

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202092008** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.01.18

(51) Int. Cl. *A61K 31/5377* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.03.28

(54) ПРОТИВОРАКОВЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

(31) 102018000004082

(32) 2018.03.29

(33) IT

(86) PCT/IB2019/052541

(87) WO 2019/186451 2019.10.03

(71) Заявитель:
БЕРЛИН-ХЕМИ АГ (DE)

(72) Изобретатель:

Мерлино Джузеппе, Бигиони Марио,
Бинисчи Моника, Пеллакани Андреа
(IT)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Глухарёва А.О., Строкова О.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к новым комбинациям противоопухолевых или противораковых средств для комплексной терапии опухолей, к фармацевтическим композициям, предназначенным для комбинированного применения, и к набору, содержащему композиции с различными противоопухолевыми средствами для комбинированного применения. В частности, настоящее изобретение относится к комбинациям различных противоопухолевых средств с ингибитором PI3K класса I 5-(7-метансульфонил-2-морфолин-4-ил-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиримидин-2-ил-амином или его фармацевтически приемлемыми солями.

A1

202092008

202092008

A1

ПРОТИВОРАКОВЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

ОПИСАНИЕ

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к новым комбинациям противоопухолевых или противораковых средств для комплексной терапии опухолей, к фармацевтическим композициям, предназначенным для комбинированного применения, и к набору, содержащему композиции с различными противоопухолевыми средствами для комбинированного применения. В частности, настоящее изобретение относится к комбинациям различных противоопухолевых средств с ингибитором PI3K класса I 5-(7-метансульфонил-2-морфолин-4-ил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-пиримидин-2-ил-амином или его фармацевтически приемлемыми солями.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Фермент фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K) известен как тип фосфоорилазы, которая фосфорилирует фосфатидилинозитол в положении 3 инозитольного кольца и широко экспрессируется во всем организме. Известно, что PI3K активируется вследствие стимуляций ростовыми факторами, гормонами и т.п. PI3K активирует Akt и PDK1 и задействована в передаче сигналов, обеспечивающих выживание, которые подавляют гибель клеток, регулируют цитоскелет, метаболизм глюкозы, транспорт пузырьков и т.п.

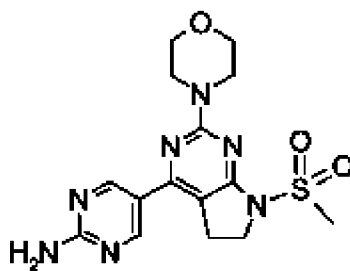
PI3K подразделяется на три группы, а именно на класс I, класс II и класс III, на основании первичной структуры, типа фосфатидилинозитов, которые выступают в качестве субстрата. Ферменты класса I подразделяются на класс Ia и Ib в зависимости от механизма активации. Класс Ia включает в себя подтипы p110 α , p110 β и p110 δ , и каждый из них образует гетеродимерный комплекс с регулирующей субъединицей (p85) и активируется рецептором тирозинкиназы и т.п. Класс Ib включает в себя подтип p110 γ , активируемый субъединицей $\beta\gamma$ (G $\beta\gamma$) белка G в составе тримера, и образует гетеродимер с регулирующей субъединицей (p101).

Недавно сообщалось о трех явлениях при нескольких типах рака (и, в частности, рака яичника, рака толстой кишки и рака молочной железы): амплификации гена, кодирующего p110 α PIK3CA, конститутивной активации вследствие мутации и высокой экспрессии p110 α на уровне белка. Следовательно, ингибирование апоптоза посредством конститутивной активации сигналов, обеспечивающих выживание, считается частично

ответственным за механизм образования опухоли. Действительно, сообщалось, что PIK3CA в качестве онкогена вовлечен в развитие рака яичника (Natura Genet. 21, 99-102, (1999)); что частота мутаций в гене PIK3CA в злокачественных опухолях человека является высокой (Science, 304, 554, (2004), и что присутствует повышение уровней активности фосфоинозитол-3-киназы при формах рака ободочной и прямой кишки (Cancer, 83, 41-47 (1998)).

Исходя из этой информации, было обнаружено, что ингибиторы активности PI3K и, в частности, p110 α проявляют противоопухолевое действие, в частности, в злокачественных опухолях с высокой активностью PI3K.

Среди них соединение 5-(7-метансульфонил-2-морфолин-4-ил-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-пиримидин-2-амин, также известный в литературе как CH5132799, в результате оказалось особенно эффективным в качестве противоопухолевого средства, обладающего ингибирующей активностью в отношении PI3K и имеющего следующую формулу I



Формула I

Соединение и способ его получения были описаны в международной заявке WO-A-2008/018426. Фармакологические характеристики соединения были описаны в научной литературе Jun Ohwada и соавт. в *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letter*, 21 (2001) pages 1767-1772. Более того, сочетание соединения формулы I с моноклональным антителом трастузумабом при лечении форм рака, резистентных к последнему, описано Hiroshi Tanaka и соавт. в *Clin. Cancer Res.* 17, (10) May 15 (2011).

Несмотря на то что ингибиторы PI3K являются очень эффективными, тем не менее, остается проблема, заключающаяся в том, что не все формы рака эффективно отвечают на один и тот же лекарственный препарат, даже если он ассоциирован с другими активными началами.

Цель настоящего изобретения, следовательно, заключается в обеспечении лекарственного препарата, свободного от таких недостатков.

Таким образом, цель настоящего изобретения заключается в том, чтобы сделать доступными новые противоопухолевые комбинации, обеспечивающие совместную

терапию с помощью соединения формулы I и дополнительного противоопухолевого средства, способные к усилению конечной терапевтической эффективности. Указанную цель достигают с использованием композиции, основные признаки которой определены в первом пункте формулы изобретения, в то время как другие признаки определены в остальных пунктах формулы изобретения.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение основывается на данных авторов настоящего изобретения о том, что несколько известных противоопухолевых соединений способны к улучшению эффективности соединения формулы I вследствие синергического эффекта, таким образом обеспечивая эффективное (или, по меньшей мере, более эффективное) лечение типов рака, устойчивых к предшествующим процедурам лечения.

Таким образом, настоящее изобретение относится к следующим вариантам осуществления.

Фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного вещества соединение-ингибитор PI3K класса I: 5-(7-метансульфонил-2-морфолин-4-ил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-пиримидин-2-амин или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в противораковой терапии совместно со вторым противораковым соединением при условии, что указанное второе соединение не представляет собой моноклональное антитело трастузумаб или соединение эверолимус.

Фармацевтические соединения, в которых указанное второе противораковое соединение является выбранным из группы, содержащей антитело, такое как антитело к HER2, отличное от трастузумаба, антитело к рецептору EGF, антитело, которое ингибирует фактор роста сосудистого эндотелия А (VEGF-A), или ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), селективный разрушитель/модулятор эстрогенового рецептора (ER), или ингибитор протеинкиназы.

Фармацевтические соединения, в которых указанное второе противораковое соединение является выбранным из группы, содержащей антитело к рецептору EGF, предпочтительно, антитело цетуксимаб, антитело, которое ингибирует фактор роста сосудистого эндотелия А (VEGF-A), предпочтительно, антитело бевацизумаб, или ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), предпочтительно, соединение гефитиниб, селективный разрушитель/модулятор эстрогенового рецептора (ER), предпочтительно, соединение фулвестрант.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению для применения в противораковой терапии рака толстой кишки, рака предстательной железы, рака

молочной железы, рака легкого, рака яичника.

Фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения ингибитора PI3k класса I, для применения в сочетании с композицией, содержащей второе противораковое соединение.

Фармацевтические композиции для применения в сочетании с фармацевтической композицией, подходящей для перорального или парентерального введения второго противоракового соединения.

Настоящее изобретение дополнительно относится к следующему.

Набор, содержащий фармацевтическую композицию, содержащую активное соединение-ингибитор PI3K класса I: 5-(7-метансульфонил-2-морфолин-4-ил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-пиримидин-2-амин или его фармацевтически приемлемую соль, и вторую фармацевтическую композицию, содержащую второе противораковое соединение при условии, что указанное второе соединение не представляет собой моноклональное антитело трастузумаб или соединение эверолимус, для применения в комплексной противораковой терапии.

Набор, в котором указанное второе противораковое соединение является выбранным из группы, содержащей антитело, такое как антитело к HER2, отличное от трастузумаба, антитело к рецептору EGF, предпочтительно, антитело цетуксимаб, антитело, которое ингибирует фактор роста сосудистого эндотелия А (VEGF-A), предпочтительно, антитело бевацизумаб, селективный разрушитель/модулятор эстрогенового рецептора (ER), предпочтительно, соединение фулвестрант, или ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), предпочтительно, соединение гефитиниб, или ингибитор протеинкиназы.

Набор по любому из пунктов 13-14, причем комплексная противораковая терапия представляет собой терапию рака толстой кишки, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака легкого, рака яичника.

Набор согласно настоящему изобретению, в котором первая композиция является подходящей для перорального введения ингибитора PI3k класса I, и вторая композиция является подходящей для перорального или парентерального введения.

Преимущества, предлагаемые настоящим изобретением, могут также относиться к повышенной эффективности при лечении форм рака или опухолей, устойчивых к предшествующим процедурам лечения, и рецидивов.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлена противоопухолевая активность соединения MEN1611 (то

есть соединения формулы I) в комбинации с трастузумабом в отношении клеток опухоли молочной железы JIMT-1 (HER2+, имеющие мутацию в гене PIK3CA) α), пересаженных «голым» (иммунодефицитным) мышам.

На фиг. 2 противоопухолевая активность MEN1611 подтверждается и его фармакодинамической активностью, определенной посредством анализа методом иммуноблоттинга, причем оценивали фосфорилирование двух белков AKT и S6, белков, участвующих в передаче сигнала после PI3K. Обработка JIMT-1 с использованием MEN1611 отдельно или в комбинации с трастузумабом (Combo) существенно ингибирует фосфорилирование двух белков AKT и S6, тем самым демонстрируя воздействие MEN1611 на такой путь. Фосфорилирование, наоборот, не ингибируется после обработки трастузумабом. Анализируемые опухолевые массы собирали через 4 часа после третьей и последней дозы MEN1611.

На фиг. 3 представлена противоопухолевая активность соединения MEN1611 в комбинации с трастузумабом в отношении клеток опухоли молочной железы HCC1954 (HER2+, подвергнутых мутации по гену PIK3CA), пересаженных «голым» (иммунодефицитным) мышам.

На фиг. 4 противоопухолевая активность MEN1611 подтверждается и его фармакодинамической активностью, определенной посредством анализа методом иммуноблоттинга, причем оценивали фосфорилирование двух белков AKT и S6, белков, участвующих в передаче сигнала после PI3K. Обработка HCC1954 с использованием MEN1611 отдельно или в комбинации с трастузумабом (Combo) существенно ингибирует фосфорилирование двух белков AKT и S6, тем самым демонстрируя воздействие MEN1611 на такой путь. Фосфорилирование, напротив, не ингибируется после обработки трастузумабом. Анализируемые опухолевые массы собирали через 4 часа после третьей и последней дозы MEN1611.

На фиг. 5 представлена противоопухолевая активность соединения MEN1611 в комбинации с цетуксимабом в отношении раковых клеток HCC70 (трижды негативный рак молочной железы, имеющий дикий тип по гену PIK3CA и потерю гена PTEN), пересаженных «голым» (иммунодефицитным) мышам.

На фиг. 6 противоопухолевая активность MEN1611 подтверждается и его фармакодинамической активностью, определенной посредством анализа методом иммуноблоттинга, причем оценивали фосфорилирование двух белков AKT и S6, белков, участвующих в передаче сигнала после PI3K. Обработка HCC70 с использованием MEN1611 отдельно или в комбинации с цетуксимабом (Combo) существенно ингибирует фосфорилирование двух белков AKT и S6, тем самым демонстрируя воздействие MEN1611

на такой путь. Фосфорилирование, напротив, не ингибируется после обработки цетуксимабом. Анализируемые опухолевые массы собирали через 4 часа после третьей и последней дозы MEN1611.

На фиг. 7 представлена противоопухолевая активность соединения MEN1611 в комбинации с цетуксимабом в отношении раковых клеток RKO (клетки опухоли ободочной и прямой кишки, имеющие мутацию в гене PIK3CA и имеющие мутацию в гене BRAF), пересаженных «голым» (иммунодефицитным) мышам.

На фиг. 8 противоопухолевая активность MEN1611 подтверждается и его фармакодинамической активностью, определенной посредством анализа методом иммуноблоттинга, причем оценивали фосфорилирование двух белков АКТ и S6, белков, участвующих в передаче сигнала после PI3K. Обработка RKO с использованием MEN1611 отдельно или в комбинации с цетуксимабом (Combo) существенно ингибирует фосфорилирование двух белков АКТ и S6, тем самым демонстрируя воздействие MEN1611 на такой путь. Фосфорилирование, напротив, не ингибируется после обработки цетуксимабом. Анализируемые опухолевые массы собирали через 4 часа после третьей и последней дозы MEN1611.

На фиг. 9 представлена противоопухолевая активность соединения MEN1611 в комбинации с цетуксимабом в отношении раковых клеток HT-29 (клетки опухоли ободочной и прямой кишки, имеющие мутацию в гене PIK3CA и имеющие мутацию в гене BRAF), пересаженных «голым» (иммунодефицитным) мышам.

На фиг. 10 противоопухолевая активность MEN1611 подтверждается и его фармакодинамической активностью, определенной посредством анализа методом иммуноблоттинга, причем оценивали фосфорилирование двух белков АКТ и S6, белков, участвующих в передаче сигнала после PI3K. Обработка HT-29 с использованием MEN1611 отдельно или в комбинации с цетуксимабом (Combo) существенно ингибирует фосфорилирование двух белков АКТ и S6, тем самым демонстрируя воздействие MEN1611 на такой путь. Фосфорилирование, напротив, не ингибируется после обработки цетуксимабом. Анализируемые опухолевые массы собирали через 4 часа после третьей и последней дозы MEN1611.

На фиг. 11 представлена противоопухолевая активность соединения MEN1611 в комбинации с бевацизумабом в отношении клеток опухоли ободочной и прямой кишки, имеющих мутацию в гене PIK3CA и в гене KRAS, пересаженных «голым» (иммунодефицитным) мышам, модель CTG-1509.

На фиг. 12 представлена противоопухолевая активность соединения MEN1611 в комбинации с эрлотинибом в отношении раковых клеток NCI-H-1975 (клетки

немелкоклеточной опухоли легкого, имеющие мутацию в гене PIK3CA и в гене EGFR), пересаженных «голым» (иммунодефицитным) мышам.

На фиг. 13 противоопухолевая активность MEN1611 подтверждается и его фармакодинамической активностью, определенной посредством анализа методом иммуноблоттинга, причем оценивали фосфорилирование двух белков АКТ и S6, белков, участвующих в передаче сигнала после PI3K. Обработка NCI-H-1975 с использованием MEN1611 отдельно или в комбинации с эрлотинибом (Combo) существенно ингибирует фосфорилирование двух белков АКТ и S6, тем самым демонстрируя воздействие MEN1611 на такой путь. Фосфорилирование, напротив, не ингибируется после обработки эрлотинибом. Анализируемые опухолевые массы собирали через 4 часа после третьей и последней дозы MEN1611.

На фиг. 14 представлена противоопухолевая активность соединения MEN1611 в комбинации с эрлотинибом в отношении раковых клеток NC-H-292 (клетки немелкоклеточной опухоли легкого, имеющие дикий тип по гену PIK3CA и EGFR), пересаженных «голым» (иммунодефицитным) мышам.

На фиг. 15 представлен синергический эффект комбинации MEN1611 с фулвестрантом (разрушитель/модулятор эстрогенового рецептора) в отношении клеточной линии T47D опухоли молочной железы HER2+/ER+, имеющей мутацию в гене PIK3CA.

На фиг. 16 представлена противоопухолевая активность соединения MEN1611 в комбинации с эрлотинибом в отношении раковых клеток RU278 (клетки немелкоклеточной опухоли легкого, имеющие мутацию в гене PIK3CA и EGFR), пересаженных «голым» (иммунодефицитным) мышам.

На фиг. 17 представлена противоопухолевая активность соединения MEN1611 в комбинации с гефитинибом в отношении раковых клеток RB1 (клетки немелкоклеточной опухоли легкого, имеющие дикий тип по гену PIK3CA и имеющие мутацию по гену EGFR), пересаженных «голым» (иммунодефицитным) мышам.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Соединение-ингибитор PI3K класса I *5-(7-метансульфонил-2-морфолин-4-ил-6,7-дигидро-5H-тирроло[2,3-d]тримидин-4-ил)-тримидин-2-ил-амин* (также известное как CN5132799 или MEN1611) или его фармацевтически приемлемые соли описаны в международной заявке WO2008/018426. В частности, получение соединения описано в примере 1-D-02, который включен посредством ссылки. Само соединение и его фармакологическая характеристика описаны в научной литературе за авторством Jun Ohwada et al. (2011) (выше) или Hiroshi Tanaka et al. (2011) (выше).

Принимая во внимание химическую формулу ингибитора формулы I, под фармацевтически приемлемой солью подразумевают кислую или основную соль.

Примеры указанных кислых солей включают в себя гидрохлориды, (бромгидраты), (йодгидраты), нитраты, сульфаты, бисульфаты, фосфаты, кислые фосфаты, ацетаты, лактаты, цитраты, кислые цитраты, тартраты, битартраты, сукцинаты, оксалаты, малаты, фумараты, глюконаты, малонаты, сахараты, бензоаты, соли миндальной кислоты, салицилаты, трифторацетаты, пропионаты, глутараты, метансульфонаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, пара-толуолсульфонат и 1,1'-метилден-бис-2-гидрокси-3-нафтоаты.

Кислота, применяемая для получения фармацевтически приемлемой соли соединения I согласно настоящему изобретению, предпочтительно, является такой, которая реагирует с соединением I согласно настоящему изобретению и образует нетоксичную кислую соль. Примеры кислых солей включают в себя гидрохлориды, бромгидраты, йодгидраты, нитраты, сульфаты, бисульфаты, фосфаты, кислые фосфаты, ацетаты, лактаты, цитраты, кислые цитраты, тартраты, битартраты, сукцинаты, оксалаты, малаты, фумараты, глюконаты, малонаты, сахараты, бензоаты, соли миндальной кислоты, салицилаты, трифторацетаты, пропионаты, глутараты, метансульфонаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, пара-толуолсульфонат и 1,1'-метилден-бис-2-гидрокси-3-нафтоаты.

Примеры основных солей включают в себя соли щелочных металлов, таких как натриевые соли и калиевые соли, соли щелочноземельные металлы, такие как кальциевые соли и магниевые соли, аммониевые соли, соли присоединения с водорастворимыми аминами, такими как соли N-метилглюкамина, аммониевые соли низших алканолов и соли, полученные с другими фармацевтически приемлемыми основаниями органических аминов.

Все соединения, имеющие противоопухолевую активность для применения в комплексной терапии с соединением формулы I, представляют собой известные лекарственные препараты, относящиеся к классу L01 (противоопухолевые средства) или имеющие индекс ATC/DDD Центра сотрудничества ВОЗ (WHO Collaborative Centre) (WHOCC).

Фармацевтические композиции

С учетом несоответствия между эффективными дозировками различных противоопухолевых средств, а также между схемами дозирования два противоопухолевых средства, подлежащие введению в виде комбинации, будут составлены в независимых композициях.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно составлять и вводить посредством перорального или парентерального пути (такого как внутривенный, внутримышечный, подкожный, ректальный, назальный,

интрацистернальный, вагинальный, внутрибрюшинный, внутрикистозный путь или локально). Примеры препаратов для перорального введения включают в себя таблетки, капсулы, гранулы, порошки, пилюли, растворы, а также водные и неводные пероральные суспензии. Примеры препаратов для парентерального введения включают в себя водный или масляный раствор для внутривенных, внутримышечных, подкожных инъекций. В равной степени можно применять другие составы, такие как мази, гели, кремы, суппозитории, распыляемые растворы, вводимые посредством перорального или назального пути, эмульсии, масляные средства и суспендирующие средства, если они являются подходящими в соответствующей ситуации. Растворы для парентерального применения обычно размещают в контейнерах, подходящих для введения в небольших отдельных дозах. Тем не менее, с учетом того, что дозировка является пропорциональной массе тела, состав с различными активными началами должен быть таким, чтобы обеспечивать возможность введения индивидуально подобранных количеств лекарственного препарата, а не введение стандартных количеств. Более того, форма введения может быть адаптирована для различных способов введения, в том числе для состава с контролируемым высвобождением в виде подкожного трансплантата.

В частности, соединение формулы I, которое является ингибитором PI3K, обычно вводят посредством перорального пути, и, следовательно, оно будет составлено в любой форме, подходящей для такого пути введения. Тем не менее, другие пути введения не исключаются.

Второе соединение можно вводить в зависимости от его природы посредством парентерального или перорального пути, и, следовательно, оно будет составлено подходящим образом.

Дозы ингибитора PI3K, а также второго противоопухолевого средства можно подходящим образом модифицировать, исходя из симптомов, возраста, массы тела, относительного состояния здоровья, присутствия других лекарственных средств, пути введения и т.п.

Типичная доза ингибитора PI3K формулы I, эффективная для пациента в случае перорального препарата, предпочтительно, составляет от 0,1 до 1000 мг и, более предпочтительно, от 1 до 100 мг на кг массы тела в сутки. Предпочтительные дозы составляют от 1 до 10 мг/кг, например, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 мг/кг массы тела.

В частности, вводят суточные дозы от 40 мг/сутки до 100 мг/сутки, например, две 48-мг капсулы в сутки (всего 96 мг в сутки).

В случае парентерального введения типичное эффективное количество, предпочтительно, составляет от 0,1 до 1000 мг и, более предпочтительно, от 1 до 100 мг на

кг массы тела в сутки.

Второй лекарственный препарат, который представляет собой лекарственный препарат, уже присутствующий на рынке, вводят в дозах, соответствующих предписаниям, данным в соответствующих технических отчетах, представленных с заявкой на получение регистрационного удостоверения (МА). Эти дозы обычно варьируют от 1 до 100 мг/кг массы тела, или от 10 до 80 мг/кг, или от 20 до 70 мг/кг, или от 30 до 50 мг/кг массы тела.

Ниже в данном документе представлены дозы, предписанные для клинического применения следующих лекарственных препаратов.

Цетуксимаб: доза как для монотерапии, так и для комплексной терапии: исходная доза: 400 мг/м² IV (внутривенно) в течение 2 часов; поддерживающая доза: 250 мг/м² IV в течение 60 мин. каждую неделю, пока развитие заболевания не прекращается или возникают токсические явления

Трастузумаб: терапевтическая схема является очень сложной, дозы составляют от 2 мг/кг до 8 мг/кг IV

Бевацизумаб: 5-10 мг/кг IV каждые 2 недели

Эрлотиниб: поскольку он представляет собой малую молекулу, он является подобным MEN1611, доза составляет 150 мг в сутки для перорального пути до тех пор, пока состояние пациента не улучшается, или у него возникают токсические явления

Фулвестрант: доза как для монотерапии, так и для комбинаций составляет: 500 мг внутримышечно в 1, 15, 29 сутки, а затем один раз в месяц

Гефитиниб: доза для монотерапии составляет 250 мг в сутки для перорального пути до тех пор, пока состояние пациента не улучшается, или у него возникают токсические явления.

Различные схемы дозирования разработаны для получения максимальной эффективности каждого отдельного противоопухолевого средства, применяемого в комбинациях согласно настоящему изобретению. Таким образом, совместная терапия с использованием комбинаций согласно настоящему изобретению не обязательно предполагает, что введения осуществляют одновременно, а лишь что процедуры лечения перекрываются по времени. Таким образом, введение двух активных начал может быть как одновременным, так и последовательным с короткими интервалами, например, разделенным периодом несколько минут или часов, а также чередующееся и разделенное более длительным периодом времени, например, сутками или неделями.

Например, ингибитор Р13К можно вводить один раз в сутки в течение 7, 10, 12, 15 или 20 суток (q1dx7, 10, 12, 15 или 20).

Второй лекарственный препарат можно вводить согласно идентичной или

отличающейся схеме, но через сутки относительно первого лекарственного препарата.

В другом случае, когда второй лекарственный препарат представляет собой антитело, его можно вводить с интервалами несколько суток, например, каждые 5 суток, один раз в неделю, один раз в две недели или один раз в месяц.

Примеры рака, лечение которого осуществляют с применением комбинаций согласно настоящему изобретению, включают в себя солидные опухоли, тогда как примеры солидных опухолей включают в себя рак молочной железы, рак толстой кишки, рак ободочной и прямой кишки, рак яичника, рак предстательной железы и немелкоклеточный рак легкого.

Дополнительный вариант осуществления представляет собой набор, который представляет собой упаковку, готовую к применению, которая содержит в первом отделе первый лекарственный препарат, который представляет собой ингибитор РІЗК формулы I, во втором отделе - второй лекарственный препарат и листок-вкладыш с инструкциями по комбинированному, одновременному, последовательному или чередующемуся введению двух лекарственных препаратов. Набор содержит количество монодоз первого и второго лекарственного препарата, требующееся и достаточное для полного цикла лечения.

В частности, первый отдел будет включать в себя блистер с монодозами первого лекарственного препарата для перорального введения, например, с таблетками, твердыми или мягкими капсулами, или пузырьки с лиофилизированным лекарственным препаратом, или саше с порошком или гранулятом, достаточными для полного цикла, в то время как второй отдел также будет включать в себя блистеры, или пузырьки, или саше, как и в первом отделе, включающие в себя второй лекарственный препарат для перорального применения, или пузырьки, включающие в себя раствор, или пузырьки, включающие в себя лиофилизат второго лекарственного препарата для парентерального применения. В случае лиофилизированных составов первого или второго лекарственного препарата соответствующие отделы будут включать в себя требующиеся количества присутствующего отдельно растворителя, подходящего для восстановления лиофилизата в форму раствора.

Количество монодоз первого и второго лекарственного препарата будет соответствовать дозе, требующейся для полного цикла согласно предписаниям.

Например, первый отдел будет включать в себя количество единичных доз (таблеток, капсул и т.д.), достаточное для ежесуточного введения в течение периода, находящегося в диапазоне от 7 до 40 суток, или от 10 до 30 суток, или от 12 до 20 суток (q1dx7-40, или q1dx10-30, или q1dx12-20).

Второй отдел будет включать в себя единичные дозы, достаточные для одного

введения, или ежесуточного, или еженедельного введения, или введения раз в две недели или раз в месяц в течение периода, соответствующего предписаниям и перекрывающегося с периодом осуществления лечения первым лекарственным препаратом. Например, начиная две совмещенные процедуры лечения одновременно в 1 сутки, второй лекарственный препарат можно впоследствии вводить каждые 4, 5, 7, 10 или 12 суток. Если второй лекарственный препарат представляет собой антитело, для полного цикла обычно достаточно ограниченного числа (2-4) введений.

Другие очевидные варианты осуществления, предусматривающие процедуры комплексной терапии с помощью ингибитора РІЗК со вторым лекарственным препаратом, включены в объем настоящего изобретения.

Настоящее изобретение будет проиллюстрировано ниже в данном документе в экспериментальном разделе и в примерах вариантов осуществления, которые представлены исключительно для иллюстрации, а не с целью ограничения.

Экспериментальный раздел

MEN1611 получают с помощью MENARINI RICERCHE SPA Pisa. Порошок растворяли в растворе для хранения, состоящем из DMSO/Cremophor EL (объемное соотношение 50%/50%), отбирали аликвоты в количестве, необходимом для ежесуточного применения, и все аликвоты хранили в холодильнике при 4°C до дня их применения. Раствор для хранения MEN1611 готовили в концентрации 6,5 мг/мл. Разбавляющий раствор готовили посредством растворения гидроксипропил-бета-циклодекстрина (HPCD) и полиэтиленгликоля 400 в дистиллированной воде 10% (масса/объем) и 10% (объем/объем), соответственно. Этот раствор хранили в холодильнике при 4°C в течение максимального временного периода, составляющего 6 месяцев. Раствор для хранения MEN1611 и раствор для хранения среды разводили в 10 раз разбавляющим раствором, получая дозируемый раствор в концентрации 0,65 мг/мл.

Трастузумаб представляет собой моноклональное антитело, направленное на рецептор HER2, применяемое в лечении рака молочной железы, классифицируемого как HER2-положительный.

Цетуксимаб представляет собой химерное (мышинное/человеческое) моноклональное антитело, направленное на рецептор EGF, применяемое для лечения метастатического рака ободочной и прямой кишки, метастатического немелкоклеточного рака легкого и рака головы и шеи.

Бевацизумаб представляет собой гуманизированное рекомбинантное моноклональное антитело, которое останавливает ангиогенез посредством ингибирования фактора роста сосудистого эндотелия-A (VEGF-A), одобренное FDA для лечения

метастатического рака ободочной и прямой кишки в комбинации со стандартным химиотерапевтическим лечением или в качестве второго средства с 5-фторурацилом.

Эрлотиниб представляет собой ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Его применяют в лечении запущенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), при метастатическом раке поджелудочной железы с мутациями в рецепторе EGF или без них, а также при других типах рака.

Фулвестрант представляет собой селективный разрушитель/модулятор эстрогенового рецептора (ER). Его применяют в лечении метастатического эстроген-положительного рака молочной железы, предпочтительно, у пациенток в период менопаузы.

Гефитиниб представляет собой ингибитор тирозинкиназы, существующей на внутриклеточной стороне рецептора EGF (EGFR). Его применяют в лечении локального запущенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) с мутациями и сверхэкспрессией рецептора EGF.

Модели с ксенотрансплантатом опухоли

Самок бестимусных «голых» мышей возрастом 6-8 недель получали от Charles River (Калько, Лекко, Италия), содержали в изолированных микроклетках при непрерывном контроле условий окружающей среды. Питательную воду и специальный корм (VRF1, Charles River) обеспечивали *ad libitum*. Условия окружающей среды, а также процедуры для стабилизации и манипуляции с животными соответствовали указаниям UKCCCR (4) и Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей (2010/63/EU; пункт 5).

Все модели с ксенотрансплантатами опухолей получали посредством подкожной инокуляции 20×10^6 клеток, ресуспендированных в 0,2 мл BME 3 типа 5,6 мг/мл (TREVIGEN), в правый бок каждой мыши.

Рост опухоли отслеживали посредством измерения длины и толщины каждой опухолевой массы с применением мерной линейки (дважды в неделю). Объем опухоли рассчитывали с применением следующей формулы: $\text{Объем в мм}^3 = \text{толщина}^2 \times \text{длина} / 2$.

Также отслеживали массу тела мышей. Обработки начинали, когда опухолевые массы достигали среднего объема 200-300 мм³.

Каждая группа была образована шестью/семью мышами. Также оценивали следующие параметры эффективности: - ингибирование объема опухоли % (TVI%) у подвергнутых обработке мышей по сравнению с контрольными мышами; согласно директивам по защите позвоночных животных, используемых для научных целей, гибели, вызванной токсичностью, в конце исследования следует избегать и заменять процедуры на

такие, которые защищают животных. В частности, в экспериментах авторов настоящего изобретения, когда объем опухолевых масс достигал 10% общей массы тела мыши, или когда масса тела мышей снижалась более чем на 20% по сравнению с контрольными мышами в течение периода по меньшей 7 суток, а также это сопровождалось отсутствием аппетита, мышей умерщвляют посредством воздействия углекислого газа согласно стандартным процедурам (Приложение IV в пункте 5)

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Противоопухолевая активность MEN1611 в комбинации с трастузумабом в модели с ксенотрансплантатом JIMT-1 клеток опухоли молочной железы HER2+, имеющих мутацию в гене PIK3CA

Авторы настоящего изобретения изучали терапевтический потенциал MEN1611 в комбинации с трастузумабом в двух моделях с ксенотрансплантатами клеток опухоли молочной железы HER2+, имеющих мутации в PIK3CA. В этом исследовании авторы настоящего изобретения исследовали эффективность MEN1611 в клинически значимой дозе 6,5 мг/кг при пероральном пути введения согласно схеме введения q1dx12, трастузумаб применяли в дозе 30 мг/кг внутривенно согласно схеме введения q7dx2.

Эффективность оценивали посредством использования % уменьшения объема опухоли (%TVI).

В модели с ксенотрансплантатом клеток JIMT-1 HER2+ опухоли молочной железы, устойчивых к трастузумабу и несущих мутацию в PIK3CA p.C420R, MEN1611 в комбинации с трастузумабом демонстрировал сильный синергический противоопухолевый эффект, действительно, у животных в группе, получавшей обработку комбинациями, в конце исследования получали уменьшение объемов опухолей на 67,6% по сравнению с контрольной группой. Напротив, для MEN1611 и трастузумаба в виде монотерапии определяли значения снижения на -0,4% и 8,8% (фиг. 1), соответственно. Не наблюдали ни токсических явлений в отношении снижения массы тела, ни летальных случаев во всех получавших обработку группах.

Более того, активность MEN1611 также оценивали, исходя из его способности к ингибированию фосфорилирования двух белков, участвующих в передаче сигнала по каскаду после PI3K, сигнальной молекулы AKT (Serina 473) и фактора S6 (240-244), в опухолевых массах у принадлежащих к каждой группе мышей, которые собирали спустя 4 часа после введения третьей дозы и последней дозы MEN1611. Фосфорилирование обоих белков подавлялось в опухолях у мышей, обработанных MEN1611 и комбинацией с трастузумабом, тогда как уровни фосфорилирования в опухолевых массах у мышей,

обработанных только трастузумабом, не изменялись. Постоянные общие уровни двух белков Akt и S6 демонстрировали, что MEN1611 не оказывал воздействия на стабильность этих белков (фиг. 2).

Образцы анализировали посредством иммуноблоттинга с антителами, направленными на фосфорилированный akt (pS473-Akt), общий Akt, фосфорилированный S6 (240/244) и общий S6 (фиг. 2).

Пример 2. Противоопухолевая активность MEN1611 в комбинации с трастузумабом в модели с ксенотрансплантатом клеток HCC1954, устойчивых к трастузумабу и имеющих мутацию в гене PIK3CA

Повышение противоопухолевой активности MEN1611 в комбинации с трастузумабом наблюдали также в дополнительной модели с ксенотрансплантатом клеток HER2+ опухоли молочной железы, HCC1954, устойчивых к трастузумабу и несущих мутацию p.H1047R в гене, экспрессирующем PIK3. Комбинация двух молекул индуцировала снижение объемов опухолей на 65,1% при оценке в конце исследования. Напротив, снижения только на 20,4% и 15,3% индуцировались у мышей, получавших обработку MEN1611 и трастузумабом, соответственно (фиг. 3). Не наблюдали ни токсических явлений в отношении снижения массы тела, ни летальных случаев во всех получавших обработку группах мышей. В этой модели также подтверждали фармакодинамические характеристики MEN1611 в комбинации с трастузумабом (фиг. 4).

Образцы анализировали посредством иммуноблоттинга с антителами, направленными на фосфорилированный akt (pS473-Akt), общий Akt, фосфорилированный S6 (240/244) и общий S6.

Пример 3. Противоопухолевая активность MEN1611 в комбинации с цетуксимабом в модели с ксенотрансплантатом клеток HCC70 трижды негативной опухоли молочной железы (TNBC), имеющих дикий тип по гену PIK3CA и потерю гена PTEN

Терапевтический потенциал MEN1611 в комбинации с цетуксимабом оценивали в модели с ксенотрансплантатом клеток опухоли молочной железы TNBC, имеющих дикий тип по гену PIK3CA и потерю PTEN, которая также индуцирует гиперактивацию пути PI3K. В этом исследовании эффективность MEN1611 исследовали в клинически значимой дозе 6,5 мг/кг при пероральном пути введения согласно схеме q1dx12, цетуксимаб вводили внутривенно в дозе 30 мг/кг согласно схеме введения q7dx2. Комбинация двух молекул в конце исследования обеспечивала уменьшение объемов опухолей на 60,2% по

сравнению с контрольной группой, напротив, наблюдали уменьшение на 50,5% в группе обработки MEN1611 отдельно и на 38,1% в группе, получавшей обработку цетуксимабом (фиг. 5). В этой модели также подтверждали фармакодинамические характеристики MEN1611 в комбинации с цетуксимабом (фиг. 6).

Пример 4. Противоопухолевая активность MEN1611 в комбинации с цетуксимабом в модели с ксенотрансплантатом RKO клеток опухоли ободочной и прямой кишки, имеющих мутацию в PI3KCA, имеющих мутацию в BRAF, но имеющих дикий тип (w.t.) по KRAS

Терапевтический потенциал MEN1611 в комбинации с цетуксимабом оценивали в двух моделях с ксенотрансплантатом клеток опухоли ободочной и прямой кишки, имеющих мутацию в PI3KCA, но w.t. по KRAS. В этом исследовании эффективность MEN1611 исследовали в клинически значимой дозе 6,5 мг/кг при пероральном пути введения согласно схеме обработки q1dx12, цетуксимаб использовали в дозе 30 мг/кг внутривенно согласно схеме введения q7dx2.

В модели с ксенотрансплантатом RKO клеток опухоли ободочной и прямой кишки, несущих мутацию p.H1047R в PIK3CA и pV600E в BRAF, MEN1611 в комбинации с цетуксимабом демонстрировал синергический противоопухолевый эффект, действительно, в конце исследования группа, получавшая обработку комбинацией двух лекарственных средств, имела уменьшение объемов опухолей на 59,6%. Напротив, MEN1611 и цетуксимаб отдельно индуцировали уменьшение объемов опухолей на 32,3% и 37,3%, соответственно (фиг. 7).

Не наблюдали ни токсических явлений в отношении снижения массы тела, ни летальных случаев во всех обрабатываемых группах. Фосфорилирование обоих белков подавлялось в опухолевых массах у мышей, получавших обработку MEN1611, напротив, наблюдали отсутствие изменений в опухолевых массах у мышей, получавших обработку цетуксимабом. Постоянные общие уровни двух белков Akt и S6 демонстрировали, что MEN1611 не оказывал воздействия на стабильность этих белков (фиг. 8). Образцы анализировали посредством иммуноблоттинга с антителами, направленными на фосфорилированный akt (pS473-Akt), общий Akt, фосфорилированный S6 (240/244) и общий S6.

Пример 5. Противоопухолевая активность MEN1611 в комбинации с цетуксимабом в модели с ксенотрансплантатом HT29 клеток опухоли ободочной и прямой кишки, имеющих мутацию в PIK3CA, имеющих мутацию в BRAF, но имеющих w.t. по KRAS

Эффективная противоопухолевая активность MEN1611 в комбинации с цетуксимабом также наблюдали в дополнительной модели с опухолью ободочной и прямой кишки, несущей мутацию p.R449T в гене, экспрессирующем PI3K. Комбинация двух средств индуцировала уменьшение объемов опухолей на 89,4% при оценке в наихудшем случае (фиг. 9). Не наблюдали ни токсических явлений в отношении снижения массы тела, ни летальных случаев. В этой модели также демонстрировали фармакодинамические характеристики MEN1611 в комбинации с цетуксимабом (фиг. 10). Образцы анализировали посредством иммуноблоттинга с антителами, направленными на фосфорилированный акт (pS473-Akt), общий Akt, фосфорилированный S6 (240/244) и общий S6.

Пример 6. Противоопухолевая активность MEN1611 в комбинации с бевацизумабом в модели с PDX клетками опухоли ободочной и прямой кишки, имеющими мутацию в PIK3CA и KRAS

Терапевтический потенциал MEN1611 в комбинации с бевацизумабом оценивали в модели с PDX клетками опухоли ободочной и прямой кишки, имеющими мутацию в PIK3CA и KRAS. В этом исследовании эффективность MEN1611 исследовали в клинически значимой дозе 6,5 мг/кг при пероральном пути введения согласно схеме введения q1dx12, бевацизумаб использовали в дозе 2 мг/кг внутривенно согласно схеме введения 2 раза в неделю в течение двух недель.

В модели с PDX CTG-1509 клетками рака ободочной и прямой кишки, несущей мутацию p.H1047R в PIK3CA и p.Q61H в KRAS. MEN1611 в комбинации с бевацизумабом демонстрировал синергический эффект, индуцируя снижение объемов опухолей на 67%. Напротив, MEN1611 и бевацизумаб отдельно индуцировали снижение только на 46,1% и 46,9%, соответственно (фиг. 11). Не наблюдали ни токсических эффектов в отношении снижения массы тела, ни летальных случаев во всех обрабатываемых группах.

Пример 7. Противоопухолевая активность MEN1611 в комбинации с эрлотинибом в модели с ксенотрансплантатом NCI-H-1975 клеток немелкоклеточной опухоли легкого, имеющих мутацию в генах PIK3CA и EGFR

Терапевтический потенциал MEN1611 в комбинации с эрлотинибом оценивали в модели с ксенотрансплантатом клеток немелкоклеточной опухоли легкого, имеющих

мутацию в генах PIK3CA и EGFR. В этом исследовании эффективность MEN1611 исследовали в клинически значимой дозе 6,5 мг/кг при пероральном пути введения согласно схеме обработки q1dx12, эрлотиниб исследовали в дозе 50 мг/кг при пероральном пути введения согласно схеме обработки q1dx6. Значительную противоопухолевую активность комбинации MEN1611 с эрлотинибом наблюдали в модели с ксенотрансплантатом NCI-H-1975 клеток немелкоклеточной опухоли легкого, несущих мутацию p.G118D в PIK3CA и двойную мутацию в гене EGFR, p.T790M и p.L858R. Комбинация двух молекул в конце исследования индуцировала уменьшение объемов опухолей на 51,4%. Напротив, MEN1611 и эрлотиниб отдельно не индуцировали уменьшение объема опухоли (фиг. 12). В этой модели также подтверждали фармакодинамические характеристики MEN1611 в комбинации с эрлотинибом (фиг. 13). Образцы анализировали посредством иммуноблоттинга с антителами, направленными на фосфорилированный akt (pS473-Akt), общий Akt, фосфорилированный S6 (240/244) и общий S6.

Пример 8. Противоопухолевая активность MEN1611 в комбинации с эрлотинибом в модели с ксенотрансплантатом NCI-H-292 клеток немелкоклеточной опухоли легкого, имеющих w.t. по PIK3CA и EGFR

Терапевтический потенциал MEN1611 в комбинации с эрлотинибом оценивали в модели с ксенотрансплантатом клеток немелкоклеточной опухоли легкого, имеющих w.t. по генам PIK3CA и EGFR. В этом исследовании эффективность MEN1611 исследовали в клинически значимой дозе 6,5 мг/кг при пероральном пути введения согласно схеме обработки q1dx5, эрлотиниб исследовали в дозе 50 мг/кг при пероральном пути введения согласно схеме обработки q1dx6. Хорошую противоопухолевую активность комбинации MEN1611 с эрлотинибом наблюдали в модели с ксенотрансплантатом NC-H-292 клеток немелкоклеточной опухоли легкого, имеющих w.t. по генам PIK3CA и EGFR. Комбинация двух молекул, оцениваемая в наихудшем случае, индуцировала уменьшение объемов опухолей на 62% (фиг. 14).

Пример 9. Синергический эффект комбинации MEN1611 и фулвестранта в отношении линии клеток опухоли молочной железы

Линию клеток T47D опухоли молочной железы HER2+/ER+, имеющих мутацию гена PIK3CA, обрабатывали возрастающими дозами MEN1611 (т.е. 0,013 – 0,068 – 0,34 – 1,7 – 8,5 мкМ) отдельно или в комбинации с фулвестрантом (разрушитель/модулятор эстрогенового рецептора) (0,0049 – 0,024 – 0,124 – 0,62 мкМ). Комбинационный индекс

Чоу-Талалай (CI- Chou-Talalay combination index CI) оценивали так образом, как указано в Preclinical versus Clinical Drugs Combination Studies. Chou TC. Leuk. Lymphoma. 5 2008;49(11):2059-2080).

Такой индекс обеспечивает количественное определение синергии и, в частности:

- $CI < 0,3$ означает сильную синергию,
- $0,3 < CI < 0,9$ означает синергию,
- $0,9 < CI < 1,1$ означает аддитивный эффект,
- $CI > 1,1$ означает антагонизм.

Как показано на фиг. 15, комбинация MEN161 и фулвестранта в разных концентрациях демонстрирует значение CI, означающее сильную синергию или синергию.

Пример 10. Противоопухолевая активность MEN1611 в комбинации с эрлотинибом в модели с PDX клетками немелкоклеточной опухоли легкого, имеющими мутацию в генах PIK3CA и EGFR

Терапевтический потенциал MEN1611 в комбинации с эрлотинибом оценивали в модели с PDX клетками немелкоклеточной опухоли легкого, имеющими мутацию в генах PIK3CA и EGFR. В этом исследовании эффективность MEN1611 исследовали в клинически значимой дозе 6,5 мг/кг при пероральном пути введения согласно схеме обработки q1dx12, эрлотиниб исследовали в дозе 25 мг/кг при пероральном пути введения согласно схеме обработки q1dx5 в течение 5 суток. Значительную противоопухолевую активность комбинации MEN1611 с эрлотинибом наблюдали в модели с PDX RU278 клетками немелкоклеточного рака легкого, несущими мутацию p.E542K в PIK3CA и делецию экзона 19 в гене EGFR, p.E746_A750del. Комбинация двух молекул в конце исследования индуцировала уменьшение объемов опухолей на 77,7%. Напротив, MEN1611 и эрлотиниб отдельно индуцировали снижение объемов опухолей на 43,6% и 14%, соответственно (фиг. 16).

Пример 11. Противоопухолевая обработка MEN1611 в комбинации с гефитинибом в модели с ксенотрансплантатом RB1 клеток немелкоклеточной опухоли легкого, имеющих мутацию в гене EGFR и дикий тип по гену PIK3CA

Терапевтический потенциал MEN1611 в комбинации с гефитинибом оценивали в модели с PDX клетками немелкоклеточной опухоли легкого, имеющими мутацию в гене EGFR и дикий тип по гену PIK3CA. В этом исследовании эффективность MEN1611 исследовали в клинически значимой дозе 6,5 мг/кг при пероральном пути введения согласно схеме обработки q1dx20, гефитиниб исследовали в дозе 50 мг/кг при пероральном

пути введения согласно схеме обработки q1dx20. Значительную противоопухолевую активность комбинации MEN1611 с гефитинибом наблюдали в модели с RB1 клетками немелкоклеточного рака легкого, несущими мутацию в экзоне 19 в гене EGFR, p.E746_A750del. Комбинация двух молекул в конце исследования индуцировала значительное снижение объемов опухолей по сравнению с MEN1611 и гефитинибом отдельно (фиг. 17).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного соединения соединение-ингибитор PI3K класса I: 5-(7-метансульфонил-2-морфолин-4-ил-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-пиримидин-2-амин или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в противораковой терапии в сочетании со вторым противораковым соединением при условии, что указанное второе соединение не представляет собой моноклональное антитело трастузумаб или соединение эверолимус, и при этом указанное второе противораковое соединение является выбранным из группы, содержащей антитело, такое как антитело к HER2, отличное от трастузумаба, антитело к рецептору EGF, антитело, которое ингибирует фактор роста сосудистого эндотелия А (VEGF-A), разрушитель/модулятор эстрогенового рецептора (ER), или ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), или ингибитор протеинкиназы.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой указанное второе противораковое соединение является выбранным из группы, содержащей цетуксимаб, бевацизумаб, фулвестрант или гефитиниб.

3. Фармацевтическая композиция по любому из п. 1 или п. 2 для применения в противораковой терапии рака толстой кишки, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака легкого, рака яичника.

4. Фармацевтическая композиция по п. 3 для применения в лечении рака ободочной и прямой кишки с мутациями PI3KCA и KRAS *дикого типа*, рака ободочной и прямой кишки с мутациями PI3KCA и KRAS, немелкоклеточной карциномы легкого (NSCLC) с мутацией в PI3KCA и EGFR или без нее, HER2-положительной карциномы молочной железы с мутацией PI3KCA, HER2-положительного и ER-положительного рака молочной железы.

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, подходящая для перорального введения ингибитора PI3k класса I, для применения в сочетании с композицией, содержащей второе противораковое соединение.

6. Фармацевтическая композиция по п. 5, содержащая количество ингибитора PI3K класса I, достаточное для единичной дозы 1-10 мг/кг массы тела.

7. Фармацевтическая композиция по п. 6 для единичной дозы ингибитора PI3K класса I от 5 до 7 мг/кг массы тела.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 5-7 для применения совместно с фармацевтической композицией, подходящей для перорального или парентерального введения второго противоракового соединения.

9. Фармацевтическая композиция по п. 8 для применения совместно с фармацевтической композицией, содержащей количество второго противоракового соединения, подходящее для единичной дозы 10-80 мг/кг массы тела.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9 для применения совместно с фармацевтической композицией, содержащей количество второго противоракового соединения, подходящее для единичной дозы 20-70 мг/кг массы тела, предпочтительно, от 30 до 50 мг/кг массы тела.

11. Набор, содержащий фармацевтическую композицию, содержащую в качестве активного соединения соединение-ингибитор PI3K класса I: 5-(7-метансульфонил-2-морфолин-4-ил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-пиримидин-2-амин или его фармацевтически приемлемую соль, и вторую фармацевтическую композицию, содержащую второе противораковое соединение при условии, что указанное второе соединение не представляет собой моноклональное антитело трастузумаб или соединение эверолимус, и при этом указанное второе противораковое соединение является выбранным из группы, содержащей антитело к HER2, отличное от трастузумаба, антитело к рецептору EGF, антитело, которое ингибирует фактор роста сосудистого эндотелия А (VEGF-A), разрушитель/модулятор эстрогенового (ER), или ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), или ингибитор протеинкиназы, для применения в противораковой комплексной терапии.

12. Набор по п. 11, в котором указанное второе противораковое соединение является выбранным из группы, содержащей цетуксимаб, бевацизумаб, фулвестрант или гефитиниб.

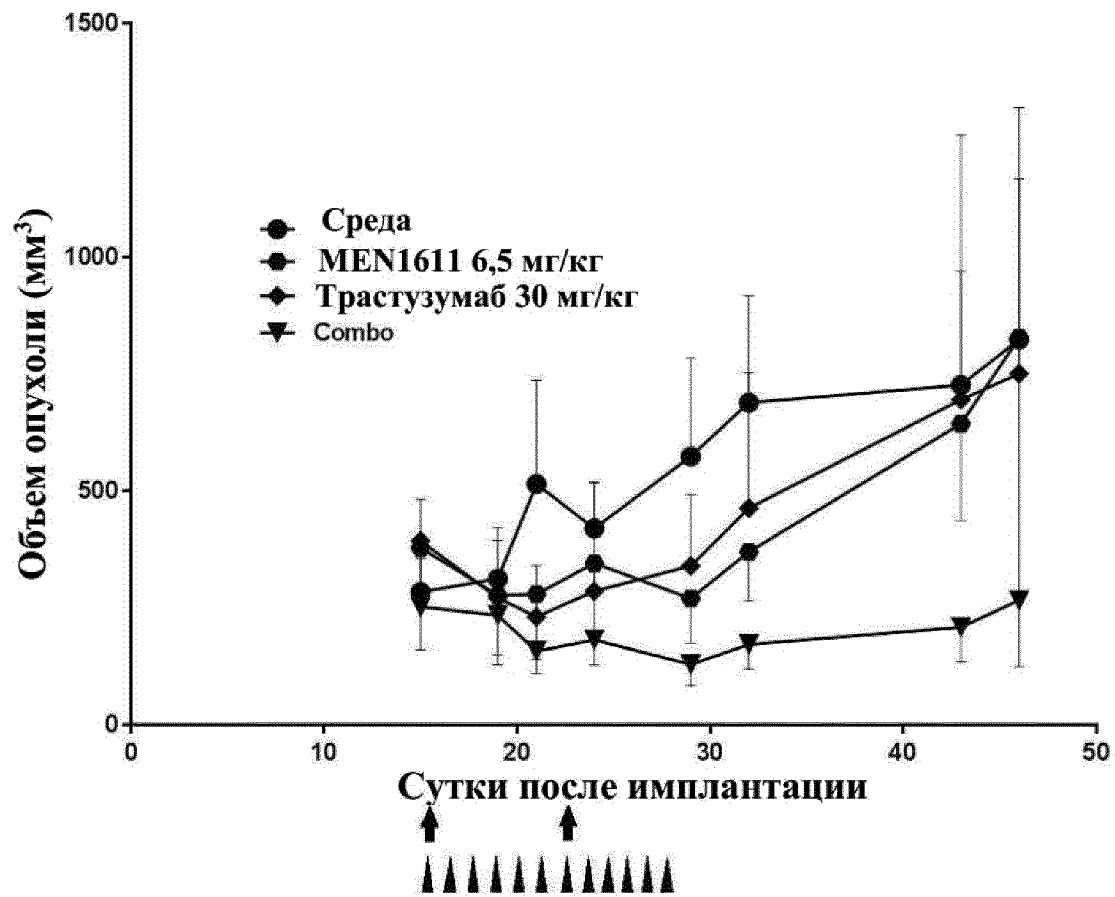
13. Набор по любому из пп. 11-12, причем противораковая комплексная терапия представляет собой терапию рака толстой кишки, предстательной железы, молочной железы, легкого, яичника.

14. Набор по п. 13 для применения в комплексной терапии карциномы ободочной и прямой кишки с мутациями PI3KCA и KRAS *дикого типа*, карциномы ободочной и прямой кишки с мутациями PI3KCA и KRAS, немелкоклеточной карциномы легкого (NSCLC) с мутацией в PI3KCA и EGFR или без нее, HER2-положительного рака молочной железы с мутацией PI3KCA, HER2-положительного и ER-положительного рака молочной железы.

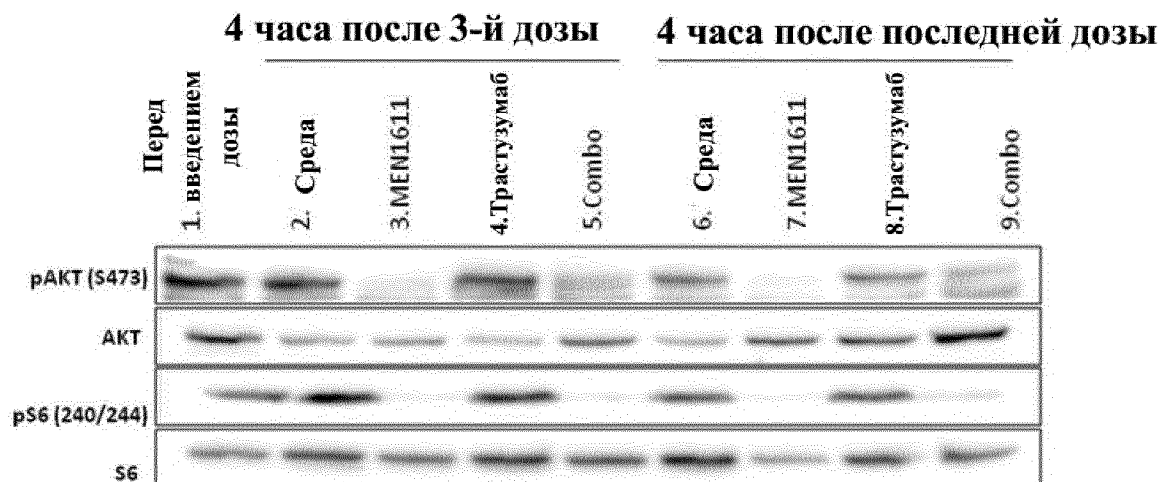
15. Набор по любому из пп. 11-14, в котором первая фармацевтическая композиция содержит количество ингибитора PI3K класса I, достаточное для единичной дозы 1-10 мг/кг массы тела, предпочтительно, от 5 до 7 мг/кг массы тела.

16. Набор по п. 15, в котором вторая композиция содержит количество второго противоракового соединения, подходящее для единичной дозы 10-80 мг/кг массы тела, предпочтительно, от 20 до 70 мг/кг или от 30 до 50 мг/кг массы тела.

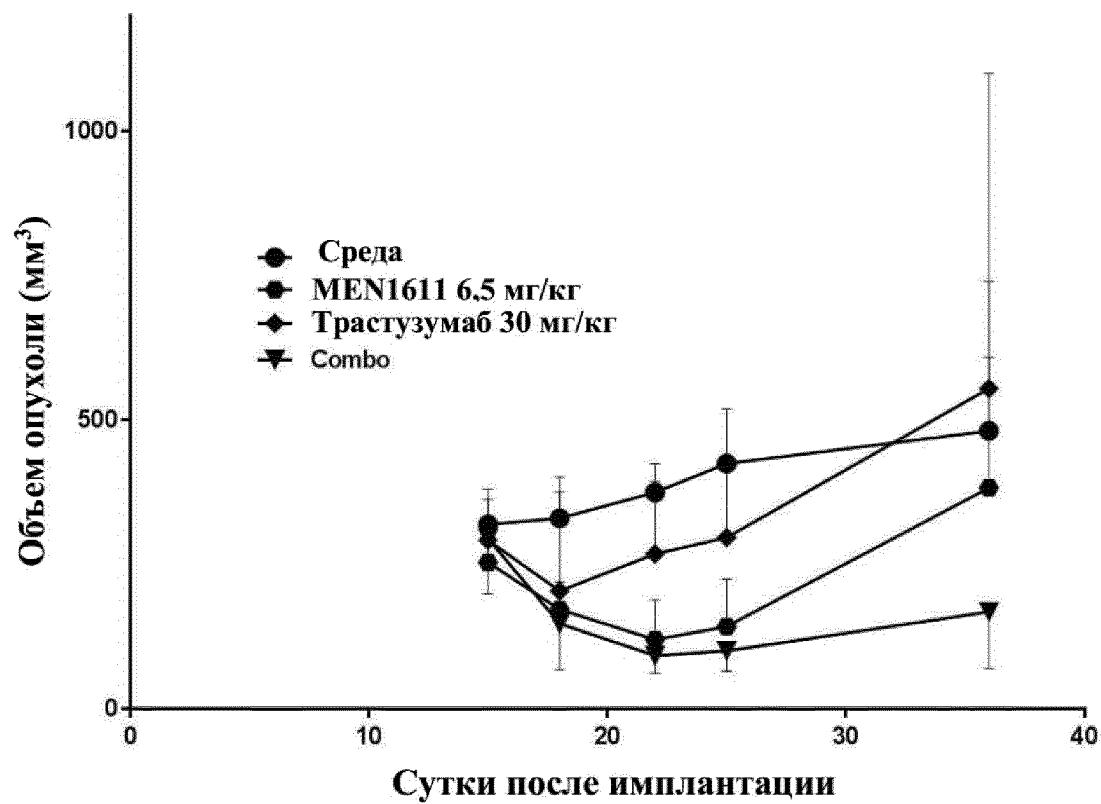
17. Набор по любому из пп. 11-16, в котором первая композиция является подходящей для перорального введения ингибитора РІЗк класса I, и вторая композиция является подходящей для перорального или парентерального введения.



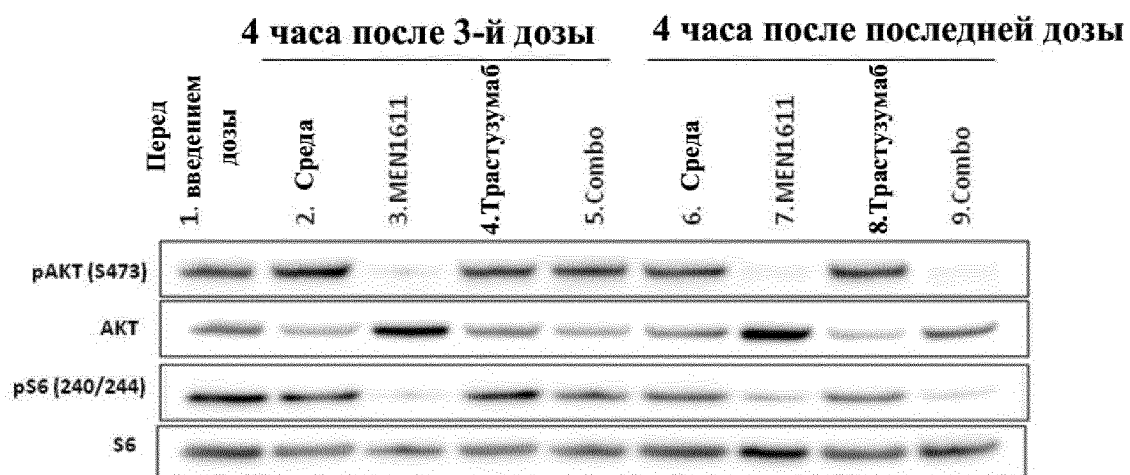
Фиг. 1



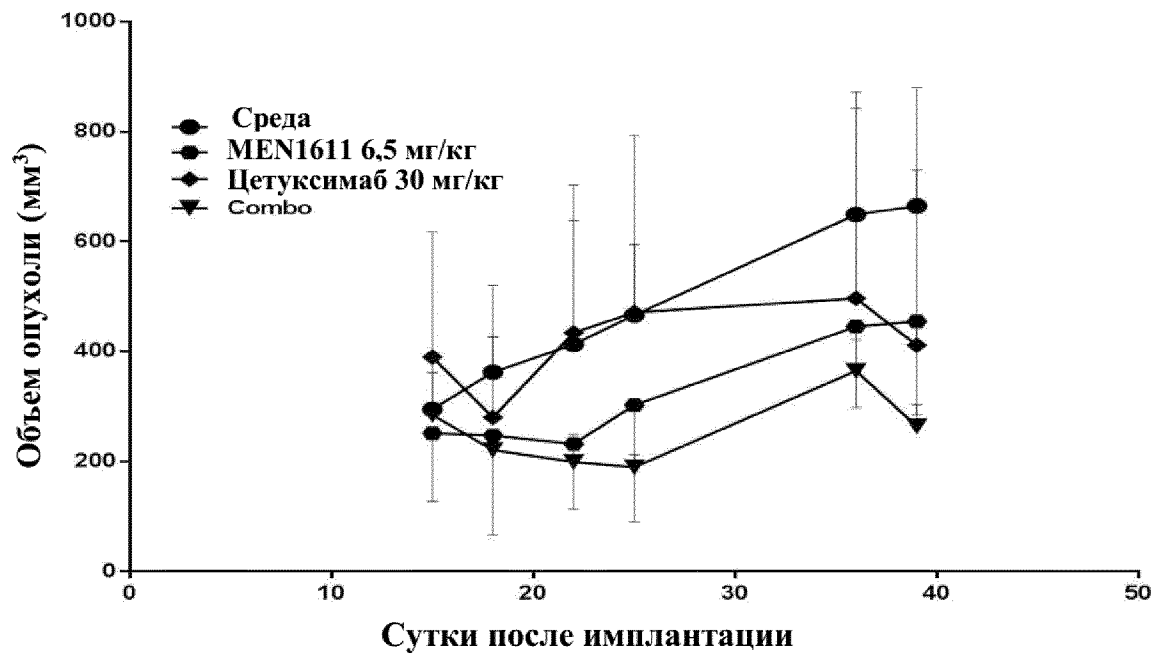
Фиг. 2



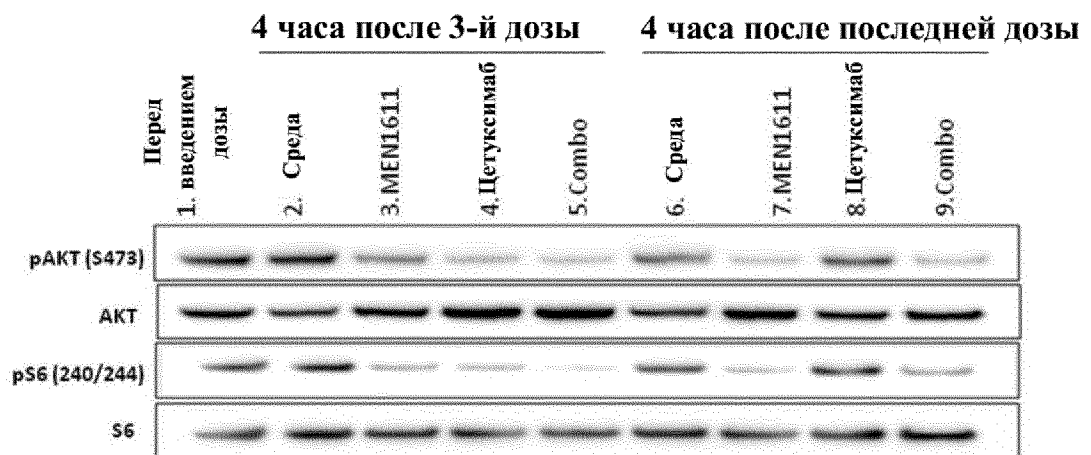
Фиг. 3



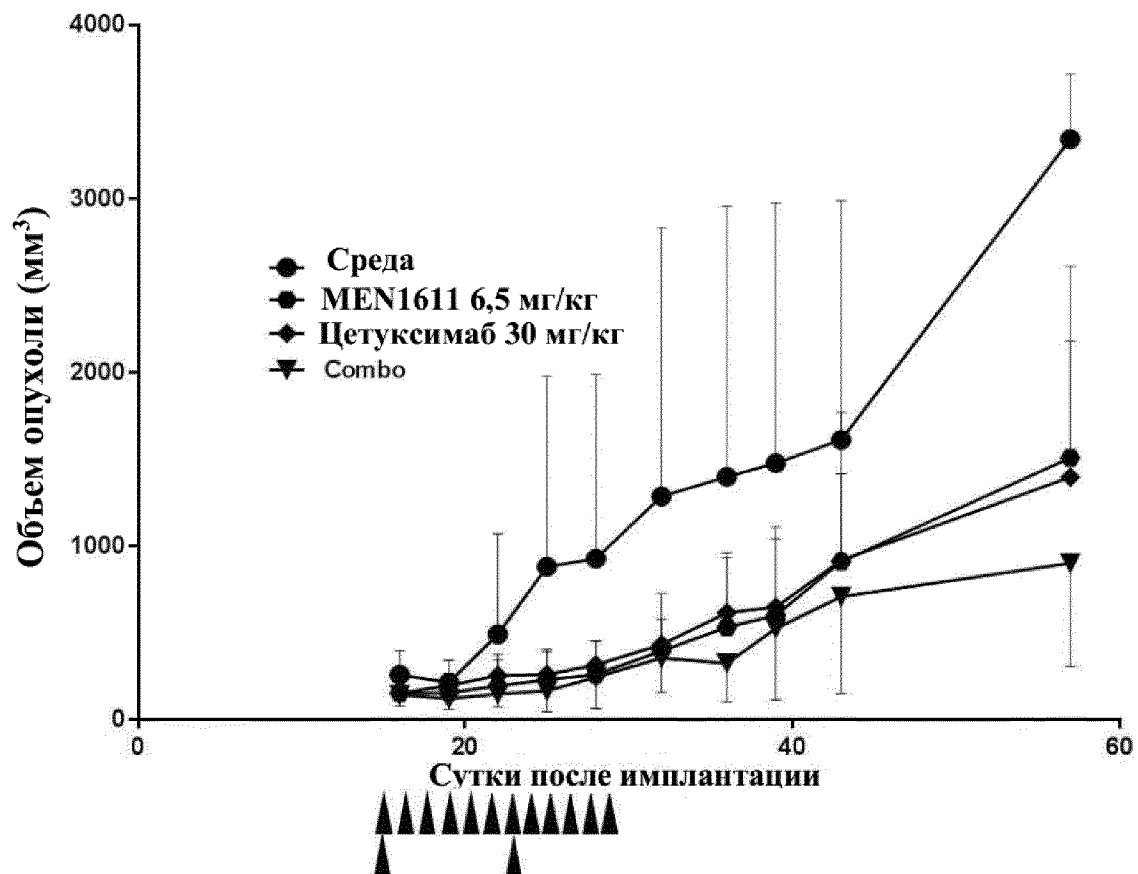
Фиг. 4



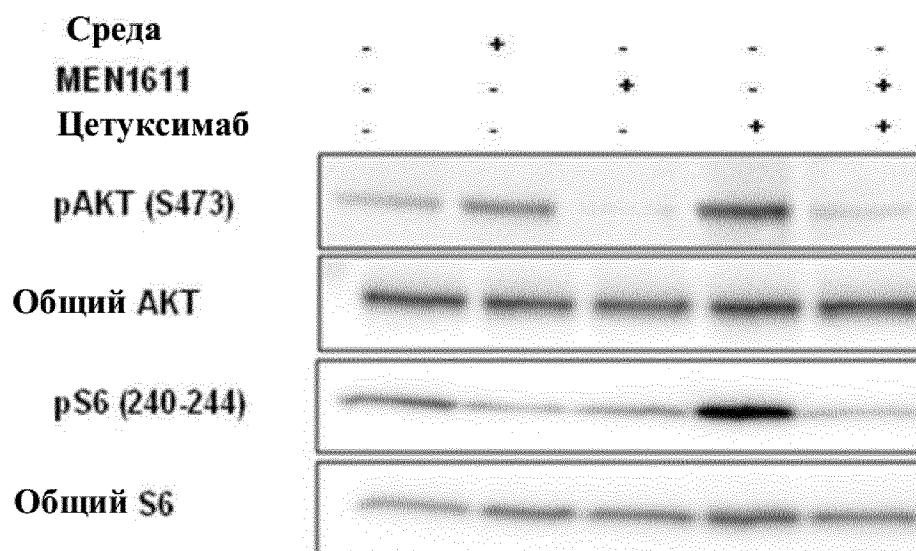
Фиг. 5



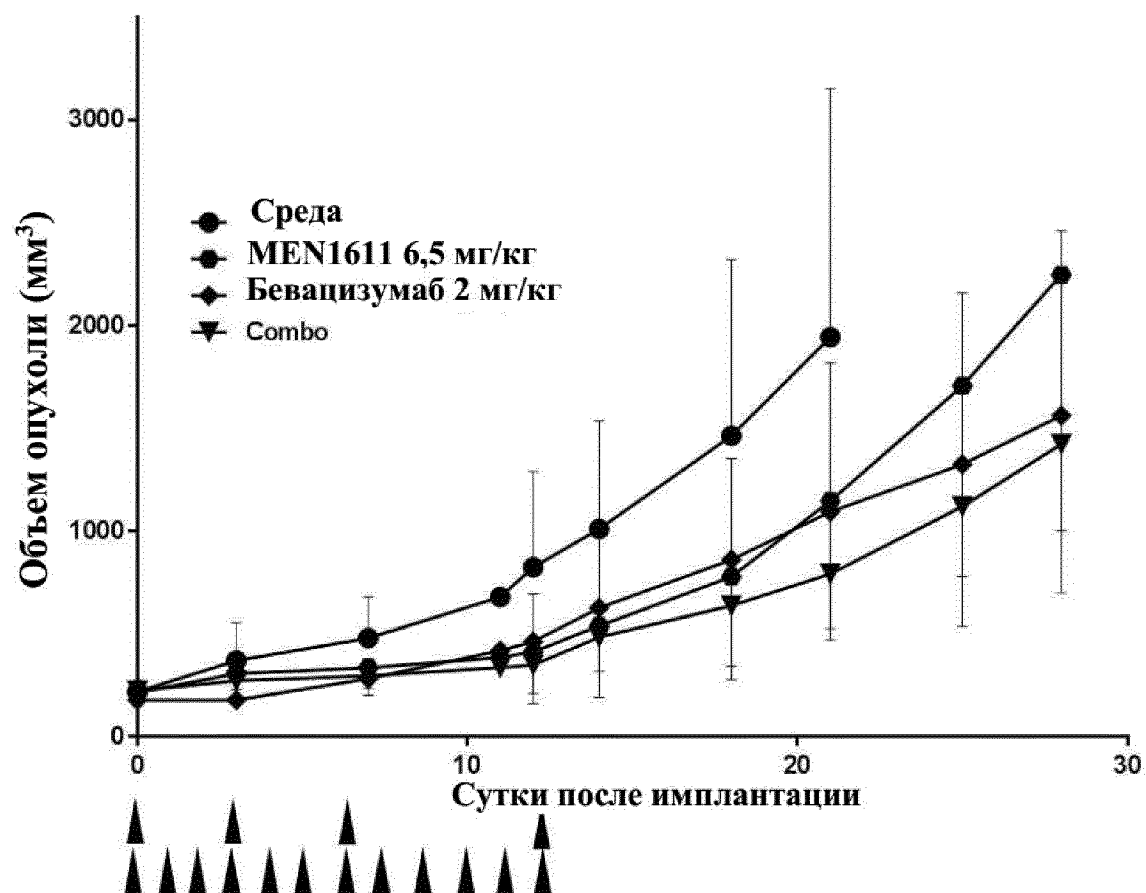
Фиг. 6



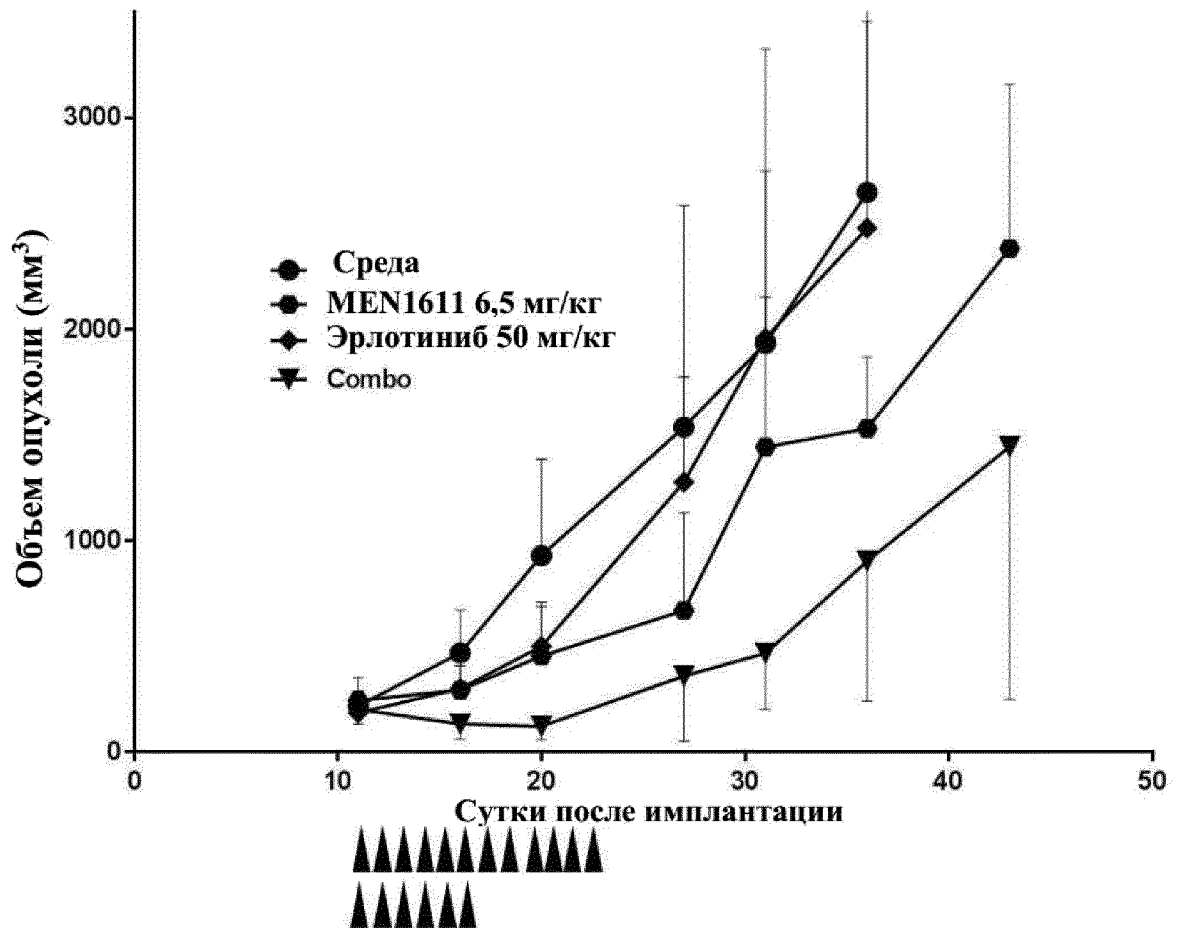
Фиг. 7



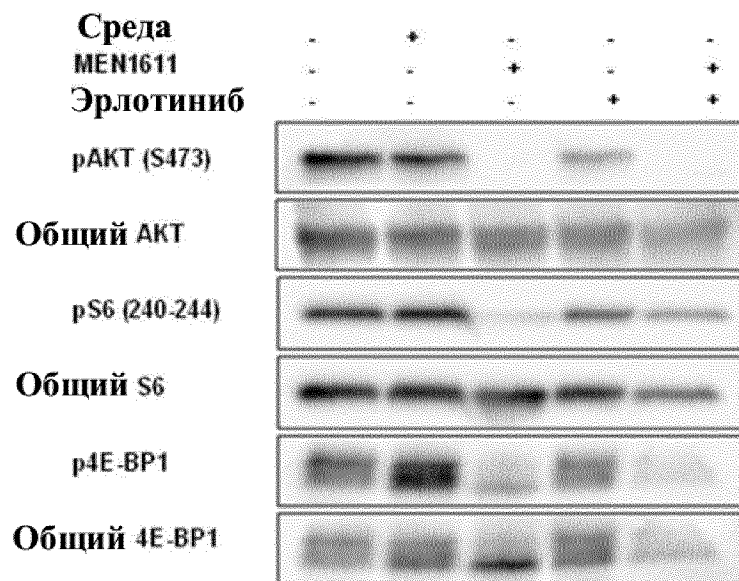
Фиг. 8



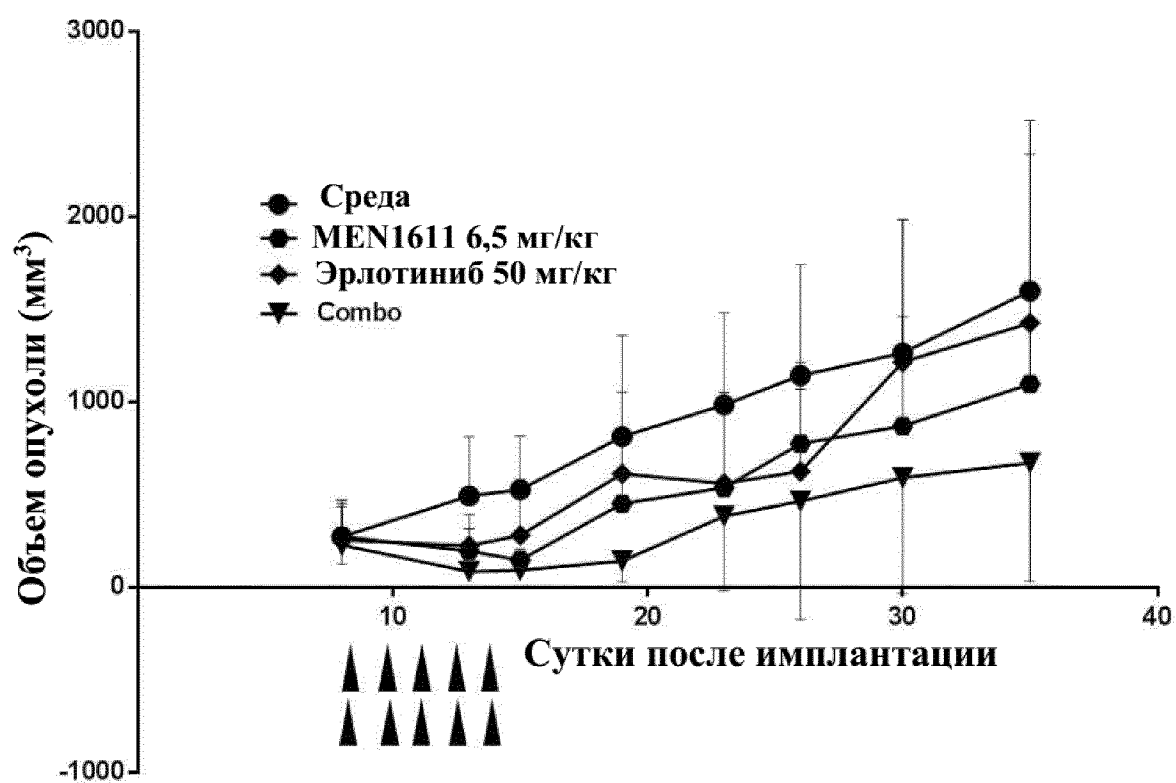
Фиг. 11



Фиг. 12



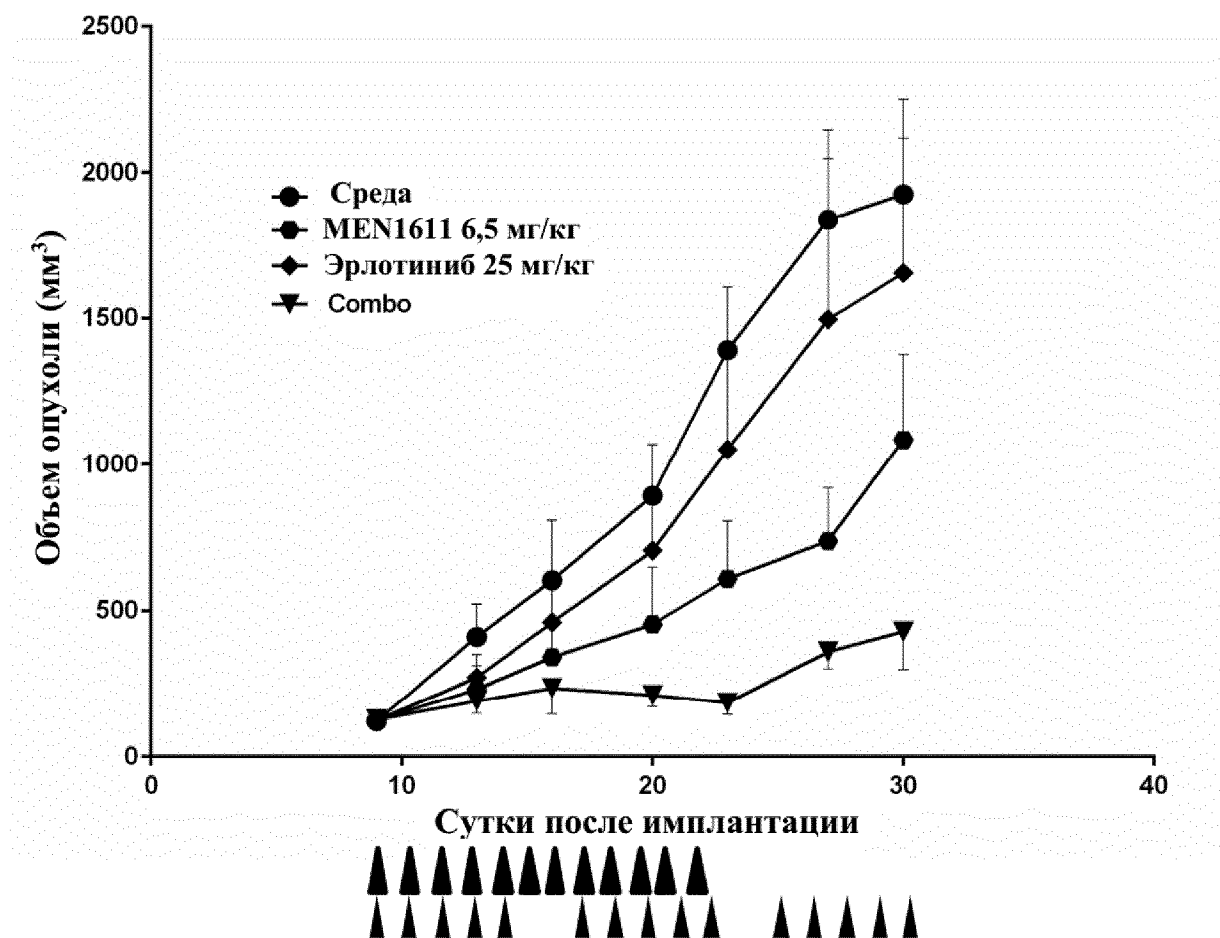
Фиг. 13



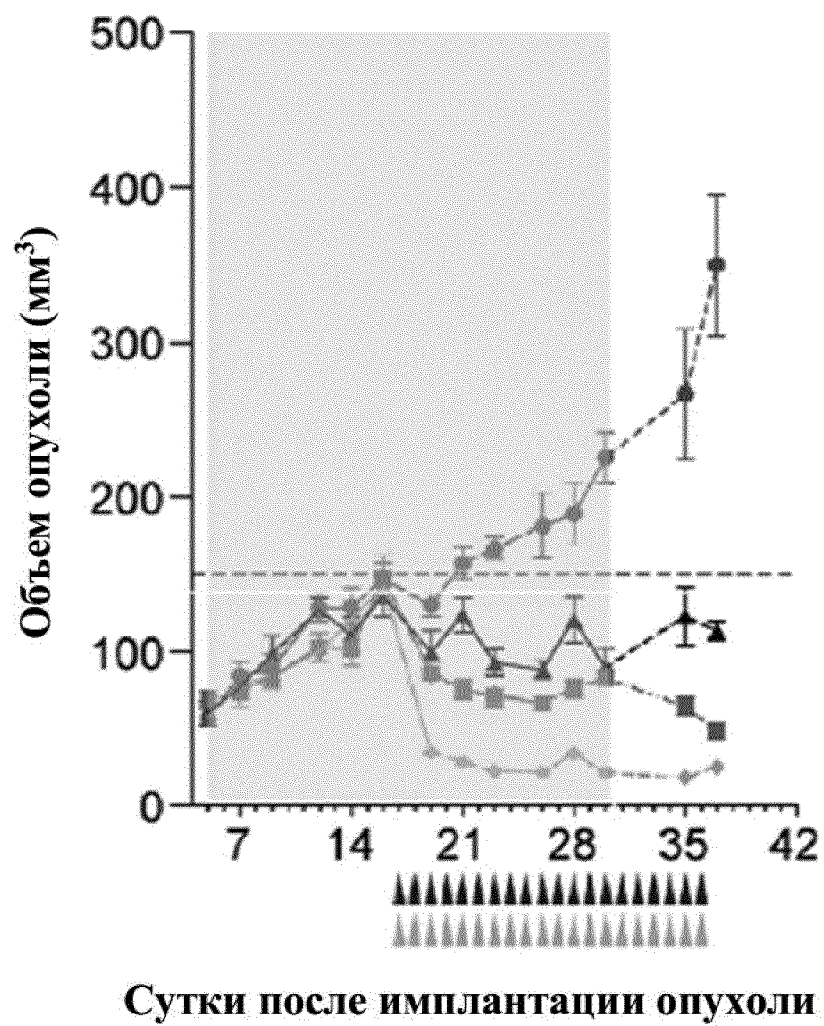
Фиг. 14

N°	Фулвестрант (мкМ)	MEN1611 (мкМ)	CI
1	0,0049	0,013	0,139
2	0,0049	0,068	0,053
3	0,0049	0,34	0,142
4	0,0049	1,7	0,193
5	0,0049	8,5	1,274
6	0,024	0,013	0,324
7	0,024	0,068	0,242
8	0,024	0,34	0,214
9	0,024	1,7	0,865
10	0,024	8,5	0,627
11	0,124	0,013	0,318
12	0,124	0,068	0,343
13	0,124	0,34	0,288
14	0,124	1,7	0,247
15	0,124	8,5	0,761
16	0,62	0,013	0,489
17	0,62	0,068	0,391
18	0,62	0,34	0,468
19	0,62	1,7	0,532
20	0,62	8,5	0,746

Фиг. 15



Фиг. 16



○ Контроль □ GEF △ MEN1611 ◇ Комбинация

Фиг. 17