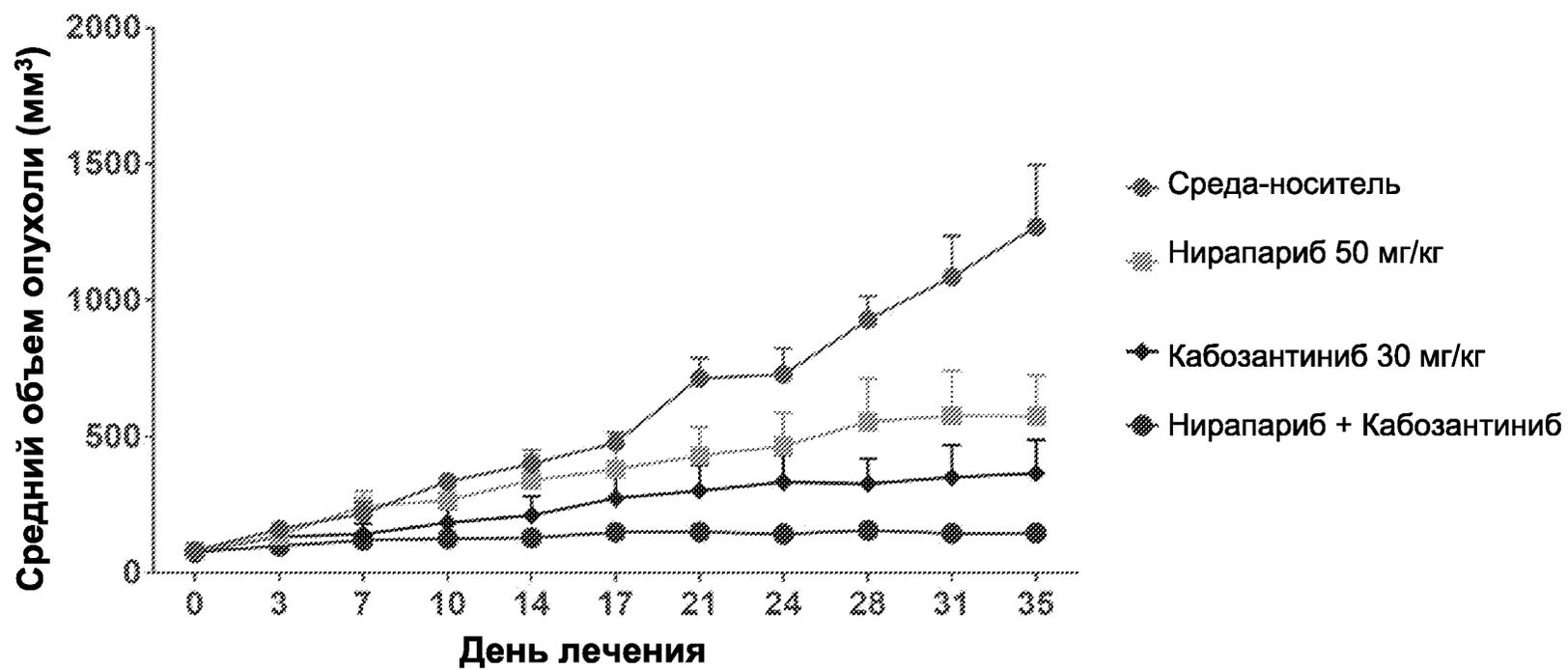
### MAXF 574 Нирапариб + Бевацизумаб



8/13

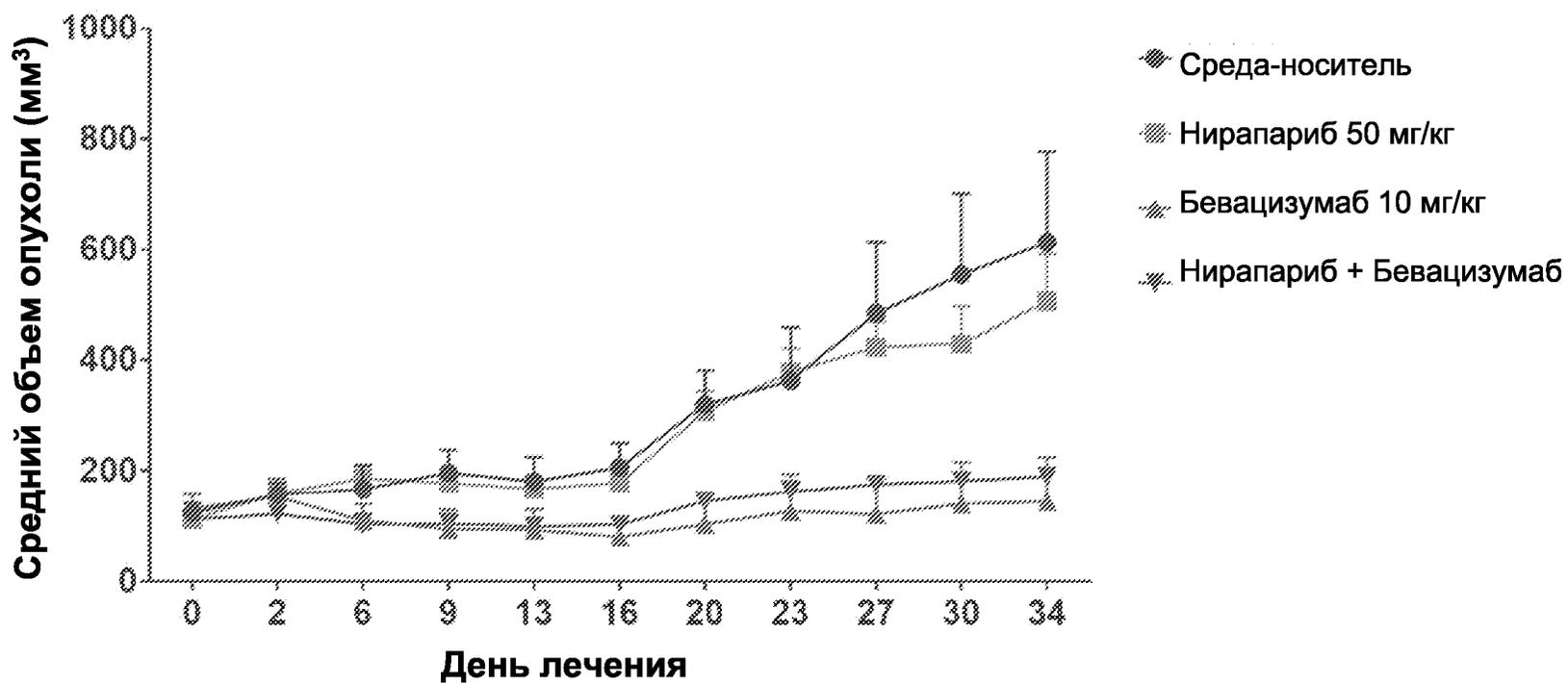
ФИГУРА 6А

### MAXF 574 Нирапариб + Кабозантиниб



ФИГУРА 6В

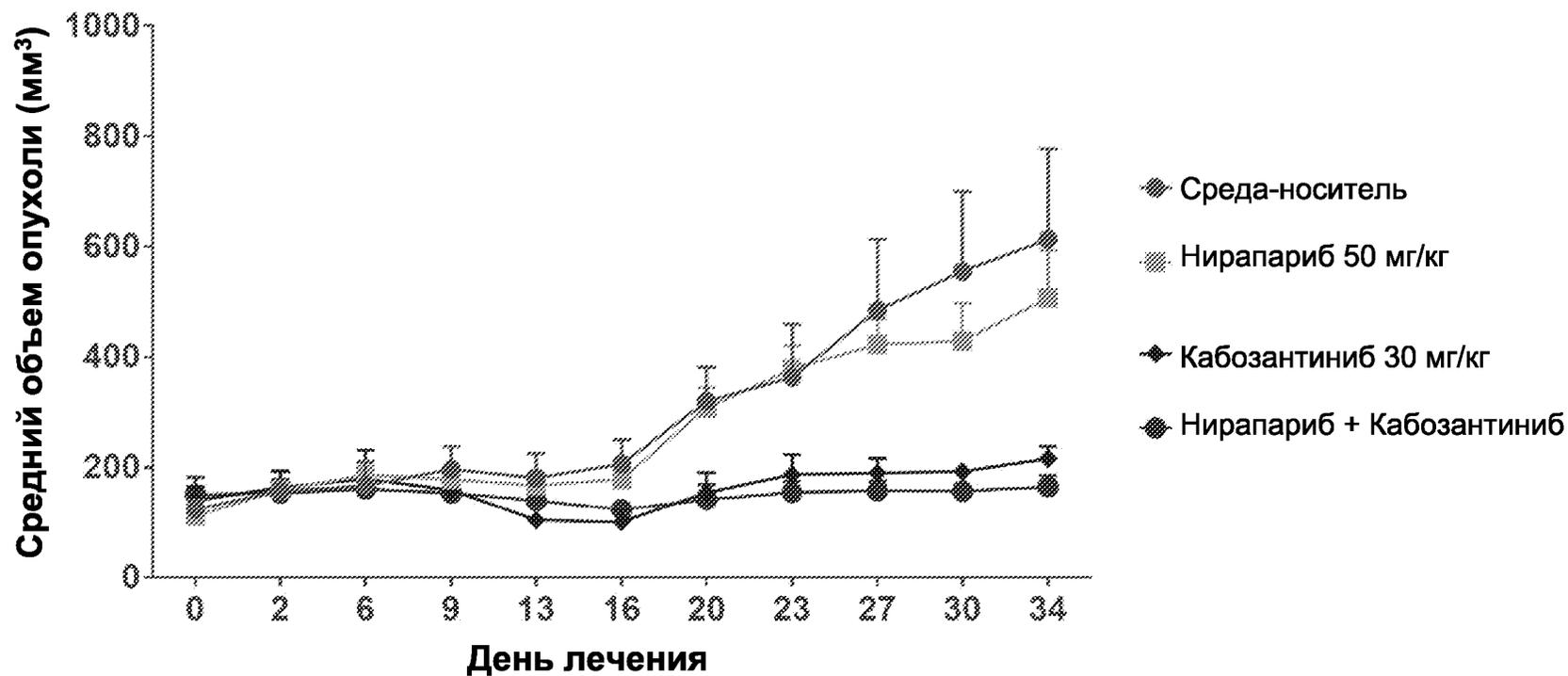
**MAXF 857 Нирапариб + Бевацизумаб**



10/13

**ФИГУРА 7А**

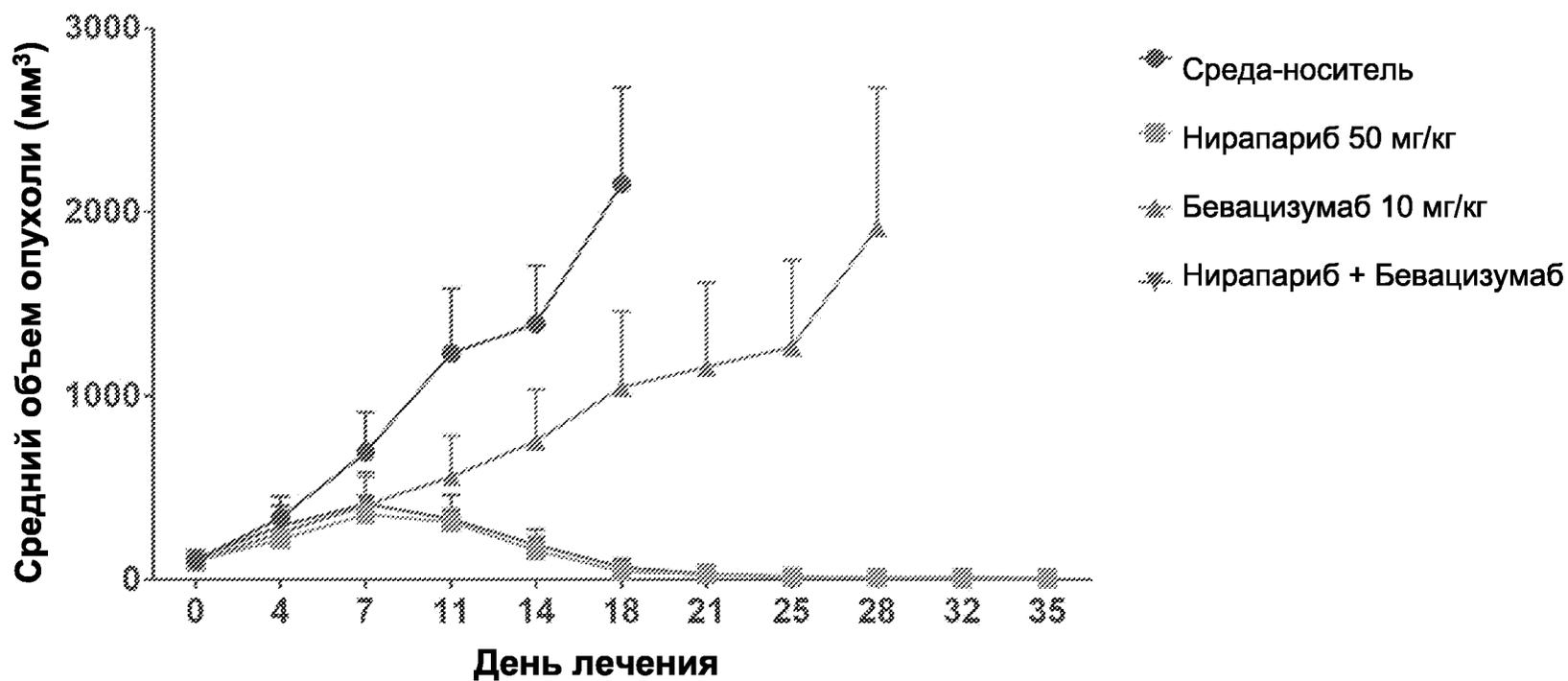
### MAXF 857 Нирапариб + Кабозантиниб



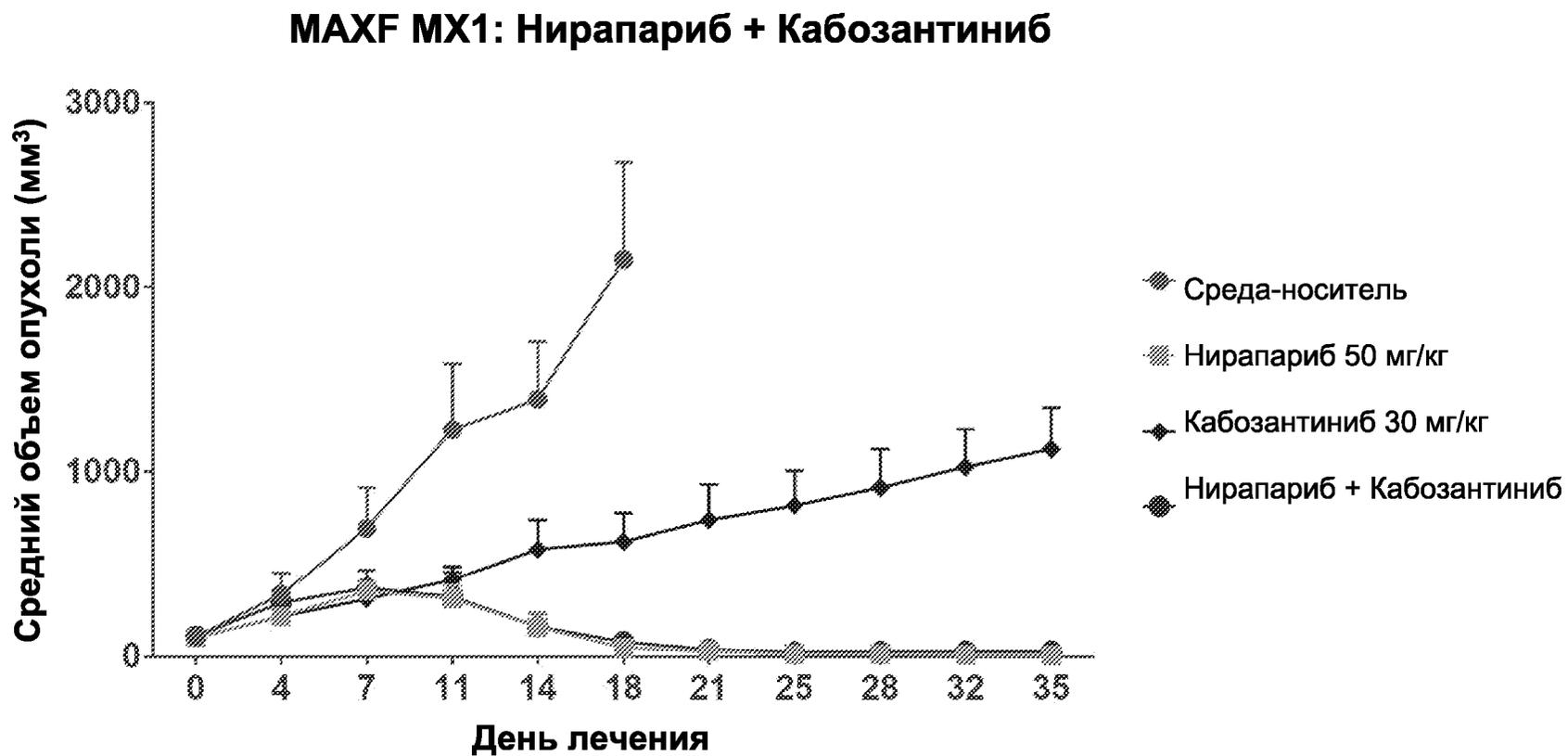
11/13

ФИГУРА 7В

**MAXF MX1: Нирапариб + Бевацизумаб**



**ФИГУРА 8А**



13/13

ФИГУРА 8В