

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040689**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.07.18

(21) Номер заявки
201892287

(22) Дата подачи заявки
2017.06.06

(51) Int. Cl. **A61K 45/06** (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 16173443.9

(32) 2016.06.08

(33) EP

(43) 2019.06.28

(86) PCT/EP2017/063714

(87) WO 2017/211830 2017.12.14

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СУППОРТ-ВЕНЧЕ ГМБХ (CH)

(72) Изобретатель:
Бауш Александр (CH)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A2-2007146712
WO-A2-2006127678
WO-A1-2010071583
WO-A2-02064594

ELROD HEATH A ET AL: "PPARgamma and Apoptosis in Cancer", PPAR RESEARCH, HINDAWI PUBLISHING CORP, US, vol. 2008, 1 January 2008 (2008-01-01), pages 704165-1, XP002545317, ISSN: 1687-4757, DOI: 10.1155/2008/704165 abstract

JUNG ET AL: "Role of mitogen-activated protein kinase (MAPK) in troglitazone-induced osteoblastic cell death", TOXICOLOGY, LIMERICK, IR, vol. 234, no. 1-2, 4 April 2007 (2007-04-04), pages 73-82, XP022016867, ISSN: 0300-483X, DOI: 10.1016/J.TOX.2007.02.005 abstract

HUOYAN JI ET AL: "PPARÎ agonist pioglitazone inhibits microglia inflammation by blocking p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways", INFLAMMATION RESEARCH; OFFICIAL JOURNAL OF: THE INTERNATIONAL ASSOCIATION OF INFLAMMATION SOCIETIES THE EUROPEAN HISTAMINE RESEARCH SOCIETY, BIRKHÄUSER-VERLAG, BA, vol. 59, no. 11, 21 May 2010 (2010-05-21), pages 921-929, XP019825772, ISSN: 1420-908X abstract

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей агонист PPAR - пиоглитазон и ингибитор P38 - памапимод, а также к применению этой комбинации для предупреждения, отсрочки развития или лечения рака.

B1

040689

040689 B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим комбинациям, содержащим агонист PPAR и ингибитор P38, для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака у субъекта.

Уровень техники

Несмотря на постоянно увеличивающееся количество противораковых препаратов, в целом, и комбинированных противораковых препаратов, в частности, рак остается третьей из наиболее распространенных причин смерти во всем мире, после сердечнососудистых заболеваний и инфекционных/паразитарных заболеваний; в абсолютных цифрах это соответствует 7,6 миллиона случаев смерти (около 13% от всех случаев смерти) в год. По оценкам ВОЗ, смертность вследствие рака увеличится к 2030 году до 13,1 млн., тогда как Американское онкологическое общество прогнозирует свыше 1685210 новых диагностированных случаев рака и 595690 случаев смерти от рака в США в 2016 году. В исследовании, проведенном компанией McMillan Cancer Support в 2012 году в Великобритании, выявлено, что среднее время выживания онкологических пациентов, в целом, с 1970-х увеличилось с 1 года до 6 лет. Однако для многих видов рака, включая рак пищевода, желудка, легких, головного мозга и поджелудочной железы, среднее время выживания увеличилось незначительно и продолжает составлять менее одного года.

Приведенная статистика иллюстрирует тот факт, что рак остается критическим расстройством здоровья, и что существует острая потребность в новых противораковых лекарственных средствах.

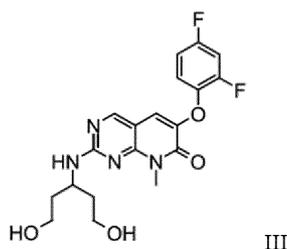
Обоснованием применения комбинированной химиотерапии при раковых заболеваниях является использование лекарств, действующих по различным механизмам, что снижает вероятность развития резистентных раковых клеток. С другой стороны, введение двух или более лекарств для лечения определенного патологического состояния, такого как рак, обычно вызывает множество потенциальных проблем, обусловленных сложными *in vivo* взаимодействиями между лекарствами. Действие любого отдельного лекарства связано с его абсорбцией, распределением и элиминированием. При введении в организм двух лекарств, каждое лекарство может влиять на абсорбцию, распределение и элиминирование другого лекарства и, следовательно, изменять действие другого лекарства. Например, одно лекарство может ингибировать, активировать или индуцировать выработку ферментов, участвующих в метаболическом пути элиминирования другого лекарства. Таким образом, при введении двух лекарств для лечения одного и того же состояния, невозможно предсказать, будут ли они дополнять друг друга, или не будут оказывать взаимного влияния или будут препятствовать терапевтической активности другого лекарства в организме субъекта. Взаимодействие между двумя лекарствами может влиять не только на предполагаемую терапевтическую активность каждого лекарства, но такое взаимодействие может увеличивать концентрацию токсичных метаболитов. Указанное взаимодействие также может усиливать или ослаблять побочные эффекты каждого лекарства. Таким образом, при введении двух лекарств для лечения заболевания, невозможно предсказать, какое изменение - ухудшение или улучшение - будет возникать в профиле побочных эффектов каждого лекарства. Кроме того, трудно точно предугадать, когда начнут проявляться эффекты взаимодействия между двумя лекарствами. Например, метаболические взаимодействия между лекарствами могут стать очевидными при первоначальном введении второго лекарства, после достижения равновесной концентрации двух лекарств или при прекращении приема одного из лекарств. Таким образом, трудно предсказать эффект комбинированной терапии двух или более лекарств.

Сущность изобретения

Было неожиданно обнаружено, что комбинация, содержащая агонист PPAR, такой как пиоглитазон, и ингибитор P38, такой как памапимод, подходит для предупреждения, отсрочки развития или лечения рака, в частности рака легкого, рака яичника, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака печени, рака желудочно-кишечного тракта, гематологического рака или рака почки. В стандартной модели, признанной для изучения рака, было неожиданно обнаружено, что лечение указанное комбинацией обеспечивает усиленное противоопухолевое действие, превышающее действие любого из указанных агентов по отдельности.

Учитывая указанные неожиданные факты, авторами настоящего изобретения в данном документе изложено настоящее изобретение в его следующих аспектах.

В первом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая 6-(2,4-дифторфенокси)-2-[3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)пропиламино]-8-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (памапимод, формула III) или его фармацевтически приемлемую соль



и пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль.

Во втором аспекте настоящего изобретения предложено применение фармацевтической комбинации, описанной в данном документе, для предупреждения, отсрочки развития или лечения рака у субъекта, причем рак выбран из группы, состоящей из рака легкого, рака яичника, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака печени, рака желудочно-кишечного (ЖК) тракта, гематологического рака и рака почки.

В одном варианте реализации применения фармацевтической комбинации, описанного в данном документе:

(a) указанный рак легкого выбран из немелкоклеточной карциномы легкого и мелкоклеточной карциномы легкого;

(b) указанный рак молочной железы выбран из протоковой карциномы *in situ*, инвазивной протоковой карциномы и инвазивной лобулярной карциномы;

(c) указанный рак мочевого пузыря выбран из переходно-клеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, мелкоклеточной карциномы, аденокарциномы и саркомы;

(d) указанный рак печени выбран из гепатоцеллюлярной карциномы, гепатобластомы и холангиокарциномы;

(e) указанный рак ЖК тракта выбран из рака пищевода, рака желудка, рака кишечника, рака толстой и прямой кишки и рака анального канала;

(f) указанный гематологический рак выбран из острого миелоидного лейкоза (AML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), хронического миелоидного лейкоза (CML), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), лимфомы, миелодиспластического синдрома (MDS) и множественной миеломы;

(g) указанный рак почки представляет собой почечно-клеточную аденокарциному.

В другом варианте реализации применения фармацевтической комбинации, описанного в данном документе, указанный рак представляет собой рак ЖК тракта, рак легкого или рак яичника.

В другом варианте реализации применения фармацевтической комбинации, описанного в данном документе, указанный рак представляет собой рак легкого или рак яичника, или указанный рак представляет собой рак легкого или рак ЖК тракта.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 - объем первичных опухолей, измеренный после вскрытия, выполненного на 46 день исследования в модели подкожного ксенотрансплантата карциномы легкого A549, описанной в примере 1. Пиоглитазон HCl и памапимод вводили по отдельности (группы 2 и 3, соответственно) и в комбинации (группа 4). Данные представлены относительно контрольного образца с носителем (группа 1). Данные выражены как средние значения +СОС (А), а также как отдельные точки данных вместе с соответствующими медианными значениями и интерквартильными диапазонами (В). Р-значения рассчитывали по сравнению с контрольным образцом с носителем (группа 1) двумя способами: используя критерий Манна-Уитни и непарный t-критерий (в скобках).

Фиг. 2 - масса первичных опухолей, измеренная при вскрытии, выполненном на 46 день исследования в модели подкожного ксенотрансплантата карциномы легкого A549, описанной в примере 1. Пиоглитазон HCl и памапимод вводили по отдельности (группы 2 и 3, соответственно) и в комбинации (группа 4). Данные представлены относительно контрольного образца с носителем (группа 1). Данные выражены как средние значения +СОС (А), а также как отдельные точки данных вместе с соответствующими медианными значениями и интерквартильными диапазонами (В). Р-значения рассчитывали по сравнению с контрольным образцом с носителем (группа 1) двумя способами: используя критерий Манна-Уитни и непарный t-критерий (в скобках).

Фиг. 3 - объем первичных опухолей, измеренный после вскрытия, выполненного на 20 день исследования в ортотопической сингенной модели рака толстой кишки, описанной в примере 2. Пиоглитазон HCl и памапимод вводили по отдельности (группы 2 и 3, соответственно) и в комбинации (группа 4). Данные представлены относительно контрольного образца с носителем (группа 1). Данные выражены как средние значения +СОС (А), а также как отдельные точки данных вместе с соответствующими медианными значениями и интерквартильными диапазонами (В). Р-значения рассчитывали по сравнению с контрольным образцом с носителем (группа 1) двумя способами: используя критерий Манна-Уитни и непарный t-критерий (в скобках).

Фиг. 4 - масса первичных опухолей, измеренная после вскрытия, выполненного на 20 день исследо-

вания в ортотопической сингенной модели рака толстой кишки, описанной в примере 2. Пиоглитазон HCl и памапимод вводили по отдельности (группы 2 и 3, соответственно) и в комбинации (группа 4). Данные представлены относительно контрольного образца с носителем (группа 1). Данные выражены как средние значения +СОС (А), а также как отдельные точки данных вместе с соответствующими медианными значениями и интерквартильными диапазонами (В). Р-значения рассчитывали по сравнению с контрольным образцом с носителем (группа 1) двумя способами: используя критерий Манна-Уитни и непарный t-критерий (в скобках).

Подробное описание изобретения

Как описано выше, в настоящем изобретении предложены фармацевтические комбинации, содержащие агонист PPAR, такой как пиоглитазон, и ингибитор P38, такой как памапимод, которые подходят для предупреждения, отсрочки развития или лечения рака.

Для интерпретации настоящего описания следует использовать следующие определения, и если это уместно, термины в единственном числе также включают множественное число, и наоборот. Следует понимать, что используемая в настоящем документе терминология предназначена лишь для описания конкретных вариантов реализации, и ее не следует толковать как ограничивающую. Термины "содержащий", "имеющий" и "включающий" следует толковать как не ограничивающие термины (т.е. означающие "включая, но не ограничиваясь этим"), если не указано иное.

Признаки, целые числа, характеристики, соединения, химические фрагменты или группы, описанные в связи с конкретным аспектом, вариантом реализации или примером настоящего изобретения, следует понимать как применимые к любому другому аспекту, варианту реализации или примеру, описанному в настоящем документе, если это является совместимым с ним. Все признаки, описанные в настоящем документе (включая все прилагаемые пункты формулы изобретения, реферат и чертежи), и/или все стадии любого описанного способа или процесса можно комбинировать в любых сочетаниях, за исключением комбинаций, в которых по меньшей мере некоторые из таких признаков и/или стадий являются взаимоисключающими. Настоящее изобретение не ограничено деталями любых вышеуказанных вариантов реализации. Настоящее изобретение распространяется на любой новый признак или на любую новую комбинацию признаков, описанных в настоящем документе (включая все прилагаемые пункты формулы изобретения, реферат и чертежи), или на любую новую стадию или любую новую комбинацию стадий любого описанного способа или процесса.

Термины "индивидуум", "субъект" или "пациент" использованы в данном контексте взаимозаменяемо. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой млекопитающее. Млекопитающие включают, но не ограничиваются этим, приматов (включая людей и других приматов). В предпочтительном варианте реализации субъектом является человек.

Термины "рак" и "раковый" в данном контексте относятся или описывают физиологическое состояние млекопитающего, обычно характеризующееся нерегулируемым клеточным ростом. "Опухоль" включает одну или более раковых клеток. Примеры рака включают, но не ограничиваются этим, карциному, лимфому, бластому, саркому и лейкоз или лимфолейкоз. Более конкретные примеры таких раковых заболеваний включают плоскоклеточный рак (например, эпителиальный плоскоклеточный рак), рак легкого, включая мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого ("NSCLC"), аденокарциному легкого и плоскоклеточную карциному легкого, рак брюшной полости, гепатоцеллюлярный рак, желудочный рак или рак желудка, включая желудочно-кишечный рак, рак поджелудочной железы, глиобластому, рак шейки матки, рак яичника, рак печени, рак мочевого пузыря, гепатому, рак молочной железы, рак желудочно-кишечного (ЖК) тракта, эндометриальный рак или рак матки, карциному слюнной железы, рак почки или почечный рак, рак предстательной железы, рак вульвы, рак щитовидной железы, карциному печени, карциному анального канала, пенильную карциному, а также рак головы и шеи.

Термин "метастатический рак" в данном контексте означает статус рака, например статус рака легкого или рака желудочно-кишечного (ЖК) тракта, при котором раковые клетки переходят из первоначального очага в один или более очагов в другом месте организма, посредством кровеносных сосудов или лимфатической системы, с образованием одной или более вторичных опухолей в одном или более очагах или органах за пределами первоначального очага или органа.

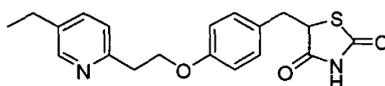
Термин "примерно" в данном контексте относится к +/-10% от приведенного измеренного значения. Агонисты PPAR.

Термин "агонист PPAR" в данном контексте относится к лекарству, которое активирует рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR), такой как гамма-рецептор PPAR, альфа-рецептор PPAR, дельта-рецептор PPAR или их комбинации.

Указанный агонист PPAR представляет собой пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль, например пиоглитазона гидрохлорид.

Пиоглитазон описан, например, в патенте США № 4687777 или в публикации Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith

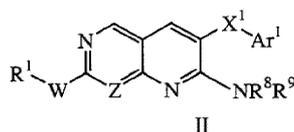
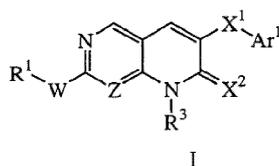
U, Taton J; PROactive investigators. Lancet. 2005 Oct 8;366(9493):1279-89, и представлен структурной формулой, изображенной ниже



Активация PPAR агонистом PPAR обычно является эффективной в концентрации от нижнего наномолярного диапазона до нижнего микромолярного диапазона, например в диапазоне от 0,1 нМ до 100 мкМ. В некоторых вариантах реализации активация PPAR является слабой или частичной, т.е. в способах согласно настоящему изобретению используют агонист PPAR, который в описанной аналитической системе обеспечивает максимальную активацию рецептора PPAR от 10 до 100% по сравнению с эталонным агонистом PPAR, который известен как вызывающий максимальную активацию PPAR.

Ингибиторы P38.

Термин "ингибитор p38" в данном контексте относится к лекарству, которое ингибирует митоген-активируемую протеинкиназу p38 (MAP), такую как p38- α (MAPK14), p38- β (MAPK11), p38- γ (MAPK12/ERK6) и/или p38- δ (MAPK13/SAPK4). Термин "ингибитор p38" включает ингибиторы p38, такие как соединения формул I и II



или их фармацевтически приемлемые соли, где

Z представляет собой N или CH;

W представляет собой NR²;

X¹ представляет собой O, NR⁴ (где R⁴ представляет собой водород или алкил), S или CR⁵R⁶ (где R⁵ и R⁶ независимо представляют собой водород или алкил) или C=O;

X² представляет собой O или NR⁷;

Ar¹ представляет собой арил или гетероарил;

R² представляет собой водород, алкил, ацил, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, гетероалкилкарбонил, гетероалкилоксикарбонил или -R²¹-R²², где R²¹ представляет собой алкилен или -C(=O)-, и R²² представляет собой алкил или алкокси;

R¹ представляет собой водород, алкил, галогеналкил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, замещенный гетероалкилом циклоалкил, гетерозамещенный циклоалкил, гетероалкил, цианоалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, R¹²-SO₂-гетероциклоамино (где R¹² представляет собой галогеналкил, арил, аралкил, гетероарил или гетероаралкил), -Y¹-C(O)-Y²-R¹¹ (где Y¹ и Y², каждый независимо, либо отсутствуют, либо представляют собой алкиленовую группу, и R¹¹ представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксильный, алкокси, амино, моноалкиламино или диалкиламино), (гетероциклил)(циклоалкил)алкил или (гетероциклил)(гетероарил)алкил;

R³ представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, галогеналкил, гетероалкил, цианоалкил, алкилен-C(O)-R³¹ (где R³¹ представляет собой водород, алкил, гидроксильный, алкокси, амино, моноалкиламино или диалкиламино), амино, моноалкиламино, диалкиламино или NR³²-Y³-R³³ (где Y³ представляет собой -C(O), -C(O)O-, -C(O)NR³⁴, S(O)₂ или S(O)₂NR³⁵; R³², R³⁴ и R³⁵ независимо представляют собой водород или алкил; и R³³ представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил или необязательно замещенный фенил) или ацил;

R⁷ представляет собой водород или алкил; и

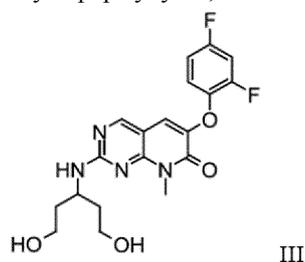
R⁸ и R⁹ независимо представляют собой водород, алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил, алкилсульфонил, арилсульфонил, -C(O)-R⁸¹ (где R⁸¹ представляет собой алкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероалкил, алкокси, арилокси, амино, моно- или диалкиламино, ариламино или арил(алкил)амино), или R⁸ и R⁹ вместе образуют =CR⁸²R⁸³ (где R⁸² и R⁸³ независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил или необязательно замещенный фенил).

Если не указано иное, следующие термины, используемые в описании и формуле изобретения, имеют представленное ниже значение.

"Фармацевтически приемлемая соль" соединения означает соль, которая является фармацевтически приемлемой и обладает требуемой фармакологической активностью исходного соединения. Такие соли

включают: (1) соли присоединения кислот, полученные с неорганическими кислотами, такими как хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или полученные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксибензоил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоная кислота, этансульфоная кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоная кислота, бензолсульфоная кислота, 4-хлорбензолсульфоная кислота, 2-нафталинсульфоная кислота, 4-толуолсульфоная кислота, камфорсульфоная кислота, 4-метилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, трет-бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидрокси-нафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и т.п.; или (2) соли, полученные при замещении кислотного протона, присутствующего в исходном соединении, ионом металла, например ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или при его координации с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, N-метилглюкамин и т.п.

Ингибитор р38 согласно настоящему изобретению представляет собой памапимод, имеющий химическое название 6-(2,4-дифторфенокси)-2-[3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)пропиламино]-8-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он и химическую формулу III, или его фармацевтически приемлемую соль.



III

Памапимод и его синтез описаны, например, в WO 2008/151992 и в WO 2002/064594, а также, например, в публикации Hill RJ, Dabagh K, Phippard D, Li C, Suttman RT, Welch M, Papp E, Song KW, Chang KC, Leaffer D, Kim Y-N, Roberts RT, Zabka TS, Aud D, Dal Porto J, Manning AM, Peng SL, Goldstein DM, and Wong BR; Pamapimod, a Novel p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibitor: Preclinical Analysis of Efficacy and Selectivity *J Pharmacol Exp Ther.* December 2008 327:610-619.

В варианте реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая:

- (a) пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль;
- (b) памапимод или его фармацевтически приемлемую соль; и необязательно
- (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей.

В предпочтительном варианте реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая:

- (a) пиоглитазона гидрохлорид;
- (b) памапимод или его фармацевтически приемлемую соль; и необязательно
- (c) один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей.

Комбинации.

Как описано выше, настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей агонист PPAR, такой как пиоглитазон или его фармацевтически приемлемая соль, и ингибитор р38, такой как памапимод или его фармацевтически приемлемая соль. Фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой, например, комбинированный препарат или фармацевтическую композицию для одновременного, раздельного или последовательного применения.

Термин "комбинированный препарат" в данном контексте относится, в частности, к "набору компонентов" в том смысле, что дозу указанного агониста PPAR и дозу указанного ингибитора р38 можно вводить независимо, либо в отдельных формах, либо с использованием различных фиксированных комбинаций с определенными количествами активных ингредиентов. Отношение количества агониста PPAR к количеству ингибитора р38, подлежащее введению в комбинированном препарате, может варьироваться, например, в соответствии с потребностями подгруппы пациентов, подлежащих лечению, или в соответствии с потребностями одного пациента, и такие потребности могут отличаться в зависимости от возраста, пола, массы тела и т.д. пациента. Отдельные части комбинированного препарата (набора компонентов) можно вводить одновременно или последовательно, например, в хронологической последовательности, например в разные моменты времени и с одинаковыми или различными временными интервалами для любой части указанного набора компонентов.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к комбинации фиксированных доз (FDC), кото-

рая содержит агонист PPAR и ингибитор р38, объединенные в одну лекарственную форму, которая имеет предварительно определенную комбинацию соответствующих доз.

Фармацевтическую комбинацию можно также использовать в качестве дополнительной терапии. В данном контексте "дополнительная" или "дополнительная терапия" означает совокупность реагентов для применения в терапии, при этом субъект, принимающий такую терапию, начинает первую схему лечения с применением одного или более реагентов до начала второй схемы лечения с применением одного или более других реагентов в дополнение к первой схеме лечения, так что не все реагенты, используемые в такой терапии, начинают применять в одно время. Например, можно добавлять терапию с ингибитором р38 пациенту, уже принимающему терапию с агонистом PPAR.

В предпочтительном варианте реализации фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой фармацевтическую композицию, т.е. комбинацию фиксированных доз.

В дополнительном предпочтительном варианте реализации фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой комбинированный препарат.

Количество агониста PPAR и ингибитора р38, подлежащее введению, варьируется в зависимости от таких факторов, как конкретное используемое соединение, состояние болезни и его тяжесть, в соответствии с определенными обстоятельствами, сопутствующими данному случаю, включая, например, конкретный вводимый агонист PPAR, способ введения, состояние, подлежащее лечению, область-мишень, подлежащая лечению, и субъекта или реципиента, подлежащего лечению.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая агонист PPAR и соединение формулы I или II, где указанный агонист PPAR и указанное соединение формулы I или II присутствуют в терапевтически эффективном количестве.

Выражение "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" в данном контексте относится к количеству, способному вызывать один или более следующих эффектов у субъекта, принимающего комбинацию согласно настоящему изобретению: (i) подавление или остановка роста опухоли, включая снижение скорости роста опухоли или инициацию полной остановки роста; (ii) уменьшение количества опухолевых клеток; (iii) уменьшение размера опухоли; (iv) уменьшение количества опухолей; (v) подавление метастаза (т.е. уменьшение, замедление или полную остановку) инфильтрации опухолевых клеток в периферические органы; (vi) усиление противоопухолевой иммунной реакции, которая может, но не обязательно должна приводить к регрессии или устранению опухоли; (vii) облегчение до некоторой степени одного или более симптомов, связанных с раком; (viii) увеличение выживаемости без прогрессирования (PFS) и/или общей выживаемости (OS) субъекта, принимающего указанную комбинацию.

В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая агонист PPAR и соединение формулы I или II, причем указанный агонист PPAR и указанное соединение формулы I или II присутствуют в количестве, обеспечивающем аддитивный терапевтический эффект.

В данном контексте термин "аддитивный" означает, что эффект, достигаемый с применением фармацевтических комбинаций согласно настоящему изобретению, приблизительно равен сумме эффектов, возникающих в результате применения указанных противораковых агентов, а именно агониста PPAR и ингибитора р38, в качестве монотерапии. Преимущественно, аддитивный эффект обеспечивает более высокую эффективность в тех же дозах и может приводить к более продолжительной реакции на терапию.

В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая агонист PPAR и соединение формулы I или II, причем указанный агонист PPAR и указанное соединение формулы I или II присутствуют в количестве, обеспечивающем синергетический терапевтический эффект.

В данном контексте термин "синергетический" означает, что эффект, достигаемый с применением фармацевтических комбинаций согласно настоящему изобретению, больше суммы эффектов, возникающих в результате применения указанных противораковых агентов, а именно агониста PPAR и ингибитора р38, в качестве монотерапии. Преимущественно, такая синергия обеспечивает более высокую эффективность в тех же дозах и может приводить к более продолжительному ответу на терапию.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и агонист PPAR, где количество указанного агониста PPAR в указанной комбинации составляет от примерно 0,1 до примерно 50 мг, или от примерно 0,1 до примерно 45 мг, или от примерно 0,1 до примерно 30 мг, или от примерно 0,1 до примерно 15 мг, или от примерно 0,8 до примерно 10 мг, или от примерно 0,1 до примерно 5 мг.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и агонист PPAR, где количество указанного агониста PPAR в указанной комбинации составляет примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9 или примерно 10 мг.

В особенно предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и пиоглитазон, где количество пиоглитазона в ука-

занной комбинации составляет примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9 или примерно 10 мг.

В одном варианте реализации агонист PPAR вводят субъекту в дозе, которая ниже дозы, необходимой для лечения диабета с применением агониста PPAR. В дополнительном варианте реализации агонист PPAR вводят субъекту в дозе, которая в 8-20 раз ниже, чем верхняя доза, одобренная для лечения диабета, в частности в 8-20 раз ниже, чем верхняя доза, прошедшая оценку и испытание для лечения диабета у людей. Верхняя доза, прошедшая оценку и испытание для лечения диабета у людей, например, для агониста гамма-PPAR, такого как пиоглитазон, обычно составляет примерно 30-45 мг/сутки. В дополнительном варианте реализации, в используемой дозе PPAR общие побочные эффекты, наблюдаемые в дозах, используемых при лечении диабета, являются сниженными или не обнаруживаемыми.

В одном варианте реализации агонист PPAR вводят субъекту в дозе, которая ниже активной дозы для антидиабетического или анти-дислипидемического эффекта указанного агониста PPAR, в частности в дозе, которая ниже активной дозы для антидиабетического или анти-дислипидемического эффекта агониста PPAR у людей. В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и пиоглитазон, где количество пиоглитазона в указанной комбинации меньше дозы, обычно необходимой для лечения диабета пиоглитазоном. Типичная схема введения пиоглитазона при лечении диабета составляет 15-45 мг пиоглитазона один раз в сутки.

В особенно предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и пиоглитазон, где количество пиоглитазона в указанной комбинации составляет примерно 5 мг.

В дополнительном особенно предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и пиоглитазон, где количество пиоглитазона в указанной комбинации составляет примерно 2 мг.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и агонист PPAR, где количество указанного ингибитора р38 в указанной комбинации составляет от примерно 1 до примерно 500 мг, или от примерно 1 до примерно 450 мг, или от примерно 1 до примерно 400 мг, или от примерно 1 до примерно 350 мг, или от примерно 1 до примерно 300 мг, или от примерно 1 до примерно 250 мг, или от примерно 1 до примерно 200 мг, или от примерно 1 до примерно 150 мг, или от примерно 1 до примерно 125 мг, или от примерно 10 до примерно 125 мг, или от примерно 10 до примерно 100 мг, или от примерно 20 до примерно 100 мг, или от примерно 30 до примерно 100 мг, или от примерно 40 до примерно 100 мг, или от примерно 50 до примерно 100 мг.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и агонист PPAR, где количество указанного ингибитора р38 в указанной комбинации составляет примерно 25, примерно 50, примерно 75, примерно 125, примерно 150 или примерно 300 мг.

В дополнительном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и агонист PPAR, где количество указанного ингибитора р38 в указанной комбинации составляет примерно 50, примерно 75, примерно 100 или примерно 150 мг.

В дополнительном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и агонист PPAR, где количество указанного ингибитора р38 в указанной комбинации составляет примерно 75 мг.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и агонист PPAR, где количество указанного агониста PPAR в указанной комбинации составляет от примерно 0,1 до примерно 50 мг, или от примерно 0,1 до примерно 45 мг, или от примерно 0,1 до примерно 30 мг, или от примерно 0,1 до примерно 15 мг, или от примерно 0,8 до примерно 10 мг; и при этом количество указанного ингибитора р38 в указанной комбинации составляет от примерно 1 до примерно 500 мг, или от примерно 1 до примерно 450 мг, или от примерно 1 до примерно 400 мг, или от примерно 1 до примерно 350 мг, или от примерно 1 до примерно 300 мг, или от примерно 1 до примерно 250 мг, или от примерно 1 до примерно 200 мг, или от примерно 1 до примерно 150 мг, или от примерно 1 до примерно 125 мг, или от примерно 10 до примерно 125 мг, или от примерно 10 до примерно 100 мг, или от примерно 20 до примерно 100 мг, или от примерно 30 до примерно 100 мг, или от примерно 40 до примерно 100 мг, или от примерно 50 до примерно 100 мг.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор р38 и агонист PPAR, где количество указанного агониста PPAR в указанной комбинации составляет примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9 или примерно 10 мг; и при этом количество указанного ингибитора р38 в указанной комбинации составляет примерно 50, примерно 75, примерно 100 или примерно 150 мг.

В особенно предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фарма-

цветическая комбинация, содержащая памапимод и пиоглитазон, где количество памапимода в указанной комбинации составляет примерно 75 мг, и при этом количество пиоглитазона в указанной комбинации составляет от примерно 2 до примерно 5 мг.

Фармацевтические композиции.

Как указано выше, настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей агонист PPAR, такой как пиоглитазон, и ингибитор р38, такой как памапимод, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" в данном контексте относится к носителю, или вспомогательному веществу, или разбавителю, который подходит для применения у людей и/или животных, не вызывая неоправданных неблагоприятных побочных эффектов (таких как токсичность, раздражение и аллергические реакции), соразмерно с разумным соотношением пользы/риска. Он может представлять собой фармацевтически приемлемый растворитель, суспендирующий агент или жидкую среду для доставки предложенных соединений субъекту.

Лекарственные формы и способы введения.

Фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению предпочтительно подходит для энтерального введения, такого как парентеральное или ректальное введение, субъекту и содержит терапевтически эффективное количество активных ингредиентов и один или более подходящих фармацевтически приемлемых носителей.

Если не указано иное, фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению получают способом, известным *per se*, например, посредством обычного смешивания, гранулирования, процессов нанесения покрытия, растворения или лиофилизации. При получении комбинации для пероральной лекарственной формы можно использовать обычную фармацевтическую среду, например воду, гликоли, масла, спирты, носители, такие как крахмалы, сахара или микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т.п. Благодаря простоте их введения, таблетки и капсулы являются наиболее предпочтительными пероральными лекарственными формами, в которых используют твердые фармацевтические носители.

В одном варианте реализации фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой комбинацию для энтерального введения. Предпочтительными являются комбинации для перорального введения. Как указано выше, указанная фармацевтическая комбинация предпочтительно представляет собой фармацевтическую композицию, например комбинацию фиксированных доз.

Фармацевтическая комбинация для энтерального введения представляет собой, например, единичную лекарственную форму, такую как таблетка, капсула или суппозиторий.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая агонист PPAR, такой как пиоглитазон, и ингибитор р38, такой как памапимод, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, причем указанная композиция представляет собой таблетку или капсулу, предпочтительно таблетку.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая агонист PPAR, такой как пиоглитазон, и ингибитор р38, такой как памапимод, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, причем указанная композиция представляет собой таблетку с замедленным высвобождением.

В дополнительном предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению предназначена для перорального введения, причем указанная композиция выполнена с возможностью обеспечения медленного высвобождения активных фармацевтических ингредиентов (АФИ). Таким образом, указанная композиция может увеличивать T_{max} или уменьшать C_{max} , или одновременно увеличивать T_{max} и уменьшать C_{max} , по сравнению с композицией с мгновенным высвобождением.

" C_{max} " означает пиковую концентрацию лекарства в плазме. " T_{max} " означает время с момента введения до достижения C_{max} .

Композиция с замедленным высвобождением, по сравнению с композицией с мгновенным высвобождением, содержит один или более агентов, которые действуют для увеличения продолжительности высвобождения АФИ; например, АФИ можно внедрять в матрицу и/или покрывать мембраной, которая в любом случае обеспечивают сдерживание (уменьшение) скорости диффузии АФИ в ЖК тракте.

Дополнительные или альтернативные, например альтернативные материалы, которые можно включать в композицию для достижения медленного высвобождения, представляют собой гидрофобные полимеры, например этилцеллюлозу или полимер метакриловой кислоты, или их комбинацию. Такие полимеры, используемые по отдельности или в комбинации, могут содержаться в покрытии или могут быть включены в смесь с АФИ (т.е. могут быть использованы в качестве материала матрицы), или могут присутствовать и в покрытии, и в смеси с АФИ.

Другие дополнительные или альтернативные, например альтернативные материалы, которые можно включать в композицию для достижения медленного высвобождения, представляют собой нерастворимые эродлируемые материалы, например воск или гидрированное растительное масло, или их комбинацию. Такие материалы, используемые по отдельности или в комбинации, могут содержаться в покрытии

или могут быть включены в смесь с АФИ (т.е. могут быть использованы в качестве материала матрицы), или могут присутствовать и в покрытии, и в смеси с АФИ.

Разовое содержание активных ингредиентов в отдельной дозе не обязательно должно составлять терапевтически эффективное количество, поскольку такое количество может быть достигнуто посредством введения нескольких единичных доз. Композиция согласно настоящему изобретению может содержать, например, от примерно 10 до примерно 100% терапевтически эффективного количества активных ингредиентов.

Если фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению представляет собой комбинированный препарат, то указанный агонист PPAR не обязательно вводить в той же лекарственной форме, что и указанный ингибитор р38.

Схема введения доз.

Иллюстративная схема лечения предусматривает введение один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки, через день, два раза в неделю, один раз в неделю. Комбинацию согласно настоящему изобретению обычно вводят несколько раз. Интервалы между единичными дозами могут составлять, например, менее суток, сутки, один раз в два дня, два раза в неделю или один раз в неделю. Комбинацию согласно настоящему изобретению можно вводить в виде постоянного, непрерывного лечения. Комбинацию согласно настоящему изобретению также можно вводить по схеме, по которой субъект принимает циклы лечения, прерываемые периодом отдыха от лекарств или периодом отсутствия лечения. Таким образом, комбинацию согласно настоящему изобретению можно вводить в соответствии с выбранными выше интервалами в течение непрерывного периода, составляющего одну неделю или ее часть, в течение двух недель, в течение трех недель, в течение четырех недель, в течение пяти недель или в течение шести недель, а затем прекращать на период, составляющий одну неделю или ее часть, на две недели, на три недели, на четыре недели, на пять недель или на шесть недель. Совокупность интервала лечения и интервала без лечения называют циклом. Цикл можно повторять один или более раз. Можно использовать два или более различных циклов в комбинации для повторения лечения один или более раз. Интервалы также могут быть нерегулярными, в соответствии с измеренными уровнями указанного агониста PPAR и/или указанного ингибитора р38 в крови пациента. В предпочтительном варианте реализации фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению вводят один раз в сутки. В иллюстративной схеме лечения агонист PPAR можно вводить в дозе 0,1-100 мг в сутки, и ингибитор P38 можно вводить в дозе 1-300 мг в сутки.

Применение комбинаций согласно настоящему изобретению для лечения рака.

В соответствии со вторым аспектом настоящего изобретения, предложена фармацевтическая комбинация, описанная в данном документе, для применения в качестве лекарственного средства.

В соответствии с третьим аспектом настоящего изобретения, предложена фармацевтическая комбинация, описанная в данном документе, для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака у субъекта.

Также предложено применение фармацевтической комбинации, описанной в настоящем документе, для получения лекарственного средства для предупреждения, отсрочки развития или лечения рака у субъекта.

Также предложено применение фармацевтической комбинации, описанной в настоящем документе, для предупреждения, отсрочки развития или лечения рака у субъекта.

Также предложен способ предупреждения, отсрочки развития или лечения рака у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, описанной в данном документе.

Термины "лечить"/"лечение" в данном контексте включают: (1) отсрочку возникновения клинических симптомов заболевания, расстройства или патологического состояния, развивающегося у животного, в частности у млекопитающего и особенно у человека, который может быть склонен или предрасположен к указанному заболеванию, расстройству или патологическому состоянию, но еще не испытывает или не демонстрирует клинические или субклинические симптомы заболевания, расстройства или патологического состояния; (2) подавление заболевания, расстройства или патологического состояния (например, остановку, снижение или отсрочку развития заболевания, или его рецидива в случае поддерживающего лечения, по меньшей мере одного его клинического или субклинического симптома); и/или (3) облегчение патологического состояния (т.е. инициацию регрессии заболевания, расстройства или патологического состояния, или по меньшей мере одного из его клинических или субклинических симптомов). Польза для пациента, подлежащего лечению, является либо статистически значимой, либо по меньшей мере ощутимой для пациента или лечащего врача. Однако следует понимать, что при введении лекарственного средства пациенту для лечения заболевания, результат не всегда может представлять собой эффективное лечение.

В данном контексте "отсрочка развития" означает увеличение времени до возникновения симптома рака или маркера, ассоциированного с раком, или замедление усиления тяжести симптома рака. Кроме того, "отсрочка развития" в данном контексте включает реверсирование или подавление развития заболевания. "Подавление" прогрессирования заболевания или осложнения заболевания у субъекта означает

предупреждение или уменьшение прогрессирования заболевания и/или осложнения заболевания у субъекта.

Превентивное лечение включает профилактическое лечение. При превентивном применении фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению вводят субъекту, предположительно страдающему или имеющему риск развития рака. При терапевтическом применении фармацевтическую комбинацию вводят субъекту, такому как пациент, уже страдающий от рака, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере частичного блокирования симптомов заболеваний. Количество, эффективное для такого применения, зависит от тяжести и течения заболевания, предшествующей терапии, состояния здоровья субъекта и реакции на лекарства, а также от решения лечащего врача.

Если состояние субъекта не улучшается, фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению можно вводить постоянно, т.е. в течение продолжительного периода времени, включая всю продолжительность жизни субъекта, с целью облегчения или иного сдерживания или ограничения симптомов заболевания или патологического состояния субъекта.

Если состояние субъекта улучшается, указанную фармацевтическую комбинацию можно вводить непрерывно; альтернативно, дозу вводимых лекарств можно временно уменьшить или временно прекратить их прием на некоторое время (т.е. "отдых от лекарств").

После возникновения улучшения состояния пациента, в случае необходимости, вводят поддерживающую дозу фармацевтической комбинации согласно настоящему изобретению. Затем необязательно уменьшают дозу или частоту введения, или оба параметра в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется облегченное заболевание.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака у субъекта, причем рак выбран из группы, состоящей из рака легкого, рака яичника, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака печени, рака желудочно-кишечного (ЖК) тракта, гематологического рака и рак почки.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого у субъекта.

В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого, рака яичника или рака желудочно-кишечного (ЖК) тракта у субъекта.

В более предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого, рака яичника или рака желудочно-кишечного (ЖК) тракта у субъекта, причем указанный рак легкого выбран из немелкоклеточной карциномы легкого и мелкоклеточной карциномы легкого, и предпочтительно представляет собой немелкоклеточную карциному легкого, и указанный рак яичника предпочтительно представляет собой эпителиальный рак яичника, и указанный рак ЖК тракта выбран из рака пищевода, рака желудка, рака кишечника, рака толстой и прямой кишки, и рака анального канала, и предпочтительно представляет собой рак толстой и прямой кишки.

В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого или рака желудочно-кишечного (ЖК) тракта у субъекта.

В более предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого или рака желудочно-кишечного (ЖК) тракта у субъекта, причем указанный рак легкого выбран из немелкоклеточной карциномы легкого и мелкоклеточной карциномы легкого, и предпочтительно представляет собой немелкоклеточную карциному легкого, и указанный рак ЖК тракта выбран из рака пищевода, рака желудка, рака кишечника, рака толстой и прямой кишки, и рака анального канала, и предпочтительно представляет собой рак толстой и прямой кишки.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака молочной железы у субъекта.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака мочевого пузыря у субъекта.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака печени у субъекта.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака ЖК тракта у субъекта.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения гематологического рака у субъекта.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака почки у субъекта.

В особенно предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого у субъекта, причем указанный рак легкого выбран из немелкоклеточной карциномы легкого и мелкоклеточной карциномы легкого. Предпочтительно, указанный рак легкого представляет собой немелкоклеточную карциному легкого.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака яичника у субъекта, причем указанный рак яичника предпочтительно представляет собой эпителиальный рак яичника.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака предстательной железы у субъекта, причем указанный рак предстательной железы предпочтительно представляет собой ацинарную аденокарциному.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака молочной железы у субъекта, причем указанный рак молочной железы выбран из протоковой карциномы *in situ*, инвазивной протоковой карциномы и инвазивной лобулярной карциномы.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака мочевого пузыря у субъекта, причем указанный рак мочевого пузыря выбран из переходноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, мелкоклеточной карциномы, аденокарциномы и саркомы.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака печени у субъекта, причем указанный рак печени выбран из гепатоцеллюлярной карциномы, гепатобластомы и холангиокарциномы.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака ЖК тракта у субъекта, причем указанный рак ЖК тракта выбран из рака пищевода, рака желудка, рака кишечника, рака толстой и прямой кишки, и рака анального канала. Указанный вариант реализации является особенно предпочтительным. Предпочтительно, указанный рак ЖК тракта представляет собой рак толстой и прямой кишки.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения гематологического рака у субъекта, причем указанный гематологический рак выбран из острого миелоидного лейкоза (AML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), хронического миелоидного лейкоза (CML), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), лимфомы, миелодиспластического синдрома (MDS) и множественной миеломы.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака почки у субъекта, причем указанный рак почки представляет собой почечно-клеточную аденокарциному.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака легкого или рака яичника у субъекта.

В дополнительном предпочтительном варианте реализации предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения рака у субъекта, причем указанный рак выбран из группы, состоящей из рака ЖК тракта, гематологического рака и рака почки.

В более предпочтительном варианте реализации предложена фармацевтическая комбинация согласно настоящему изобретению для применения в способе предупреждения, отсрочки развития или лечения у субъекта метастатического рака, предпочтительно метастатического рака, выбранного из группы, состоящей из метастатического рака легкого, метастатического рака яичника, метастатического рака предстательной железы, метастатического рака молочной железы, метастатического рака мочевого пузыря, метастатического рака печени, метастатического рака желудочно-кишечного (ЖК) тракта и метастатического рака почки, более предпочтительно метастатического рака ЖК тракта, метастатического

рака яичника или метастатического рака легкого, еще более предпочтительно метастатического рака ЖК тракта или метастатического рака легкого, наиболее предпочтительно метастатического рака ЖК тракта, выбранного из метастатического рака пищевода, метастатического рака желудка, метастатического рака кишечника, метастатического рака толстой и прямой кишки и метастатического рака анального канала, в частности метастатического рака толстой и прямой кишки, или метастатического рака легкого, выбранного из метастатической немелкоклеточной карциномы легкого и метастатической мелкоклеточной карциномы легкого, в частности метастатической немелкоклеточной карциномы легкого.

Примеры

Приведенные примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения, не ограничивая его.

Пример 1.

Оценка противоопухолевой эффективности памапимода и пиоглитазона гидрохлорида по отдельности и в комбинации в модели подкожного ксенотрансплантата карциномы легкого A549 у самок бестимусных "голых" мышей *in vivo*.

Общий дизайн исследования.

Исследование состояло из 4 экспериментальных групп, каждая из которых содержала 10 самок бестимусных "голых" мышей после рандомизации (подробная информация представлена ниже в табл. 1). На 0 день в левый бок всех самок бестимусных "голых" мышей, включенных в исследование, подкожно имплантировали 2×10^6 клеток опухоли A549 в 100 мкл смеси PBS:Matrigel (1:1). Затем два раза в неделю измеряли размер первичных опухолей (по понедельникам и пятницам) с помощью штангенциркуля. На 21 день, после того как средний объем первичных опухолей достиг приблизительно 100-200 мм³, 40 животных, несущих опухоль, разделяли блоковой рандомизацией на 4 группы по 10 животных в соответствии с последними зазорами первичной опухоли (блок из четырех после классификации). Для блоковой рандомизации использовали надежный автоматический генератор случайных чисел в пределах отдельных блоков (MS-Excel 2003). На следующий день (22 день) начинали лечение во всех группах (подробная информация представлена в табл. 1). Пиоглитазон HCl (10 мг/кг) и памапимод (100 мг/кг) вводили по отдельности (группы 2 и 3, соответственно) и в комбинации (группа 4) один раз в сутки р.о. на 22-45 дни. Животным из группы 1 вводили 10 мл/кг контрольного носителя (0,9% NaCl, 0,5% метилцеллюлозы, 0,4% полисорбата 80, 0,9% бензилового спирта, pH 4,8) один раз в сутки р.о. в течение того же периода времени.

Исследование прекращали на 46 день. Всех животных усыпляли и проводили вскрытие. Первичные опухоли собирали и взвешивали сырую массу, и определяли объемы.

Таблица 1. Дизайн исследования

Группа	Соединение	Доза	Способ введения	Схема	Количество животных
1	Контроль с носителем ¹⁾	10 мл/кг	р.о.	1x в сутки на 22-45 дни	10
2	пиоглитазона HCl	10 мг/кг	р.о.	1x в сутки на 22-45 дни	10
3	памапимод	100 мг/кг	р.о.	1x в сутки на 22-45 дни	10
4	пиоглитазона HCl + памапимод	10 мг/кг + 100 мг/кг	р.о.	1x в сутки на 22-45 дни	10

1) 0,9% NaCl, 0,5% метилцеллюлозы, 0,4% полисорбата 80, 0,9% бензилового спирта, pH 4,8.

Экспериментальные животные.

Линия	самки, бестимусные, «голые» (CrI:NU(NCr)-Foxn1 tm)
Поставщик	Charles River GmbH Sandhofer Weg 7; 97633 Зульцфельд; Германия
Общее количество животных	54 (40 после рандомизации)
Возраст при поставке	4-5 недель
Идентификация	Маркировка с помощью татуировок
Акклиматизация	11 дней

Клетки-мишени (клетки опухоли для имплантации).

Клеточная линия:	A549
CRQ №:	011
Происхождение:	из карциномы легкого белого европейца
Инкубация:	при 37 °C с 10% CO ₂
Хранение:	94% FCS / 6% ДМСО

Клетки A549 выращивали в среде DMEM с высоким содержанием глюкозы Glutamax 1 с 10% FCS, 100 ед. пенициллина/мл и 100 мкг стрептомицина/мл. Клетки A549 выращивали в увлажненной атмосфере из 90% воздуха и 10% диоксида углерода при 37°C. Среду обычным образом меняли каждые 3 дня.

Метод испытания (имплантация опухоли).

На 0 день в левый бок 54 самок бестимусных "голых" мышей подкожно имплантировали 2×10^6 клеток опухоли A549 в 100 мкл смеси PBS:Matrigel (1:1). Затем три раза в неделю измеряли массу животных (по понедельникам, средам и пятницам; весы: Mettler Toledo PB602-L). Размер первичных опухолей измеряли два раза в неделю с помощью штангенциркуля (ручной штангенциркуль, ОМС Fontana). Размер опухолей рассчитывали по формуле $W^2 \times L / 2$ (L=длина, и W=перпендикулярная ширина опухоли, $L > W$). На 21 день, после того как средний объем первичных опухолей достиг приблизительно 100-200 мм³, 40 животных, несущих опухоль, разделяли блоковой рандомизацией на 4 группы по 10 животных в соответствии с последними замерами первичной опухоли (блок из четырех после классификации). Для блоковой рандомизации использовали надежный автоматический генератор случайных чисел в пределах отдельных блоков (MS-Excel 2003). На следующий день (22 день) начинали лечение во всех группах (подробная информация представлена в табл. 1).

Условия содержания животных.

Условия	Оптимальные гигиенические условия, с кондиционированием воздуха посредством 10-15 замен воздуха в час, и непрерывной проверкой среды по требуемым диапазонам температуры 22 ± 3 °C и относительной влажности 45-65%, 12 часов искусственного флуоресцентного освещения / 12 часов темноты.
Размещение	не более 4 животных на одну вентилируемую клетку (IVC)
Корм	M-Zucht ssniff Spezialdiäten GmbH Ferdinand Gabriel Weg 16; D-59494, Зоэст
Вода	Водопроводная вода (автоклавированная)
Контроль с носителем.	
Идентификация	Носитель
Описание	0,9% NaCl, 0,5% метилцеллюлозы, 0,4% полисорбата 80, 0,9% бензилового спирта, pH 4,8
Условия хранения	Лекарственные формы получали в свежем виде каждые две недели и хранили в защищенном от света месте при 2 °C – 8 °C

Лекарственная форма.

Рецептуры лекарственных форм пиоглитазона HCl и памапимода для доклинических исследований на мышях основаны на массе мышей 20 г и объеме зонда 0,2 мл. Лекарственные формы получали в свежем виде каждые две недели и хранили в защищенном от света месте при 2-8°C

Лечение.

Способ	р.о.
Частота введения	1х в сутки на 22-45 дни
Объем дозы	10 мл/кг (объемы корректировали в соответствии с массой отдельных животных)
Уровни доз	см. таблицу 1

Наблюдения.

Жизнеспособность / смертность	Ежедневно
Клинические признаки	Ежедневно
Масса тела	Три раза в неделю (понедельник, среда и пятница)
Объем опухоли	Два раза в неделю (понедельник и пятница), измеряя с помощью штангенциркуля

Вскрытие.

При вскрытии животных взвешивали и усыпляли смещением шейных позвонков.

Первичные опухоли собирали и взвешивали сырую массу, и определяли объемы.

Статистический анализ.

Объем первичных опухолей анализировали с помощью описательного анализа данных (среднее, СОС, медиана и интерквартильный диапазон). Статистический анализ данных эффективности проводили, используя критерий Манна-Уитни и непарный t-критерий (в скобках). Анализ всех данных проводили с помощью GraphPad Prism 5 из программного обеспечения GraphPad Software, Inc., Сан-Диего, США.

Результаты.

Исследование состояло из четырех экспериментальных групп, каждая из которых содержала 10 самок бестимусных "голых" мышей после рандомизации. На 0 день всем животным подкожно имплантировали 2×10^6 клеток опухоли A549. После рандомизации лечение начинали на 22 день. Пиоглитазон HCl и памапимод вводили по отдельности (группы 2 и 3, соответственно), а также в комбинации (группа 4) и сравнивали с соответствующим контрольным образцом с носителем (группа 1). На 46 день исследование прекращали, т.е. всех животных усыпляли и проводили вскрытие для оценки роста опухоли.

Влияние лечения на рост опухоли.

После вскрытия вырезали первичные опухоли и определяли объем и сырую массу опухолей (фиг. 1 и 2).

Пиоглитазон HCl, введенный отдельно (группа 2), вызывал заметное уменьшение размера опухолей и массы опухолей, по сравнению с контрольным образцом, приближающееся к статистической значимости.

Памапимод, введенный отдельно (группа 3), также вызывал заметное уменьшение и объема опухолей, и массы опухолей, которое было существенным для объема опухолей и близким к существенному для массы опухолей.

Комбинация пиоглитазона HCl и памапимода (группа 4) вызывала существенное уменьшение и объема опухолей, и массы опухолей, по сравнению с контрольным образцом с носителем. Кроме того, степень уменьшения объема и массы опухолей для комбинации пиоглитазона HCl и памапимода была больше, чем эффект каждого агента в отдельности. Полученные данные свидетельствуют о том, что противоопухолевая эффективность двух исследуемых соединений, пиоглитазона HCl и памапимода, заметно выше при введении в комбинации, по сравнению с отдельным введением.

Пример 2.

Оценка противоопухолевой эффективности памапимода и пиоглитазона гидрохлорида по отдельности и в комбинации в ортотопической сингенной модели карциномы толстой кишки CT26wt у самок мышей BALB/c *in vivo*.

Общий дизайн исследования.

Исследование состояло из 4 экспериментальных групп, каждая из которых содержала 12 самок мышей BALB/c после рандомизации (подробная информация представлена ниже в табл. 1). На 0 день $0,5 \times 10^5$ клеток CT26wt_LLN, суспендированных в 15 мкл смеси PBS:Matrigel (1:2), ортотопически имплантировали в слепую кишку всех животных, включенных в исследование. В течение следующего периода рост первичной опухоли проверяли один раз в неделю на 2, 9, 15 и 20 день, используя способ *in vivo* билюминесцентной визуализации. На 2 день 48 животных рандомизировали на 4 группы по 12 животных в соответствии с текущими результатами *in vivo* билюминесцентной визуализации (блок из четырех после классификации). Для блоковой рандомизации использовали надежный автоматический генератор случайных чисел в пределах отдельных блоков (MS-Excel 2016). Таким образом, обнаруженные сигналы люциферазы использовали в качестве критерия рандомизации. На следующий день (3 день) начинали лечение во всех группах (подробная информация представлена в табл. 1). В каждом случае лечение осуществляли в дозе 10 мг/кг 1х в сутки р.о. на 3-20 дни.

Пиоглитазон HCl (25 мг/кг) и памапимод (100 мг/кг) вводили по отдельности (группы 2 и 3, соответственно) и в комбинации (группа 4) один раз в сутки р.о. Животным из группы 1 вводили 10 мг/кг контрольного носителя (0,9% NaCl, 0,5% метилцеллюлозы, 0,4% полисорбата 80, 0,9% бензилового спирта, pH 4,8) один раз в сутки р.о.

На 20 день исследование прекращали вследствие опухолевой нагрузки. Всех животных усыпляли и проводили вскрытие.

Первичные опухоли собирали и взвешивали сырую массу, и определяли объемы.

Таблица 2. Дизайн исследования

Группа	Соединение	Доза	Способ введения	Схема	Количество животных
1	Контроль с носителем ²⁾	10 мл/кг	р.о.	1х в сутки на 3-20 дни	12
2	пиоглитазона HCl	25 мг/кг	р.о.	1х в сутки на 3-20 дни	12
3	памапимод	100 мг/кг	р.о.	1х в сутки на 3-20 дни	12
4	пиоглитазона HCl + памапимод	25 мг/кг + 100 мг/кг	р.о. + р.о.	оба: 1х в сутки на 3-20 дни	12

1) Все животные, перечисленные в данном контексте, имели общий индекс /16; 2) 0,9% NaCl, 0,5% метилцеллюлозы, 0,4% полисорбата 80, 0,9% бензилового спирта, pH 4,8.

Экспериментальные животные.

Линия	самки BALB/c (BALB/cAnNCrl)
Поставщик	Charles River GmbH Sandhofer Weg 7; 97633 Зульцфельд; Германия
Общее количество животных	60 (48 после рандомизации)
Возраст при поставке	4-5 недель
Идентификация	Маркировка с помощью татуировок
Аклиматизация	С 18 по 22 ноября 2016 г.

Клетки-мишени (клетки опухоли для имплантации).

Клеточная линия:	CT26wt_LLN
CPQ №:	364
Происхождение:	из рака толстой кишки мышей BALB/c
Родительская клеточная линия:	CPQ № 238
Инкубация:	при 37 °C с 5% CO ₂
Хранение:	94% FCS / 6% ДМСО

Клетки мышинной опухоли CT26wt предварительно трансфицировали с получением клеточной линии, экспрессирующей люциферазу светлячков, CT26wt_LLN. Клетки CT26wt_LLN выращивали в среде RPMI-1640 с высоким содержанием глюкозы Glutamax 1 с добавлением 10% FCS, 100 ед. пенициллина/мл и 100 мкг стрептомицина/мл. Клетки стандартным образом разделяли каждые 3 дня.

Метод испытания (имплантация опухоли).

На 0 день, перед операцией и через 24 ч после операции всем животным вводили подкожную инъекцию обезболивающего препарата мелоксикама (Metacam®; 1 мг/кг). После анестезии мышей с помощью 2,5 об.% изофлурана в сочетании с потоком кислорода 0,6 л/мин, в процессе операции рассекали брюшную полость мышей и обнажали слепую кишку. $0,5 \times 10^5$ клеток Ct26wt_LLN, суспендированных в 15 мкл смеси PBS:Matrigel (1:2), ортотопически имплантировали в слепую кишку 60 самок мышей BALB/c. Таким образом, клетки осторожно вводили между слепой кишкой и брыжейкой тонкой кишки. После возврата слепой кишки в исходное положение кожу смыкали зажимными скобками. Затем три раза в неделю измеряли массу животных (по понедельникам, средам и пятницам; весы: Mettler Toledo PB602-L). Рост опухоли проверяли один раз в неделю на 2, 9, 15 и 20 день, используя способ *in vivo* биолюминесцентной визуализации. На 2 день 48 животных рандомизировали на 4 группы по 12 животных в соответствии с текущими результатами *in vivo* биолюминесцентной визуализации (блок из четырех после классификации). Для блоковой рандомизации использовали надежный автоматический генератор случайных чисел в пределах отдельных блоков (MS-Excel 2016). Таким образом, обнаруженные сигналы люциферазы использовали в качестве критерия рандомизации. На следующий день (3 день) начинали лечение во всех группах (подробная информация представлена в табл. 2).

Условия содержания животных.

Условия	Оптимальные гигиенические условия, с кондиционированием воздуха посредством 10-15 замен воздуха в час, и непрерывной проверкой среды по требуемым диапазонам температуры 22 ± 2 °C и относительной влажности 45-65%, 12 часов искусственного флуоресцентного освещения / 12 часов темноты.
Размещение	не более 4 животных на одну вентилируемую клетку (IVC)
Корм	M-Zucht ssniff Spezialdiäten GmbH Ferdinand Gabriel Weg 16; D-59494, Зоэст
Вода	Водопроводная вода (автоклавируемая)
Контроль с носителем.	
Идентификация	Носитель
Описание	0,9% NaCl, 0,5% метилцеллюлозы, 0,4% полисорбата 80, 0,9% бензилового спирта, pH 4,8
Условия хранения	Лекарственные формы получали в свежем виде каждые две недели и хранили в защищенном от света месте при $2 \text{ °C} - 8 \text{ °C}$

Лекарственные формы.

Рецептуры лекарственных форм пиоглитазона HCl и памапимода для доклинических исследований на мышцах основаны на массе мышцей 20 г и объеме зонда 0,2 мл. Лекарственные формы получали в свежем виде каждые две недели и хранили в защищенном от света месте при $2-8 \text{ °C}$

Лечение.

Способ	p.o.
Частота введения	1x в сутки на 3-20 дни
Объем дозы	10 мл/кг (объемы корректировали в соответствии с массой отдельных животных)
Уровни доз	см. таблицу 2

Наблюдения.

Жизнеспособность / смертность	Ежедневно
Клинические признаки	Ежедневно
Масса тела	Три раза в неделю (понедельник, среда и пятница)
Проверка роста опухоли:	Один раз в неделю на 2, 9, 15 и 20 день с помощью <i>in vivo</i> биолюминесцентной визуализации

In vivo биолюминесцентная визуализация.

В течение всего исследования рост опухоли проверяли один раз в неделю на 2, 9, 15 и 20 день, используя способ *in vivo* биолюминесцентной визуализации. Для этого за 7 минут до обезболивания мышцам вводили внутрибрюшинную (i.p.) инъекцию 150 мг/кг D-люциферина. Излучение света измеряли через 10 мин после инъекции с помощью видеокамеры на базе прибора с зарядовой связью в течение 1-5 мин, используя систему биолюминесцентной визуализации NightOWL LB 981 (Berthold Technologies, Германия).

Вскрытие.

На 20 день животных усыпляли смещением шейных позвонков. Первичные опухоли собирали, взвешивали сырую массу, и определяли объемы.

Статистический анализ.

Объем первичных опухолей анализировали с помощью описательного анализа данных (среднее, СОС, медиана и интерквартильный диапазон). Статистический анализ данных эффективности проводили, используя критерий Манна-Уитни и непарный t-критерий (в скобках). Анализ всех данных проводили с помощью GraphPad Prism 5 из программного обеспечения GraphPad Software, Inc., Сан-Диего, США.

Результаты.

Исследование состояло из четырех экспериментальных групп, каждая из которых содержала 12 самок мышей BALB/c после рандомизации. На 0 день $0,5 \times 10^5$ клеток CT26wt_LLN, суспендированных в 15 мкл смеси PBS:Matrigel (1:2), ортотопически имплантировали в слепую кишку всех животных, включенных в исследование. После рандомизации животных на 2 день в соответствии с результатами *in vivo* биолюминесцентной визуализации, на следующий день (3 день) начинали лечение. Пиоглитазон HCl и памапимод вводили по отдельности (группы 2 и 3, соответственно), а также в комбинации (группа 4) и сравнивали с соответствующим контрольным образцом с носителем (группа 1).

На 20 день исследование прекращали, т.е. животных усыпляли и проводили вскрытие для оценки роста опухоли.

Влияние лечения на рост опухоли.

Общие наблюдения.

После вскрытия вырезали первичные опухоли и определяли объем и сырую массу опухолей (фиг. 3 и 4).

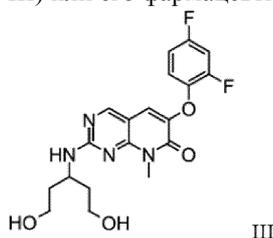
В отличие от отсутствия противоопухолевой эффективности в случае применения только пиоглитазона HCl (группа 2), при использовании только памапимода (группа 3), а также комбинированного лечения с использованием обоих соединений (группа 4), наблюдали заметную и сопоставимую противоопухолевую эффективность, которая была существенной для объема первичных опухолей (фиг. 3) и лишь немного ниже существенной для массы первичных опухолей (фиг. 4).

Метастазы обнаружены у шести животных в контрольной группе с носителем, у четырех животных в группе с пиоглитазоном, у 2 животных в группе с памапимодом и у одного животного в группе с пиоглитазоном/памапимодом. Метастазы были расположены преимущественно в стенке брюшной полости, а также в брыжейке тонкой кишки.

Комбинация пиоглитазона HCl и памапимода (группа 4) демонстрировала более выраженное уменьшение объема опухоли и массы опухоли по сравнению с каждым из указанных агентов в отдельности, что позволяет предположить, что пиоглитазон усиливает эффект памапимода в данной конкретной модели опухоли. Неожиданно было обнаружено, что количество животных с идентифицируемыми метастазами было наименьшим в группе с комбинированным лечением, по сравнению с каждым агентом в отдельности или контрольным носителем, что свидетельствует о синергетическом эффекте комбинации. Полученные данные свидетельствуют о том, что противоопухолевая эффективность двух исследуемых соединений, пиоглитазона HCl и памапимода, выше при введении в комбинации, по сравнению с отдельным введением.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая комбинация, содержащая 6-(2,4-дифторфенокси)-2-[3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)пропиламино]-8-метил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (памапимод, формула III) или его фармацевтически приемлемую соль



и пиоглитазон или его фармацевтически приемлемую соль.

2. Применение фармацевтической комбинации по п.1 для предупреждения, отсрочки развития или лечения рака у субъекта, причем рак выбран из группы, состоящей из рака легкого, рака яичника, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака печени, рака желудочно-кишечного (ЖК) тракта, гематологического рака и рака почки.

3. Применение по п.2, отличающееся тем, что:

(a) указанный рак легкого выбран из немелкоклеточной карциномы легкого и мелкоклеточной карциномы легкого;

(b) указанный рак молочной железы выбран из протоковой карциномы *in situ*, инвазивной протоковой карциномы и инвазивной лобулярной карциномы;

(c) указанный рак мочевого пузыря выбран из переходно-клеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, мелкоклеточной карциномы, аденокарциномы и саркомы;

(d) указанный рак печени выбран из гепатоцеллюлярной карциномы, гепатобластомы и холангиокарциномы;

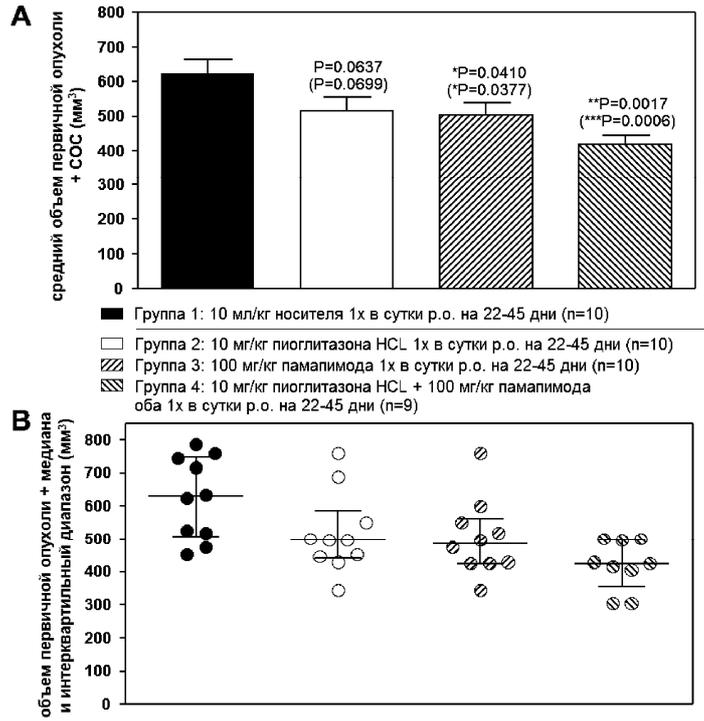
(e) указанный рак ЖК тракта выбран из рака пищевода, рака желудка, рака кишечника, рака толстой и прямой кишки и рака анального канала;

(f) указанный гематологический рак выбран из острого миелоидного лейкоза (AML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), хронического миелоидного лейкоза (CML), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), лимфомы, миелодиспластического синдрома (MDS) и множественной миеломы;

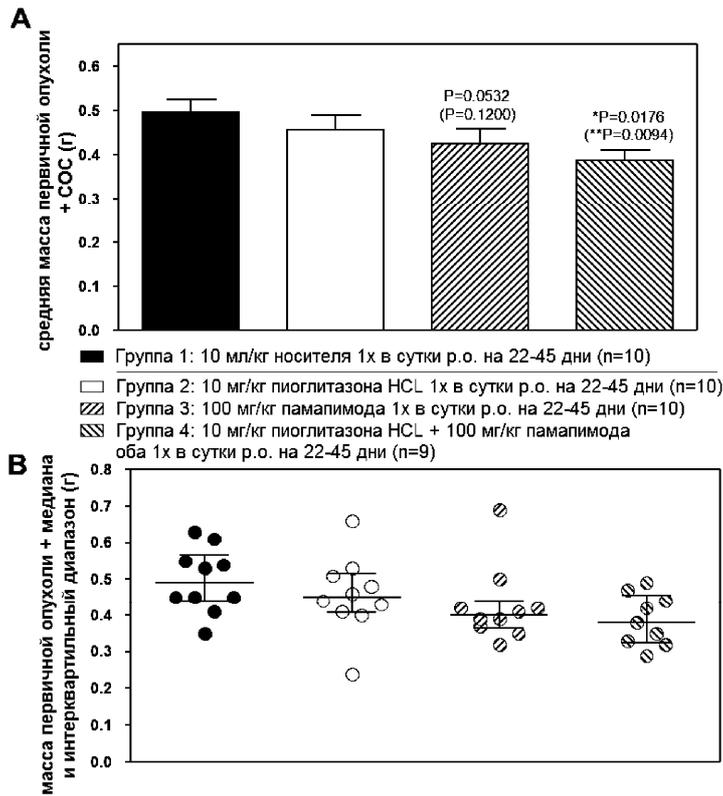
(g) указанный рак почки представляет собой почечно-клеточную аденокарциному.

4. Применение по п.2, отличающееся тем, что указанный рак представляет собой рак ЖК тракта, рак легкого или рак яичника.

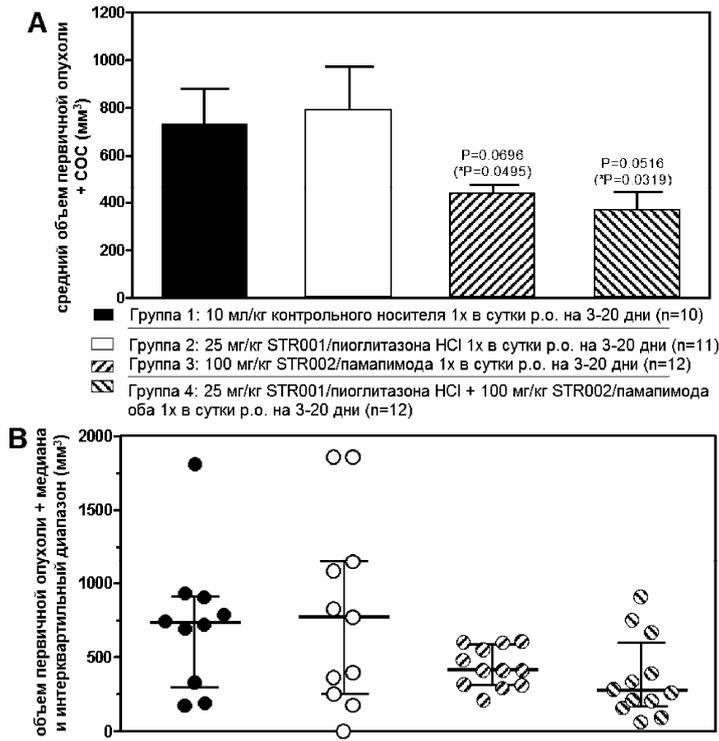
5. Применение по п.2, отличающееся тем, что указанный рак представляет собой рак легкого или рак яичника, или указанный рак представляет собой рак легкого или рак ЖК тракта.



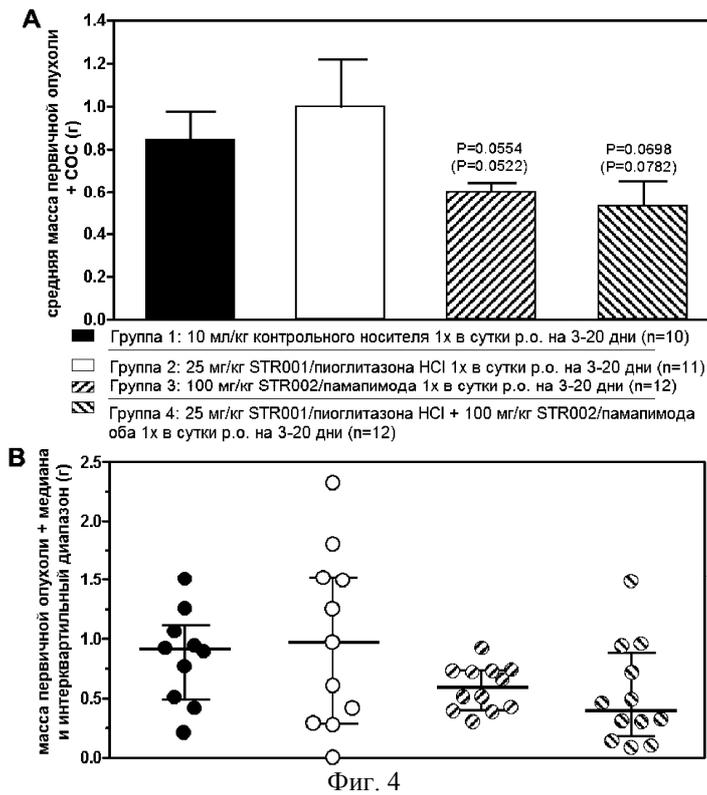
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

