

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202191740 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.01.18(22) Дата подачи заявки
2019.12.20

(51) Int. Cl. *A61K 47/68* (2017.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(54) КОМБИНАЦИЯ КОНЬЮГАТА АНТИТЕЛА-ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА И ИНГИБИТОРА КИНАЗЫ

(31) 2018-240049; 2019-085338

(32) 2018.12.21; 2019.04.26

(33) JP

(86) PCT/JP2019/050017

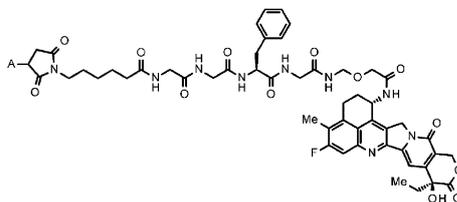
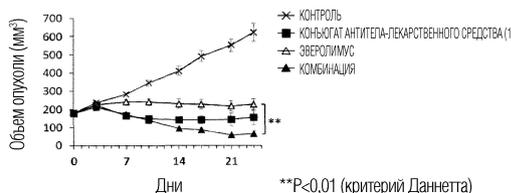
(87) WO 2020/130125 2020.06.25

(71) Заявитель:
ДАЙТИ САНКИО КОМПАНИ,
ЛИМИТЕД (JP)

(72) Изобретатель:
Исии Тиакки, Камаи Ясуки, Сигухара
Кийоси, Окадзима Дансукэ, Хасимото
Юури, Судзуки Хирокадзу (JP)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Фармацевтическая композиция, где конъюгат антитела-лекарственного средства, в котором лекарственное средство-линкер, представленный следующей формулой (где А обозначает положение присоединения к антителу), конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь, и ингибитор киназы (по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из ингибитора CDK4/6, ингибитора mTOR, ингибитора PI3K, ингибитора AKT, ингибитора ERK, ингибитора MEK, ингибитора RAF, ингибитора CDK1, ингибитора CDK2, ингибитора CHK1, ингибитора WEE1, ингибитора PLK1, ингибитора Аюгоа киназы, ингибитора Bcr-Abl, ингибитора Src, ингибитора EPH, ингибитора VEGFR, ингибитора KIT, ингибитора RET, ингибитора PDGFR, ингибитора FGFR, ингибитора BTK, ингибитора FLT3, ингибитора ALK, ингибитора JAK, ингибитора MET, ингибитора CSF-1R, ингибитора NTRK, ингибитора EGFR и ингибитора HER2) вводят в комбинации, и/или способ лечения, где конъюгат антитела-лекарственного средства и ингибитор киназы вводят в комбинации субъекту.



A1

202191740

202191740

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-569679EA/042

КОМБИНАЦИЯ КОНЬЮГАТА АНТИТЕЛА-ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА И ИНГИБИТОРА КИНАЗЫ

Область техники, к которой относится изобретение

[0001]

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, где конъюгат специфичного антитела-лекарственного средства и ингибитор киназы вводят в комбинации, и/или к способу лечения, где конъюгат специфичного антитела-лекарственного средства и ингибитор киназы вводят в комбинации субъекту.

Уровень техники

[0002]

Нарушение активации внутриклеточной сигнализации связано с пролиферацией раковых клеток и ангиогенезом опухоли. Ингибиторы киназ представляют собой средства, которые ингибируют киназы, участвующие в неправильно активированной внутриклеточной сигнализации, для оказания противоопухолевого действия. Примеры таких ингибиторов киназ включают ингибитор CDK4/6, ингибитор mTOR, ингибитор PI3K, ингибитор AKT, ингибитор ERK, ингибитор MEK, ингибитор RAF, ингибитор CDK1, ингибитор CDK2, ингибитор CHK1, WEE1 ингибитор, ингибитор PLK1, ингибитор киназы Auroga, ингибитор Bcr-Abl, ингибитор Src, ингибитор Eph, ингибитор VEGFR, ингибитор KIT, ингибитор RET, ингибитор PDGFR, ингибитор FGFR, ингибитор BTK, ингибитор FLT3, ингибитор ALK, ингибитор JAK, ингибитор MET, ингибитор CSF-1R и ингибитор NTRK (Непатентные источники 1-11).

[0003]

Конъюгат антитела-лекарственного средства (ADC), в котором лекарственное средство с цитотоксичностью конъюгировано с антителом, антиген которого экспрессируется на поверхности раковых клеток, и которое также связывается с антигеном, способным к клеточной интернализации, и поэтому может селективно доставлять лекарственное средство в раковые клетки, будет, таким образом, как ожидают, вызывать накопление лекарственного средства в раковых клетках и убивать раковые клетки (Непатентные источники 12-16).

[0004]

В качестве одного такого конъюгата антитела-лекарственного средства, конъюгат антитела-лекарственного средства, включающий антитело и производное экзатекана, который является ингибитором топоизомеразы I, поскольку его компоненты известны (Патентные источники 1-8, Непатентные источники 17-21).

[0005]

В Патентных источниках 1-8 раскрыто, что конъюгат антитела-лекарственного средства можно вводить вместе с различными средствами для лечения рака.

[0006]

Однако ни в одном из источников не описан результат исследования, который демонстрирует превосходное комбинированное действие при использовании предыдущего конъюгата антитела-лекарственного средства и ингибитора киназы в комбинации, или любое научное основание для предположения такого результата исследования.

Список источников

Патентная литература

[0007]

Патентный источник 1: международная публикация 2014/057687

Патентный источник 2: международная публикация 2014/061277

Патентный источник 3: международная публикация 2015/098099

Патентный источник 4: международная публикация 2015/115091

Патентный источник 5: международная публикация 2015/146132

Патентный источник 6: международная публикация 2015/155976

Патентный источник 7: международная публикация 2015/155998

Патентный источник 8: международная публикация 2018/212136

Непатентная литература

[0008]

Непатентный источник 1: Otto T., et al., *Nat. Rev. Cancer* (2017) 17(2): 93-115.

Непатентный источник 2: Zhang YJ., et al., *Drug Discov. Today* (2011) 16(7-8): 325-331.

Непатентный источник 3: Zaytseva YY., et al., *Cancer Lett.* (2012) 319(1): 1-7.

Непатентный источник 4: Janku F., et al., *Nat. Rev. Clin. Oncol.* (2018) 15(5): 273-291.

Непатентный источник 5: Bergholz JS., et al., *J. Clin. Oncol.* (2018) 36(13): 1339-1342

Непатентный источник 6: Zhao Y., et al., *Nat. Rev. Clin. Oncol.* (2014) 11(7): 385-400.

Непатентный источник 7: Caunt CJ., et al., *Nat. Rev. Cancer* (2015) 15(10): 577-592.

Непатентный источник 8: Ryan MB., et al., *Nat. Rev. Clin. Oncol.* (2018) 15(11): 709-720.

Непатентный источник 9: Ferguson FM., et al., *Nat. Rev. Drug Discov.* (2018) 17(5): 353-377.

Непатентный источник 10: Konig H., et al., *Current Cancer Drug Targets* (2015) 15, 803-821.

Непатентный источник 11: Kheder ES., et al., *Clinical Cancer Research* (2018) 24(23), 5807-5814.

Непатентный источник 12: Ducry, L., et al., *Bioconjugate Chem.* (2010) 21, 5-13.

Непатентный источник 13: Alley, S. C., et al., *Current Opinion in Chemical Biology* (2010) 14, 529-537.

Непатентный источник 14: Damle N. K. *Expert Opin. Biol. Ther.* (2004) 4, 1445-1452.

Непатентный источник 15: Senter P. D., et al., *Nature Biotechnology* (2012) 30, 631-

637.

Непатентный источник 16: Burris HA., et al., J. Clin. Oncol. (2011) 29(4): 398-405.

Непатентный источник 17: Ogitani Y. et al., Clinical Cancer Research (2016) 22(20), 5097-5108.

Непатентный источник 18: Ogitani Y. et al., Cancer Science (2016) 107, 1039-1046.

Непатентный источник 19: Doi T, et al., Lancet Oncol. (2017) 18, 1512-22.

Непатентный источник 20: Takegawa N, et al., Int. J. Cancer (2017) 141, 1682-1689.

Непатентный источник 21: Yonesaka K, et al., Int. Oncogene (2018) 141, 1682-1689 (2017).

Сущность изобретения

Техническая задача

[0009]

Было подтверждено, что конъюгат антитела-лекарственного средства, применяемый в настоящем изобретении (конъюгат антитела-лекарственного средства, включающий производное экзатекана в качестве компонента), проявляет превосходное противоопухолевое действие даже в качестве единственного средства. Однако существует потребность в способе лечения, который может подавлять рост раковых клеток разными путями и оказывать дополнительное превосходное противоопухолевое действие благодаря применению конъюгата антитела-лекарственного средства в комбинации с другим противоопухолевым средством, имеющим другой механизм действия.

[0010]

Цель настоящего изобретения состоит в предоставлении фармацевтической композиции, где конъюгат специфичного антитела-лекарственного средства и ингибитор киназы вводят в комбинации, и/или способа лечения, где конъюгат специфичного антитела-лекарственного средства и ингибитор киназы вводят в комбинации к субъекту.

Решение задачи

[0011]

В результате тщательных исследований с целью решения вышеуказанных задач авторы настоящего изобретения обнаружили, что комбинированное введение конъюгата специфичного антитела-лекарственного средства и ингибитора киназы демонстрирует превосходное комбинированное действие, и выполнили настоящее изобретение.

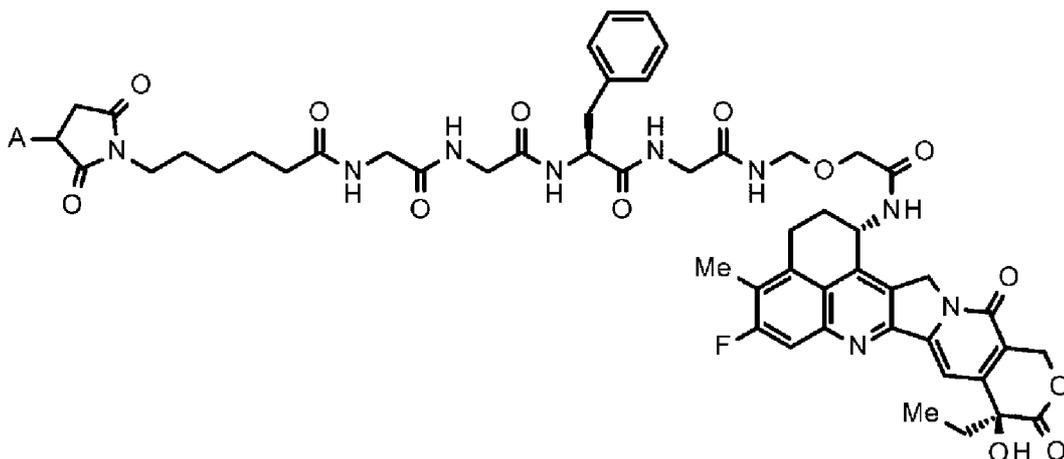
[0012]

Таким образом, в настоящем изобретении предложено следующее [1]-[1072].

[1] Фармацевтическая композиция, где конъюгат антитела-лекарственного средства и ингибитор киназы вводят в комбинации, и конъюгат антитела-лекарственного средства является конъюгатом антитела-лекарственного средства, в котором лекарственное средство-линкер, представленный следующей формулой:

[0013]

[Формула 1]



[0014]

где А обозначает положение присоединения к антителу, конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь, и ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из ингибитора CDK4/6, ингибитора mTOR, ингибитора PI3K, ингибитора АКТ, ингибитора ERK, ингибитора MEK, ингибитора RAF, ингибитора CDK1, ингибитора CDK2, ингибитора CHK1, ингибитора WEE1, ингибитора PLK1, ингибитора Aurora киназы, ингибитора Bcr-Abl, ингибитора Src, ингибитора Eph, ингибитора VEGFR, ингибитора KIT, ингибитора RET, ингибитора PDGFR, ингибитора FGFR, ингибитора BTK, ингибитора FLT3, ингибитора ALK, ингибитора JAK, ингибитора MET, ингибитора CSF-1R, ингибитора NTRK, ингибитора EGFR и ингибитора HER2.

[2] Фармацевтическая композиция согласно [1], где ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из ингибитора CDK4/6, ингибитора mTOR, ингибитора PI3K, ингибитора RAF, ингибитора VEGFR, ингибитора KIT, ингибитора RET, ингибитора PDGFR, ингибитора FGFR, ингибитора FLT3, ингибитора ALK, ингибитора CSF-1R, ингибитора EGFR и ингибитора HER2.

[3] Фармацевтическая композиция согласно [2], где ингибитором киназы является ингибитор CDK4/6.

[4] Фармацевтическая композиция согласно [3], где ингибитором CDK4/6 является абемациклиб, палбоциклиб, рибоциклиб, трилациклиб, G1T38, PF-06873600, TP-1287, FN-1501 или KRX-0601, или их фармакологически приемлемая соль.

[5] Фармацевтическая композиция согласно [2], где ингибитором киназы является ингибитор mTOR.

[6] Фармацевтическая композиция согласно [5], где ингибитором mTOR является эверолимус, сиролимус, темсиролимус, TAK-228, CC-223, AZD8055, дактолизиб, апитолизиб, гедатолизиб, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226 или PQR309, или их фармакологически приемлемая соль.

[7] Фармацевтическая композиция согласно [2], где ингибитором киназы является ингибитор PI3K.

[8] Фармацевтическая композиция согласно [7], где ингибитором PI3K является

таселизиб, алпелизиб, TAK-117, GSK2636771, AZD8186, IPI-549, иделализиб, дувелизиб, AMG319, бупарлизиб, пиктилизиб, пиларализиб, копанлизиб, сонолизиб, CH5132799, ZSTK474, GDC-0077, дактолизиб, апитолизиб, гедатолизиб, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226, PQR309, KRX-0601 или ригосертиб, или их фармакологически приемлемая соль.

[9] Фармацевтическая композиция согласно [2], где ингибитором киназы является ингибитор RAF.

[10] Фармацевтическая композиция согласно [9], где ингибитором RAF является регорафениб, сорафениб, вемурафениб, дабрафениб, энкорафениб, RAF265, GDC-5573, LY3009120 или RO5126766, или их фармакологически приемлемая соль.

[0015]

[11] Фармацевтическая композиция согласно [2], где ингибитором киназы является ингибитор VEGFR.

[12] Фармацевтическая композиция согласно [11], где ингибитором VEGFR является регорафениб, сорафениб, вандетаниб, сунитиниб, акситиниб, пазопаниб, ленватиниб, нинтеданиб, кабозантиниб, тивозаниб, бриваниб, линифаниб, луцитаниб, илорасертиб или ENMD-2076, или их фармакологически приемлемая соль.

[13] Фармацевтическая композиция согласно [2], где ингибитором киназы является ингибитор KIT.

[14] Фармацевтическая композиция согласно [13], где ингибитором KIT является регорафениб, сорафениб, иматиниб, илорасертиб, сунитиниб, пазопаниб, ленватиниб или дасатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[15] Фармацевтическая композиция согласно [2], где ингибитором киназы является ингибитор RET.

[16] Фармацевтическая композиция согласно [15], где ингибитором RET является регорафениб, сорафениб, вандетаниб, ленватиниб или сунитиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[17] Фармацевтическая композиция согласно [2], где ингибитором киназы является ингибитор PDGFR.

[18] Фармацевтическая композиция согласно [17], где ингибитором PDGFR является регорафениб, сорафениб, сунитиниб, акситиниб, пазопаниб, ленватиниб, нинтеданиб, илорасертиб, иматиниб, нилотиниб или дасатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[19] Фармацевтическая композиция согласно [2], где ингибитором киназы является ингибитор FGFR.

[20] Фармацевтическая композиция согласно [19], где ингибитором FGFR является регорафениб, сорафениб, ленватиниб, нинтеданиб, акситиниб или пазопаниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[0016]

[21] Фармацевтическая композиция согласно [2], где ингибитором киназы является

ингибитор FLT3.

[22] Фармацевтическая композиция согласно [21], где ингибитором FLT3 является гилтеритиниб, квизартиниб, мидостаурин, сорафениб, илорасертиб, ENMD-2076 или сунитиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[23] Фармацевтическая композиция согласно [2], где ингибитором киназы является ингибитор ALK.

[24] Фармацевтическая композиция согласно [23], где ингибитором ALK является бригатиниб, кризотиниб, церитиниб, алектиниб или лорлатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[25] Фармацевтическая композиция согласно [2], где ингибитором киназы является ингибитор CSF-1R.

[26] Фармацевтическая композиция согласно [25], где ингибитором CSF-1R является пексидартиниб, BLZ-945, JNJ-40346527, JNJ-28312141, илорасертиб, иматиниб, сунитиниб или акситиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[27] Фармацевтическая композиция согласно [2], где ингибитором киназы является ингибитор EGFR.

[28] Фармацевтическая композиция согласно [27], где ингибитором EGFR является gefitinib, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб, дакомитиниб, лапатиниб, нератиниб, пиротиниб или poziotinib, или их фармакологически приемлемая соль.

[29] Фармацевтическая композиция согласно [2], где ингибитором киназы является ингибитор HER2.

[30] Фармацевтическая композиция согласно [29], где ингибитором HER2 является тукатиниб, нератиниб, мубритиниб, лапатиниб, пиротиниб или poziotinib, или их фармакологически приемлемая соль.

[0017]

[31] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1]-[30], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER2, антителом против HER3, антителом против TROP2, антителом против B7-H3 или антителом против CDH6.

[32] Фармацевтическая композиция согласно [31], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER2.

[33] Фармацевтическая композиция согласно [32], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 26-33 из SEQ ID NO: 1, CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 51-58 из SEQ ID NO: 1, и CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 97-109 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 27-32 из SEQ ID NO: 2, CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из

аминокислотных остатков 50-52 из SEQ ID NO: 2, и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 89-97 из SEQ ID NO:2.

[34] Фармацевтическая композиция согласно [32], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-120 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-107 из SEQ ID NO:2.

[35] Фармацевтическая композиция согласно [32], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:2.

[36] Фармацевтическая композиция согласно [32], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-449 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-214 из SEQ ID NO:2.

[37] Фармацевтическая композиция согласно любому из [32]-[36], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[38] Фармацевтическая композиция согласно [31], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER3.

[39] Фармацевтическая композиция согласно [38], где антитело против HER3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:4.

[40] Фармацевтическая композиция согласно [39], где антитело против HER3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[0018]

[41] Фармацевтическая композиция согласно любому из [38]-[40], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[42] Фармацевтическая композиция согласно [31], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против TROP2.

[43] Фармацевтическая композиция согласно [42], где антитело против TROP2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-470 из SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 из SEQ ID NO:6.

[44] Фармацевтическая композиция согласно [43], где антитело против TROP2 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[45] Фармацевтическая композиция согласно любому из [42]-[44], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

[46] Фармацевтическая композиция согласно [31], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против B7-H3.

[47] Фармацевтическая композиция согласно [46], где антитело против B7-H3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO:8.

[48] Фармацевтическая композиция согласно [47], где антитело против B7-H3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[49] Фармацевтическая композиция согласно любому из [46]-[48], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

[50] Фармацевтическая композиция согласно [31], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против CDH6.

[0019]

[51] Фармацевтическая композиция согласно [50], где антитело против CDH6 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO: 10.

[52] Фармацевтическая композиция согласно [51], где антитело против CDH6 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[53] Фармацевтическая композиция согласно любому из [50]-[52], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[54] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1]-[53], где конъюгат антитела-лекарственного средства и ингибитор киназы отдельно содержатся в качестве активных компонентов в разных составах, причем их вводят одновременно или в разное время.

[55] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1]-[54], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении по меньшей мере одного, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, рака желудка, рака толстой и прямой кишки, рака легкого, рака пищевода, рака головы и шеи,

аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода, рака желчных протоков, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника, карциносаркомы матки, уротелиального рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, желудочно-кишечной стромальной опухоли, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы, перитонеального рака, рака печени, гепатоцеллюлярного рака, рака эндометрия, рака почки, рака вульвы, рака щитовидной железы, рака полового члена, лейкоза, злокачественной лимфомы, плазмцитомы, миеломы, мультиформной глиобластомы, остеосаркомы, саркомы и меланомы.

[56] Фармацевтическая композиция согласно [55], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака молочной железы.

[57] Фармацевтическая композиция согласно [55], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака толстой и прямой кишки.

[58] Фармацевтическая композиция согласно [55], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака желудка.

[59] Фармацевтическая композиция согласно [55], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака легкого.

[60] Фармацевтическая композиция согласно [55], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака поджелудочной железы.

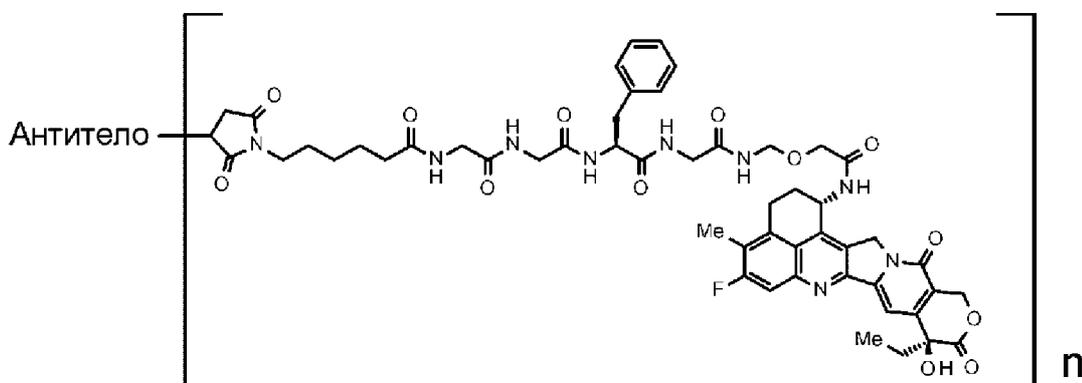
[61] Фармацевтическая композиция согласно [55], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака почки.

[62] Фармацевтическая композиция согласно [55], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака яичника.

[63] Фармацевтическая композиция, где конъюгат антитела-лекарственного средства и ингибитор киназы вводят в комбинации, причем конъюгат антитела-лекарственного средства является конъюгатом антитела-лекарственного средства, представленным следующей формулой:

[0020]

[Формула 2]



[0021]

где лекарственное средство-линкер конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь, и n является средним количеством единиц лекарственного средства-линкера,

конъюгированных на молекулу антитела, и

ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из ингибитора CDK4/6, ингибитора mTOR, ингибитора PI3K, ингибитора AKT, ингибитора ERK, ингибитора MEK, ингибитора RAF, ингибитора CDK1, ингибитора CDK2, ингибитора CHK1, ингибитора WEE1, ингибитора PLK1, ингибитора Aurora киназы, ингибитора Bcr-Abl, ингибитора Src, ингибитора Eph, ингибитора VEGFR, ингибитора KIT, ингибитора RET, ингибитора PDGFR, ингибитора FGFR, ингибитора BTK, ингибитора FLT3, ингибитора ALK, ингибитора JAK, ингибитора MET, ингибитора CSF-1R, ингибитора NTRK, ингибитора EGFR и ингибитора HER2.

[64] Фармацевтическая композиция согласно [63], где ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из ингибитора CDK4/6, ингибитора mTOR, ингибитора PI3K, ингибитора RAF, ингибитора VEGFR, ингибитора KIT, ингибитора RET, ингибитора PDGFR, ингибитора FGFR, ингибитора FLT3, ингибитора ALK, ингибитора CSF-1R, ингибитора EGFR и ингибитора HER2.

[65] Фармацевтическая композиция согласно [64], где ингибитором киназы является ингибитор CDK4/6.

[0022]

[66] Фармацевтическая композиция согласно [65], где ингибитором CDK4/6 является абемациклиб, палбоциклиб, рибоциклиб, трилациклиб, G1T38, PF-06873600, TP-1287, FN-1501 или KRX-0601, или их фармакологически приемлемая соль.

[67] Фармацевтическая композиция согласно [64], где ингибитором киназы является ингибитор mTOR.

[68] Фармацевтическая композиция согласно [67], где ингибитором mTOR является эверолимус, сиролимус, темсиролимус, TAK-228, CC-223, AZD8055, дактолизиб, апитолизиб, гедатолизиб, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226 или PQR309, или их фармакологически приемлемая соль.

[69] Фармацевтическая композиция согласно [64], где ингибитором киназы является ингибитор PI3K.

[70] Фармацевтическая композиция согласно [69], где ингибитором PI3K является таселизиб, алпелизиб, TAK-117, GSK2636771, AZD8186, IPI-549, идедализиб, дувелизиб, AMG319, бупарлизиб, пиктилизиб, пиларализиб, копанлизиб, сонолизиб, CH5132799, ZSTK474, GDC-0077, дактолизиб, апитолизиб, гедатолизиб, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226, PQR309, KRX-0601 или ригосертиб, или их фармакологически приемлемая соль.

[71] Фармацевтическая композиция согласно [64], где ингибитором киназы является ингибитор RAF.

[72] Фармацевтическая композиция согласно [71], где ингибитором RAF является регорафениб, сорафениб, вемурафениб, дабрафениб, энкорафениб, RAF265, GDC-5573, LY3009120 или RO5126766, или их фармакологически приемлемая соль.

[73] Фармацевтическая композиция согласно [64], где ингибитором киназы

является ингибитор VEGFR.

[74] Фармацевтическая композиция согласно [73], где ингибитором VEGFR является регорафениб, сорафениб, вандетаниб, сунитиниб, акситиниб, пазопаниб, ленватиниб, нинтеданиб, кабозантиниб, тивозаниб, бриваниб, линифаниб, луцитаниб, илорасертиб или ENMD-2076, или их фармакологически приемлемая соль.

[75] Фармацевтическая композиция согласно [64], где ингибитором киназы является ингибитор KIT.

[0023]

[76] Фармацевтическая композиция согласно [75], где ингибитором KIT является регорафениб, сорафениб, иматиниб, илорасертиб, сунитиниб, пазопаниб, ленватиниб или дасатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[77] Фармацевтическая композиция согласно [64], где ингибитором киназы является ингибитор RET.

[78] Фармацевтическая композиция согласно [77], где ингибитором RET является регорафениб, сорафениб, вандетаниб, ленватиниб или сунитиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[79] Фармацевтическая композиция согласно [64], где ингибитором киназы является ингибитор PDGFR.

[80] Фармацевтическая композиция согласно [79], где ингибитором PDGFR является регорафениб, сорафениб, сунитиниб, акситиниб, пазопаниб, ленватиниб, нинтеданиб, илорасертиб, иматиниб, нилотиниб или дасатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[81] Фармацевтическая композиция согласно [64], где ингибитором киназы является ингибитор FGFR.

[82] Фармацевтическая композиция согласно [81], где ингибитором FGFR является регорафениб, сорафениб, ленватиниб, нинтеданиб, акситиниб или пазопаниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[83] Фармацевтическая композиция согласно [64], где ингибитором киназы является ингибитор FLT3.

[84] Фармацевтическая композиция согласно [83], где ингибитором FLT3 является гилтеритиниб, квизартиниб, мидостаурин, сорафениб, илорасертиб, ENMD-2076 или сунитиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[85] Фармацевтическая композиция согласно [64], где ингибитором киназы является ингибитор ALK.

[0024]

[86] Фармацевтическая композиция согласно [85], где ингибитором ALK является бригаиниб, кризотиниб, церитиниб, алектиниб или лорлатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[87] Фармацевтическая композиция согласно [64], где ингибитором киназы является ингибитор CSF-1R.

[88] Фармацевтическая композиция согласно [87], где ингибитором CSF-1R является пексидартиниб, BLZ-945, JNJ-40346527, JNJ-28312141, илорасертиб, иматиниб, сунитиниб или акситиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[89] Фармацевтическая композиция согласно [64], где ингибитором киназы является ингибитор EGFR.

[90] Фармацевтическая композиция согласно [89], где ингибитором EGFR является gefитиниб, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб, дакомитиниб, лапатиниб, нератиниб, пиротиниб или позитиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[0025]

[91] Фармацевтическая композиция согласно [64], где ингибитором киназы является ингибитор HER2.

[92] Фармацевтическая композиция согласно [91], где ингибитором HER2 является тукатиниб, нератиниб, мубритиниб, лапатиниб, пиротиниб или позитиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[93] Фармацевтическая композиция согласно любому из [63]-[92], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER2, антителом против HER3, антителом против TROP2, антителом против V7-N3 или антителом против CDH6.

[94] Фармацевтическая композиция согласно [93], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER2.

[95] Фармацевтическая композиция согласно [94], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 26-33 из SEQ ID NO: 1, CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 51-58 из SEQ ID NO: 1, и CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 97-109 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 27-32 из SEQ ID NO: 2, CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 50-52 из SEQ ID NO: 2, и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 89-97 из SEQ ID NO:2.

[96] Фармацевтическая композиция согласно [94], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-120 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-107 из SEQ ID NO:2.

[97] Фармацевтическая композиция согласно [94], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной

последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:2.

[98] Фармацевтическая композиция согласно [94], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-449 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-214 из SEQ ID NO:2.

[99] Фармацевтическая композиция согласно любому из [94]-[98], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[100] Фармацевтическая композиция согласно [93], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER3.

[0026]

[101] Фармацевтическая композиция согласно [100], где антитело против HER3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:4.

[102] Фармацевтическая композиция согласно [101], где антитело против HER3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[103] Фармацевтическая композиция согласно любому из [100]-[102], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[104] Фармацевтическая композиция согласно [93], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против TROP2.

[105] Фармацевтическая композиция согласно [104], где антитело против TROP2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-470 из SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 из SEQ ID NO:6.

[106] Фармацевтическая композиция согласно [105], где антитело против TROP2 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[107] Фармацевтическая композиция согласно любому из [104]-[106], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

[108] Фармацевтическая композиция согласно [93], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против B7-H3.

[109] Фармацевтическая композиция согласно [108], где антитело против B7-H3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 7, и

легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO:8.

[110] Фармацевтическая композиция согласно [109], где антитело против В7-Н3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[0027]

[111] Фармацевтическая композиция согласно любому из [108]-[110], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

[112] Фармацевтическая композиция согласно [93], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против CDH6.

[113] Фармацевтическая композиция согласно [112], где антитело против CDH6 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO: 10.

[114] Фармацевтическая композиция согласно [113], где антитело против CDH6 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[115] Фармацевтическая композиция согласно любому из [112]-[114], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[116] Фармацевтическая композиция согласно любому из [63]-[115], где конъюгат антитела-лекарственного средства и ингибитор киназы отдельно содержатся в качестве активных компонентов в разных составах, причем их вводят одновременно или в разное время.

[0028]

[117] Фармацевтическая композиция согласно любому из [63]-[116], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении по меньшей мере одного, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, рака желудка, рака толстой и прямой кишки, рака легкого, рака пищевода, рака головы и шеи, аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода, рака желчных протоков, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника, карциносаркомы матки, уротелиального рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, желудочно-кишечной стромальной опухоли, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы, перитонеального рака, рака печени, гепатоцеллюлярного рака, рака эндометрия, рака почки, рака вульвы, рака щитовидной железы, рака полового члена, лейкоза, злокачественной лимфомы, плазмцитомы, миеломы, мультиформной глиобластомы, остеосаркомы, саркомы и меланомы.

[118] Фармацевтическая композиция согласно [117], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака молочной железы.

[119] Фармацевтическая композиция согласно [117], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака толстой и прямой кишки.

[120] Фармацевтическая композиция согласно [117], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака желудка.

[121] Фармацевтическая композиция согласно [117], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака легкого.

[122] Фармацевтическая композиция согласно [117], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака поджелудочной железы.

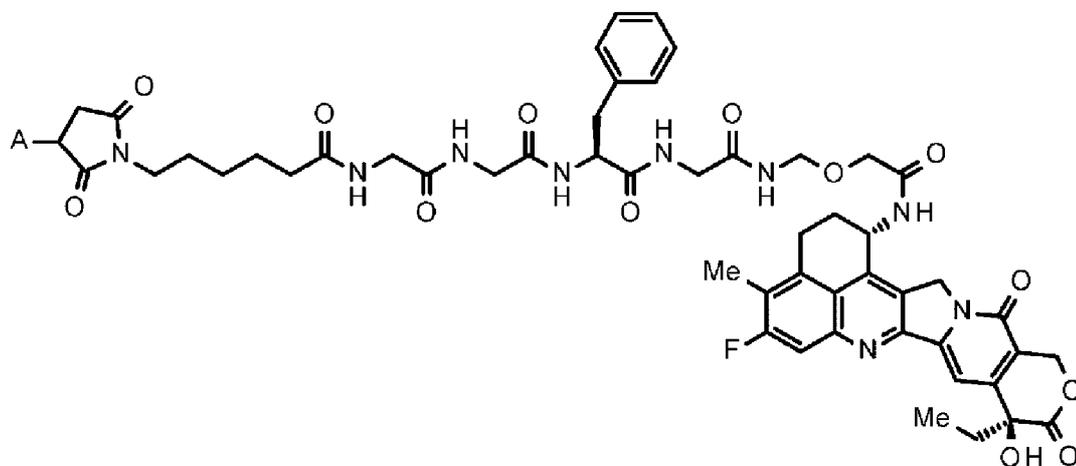
[123] Фармацевтическая композиция согласно [117], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака почки.

[124] Фармацевтическая композиция согласно [117], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака яичника.

[125] Способ лечения, включающий введение конъюгата антитела-лекарственного средства и ингибитора киназы в комбинации субъекту, нуждающемуся в лечении, где конъюгат антитела-лекарственного средства является конъюгатом антитела-лекарственного средства, в котором лекарственное средство-линкер, представленный следующей формулой:

[0029]

[Формула 3]



[0030]

где А обозначает положение присоединения к антителу, конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь, и ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из ингибитора CDK4/6, ингибитора mTOR, ингибитора PI3K, ингибитора АКТ, ингибитора ERK, ингибитора MEK, ингибитора RAF, ингибитора CDK1, ингибитора CDK2, ингибитора CHK1, ингибитора WEE1, ингибитора PLK1, ингибитора Aurora киназы, ингибитора Bcr-Abl, ингибитора Src, ингибитора Eph, ингибитора VEGFR, ингибитора KIT, ингибитора RET, ингибитора PDGFR, ингибитора FGFR, ингибитора BTK, ингибитора FLT3, ингибитора ALK, ингибитора JAK, ингибитора MET, ингибитора

CSF-1R, ингибитора NTRK, ингибитора EGFR и ингибитора HER2.

[126] Способ лечения согласно [125], где ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из ингибитора CDK4/6, ингибитора mTOR, ингибитора PI3K, ингибитора RAF, ингибитора VEGFR, ингибитора KIT, ингибитора RET, ингибитора PDGFR, ингибитора FGFR, ингибитора FLT3, ингибитора ALK, ингибитора CSF-1R, ингибитора EGFR и ингибитора HER2.

[127] Способ лечения согласно [126], где ингибитором киназы является ингибитор CDK4/6.

[128] Способ лечения согласно [127], где ингибитором CDK4/6 является абемациклиб, палбоциклиб, рибоциклиб, трилациклиб, G1T38, PF-06873600, TP-1287, FN-1501 или KRX-0601, или их фармакологически приемлемая соль.

[129] Способ лечения согласно [126], где ингибитором киназы является ингибитором mTOR.

[130] Способ лечения согласно [129], где ингибитором mTOR является эверолимус, сиролимус, темсиролимус, TAK-228, CC-223, AZD8055, дактолизиб, апитолизиб, гедатолизиб, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226 или PQR309, или их фармакологически приемлемая соль.

[0031]

[131] Способ лечения согласно [126], где ингибитором киназы является ингибитор PI3K.

[132] Способ лечения согласно [131], где ингибитором PI3K является таселизиб, алпелизиб, TAK-117, GSK2636771, AZD8186, IPI-549, идедализиб, дувелизиб, AMG319, бупарлизиб, пиктилизиб, пиларализиб, копанлизиб, сонолизиб, CH5132799, ZSTK474, GDC-0077, дактолизиб, апитолизиб, гедатолизиб, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226, PQR309, KRX-0601 или ригосертиб, или их фармакологически приемлемая соль.

[133] Способ лечения согласно [126], где ингибитором киназы является ингибитор RAF.

[134] Способ лечения согласно [133], где ингибитором RAF является регорафениб, сорафениб, вемурафениб, дабрафениб, энкорафениб, RAF265, GDC-5573, LY3009120 или RO5126766, или их фармакологически приемлемая соль.

[135] Способ лечения согласно [126], где ингибитором киназы является ингибитор VEGFR.

[136] Способ лечения согласно [135], где ингибитором VEGFR является регорафениб, сорафениб, вандетаниб, сунитиниб, акситиниб, пазопаниб, ленватиниб, нинтеданиб, кабозантиниб, тивозаниб, бриваниб, линифаниб, луцитаниб, илорасертиб или ENMD-2076, или их фармакологически приемлемая соль.

[137] Способ лечения согласно [126], где ингибитором киназы является ингибитор KIT.

[138] Способ лечения согласно [137], где ингибитором KIT является регорафениб, сорафениб, иматиниб, илорасертиб, сунитиниб, пазопаниб, ленватиниб или дасатиниб,

или их фармакологически приемлемая соль.

[139] Способ лечения согласно [126], где ингибитором киназы является ингибитор RET.

[140] Способ лечения согласно [139], где ингибитором RET является регорафениб, сорафениб, вандетаниб, ленватиниб или сунитиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[0032]

[141] Способ лечения согласно [126], где ингибитором киназы является ингибитор PDGFR.

[142] Способ лечения согласно [141], где ингибитором PDGFR является регорафениб, сорафениб, сунитиниб, акситиниб, пазопаниб, ленватиниб, нинтеданиб, илорасертиб, иматиниб, нилотиниб или дасатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[143] Способ лечения согласно [126], где ингибитором киназы является ингибитором FGFR.

[144] Способ лечения согласно [143], где ингибитором FGFR является регорафениб, сорафениб, ленватиниб, нинтеданиб, акситиниб или пазопаниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[145] Способ лечения согласно [126], где ингибитором киназы является ингибитор FLT3.

[146] Способ лечения согласно [145], где ингибитором FLT3 является гилтеритиниб, квизартиниб, мидостаурин, сорафениб, илорасертиб, ENMD-2076 или сунитиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[147] Способ лечения согласно [126], где ингибитором киназы является ингибитор ALK.

[148] Способ лечения согласно [147], где ингибитором ALK является бригаиниб, кризотиниб, церитиниб, алектиниб или лорлатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[149] Способ лечения согласно [126], где ингибитором киназы является ингибитор CSF-1R.

[150] Способ лечения согласно [149], где ингибитором CSF-1R является пексидартиниб, BLZ-945, JNJ-40346527, JNJ-28312141, илорасертиб, иматиниб, сунитиниб или акситиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[0033]

[151] Способ лечения согласно [126], где ингибитором киназы является ингибитор EGFR.

[152] Способ лечения согласно [151], где ингибитором EGFR является гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб, дакомитиниб, лапатиниб, нератиниб, пиротиниб или poziотиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[153] Способ лечения согласно [126], где ингибитором киназы является ингибитор

HER2.

[154] Способ лечения согласно [153], где ингибитором HER2 является тукатиниб, нератиниб, мубритиниб, лапатиниб, пиротиниб или poziотиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[155] Способ лечения согласно любому из [125]-[154], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER2, антителом против HER3, антителом против TROP2, антителом против B7-H3 или антителом против CDH6.

[156] Способ лечения согласно [155], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER2.

[157] Способ лечения согласно [156], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 26-33 из SEQ ID NO: 1, CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 51-58 из SEQ ID NO: 1, и CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 97-109 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 27-32 из SEQ ID NO: 2, CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 50-52 из SEQ ID NO: 2, и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 89-97 из SEQ ID NO:2.

[158] Способ лечения согласно [156], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую вариабельную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-120 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую вариабельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-107 из SEQ ID NO:2.

[159] Способ лечения согласно [156], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:2.

[160] Способ лечения согласно [156], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-449 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-214 из SEQ ID NO:2.

[0034]

[161] Способ лечения согласно любому из [156]-[160], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[162] Способ лечения согласно [155], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER3.

[163] Способ лечения согласно [162], где антитело против HER3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:4.

[164] Способ лечения согласно [163], где антитело против HER3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[165] Способ лечения согласно любому из [162]-[164], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[166] Способ лечения согласно [155], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против TROP2.

[167] Способ лечения согласно [166], где антитело против TROP2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-470 из SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 из SEQ ID NO:6.

[168] Способ лечения согласно [167], где антитело против TROP2 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[169] Способ лечения согласно любому из [166]-[168], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

[170] Способ лечения согласно [155], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против B7-H3.

[0035]

[171] Способ лечения согласно [170], где антитело против B7-H3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO:8.

[172] Способ лечения согласно [171], где антитело против B7-H3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[173] Способ лечения согласно любому из [170]-[172], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

[174] Способ лечения согласно [155], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против CDH6.

[175] Способ лечения согласно [174], где антитело против CDH6 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной

последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO: 10.

[176] Способ лечения согласно [175], где антитело против CDH6 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[177] Способ лечения согласно любому из [174]-[176], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[178] Способ лечения согласно любому из [125]-[177], где конъюгат антитела-лекарственного средства и ингибитор киназы отдельно содержатся в качестве активных компонентов в разных составах, причем их вводят одновременно или в разное время.

[179] Способ лечения согласно любому из [125]-[178], где способ лечения предназначен для лечения по меньшей мере одного, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, рака желудка, рака толстой и прямой кишки, рака легкого, рака пищевода, рака головы и шеи, аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода, рака желчных протоков, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника, карциносаркомы матки, уротелиального рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, желудочно-кишечной стромальной опухоли, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы, перитонеального рака, рака печени, гепатоцеллюлярного рака, рака эндометрия, рака почки, рака вульвы, рака щитовидной железы, рака полового члена, лейкоза, злокачественной лимфомы, плазмцитомы, миеломы, мультиформной глиобластомы, остеосаркомы, саркомы и меланомы.

[180] Способ лечения согласно [179], где способ лечения предназначен для лечения рака молочной железы.

[0036]

[181] Способ лечения согласно [179], где способ лечения предназначен для лечения рака толстой и прямой кишки.

[182] Способ лечения согласно [179], где способ лечения предназначен для лечения рака желудка.

[183] Способ лечения согласно [179], где способ лечения предназначен для лечения рака легкого.

[184] Способ лечения согласно [179], где способ лечения предназначен для лечения рака поджелудочной железы.

[185] Способ лечения согласно [179], где способ лечения предназначен для лечения рака почки.

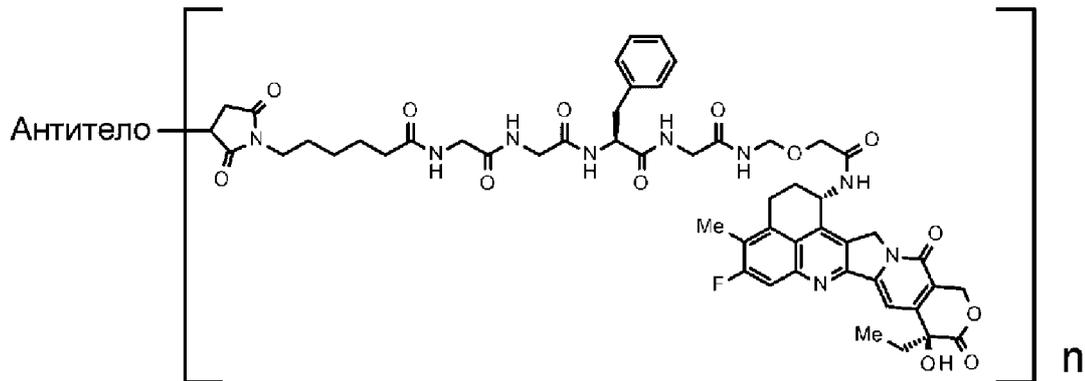
[186] Способ лечения согласно [179], где способ лечения предназначен для лечения рака яичника.

[187] Способ лечения, включающий введение конъюгата антитела-лекарственного средства и ингибитора киназы в комбинации субъекту, нуждающемуся в лечении, где конъюгат антитела-лекарственного средства является конъюгатом антитела-

лекарственного средства, представленным следующей формулой:

[0037]

[Формула 4]



[0038]

где лекарственное средство-линкер конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь, и n является средним количеством единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела, и

ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из ингибитора CDK4/6, ингибитора mTOR, ингибитора PI3K, ингибитора АКТ, ингибитора ERK, ингибитора MEK, ингибитора RAF, ингибитора CDK1, ингибитора CDK2, ингибитора CHK1, ингибитора WEE1, ингибитора PLK1, ингибитора Aurora киназы, ингибитора Bcr-Abl, ингибитора Src, ингибитора Eph, ингибитора VEGFR, ингибитора Kit, ингибитора RET, ингибитора PDGFR, ингибитора FGFR, ингибитора BTK, ингибитора FLT3, ингибитора ALK, ингибитора JAK, ингибитора MET, ингибитора CSF-1R, ингибитора NTRK, ингибитора EGFR и ингибитора HER2.

[188] Способ лечения согласно [187], где ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из ингибитора CDK4/6, ингибитора mTOR, ингибитора PI3K, ингибитора RAF, ингибитора VEGFR, ингибитора Kit, ингибитора RET, ингибитора PDGFR, ингибитора FGFR, ингибитора FLT3, ингибитора ALK, ингибитора CSF-1R, ингибитора EGFR и ингибитора HER2.

[189] Способ лечения согласно [188], где ингибитором киназы является ингибитор CDK4/6.

[190] Способ лечения согласно [189], где ингибитором CDK4/6 является абемациклиб, палбоциклиб, рибоциклиб, трилациклиб, G1T38, PF-06873600, TP-1287, FN-1501 или KRX-0601, или их фармакологически приемлемая соль.

[0039]

[191] Способ лечения согласно [188], где ингибитором киназы является ингибитором mTOR.

[192] Способ лечения согласно [191], где ингибитором mTOR является эверолимус, сиролимус, темсиролимус, TAK-228, CC-223, AZD8055, дактолизиб, апитолизиб, гедатолизиб, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226 или PQR309, или их

фармакологически приемлемая соль.

[193] Способ лечения согласно [188], где ингибитором киназы является ингибитор PI3K.

[194] Способ лечения согласно [193], где ингибитором PI3K является таселизиб, алпелизиб, TAK-117, GSK2636771, AZD8186, IPI-549, иделализиб, дувелизиб, AMG319, бупарлизиб, пиктилизиб, пиларализиб, копанлизиб, сонолизиб, CH5132799, ZSTK474, GDC-0077, дактолизиб, апитолизиб, гедатолизиб, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226, PQR309, KRX-0601 или ригосертиб, или их фармакологически приемлемая соль.

[195] Способ лечения согласно [188], где ингибитором киназы является ингибитор RAF.

[196] Способ лечения согласно [195], где ингибитором RAF является регорафениб, сорафениб, вемурафениб, дабрафениб, энкорафениб, RAF265, GDC-5573, LY3009120 или RO5126766, или их фармакологически приемлемая соль.

[197] Способ лечения согласно [188], где ингибитором киназы является ингибитор VEGFR.

[198] Способ лечения согласно [197], где ингибитором VEGFR является регорафениб, сорафениб, вандетаниб, сунитиниб, акситиниб, пазопаниб, ленватиниб, нинтеданиб, кабозантиниб, тивозаниб, бриваниб, линифаниб, луцитаниб, илорасертиб или ENMD-2076, или их фармакологически приемлемая соль.

[199] Способ лечения согласно [188], где ингибитором киназы является ингибитор KIT.

[200] Способ лечения согласно [199], где ингибитором KIT является регорафениб, сорафениб, иматиниб, илорасертиб, сунитиниб, пазопаниб, ленватиниб или дасатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[0040]

[201] Способ лечения согласно [188], где ингибитором киназы является ингибитор RET.

[202] Способ лечения согласно [201], где ингибитором RET является регорафениб, сорафениб, вандетаниб, ленватиниб или сунитиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[203] Способ лечения согласно [188], где ингибитором киназы является ингибитор PDGFR.

[204] Способ лечения согласно [203], где ингибитором PDGFR является регорафениб, сорафениб, сунитиниб, акситиниб, пазопаниб, ленватиниб, нинтеданиб, илорасертиб, иматиниб, нилотиниб или дасатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[205] Способ лечения согласно [188], где ингибитором киназы является ингибитор FGFR.

[206] Способ лечения согласно [205], где ингибитором FGFR является регорафениб, сорафениб, ленватиниб, нинтеданиб, акситиниб или пазопаниб, или их

фармакологически приемлемая соль.

[207] Способ лечения согласно [188], где ингибитором киназы является ингибитор FLT3.

[208] Способ лечения согласно [207], где ингибитором FLT3 является гилтеритиниб, квизартиниб, мидостаурин, сорафениб, илорасертиб, ENMD-2076 или сунитиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[209] Способ лечения согласно [188], где ингибитором киназы является ингибитор ALK.

[210] Способ лечения согласно [209], где ингибитором ALK является бригаитиниб, кризотиниб, церитиниб, алектиниб или лорлатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[0041]

[211] Способ лечения согласно [188], где ингибитором киназы является ингибитор CSF-1R.

[212] Способ лечения согласно [211], где ингибитором CSF-1R является пексидартиниб, BLZ-945, JNJ-40346527, JNJ-28312141, илорасертиб, иматиниб, сунитиниб или акситиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[213] Способ лечения согласно [188], где ингибитором киназы является ингибитор EGFR.

[214] Способ лечения согласно [213], где ингибитором EGFR является гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб, дакомитиниб, лапатиниб, нератиниб, пиротиниб или позиотиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[215] Способ лечения согласно [188], где ингибитором киназы является ингибитор HER2.

[216] Способ лечения согласно [215], где ингибитором HER2 является тукатиниб, нератиниб, мубритиниб, лапатиниб, пиротиниб или позиотиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[217] Способ лечения согласно любому из [187]-[216], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER2, антителом против HER3, антителом против TROP2, антителом против B7-H3 или антителом против CDH6.

[218] Способ лечения согласно [217], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER2.

[219] Способ лечения согласно [218], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 26-33 из SEQ ID NO: 1, CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 51-58 из SEQ ID NO: 1, и CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 97-109 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 27-32 из SEQ ID NO: 2,

CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 50-52 из SEQ ID NO: 2, и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 89-97 из SEQ ID NO:2.

[220] Способ лечения согласно [218], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-120 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-107 из SEQ ID NO:2.

[0042]

[221] Способ лечения согласно [218], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:2.

[222] Способ лечения согласно [218], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-449 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-214 из SEQ ID NO:2.

[223] Способ лечения согласно любому из [218]-[222], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[224] Способ лечения согласно [217], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER3.

[225] Способ лечения согласно [224], где антитело против HER3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:4.

[226] Способ лечения согласно [225], где против антитело HER3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[227] Способ лечения согласно любому из [224]-[226], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[228] Способ лечения согласно [217], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против TROP2.

[229] Способ лечения согласно [228], где антитело против TROP2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-470 из SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из

аминокислотных остатков 21-234 из SEQ ID NO:6.

[230] Способ лечения согласно [229], где антитело против TROP2 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[0043]

[231] Способ лечения согласно любому из [228]-[230], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

[232] Способ лечения согласно [217], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против B7-H3.

[233] Способ лечения согласно [232], где антитело против B7-H3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO:8.

[234] Способ лечения согласно [233], где антитело против B7-H3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[235] Способ лечения согласно любому из [232]-[234], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

[236] Способ лечения согласно [217], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против CDH6.

[237] Способ лечения согласно [236], где антитело против CDH6 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO: 10.

[238] Способ лечения согласно [237], где антитело против CDH6 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[239] Способ лечения согласно любому из [236]-[238], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[240] Способ лечения согласно любому из [187]-[231], где конъюгат антитела-лекарственного средства и ингибитор киназы отдельно содержатся в качестве активных компонентов в разных составах, причем их вводят одновременно или в разное время.

[0044]

[241] Способ лечения согласно любому из [187]-[240], где способ лечения предназначен для лечения по меньшей мере одного, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, рака желудка, рака толстой и прямой кишки, рака легкого, рака пищевода, рака головы и шеи, аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода, рака желчных протоков, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника,

карциносаркомы матки, уротелиального рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, желудочно-кишечной стромальной опухоли, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы, перитонеального рака, рака печени, гепатоцеллюлярного рака, рака эндометрия, рака почки, рака вульвы, рака щитовидной железы, рака полового члена, лейкоза, злокачественной лимфомы, плазмцитомы, миеломы, мультиформной глиобластомы, остеосаркомы, саркомы и меланомы.

[242] Способ лечения согласно [241], где способ лечения предназначен для лечения рака молочной железы.

[243] Способ лечения согласно [241], где способ лечения предназначен для лечения рака толстой и прямой кишки.

[244] Способ лечения согласно [241], где способ лечения предназначен для лечения рака желудка.

[245] Способ лечения согласно [241], где способ лечения предназначен для лечения рака легкого.

[246] Способ лечения согласно [241], где способ лечения предназначен для лечения рака поджелудочной железы.

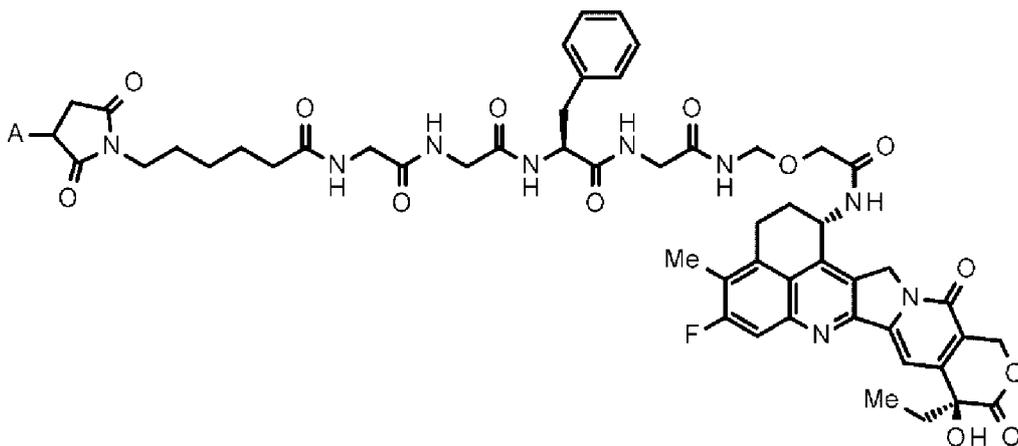
[247] Способ лечения согласно [241], где способ лечения предназначен для лечения рака почки.

[248] Способ лечения согласно [241], где способ лечения предназначен для лечения рака яичника.

[249] Конъюгат антитела-лекарственного средства для применения при лечении заболевания путем введения в комбинации с ингибитором киназы, где лекарственное средство-линкер, представленный следующей формулой:

[0045]

[Формула 5]



[0046]

где А обозначает положение присоединения к антителу, конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь в конъюгате антитела-лекарственного средства, и ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы,

состоящей из ингибитора CDK4/6, ингибитора mTOR, ингибитора PI3K, ингибитора AKT, ингибитора ERK, ингибитора MEK, ингибитора RAF, ингибитора CDK1, ингибитора CDK2, ингибитора CHK1, ингибитора WEE1, ингибитора PLK1, ингибитора Aurora киназы, ингибитора Bcr-Abl, ингибитора Src, ингибитора Eph, ингибитора VEGFR, ингибитора KIT, ингибитора RET, ингибитора PDGFR, ингибитора FGFR, ингибитора BTK, ингибитора FLT3, ингибитора ALK, ингибитора JAK, ингибитора MET, ингибитора CSF-1R, ингибитора NTRK, ингибитора EGFR и ингибитора HER2.

[250] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [249], где ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из ингибитора CDK4/6, ингибитора mTOR, ингибитора PI3K, ингибитора RAF, ингибитора VEGFR, ингибитора KIT, ингибитора RET, ингибитора PDGFR, ингибитора FGFR, ингибитора FLT3, ингибитора ALK, ингибитора CSF-1R, ингибитора EGFR и ингибитора HER2.

[0047]

[251] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [250], где ингибитором киназы является ингибитор CDK4/6.

[252] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [251], где ингибитором CDK4/6 является абемациклиб, палбоциклиб, рибоциклиб, трилациклиб, G1T38, PF-06873600, TP-1287, FN-1501 или KRX-0601, или их фармакологически приемлемая соль.

[253] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [250], где ингибитор киназы является ингибитором mTOR.

[254] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [253], где ингибитором mTOR является эверолимус, сиролимус, темсиролимус, TAK-228, CC-223, AZD8055, дактолизиб, апитолизиб, гедатолизиб, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226 или PQR309, или их фармакологически приемлемая соль.

[255] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [250], где ингибитором киназы является ингибитор PI3K.

[256] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [255], где ингибитором PI3K является таселизиб, алпелизиб, TAK-117, GSK2636771, AZD8186, IPI-549, иделализиб, дувелизиб, AMG319, бупарлизиб, пиктилизиб, пиларализиб, копанлизиб, сонолизиб, CH5132799, ZSTK474, GDC-0077, дактолизиб, апитолизиб, гедатолизиб, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226, PQR309, KRX-0601 или ригосертиб, или их фармакологически приемлемая соль.

[257] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [250], где ингибитором киназы является ингибитор RAF.

[258] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [257], где ингибитором RAF является регорафениб, сорафениб, вемурафениб, дабрафениб, энкорафениб, RAF265, GDC-5573, LY3009120 или RO5126766, или их фармакологически приемлемая соль.

[259] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [250], где ингибитором киназы является ингибитор VEGFR.

[260] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [259], где ингибитором

VEGFR является регорафениб, сорафениб, вандетаниб, сунитиниб, акситиниб, пазопаниб, ленватиниб, нинтеданиб, кабозантиниб, тивозаниб, бриваниб, линифаниб, луцитаниб, илорасертиб или ENMD-2076, или их фармакологически приемлемая соль.

[0048]

[261] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [250], где ингибитором киназы является ингибитор KIT.

[262] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [261], где ингибитором KIT является регорафениб, сорафениб, иматиниб, илорасертиб, сунитиниб, пазопаниб, ленватиниб или дасатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[263] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [250], где ингибитором киназы является ингибитор RET.

[264] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [263], где ингибитором RET является регорафениб, сорафениб, вандетаниб, ленватиниб или сунитиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[265] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [250], где ингибитором киназы является ингибитор PDGFR.

[266] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [265], где ингибитором PDGFR является регорафениб, сорафениб, сунитиниб, акситиниб, пазопаниб, ленватиниб, нинтеданиб, илорасертиб, иматиниб, нилотиниб или дасатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[267] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [250], где ингибитором киназы является ингибитор FGFR.

[268] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [267], где ингибитором FGFR является регорафениб, сорафениб, ленватиниб, нинтеданиб, акситиниб или пазопаниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[269] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [250], где ингибитором киназы является ингибитор FLT3.

[270] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [269], где ингибитором FLT3 является гилтеритиниб, квизартиниб, мидостаурин, сорафениб, илорасертиб, ENMD-2076 или сунитиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[0049]

[271] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [250], где ингибитором киназы является ингибитор ALK.

[272] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [271], где ингибитором ALK является бригаиниб, кризотиниб, церитиниб, алектиниб или лорлатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[273] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [250], где ингибитором киназы является ингибитор CSF-1R.

[274] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [273], где ингибитором CSF-1R является пексидартиниб, BLZ-945, JNJ-40346527, JNJ-28312141, илорасертиб,

иматиниб, сунитиниб или акситиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[275] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [250], где ингибитором киназы является ингибитор EGFR.

[276] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [275], где ингибитором EGFR является гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб, дакомитиниб, лапатиниб, нератиниб, пиротиниб или позиотиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[277] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [250], где ингибитором киназы является ингибитор HER2.

[278] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [277], где ингибитором HER2 является тукатиниб, нератиниб, мубритиниб, лапатиниб, пиротиниб или позиотиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[279] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно любому из [249]-[278], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER2, антителом против HER3, антителом против TROP2, антителом против B7-H3 или антителом против CDH6.

[280] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [279], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER2.

[0050]

[281] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [280], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 26-33 из SEQ ID NO: 1, CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 51-58 из SEQ ID NO: 1, и CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 97-109 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 27-32 из SEQ ID NO: 2, CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 50-52 из SEQ ID NO: 2, и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 89-97 из SEQ ID NO:2.

[282] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [280], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-120 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-107 из SEQ ID NO:2.

[283] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [280], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:2.

[284] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [280], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-449 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-214 из SEQ ID NO:2.

[285] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно любому из [280]-[284], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[286] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [279], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER3.

[287] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [286], где антитело против HER3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:4.

[288] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [287], где антитело против HER3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[289] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно любому из [286]-[288], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[290] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [279], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против TROP2.

[0051]

[291] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [290], где антитело против TROP2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-470 из SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 из SEQ ID NO:6.

[292] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [291], где антитело против TROP2 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[293] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно любому из [290]-[292], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

[294] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [279], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против B7-H3.

[295] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [294], где антитело против B7-H3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из

SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO:8.

[296] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [295], где антитело против В7-Н3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[297] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно любому из [294]-[296], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

[298] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [279], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против CDH6.

[299] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [298], где антитело против CDH6 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO: 10.

[300] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [299], где антитело против CDH6 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[0052]

[301] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно любому из [298]-[300], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[302] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно любому из [249]-[301], где конъюгат антитела-лекарственного средства и ингибитор киназы отдельно содержатся в качестве активных компонентов в разных составах, причем их вводят одновременно или в разное время.

[303] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно любому из [249]-[302], где конъюгат антитела-лекарственного средства предназначен для применения при лечении по меньшей мере одного, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, рака желудка, рака толстой и прямой кишки, рака легкого, рака пищевода, рака головы и шеи, аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода, рака желчных протоков, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника, карциносаркомы матки, уротелиального рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, желудочно-кишечной стромальной опухоли, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы, перитонеального рака, рака печени, гепатоцеллюлярного рака, рака эндометрия, рака почки, рака вульвы, рака щитовидной железы, рака полового члена, лейкоза, злокачественной лимфомы, плазмцитомы, миеломы, мультиформной глиобластомы, остеосаркомы, саркомы и меланомы.

[304] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [303], где конъюгат антитела-лекарственного средства предназначен для применения при лечении рака

молочной железы.

[305] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [303], где конъюгат антитела-лекарственного средства предназначен для применения при лечении рака толстой и прямой кишки.

[306] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [303], где конъюгат антитела-лекарственного средства предназначен для применения при лечении рака желудка.

[307] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [303], где конъюгат антитела-лекарственного средства предназначен для применения при лечении рака легкого.

[308] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [303], где конъюгат антитела-лекарственного средства предназначен для применения при лечении рака поджелудочной железы.

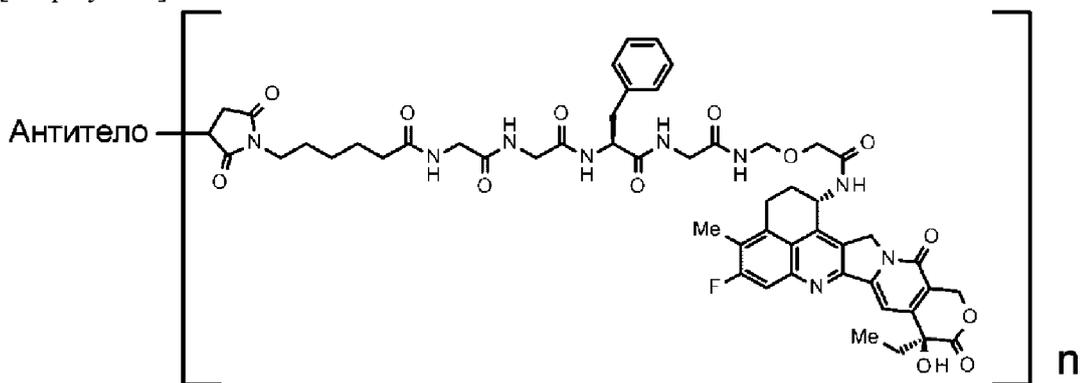
[309] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [303], где конъюгат антитела-лекарственного средства предназначен для применения при лечении рака почки.

[310] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [303], где конъюгат антитела-лекарственного средства предназначен для применения при лечении рака яичника.

[311] Конъюгат антитела-лекарственного средства для применения при лечении заболевания путем введения в комбинации с ингибитором киназы, где конъюгат антитела-лекарственного средства является конъюгатом антитела-лекарственного средства, представленным следующей формулой:

[0053]

[Формула 6]



[0054]

где лекарственное средство-линкер конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь, и n является средним количеством единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела, и

ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из ингибитора CDK4/6, ингибитора mTOR, ингибитора PI3K, ингибитора АКТ, ингибитора ERK, ингибитора MEK, ингибитора RAF, ингибитора CDK1, ингибитора

CDK2, ингибитора CHK1, ингибитора WEE1, ингибитора PLK1, ингибитора Aurora киназы, ингибитора Bcr-Abl, ингибитора Src, ингибитора EPH, ингибитора VEGFR, ингибитора KIT, ингибитора RET, ингибитора PDGFR, ингибитора FGFR, ингибитора BTK, ингибитора FLT3, ингибитора ALK, ингибитора JAK, ингибитора MET, ингибитора CSF-1R, ингибитора NTRK, ингибитора EGFR и ингибитора HER2.

[312] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [311], где ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из ингибитора CDK4/6, ингибитора mTOR, ингибитора PI3K, ингибитора RAF, ингибитора VEGFR, ингибитора KIT, ингибитора RET, ингибитора PDGFR, ингибитора FGFR, ингибитора FLT3, ингибитора ALK, ингибитора CSF-1R, ингибитора EGFR и ингибитора HER2.

[313] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [312], где ингибитором киназы является ингибитор CDK4/6.

[314] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [313], где ингибитором CDK4/6 является абемациклиб, палбоциклиб, рибоциклиб, трилациклиб, G1T38, PF-06873600, TP-1287, FN-1501 или KRX-0601, или их фармакологически приемлемая соль.

[315] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [312], где ингибитор киназы является ингибитором mTOR.

[0055]

[316] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [315], где ингибитором mTOR является эверолимус, сиролимус, темсиролимус, TAK-228, CC-223, AZD8055, дактолизиб, апитолизиб, гедатолизиб, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226 или PQR309, или их фармакологически приемлемая соль.

[317] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [312], где ингибитором киназы является ингибитор PI3K.

[318] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [317], где ингибитором PI3K является таселизиб, алпелизиб, TAK-117, GSK2636771, AZD8186, IPI-549, иделализиб, дувелизиб, AMG319, бупарлизиб, пиктилизиб, пиларализиб, копанлизиб, сонолизиб, CH5132799, ZSTK474, GDC-0077, дактолизиб, апитолизиб, гедатолизиб, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226, PQR309, KRX-0601 или ригосертиб, или их фармакологически приемлемая соль.

[319] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [312], где ингибитором киназы является ингибитор RAF.

[320] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [319], где ингибитором RAF является регорафениб, сорафениб, вемурафениб, дабрафениб, энкорафениб, RAF265, GDC-5573, LY3009120 или RO5126766, или их фармакологически приемлемая соль.

[0056]

[321] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [312], где ингибитором киназы является ингибитор VEGFR.

[322] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [321], где ингибитором VEGFR является регорафениб, сорафениб, вандетаниб, сунитиниб, акситиниб, пазопаниб,

ленватиниб, нинтеданиб, кабозантиниб, тивозаниб, бриваниб, линифаниб, луцитаниб, илорасертиб или ENMD-2076, или их фармакологически приемлемая соль.

[323] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [312], где ингибитором киназы является ингибитор KIT.

[324] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [323], где ингибитором KIT является регорафениб, сорафениб, иматиниб, илорасертиб, сунитиниб, пазопаниб, ленватиниб или дасатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[325] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [312], где ингибитором киназы является ингибитор RET.

[326] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [325], где ингибитором RET является регорафениб, сорафениб, вандетаниб, ленватиниб или сунитиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[327] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [312], где ингибитором киназы является ингибитор PDGFR.

[328] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [327], где ингибитором PDGFR является регорафениб, сорафениб, сунитиниб, акситиниб, пазопаниб, ленватиниб, нинтеданиб, илорасертиб, иматиниб, нилотиниб или дасатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[329] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [312], где ингибитором киназы является ингибитор FGFR.

[330] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [329], где ингибитором FGFR является регорафениб, сорафениб, ленватиниб, нинтеданиб, акситиниб или пазопаниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[0057]

[331] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [312], где ингибитором киназы является ингибитор FLT3.

[332] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [331], где ингибитором FLT3 является гилтеритиниб, квизартиниб, мидостаурин, сорафениб, илорасертиб, ENMD-2076 или сунитиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[333] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [312], где ингибитором киназы является ингибитор ALK.

[334] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [333], где ингибитором ALK является бригаиниб, кризотиниб, церитиниб, алектиниб или лорлатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[335] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [312], где ингибитором киназы является ингибитор CSF-1R.

[336] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [335], где ингибитором CSF-1R является пексидартиниб, BLZ-945, JNJ-40346527, JNJ-28312141, илорасертиб, иматиниб, сунитиниб или акситиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[337] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [312], где ингибитором

киназы является ингибитор EGFR.

[338] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [337], где ингибитор EGFR является гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб, дакомитиниб, лапатиниб, нератиниб, пиротиниб или позиотиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[339] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [312], где ингибитором киназы является ингибитор HER2.

[340] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [339], где ингибитором HER2 является тукатиниб, нератиниб, мубритиниб, лапатиниб, пиротиниб или позиотиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[0058]

[341] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно любому из [311]-[340], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER2, антителом против HER3, антителом против TROP2, антителом против B7-H3 или антителом против CDH6.

[342] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [341], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER2.

[343] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [342], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 26-33 из SEQ ID NO: 1, CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 51-58 из SEQ ID NO: 1, и CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 97-109 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 27-32 из SEQ ID NO: 2, CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 50-52 из SEQ ID NO: 2, и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 89-97 из SEQ ID NO:2.

[344] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [342], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-120 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-107 из SEQ ID NO:2.

[345] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [342], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:2.

[0059]

[346] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [342], где антитело

против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-449 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-214 из SEQ ID NO:2.

[347] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно любому из [342]-[346], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[348] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [341], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER3.

[349] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [348], где антитело против HER3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:4.

[350] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [349], где антитело против HER3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[0060]

[351] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно любому из [348]-[350], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[352] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [341], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против TROP2.

[353] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [352], где антитело против TROP2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-470 из SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 из SEQ ID NO:6.

[354] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [353], где антитело против TROP2 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[355] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно любому из [352]-[354], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

[356] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [341], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против B7-H3.

[357] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [356], где антитело против B7-H3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности,

состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO:8.

[358] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [357], где антитело против В7-Н3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[359] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно любому из [356]-[358], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

[360] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [341], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против CDH6.

[0061]

[361] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [360], где антитело против CDH6 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO: 10.

[362] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [361], где антитело против CDH6 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[363] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно любому из [360]-[362], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[364] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно любому из [311]-[363], где конъюгат антитела-лекарственного средства и ингибитор киназы отдельно содержатся в качестве активных компонентов в разных составах, причем их вводят одновременно или в разное время.

[365] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно любому из [311]-[364], где конъюгат антитела-лекарственного средства предназначен для применения при лечении по меньшей мере одного, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, рака желудка, рака толстой и прямой кишки, рака легкого, рака пищевода, рака головы и шеи, аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода, рака желчных протоков, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника, карциносаркомы матки, уротелиального рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, желудочно-кишечной стромальной опухоли, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы, перитонеального рака, рака печени, гепатоцеллюлярного рака, рака эндометрия, рака почки, рака вульвы, рака щитовидной железы, рака полового члена, лейкоза, злокачественной лимфомы, плазмоцитомы, миеломы, мультиформной глиобластомы, остеосаркомы, саркомы и меланомы.

[366] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [365], где конъюгат антитела-лекарственного средства предназначен для применения при лечении рака молочной железы.

[367] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [365], где конъюгат антитела-лекарственного средства предназначен для применения при лечении рака толстой и прямой кишки.

[368] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [365], где конъюгат антитела-лекарственного средства предназначен для применения при лечении рака желудка.

[369] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [365], где конъюгат антитела-лекарственного средства предназначен для применения при лечении рака легкого.

[370] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [365], где конъюгат антитела-лекарственного средства предназначен для применения при лечении рака поджелудочной железы.

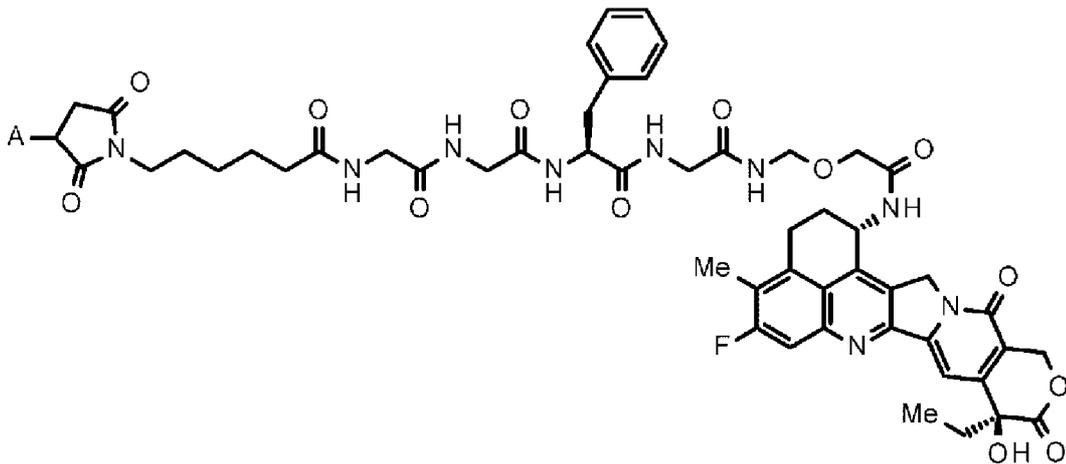
[371] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [365], где конъюгат антитела-лекарственного средства предназначен для применения при лечении рака почки.

[372] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [365], где конъюгат антитела-лекарственного средства предназначен для применения при лечении рака яичника.

[373] Применение конъюгата антитела-лекарственного средства для производства лекарственного средства для лечения заболевания путем введения в комбинации с ингибитором киназы, где лекарственное средство-линкер, представленный следующей формулой:

[0062]

[Формула 7]



[0063]

где А обозначает положение присоединения к антителу, конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь в конъюгате антитела-лекарственного средства, и

ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из ингибитора CDK4/6, ингибитора mTOR, ингибитора PI3K, ингибитора АКТ, ингибитора ERK, ингибитора MEK, ингибитора RAF, ингибитора CDK1, ингибитора

CDK2, ингибитора CHK1, ингибитора WEE1, ингибитора PLK1, ингибитора Aurora киназы, ингибитора Bcr-Abl, ингибитора Src, ингибитора EPH, ингибитора VEGFR, ингибитора KIT, ингибитора RET, ингибитора PDGFR, ингибитора FGFR, ингибитора BTK, ингибитора FLT3, ингибитора ALK, ингибитора JAK, ингибитора MET, ингибитора CSF-1R, ингибитора NTRK, ингибитора EGFR и ингибитора HER2.

[374] Применение согласно [373], где ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из ингибитора CDK4/6, ингибитора mTOR, ингибитора PI3K, ингибитора RAF, ингибитора VEGFR, ингибитора KIT, ингибитора RET, ингибитора PDGFR, ингибитора FGFR, ингибитора FLT3, ингибитора ALK, ингибитора CSF-1R, ингибитора EGFR и ингибитора HER2.

[375] Применение согласно [374], где ингибитором киназы является ингибитор CDK4/6.

[0064]

[376] Применение согласно [375], где ингибитор CDK4/6 является абемациклиб, палбоциклиб, рибоциклиб, трилациклиб, G1T38, PF-06873600, TP-1287, FN-1501, или KRX-0601 или их фармакологически приемлемая соль.

[377] Применение согласно [374], где ингибитор киназы является ингибитором mTOR.

[378] Применение согласно [377], где ингибитором mTOR является эверолимус, сиролимус, темсиролимус, TAK-228, CC-223, AZD8055, дактолизиб, апитолизиб, гедатолизиб, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226 или PQR309, или их фармакологически приемлемая соль.

[379] Применение согласно [374], где ингибитором киназы является ингибитор PI3K.

[380] Применение согласно [379], где ингибитором PI3K является таселизиб, алпелизиб, TAK-117, GSK2636771, AZD8186, IPI-549, иделализиб, дувелизиб, AMG319, бупарлизиб, пиктилизиб, пиларализиб, копанлизиб, сонолизиб, CH5132799, ZSTK474, GDC-0077, дактолизиб, апитолизиб, гедатолизиб, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226, PQR309, KRX-0601 или ригосертиб, или их фармакологически приемлемая соль.

[381] Применение согласно [374], где ингибитором киназы является ингибитор RAF.

[382] Применение согласно [381], где ингибитором RAF является регорафениб, сорафениб, вемурафениб, дабрафениб, энкорафениб, RAF265, GDC-5573, LY3009120 или RO5126766, или их фармакологически приемлемая соль.

[383] Применение согласно [374], где ингибитором киназы является ингибитор VEGFR.

[384] Применение согласно [383], где ингибитором VEGFR является регорафениб, сорафениб, вандетаниб, акситиниб, пазопаниб, ленватиниб, нинтеданиб, кабозантиниб, тивозаниб, бриваниб, линифаниб, луцитаниб, илорасертиб или ENMD-2076, или их фармакологически приемлемая соль.

[385] Применение согласно [374], где ингибитором киназы является ингибитор КИТ.

[0065]

[386] Применение согласно [385], где ингибитором КИТ является регорафениб, сорафениб, иматиниб, илорасертиб, сунитиниб, пазопаниб, ленватиниб или дасатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[387] Применение согласно [374], где ингибитором киназы является ингибитор RET.

[388] Применение согласно [387], где ингибитором RET является регорафениб, сорафениб, вандетаниб, ленватиниб или сунитиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[389] Применение согласно [374], где ингибитором киназы является ингибитор PDGFR.

[390] Применение согласно [389], где ингибитором PDGFR является регорафениб, сорафениб, сунитиниб, акситиниб, пазопаниб, ленватиниб, нинтеданиб, илорасертиб, иматиниб, нилотиниб или дасатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[391] Применение согласно [374], где ингибитором киназы является ингибитор FGFR.

[392] Применение согласно [391], где ингибитором FGFR является регорафениб, сорафениб, ленватиниб, нинтеданиб, акситиниб или пазопаниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[393] Применение согласно [374], где ингибитором киназы является ингибитор FLT3.

[394] Применение согласно [393], где ингибитором FLT3 является гилтеритиниб, квизартиниб, мидостаурин, сорафениб, илорасертиб, ENMD-2076 или сунитиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[395] Применение согласно [374], где ингибитором киназы является ингибитор ALK.

[0066]

[396] Применение согласно [395], где ингибитором ALK является бригатиниб, кризотиниб, церитиниб, алектиниб или лорлатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[397] Применение согласно [374], где ингибитором киназы является ингибитор CSF-1R.

[398] Применение согласно [397], где ингибитором CSF-1R является пексидартиниб, BLZ-945, JNJ-40346527, JNJ-28312141, илорасертиб, иматиниб, сунитиниб или акситиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[399] Применение согласно [374], где ингибитором киназы является ингибитор EGFR.

[400] Применение согласно [399], где ингибитором EGFR является гефитиниб,

эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб, дакомитиниб, лапатиниб, нератиниб, пиротиниб или позиотиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[0067]

[401] Применение согласно [374], где ингибитором киназы является ингибитор HER2.

[402] Применение согласно [401], где ингибитором HER2 является тукатиниб, нератиниб, мубритиниб, лапатиниб, пиротиниб или позиотиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[403] Применение согласно любому из [373]-[402], где применяемым антителом является антитело против HER2, антитело против HER3, антитело против TROP2, антитело против V7-N3 или антитело против CDH6.

[404] Применение согласно [403], где применяемым антителом является антитело против HER2.

[405] Применение согласно [404], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 26-33 из SEQ ID NO: 1, CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 51-58 из SEQ ID NO: 1, и CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 97-109 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 27-32 из SEQ ID NO: 2, CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 50-52 из SEQ ID NO: 2, и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 89-97 из SEQ ID NO:2.

[406] Применение согласно [404], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-120 из SEQ ID NO:1, и легкую цепь, включающую переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-107 из SEQ ID NO:2.

[407] Применение согласно [404], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:2.

[408] Применение согласно [404], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-449 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-214 из SEQ ID NO:2.

[409] Применение согласно любому из [404]-[408], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу применяемого антитела, составляет в пределах от 7 до 8.

[410] Применение согласно [403], где применяемым антителом является антитело против HER3.

[0068]

[411] Применение согласно [410], где антитело против HER3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:4.

[412] Применение согласно [411], где антитело против HER3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[413] Применение согласно любому из [410]-[412], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу применяемого антитела, составляет в пределах от 7 до 8.

[414] Применение согласно [403], где применяемым антителом является антитело против TROP2.

[415] Применение согласно [414], где антитело против TROP2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-470 из SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 из SEQ ID NO:6.

[416] Применение согласно [415], где антитело против TROP2 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[417] Применение согласно любому из [414]-[416], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу применяемого антитела, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

[418] Применение согласно [403], где применяемым антителом является антитело против V7-Н3.

[419] Применение согласно [418], где антитело против V7-Н3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO:8.

[420] Применение согласно [419], где антитело против V7-Н3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[0069]

[421] Применение согласно любому из [418]-[420], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу применяемого антитела, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

[422] Применение согласно [403], где применяемым антителом является антитело против CDH6.

[423] Применение согласно [422], где антитело против CDH6 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO: 10.

[424] Применение согласно [423], где антитело против CDH6 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[425] Применение согласно любому из [422]-[424], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу применяемого антитела, составляет в пределах от 7 до 8.

[426] Применение согласно любому из [373]-[425], где конъюгат антитела-лекарственного средства и ингибитор киназы отдельно содержатся в качестве активных компонентов в разных составах, причем их вводят одновременно или в разное время.

[427] Применение согласно любому из [373]-[426], где применение предназначено для лечения по меньшей мере одного, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, рака желудка, рака толстой и прямой кишки, рака легкого, рака пищевода, рака головы и шеи, аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода, рака желчных протоков, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника, карциносаркомы матки, уротелиального рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, желудочно-кишечной стромальной опухоли, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы, перитонеального рака, рака печени, гепатоцеллюлярного рака, рака эндометрия, рака почки, рака вульвы, рака щитовидной железы, рака полового члена, лейкоза, злокачественной лимфомы, плазмцитомы, миеломы, мультиформной глиобластомы, остеосаркомы, саркомы и меланомы.

[428] Применение согласно [427], где применение предназначено для лечения рака молочной железы.

[429] Применение согласно [427], где применение предназначено для лечения рака толстой и прямой кишки.

[430] Применение согласно [427], где применение предназначено для лечения рака желудка.

[0070]

[431] Применение согласно [427], где применение предназначено для лечения рака легкого.

[432] Применение согласно [427], где применение предназначено для лечения рака поджелудочной железы.

[433] Применение согласно [427], где применение предназначено для лечения рака почки.

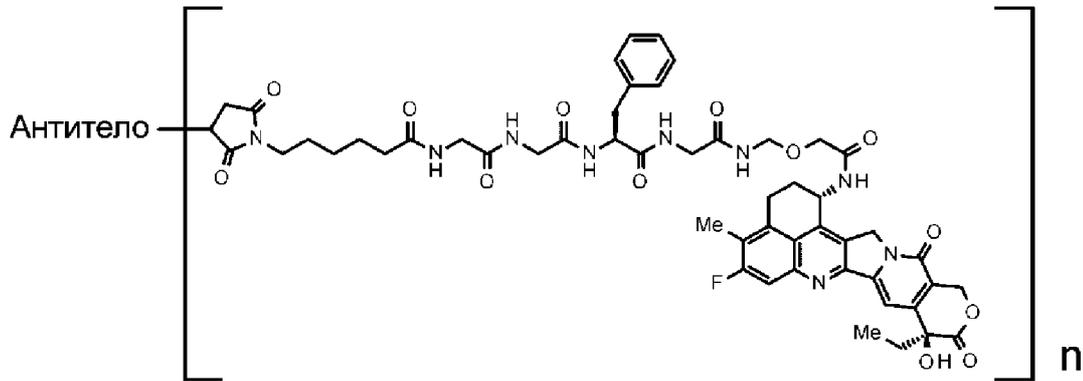
[434] Применение согласно [427], где применение предназначено для лечения рака

яичника.

[435] Применение конъюгата антитела-лекарственного средства для производства лекарственного средства для лечения заболевания путем введения в комбинации с ингибитором киназы, где конъюгат антитела-лекарственного средства является конъюгатом антитела-лекарственного средства, представленным следующей формулой:

[0071]

[Формула 8]



[0072]

где лекарственное средство-линкер конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь, и n является средним количеством единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела, и

ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из ингибитора CDK4/6, ингибитора mTOR, ингибитора PI3K, ингибитора АКТ, ингибитора ERK, ингибитора MEK, ингибитора RAF, ингибитора CDK1, ингибитора CDK2, ингибитора CHK1, ингибитора WEE1, ингибитора PLK1, ингибитора Aurora киназы, ингибитора Bcr-Abl, ингибитора Src, ингибитора Eph, ингибитора VEGFR, ингибитора KIT, ингибитора RET, ингибитора PDGFR, ингибитора FGFR, ингибитора BTK, ингибитора FLT3, ингибитора ALK, ингибитора JAK, ингибитора MET, ингибитора CSF-1R, ингибитора NTRK, ингибитора EGFR и ингибитора HER2.

[436] Применение согласно [435], где ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из ингибитора CDK4/6, ингибитора mTOR, ингибитора PI3K, ингибитора RAF, ингибитора VEGFR, ингибитора KIT, ингибитора RET, ингибитора PDGFR, ингибитора FGFR, ингибитора FLT3, ингибитора ALK, ингибитора CSF-1R, ингибитора EGFR и ингибитора HER2.

[437] Применение согласно [436], где ингибитором киназы является ингибитор CDK4/6.

[438] Применение согласно [437], где ингибитором CDK4/6 является абемациклиб, палбоциклиб, рибоциклиб, трилациклиб, G1T38, PF-06873600, TP-1287, FN-1501 или KRX-0601, или их фармакологически приемлемая соль.

[439] Применение согласно [436], где ингибитором киназы является ингибитором mTOR.

[440] Применение согласно [439], где ингибитором mTOR является эверолимус, сиролимус, темсиролимус, TAK-228, CC-223, AZD8055, дактолизиб, апитолизиб, гедатолизиб, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226 или PQR309, или их фармакологически приемлемая соль.

[0073]

[441] Применение согласно [436], где ингибитором киназы является ингибитор PI3K.

[442] Применение согласно [441], где ингибитором PI3K является таселизиб, алпелизиб, TAK-117, GSK2636771, AZD8186, IPI-549, иделализиб, дувелизиб, AMG319, бупарлизиб, пиктилизиб, пиларализиб, копанлизиб, сонолизиб, CH5132799, ZSTK474, GDC-0077, дактолизиб, апитолизиб, гедатолизиб, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226, PQR309, KRX-0601 или ригосертиб, или их фармакологически приемлемая соль.

[443] Применение согласно [436], где ингибитором киназы является ингибитор RAF.

[444] Применение согласно [443], где ингибитором RAF является регорафениб, сорафениб, вемурафениб, дабрафениб, энкорафениб, RAF265, GDC-5573, LY3009120 или RO5126766, или их фармакологически приемлемая соль.

[445] Применение согласно [436], где ингибитором киназы является ингибитор VEGFR.

[446] Применение согласно [445], где ингибитором VEGFR является регорафениб, сорафениб, вандетаниб, акситиниб, пазопаниб, ленватиниб, нинтеданиб, кабозантиниб, тивозаниб, бриваниб, линифаниб, луцитаниб, илорасертиб или ENMD-2076, или их фармакологически приемлемая соль.

[447] Применение согласно [436], где ингибитором киназы является ингибитор KIT.

[448] Применение согласно [447], где ингибитором KIT является регорафениб, сорафениб, иматиниб, илорасертиб, сунитиниб, пазопаниб, ленватиниб или дасатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[449] Применение согласно [436], где ингибитором киназы является ингибитор RET.

[450] Применение согласно [449], где ингибитором RET является регорафениб, сорафениб, вандетаниб, ленватиниб или сунитиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[0074]

[451] Применение согласно [436], где ингибитором киназы является ингибитор PDGFR.

[452] Применение согласно [451], где ингибитором PDGFR является регорафениб, сорафениб, сунитиниб, акситиниб, пазопаниб, ленватиниб, нинтеданиб, илорасертиб, иматиниб, нилотиниб или дасатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[453] Применение согласно [436], где ингибитором киназы является ингибитор

FGFR.

[454] Применение согласно [453], где ингибитором FGFR является регорафениб, сорафениб, ленватиниб, нинтеданиб, акситиниб или пазопаниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[455] Применение согласно [436], где ингибитором киназы является ингибитор FLT3.

[456] Применение согласно [455], где ингибитором FLT3 является гилтеритиниб, квизартиниб, мидостаурин, сорафениб, илорасертиб, ENMD-2076 или сунитиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[457] Применение согласно [436], где ингибитором киназы является ингибитор ALK.

[458] Применение согласно [457], где ингибитором ALK является бригаиниб, кризотиниб, церитиниб, алектиниб или лорлатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[459] Применение согласно [436], где ингибитором киназы является ингибитор CSF-1R.

[460] Применение согласно [459], где ингибитором CSF-1R является пексидартиниб, BLZ-945, JNJ-40346527, JNJ-28312141, илорасертиб, иматиниб, сунитиниб или акситиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[0075]

[461] Применение согласно [436], где ингибитором киназы является ингибитор EGFR.

[462] Применение согласно [461], где ингибитором EGFR является гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб, дакомитиниб, лапатиниб, нератиниб, пиротиниб или позиотиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[463] Применение согласно [436], где ингибитором киназы является ингибитор HER2.

[464] Применение согласно [463], где ингибитором HER2 является тукатиниб, нератиниб, мубритиниб, лапатиниб, пиротиниб или позиотиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[465] Применение согласно любому из [435]-[464], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER2, антителом против HER3, антителом против TROP2, антителом против B7-H3 или антителом против CDH6.

[466] Применение согласно [465], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER2.

[467] Фармацевтическая композиция согласно [466], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 26-33 из SEQ ID NO: 1, CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 51-58 из SEQ ID NO: 1, и CDRH3, состоящую из

аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 97-109 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 27-32 из SEQ ID NO: 2, CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 50-52 из SEQ ID NO: 2, и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 89-97 из SEQ ID NO:2.

[468] Фармацевтическая композиция согласно [466], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-120 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-107 из SEQ ID NO:2.

[469] Фармацевтическая композиция согласно [466], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:2.

[470] Применение согласно [466], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-449 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-214 из SEQ ID NO:2.

[0076]

[471] Применение согласно любому из [466]-[470], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[472] Применение согласно [465], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER3.

[473] Применение согласно [472], где антитело против HER3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:4.

[474] Применение согласно [473], где антитело против HER3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[475] Применение согласно любому из [472]-[474], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[476] Применение согласно [465], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против TROP2.

[477] Применение согласно [476], где антитело против TROP2 является антителом,

включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-470 из SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 из SEQ ID NO:6.

[478] Применение согласно [477], где антитело против TROP2 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[479] Применение согласно любому из [476]-[478], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

[480] Применение согласно [465], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против В7-Н3.

[0077]

[481] Применение согласно [480], где антитело против В7-Н3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO:8.

[482] Применение согласно [481], где антитело против В7-Н3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[483] Применение согласно любому из [480]-[482], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

[484] Применение согласно [465], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против CDH6.

[485] Применение согласно [484], где антитело против CDH6 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO: 10.

[486] Применение согласно [485], где антитело против CDH6 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[487] Применение согласно любому из [484]-[486], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[488] Применение согласно любому из [435]-[487], где конъюгат антитела-лекарственного средства и ингибитор киназы отдельно содержатся в качестве активных компонентов в разных составах, причем их вводят одновременно или в разное время.

[489] Применение согласно любому из [435]-[488], где применение предназначено для лечения по меньшей мере одного, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, рака желудка, рака толстой и прямой кишки, рака легкого, рака пищевода, рака

головы и шеи, аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода, рака желчных протоков, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника, карциносаркомы матки, уротелиального рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, желудочно-кишечной стромальной опухоли, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы, перитонеального рака, рака печени, гепатоцеллюлярного рака, рака эндометрия, рака почки, рака вульвы, рака щитовидной железы, рака полового члена, лейкоза, злокачественной лимфомы, плазмцитомы, миеломы, мультиформной глиобластомы, остеосаркомы, саркомы и меланомы.

[490] Применение согласно [489], где применение предназначено для лечения рака молочной железы.

[0078]

[491] Применение согласно [489], где применение предназначено для лечения рака толстой и прямой кишки.

[492] Применение согласно [489], где применение предназначено для лечения рака желудка.

[493] Применение согласно [489], где применение предназначено для лечения рака легкого.

[494] Применение согласно [489], где применение предназначено для лечения рака поджелудочной железы.

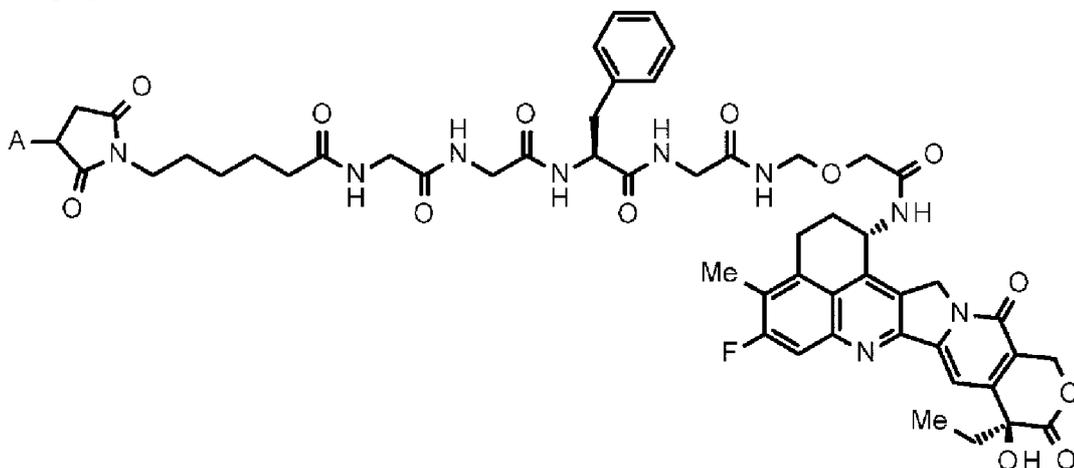
[495] Применение согласно [489], где применение предназначено для лечения рака почки.

[496] Применение согласно [489], где применение предназначено для лечения рака яичника.

[497] Фармацевтическая композиция, где конъюгат антитела-лекарственного средства и ингибитор киназы вводят в комбинации, и конъюгат антитела-лекарственного средства является конъюгатом антитела-лекарственного средства, в котором лекарственное средство-линкер, представленный следующей формулой:

[0079]

[Формула 9]



[0080]

где А обозначает положение присоединения к антителу, конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь, и ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из абемациклиба, палбоциклиба, рибоциклиба, трилациклиба, G1T38, PF-06873600, TP-1287, FN-1501, KRX-0601, эверолимуса, сиролимуса, темсиролимуса, TAK-228, CC-223, AZD8055, дактолизиба, апитолизиба, гедатолизиба, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226, PQR309, таселизиба, алпелизиба, TAK-117, GSK2636771, AZD8186, IPI-549, идеализиба, дувелизиба, AMG319, бупарлизиба, пиктилизиба, пиларализиба, копанлизиба, сонолизиба, CH5132799, ZSTK474, GDC-0077, ригосертиба, ипатасертиба, упросертиба, МК 2206, BAY1125976, AZD5363, TAS-117, ONC201, BVD-523, CC-90003, GDC-0994, LY3214996, МК-8353, траметиниба, биниметиниба, селуметиниба, рефаметиниба, пимасертиба, кобиметиниба, E6201, PD-0325901, RO5126766, GDC-0623, регорафениба, сорафениба, вемурафениба, дабрафениба, энкорафениба, RAF265, GDC-5573, LY3009120, динациклиба, милциклиба, селициклиба, алвоцидиба, ронициклиба, воруциклиба, AT7519, PHA-793887, CYC-065, МК-8776, LY2606368, LY2603618, CBP501, GDC-0425, CCT245737, AZD1775, воласертиба, алисертиба, илорасертиба, ENMD-2076, AMG900, иматиниба, дасатиниба, босутиниба, нилотиниба, понатиниба, вандетаниба, сунитиниба, акситиниба, пазопаниба, ленватиниба, нинтеданиба, кабозантиниба, тивозаниба, бриваниба, линифаниба, луцитаниба, ибрутиниба, акалабрутиниба, тирабрутиниба, гилтеритиниба, квизартиниба, мидостаурина, бригаиниба, кризотиниба, церитиниба, алектиниба, лорлатиниба, руксолитиниба, тофацитиниба, барицитиниба, пакритиниба, капматиниба, тепотиниба, пексидартиниба, BLZ-945, JNJ-40346527, JNJ-28312141, энтректиниба, GR-389988, гефитиниба, эрлотиниба, афатиниба, осимертиниба, дакомитиниба, лапатиниба, нератиниба, пиротиниба, позиотиниба, тукатиниба и мубритиниба, и их фармакологически приемлемых солей.

[498] Фармацевтическая композиция согласно [497], где ингибитором киназы является абемациклиб или его фармакологически приемлемая соль.

[499] Фармацевтическая композиция согласно [497], где ингибитором киназы является палбоциклиб или его фармакологически приемлемая соль.

[500] Фармацевтическая композиция согласно [497], где ингибитором киназы является эверолимус или его фармакологически приемлемая соль.

[0081]

[501] Фармацевтическая композиция согласно [497], где ингибитором киназы является таселизиб или его фармакологически приемлемая соль.

[502] Фармацевтическая композиция согласно [497], где ингибитором киназы является алпелизиб или его фармакологически приемлемая соль.

[503] Фармацевтическая композиция согласно [497], где ингибитором киназы является регорафениб или его фармакологически приемлемая соль.

[504] Фармацевтическая композиция согласно [497], где ингибитором киназы

является кабозантиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[505] Фармацевтическая композиция согласно [497], где ингибитором киназы является сунитиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[506] Фармацевтическая композиция согласно [497], где ингибитором киназы является нинтеданиб или его фармакологически приемлемая соль.

[507] Фармацевтическая композиция согласно [497], где ингибитором киназы является бригаиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[508] Фармацевтическая композиция согласно [497], где ингибитором киназы является эрлотиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[509] Фармацевтическая композиция согласно [497], где ингибитором киназы является нератиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[510] Фармацевтическая композиция согласно [497], где ингибитором киназы является позитиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[0082]

[511] Фармацевтическая композиция согласно [497], где ингибитором киназы является тукатиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[512] Фармацевтическая композиция согласно [497], где ингибитором киназы является мубритиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[513] Фармацевтическая композиция согласно любому из [497]-[512], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER2, антителом против HER3, антителом против TROP2, антителом против B7-H3 или антителом против CDH6.

[514] Фармацевтическая композиция согласно [513], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER2.

[515] Фармацевтическая композиция согласно [514], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 26-33 из SEQ ID NO: 1, CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 51-58 из SEQ ID NO: 1, и CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 97-109 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 27-32 из SEQ ID NO: 2, CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 50-52 из SEQ ID NO: 2, и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 89-97 из SEQ ID NO:2.

[516] Фармацевтическая композиция согласно [514], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-120 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую

вариабельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-107 из SEQ ID NO:2.

[517] Фармацевтическая композиция согласно [514], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:2.

[518] Фармацевтическая композиция согласно [514], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-449 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-214 из SEQ ID NO:2.

[519] Фармацевтическая композиция согласно любому из [514]-[518], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[520] Фармацевтическая композиция согласно [513], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER3.

[0083]

[521] Фармацевтическая композиция согласно [520], где антитело против HER3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:4.

[522] Фармацевтическая композиция согласно [521], где антитело против HER3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[523] Фармацевтическая композиция согласно любому из [520]-[522], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[524] Фармацевтическая композиция согласно [513], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против TROP2.

[525] Фармацевтическая композиция согласно [524], где антитело против TROP2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-470 из SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 из SEQ ID NO:6.

[526] Фармацевтическая композиция согласно [525], где антитело против TROP2 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[527] Фармацевтическая композиция согласно любому из [524]-[526], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

[528] Фармацевтическая композиция согласно [513], где антитело в конъюгате

антитела-лекарственного средства является антителом против В7-Н3.

[529] Фармацевтическая композиция согласно [528], где антитело против В7-Н3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO:8.

[530] Фармацевтическая композиция согласно [529], где антитело против В7-Н3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[0084]

[531] Фармацевтическая композиция согласно любому из [528]-[530], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

[532] Фармацевтическая композиция согласно [513], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против CDH6.

[533] Фармацевтическая композиция согласно [532], где антитело против CDH6 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO: 10.

[534] Фармацевтическая композиция согласно [533], где антитело против CDH6 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[535] Фармацевтическая композиция согласно любому из [532]-[534], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[536] Фармацевтическая композиция согласно любому из [497]-[535], где конъюгат антитела-лекарственного средства и ингибитор киназы отдельно содержатся в качестве активных компонентов в разных составах, причем их вводят одновременно или в разное время.

[537] Фармацевтическая композиция согласно любому из [497]-[536], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении по меньшей мере одного, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, рака желудка, рака толстой и прямой кишки, рака легкого, рака пищевода, рака головы и шеи, аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода, рака желчных протоков, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника, карциносаркомы матки, уротелиального рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, желудочно-кишечной стромальной опухоли, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы, перитонеального рака, рака печени, гепатоцеллюлярного рака, рака эндометрия, рака почки, рака вульвы, рака щитовидной железы, рака полового члена, лейкоза, злокачественной лимфомы, плазмцитомы, миеломы, мультиформной глиобластомы,

остеосаркомы, саркомы и меланомы.

[538] Фармацевтическая композиция согласно [537], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака молочной железы.

[539] Фармацевтическая композиция согласно [537], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака толстой и прямой кишки.

[540] Фармацевтическая композиция согласно [537], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака желудка.

[0085]

[541] Фармацевтическая композиция согласно [537], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака легкого.

[542] Фармацевтическая композиция согласно [537], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака поджелудочной железы.

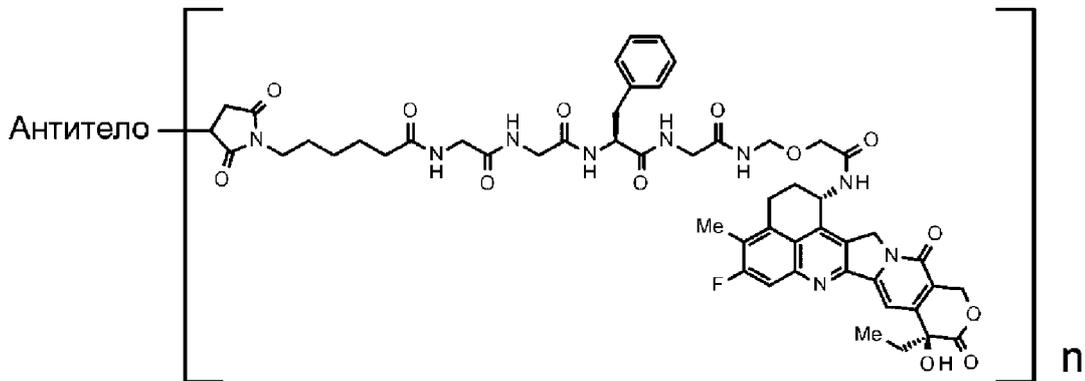
[543] Фармацевтическая композиция согласно [537], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака почки.

[544] Фармацевтическая композиция согласно [537], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака яичника.

[545] Фармацевтическая композиция, где конъюгат антитела-лекарственного средства и ингибитор киназы вводят в комбинации, и конъюгат антитела-лекарственного средства является конъюгатом антитела-лекарственного средства, представленным следующей формулой:

[0086]

[Формула 10]



[0087]

где лекарственное средство-линкер конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь, и n является средним количеством единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела, и

ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из абемациклиба, палбоциклиба, рибоциклиба, трилациклиба, G1T38, PF-06873600, TP-1287, FN-1501, KRX-0601, эверолимуса, сиролимуса, темсиролимуса, TAK-228, CC-223, AZD8055, дактолизиба, апитолизиба, гедатолизиба, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226, PQR309, таселизиба, алпелизиба, TAK-117, GSK2636771,

AZD8186, IPI-549, идеализиба, дувелизиба, AMG319, бупарлизиба, пиктилизиба, пиларализиба, копанлизиба, сонолизиба, CH5132799, ZSTK474, GDC-0077, ригосертиба, ипатасертиба, упросертиба, МК-2206, BAY1125976, AZD5363, TAS-117, ONC201, BVD-523, CC-90003, GDC-0994, LY3214996, МК-8353, траметиниба, биниметиниба, селуметиниба, рефаметиниба, пимасертиба, кобиметиниба, E6201, PD-0325901, RO5126766, GDC-0623, регорафениба, сорафениба, вемурафениба, дабрафениба, энкорафениба, RAF265, GDC-5573, LY3009120, динациклиба, милциклиба, селициклиба, алвоцидиба, ронициклиба, воруциклиба, AT7519, PHA-793887, CYC-065, МК-8776, LY2606368, LY2603618, CBP501, GDC-0425, CCT245737, AZD1775, воласертиба, алисертиба, илорасертиба, ENMD-2076, AMG900, иматиниба, дасатиниба, босутиниба, нилотиниба, понатиниба, вандетаниба, сунитиниба, акситиниба, пазопаниба, ленватиниба, нинтеданиба, кабозантиниба, тивозаниба, бриваниба, линифаниба, луцитаниба, ибрутиниба, акалабрутиниба, тирабрутиниба, гилтеритиниба, квизартиниба, мидостаурина, бригаиниба, кризотиниба, церитиниба, алектиниба, лорлатиниба, руксолитиниба, тофацитиниба, барицитиниба, пакритиниба, капматиниба, тепотиниба, пексидартиниба, BLZ-945, JNJ-40346527, JNJ-28312141, энтректиниба, GR-389988, гефитиниба, эрлотиниба, афатиниба, осимертиниба, дакомитиниба, лапатиниба, нератиниба, пиротиниба, позиотиниба, тукатиниба и мубритиниба, и их фармакологически приемлемых солей.

[0088]

[546] Фармацевтическая композиция согласно [545], где ингибитором киназы является абемациклиб или его фармакологически приемлемая соль.

[547] Фармацевтическая композиция согласно [545], где ингибитором киназы является палбоциклиб или его фармакологически приемлемая соль.

[548] Фармацевтическая композиция согласно [545], где ингибитором киназы является эверолимус или его фармакологически приемлемая соль.

[549] Фармацевтическая композиция согласно [545], где ингибитором киназы является таселизиб или его фармакологически приемлемая соль.

[550] Фармацевтическая композиция согласно [545], где ингибитором киназы является алпелизиб или его фармакологически приемлемая соль.

[551] Фармацевтическая композиция согласно [545], где ингибитором киназы является регорафениб или его фармакологически приемлемая соль.

[552] Фармацевтическая композиция согласно [545], где ингибитором киназы является кабозантиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[553] Фармацевтическая композиция согласно [545], где ингибитором киназы является сунитиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[554] Фармацевтическая композиция согласно [545], где ингибитором киназы является нинтеданиб или его фармакологически приемлемая соль.

[555] Фармацевтическая композиция согласно [545], где ингибитором киназы является бригаиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[0089]

[556] Фармацевтическая композиция согласно [545], где ингибитором киназы является эрлотиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[557] Фармацевтическая композиция согласно [545], где ингибитором киназы является нератиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[558] Фармацевтическая композиция согласно [545], где ингибитором киназы является позитотиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[559] Фармацевтическая композиция согласно [545], где ингибитором киназы является тукатиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[560] Фармацевтическая композиция согласно [545], где ингибитором киназы является мубритиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[561] Фармацевтическая композиция согласно любому из [545]-[560], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER2, антителом против HER3, антителом против TROP2, антителом против B7-H3 или антителом против CDH6.

[562] Фармацевтическая композиция согласно [561], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER2.

[563] Фармацевтическая композиция согласно [562], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 26-33 из SEQ ID NO: 1, CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 51-58 из SEQ ID NO: 1, и CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 97-109 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 27-32 из SEQ ID NO: 2, CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 50-52 из SEQ ID NO: 2, и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 89-97 из SEQ ID NO:2.

[564] Фармацевтическая композиция согласно [562], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-120 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-107 из SEQ ID NO:2.

[565] Фармацевтическая композиция согласно [562], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:2.

[0090]

[566] Фармацевтическая композиция согласно [562], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-449 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-214 из SEQ ID NO:2.

[567] Фармацевтическая композиция согласно любому из [562]-[566], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[568] Фармацевтическая композиция согласно [561], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER3.

[569] Фармацевтическая композиция согласно [568], где антитело против HER3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:4.

[570] Фармацевтическая композиция согласно [569], где антитело против HER3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[571] Фармацевтическая композиция согласно любому из [568]-[570], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[572] Фармацевтическая композиция согласно [561], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против TROP2.

[573] Фармацевтическая композиция согласно [572], где антитело против TROP2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-470 из SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 из SEQ ID NO:6.

[574] Фармацевтическая композиция согласно [573], где антитело против TROP2 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[575] Фармацевтическая композиция согласно любому из [572]-[574], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

[0091]

[576] Фармацевтическая композиция согласно [561], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против B7-H3.

[577] Фармацевтическая композиция согласно [576], где антитело против B7-H3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO:8.

[578] Фармацевтическая композиция согласно [577], где антитело против В7-Н3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[579] Фармацевтическая композиция согласно любому из [576]-[578], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

[580] Фармацевтическая композиция согласно [561], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против CDH6.

[581] Фармацевтическая композиция согласно [580], где антитело против CDH6 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO: 10.

[582] Фармацевтическая композиция согласно [581], где антитело против CDH6 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[583] Фармацевтическая композиция согласно любому из [580]-[582], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[584] Фармацевтическая композиция согласно любому из [545]-[583], где конъюгат антитела-лекарственного средства и ингибитор киназы отдельно содержатся в качестве активных компонентов в разных составах, причем их вводят одновременно или в разное время.

[0092]

[585] Фармацевтическая композиция согласно любому из [545]-[584], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении по меньшей мере одного, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, рака желудка, рака толстой и прямой кишки, рака легкого, рака пищевода, рака головы и шеи, аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода, рака желчных протоков, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника, карциносаркомы матки, уротелиального рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, желудочно-кишечной стромальной опухоли, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы, перитонеального рака, рака печени, гепатоцеллюлярного рака, рака эндометрия, рака почки, рака вульвы, рака щитовидной железы, рака полового члена, лейкоза, злокачественной лимфомы, плазмцитомы, миеломы, мультиформной глиобластомы, остеосаркомы, саркомы и меланомы.

[586] Фармацевтическая композиция согласно [585], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака молочной железы.

[587] Фармацевтическая композиция согласно [585], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака толстой и прямой кишки.

[588] Фармацевтическая композиция согласно [585], где фармацевтическая

композиция предназначена для применения при лечении рака желудка.

[589] Фармацевтическая композиция согласно [585], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака легкого.

[590] Фармацевтическая композиция согласно [585], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака поджелудочной железы.

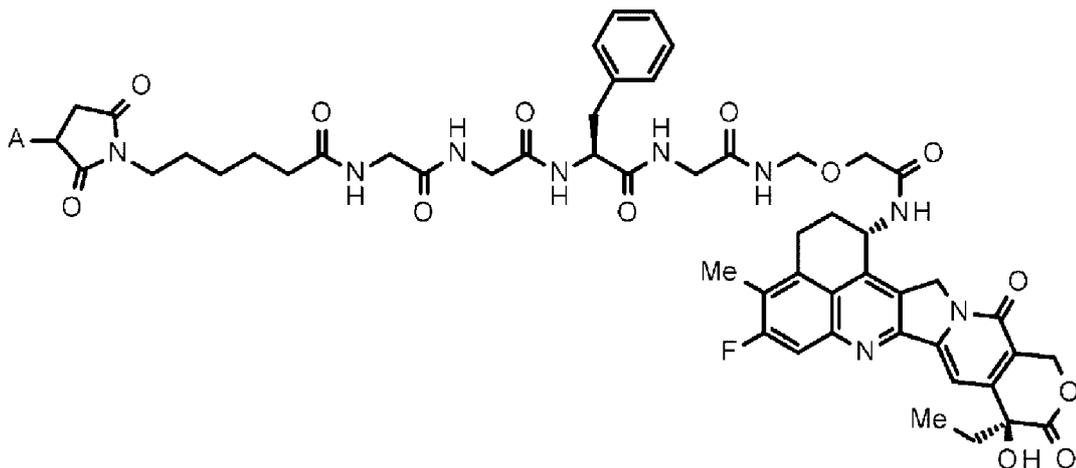
[591] Фармацевтическая композиция согласно [585], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака почки.

[592] Фармацевтическая композиция согласно [585], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака яичника.

[593] Способ лечения, включающий введение конъюгата антитела-лекарственного средства и ингибитора киназы в комбинации субъекту, нуждающемуся в лечении, где конъюгат антитела-лекарственного средства является конъюгатом антитела-лекарственного средства, в котором лекарственное средство-линкер, представленный следующей формулой:

[0093]

[Формула 11]



[0094]

где А обозначает положение присоединения к антителу, конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь, и ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из абемациклиба, палбоциклиба, рибоциклиба, трилациклиба, G1T38, PF-06873600, TP-1287, FN-1501, KRX-0601, эверолимуса, сиролимуса, темсиролимуса, TAK-228, CC-223, AZD8055, дактолизиба, апитолизиба, гедатолизиба, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226, PQR309, таселизиба, алпелизиба, TAK-117, GSK2636771, AZD8186, IPI-549, иделализиба, дувелизиба, AMG319, бупарлизиба, пиктилизиба, пиларализиба, копанлизиба, сонолизиба, CH5132799, ZSTK474, GDC-0077, ригосертиба, ипатасертиба, упросертиба, МК-2206, BAY1125976, AZD5363, TAS-117, ONC201, BVD-523, CC-90003, GDC-0994, LY3214996, МК-8353, траметиниба, биниметиниба, селуметиниба, рефаметиниба, пимасертиба, кобиметиниба, E6201, PD-0325901, RO5126766, GDC-0623, регорафениба, сорафениба, вемурафениба, дабрафениба,

энкорафениба, RAF265, GDC-5573, LY3009120, динациклиба, милциклиба, селициклиба, алвоцидиба, ронициклиба, воруциклиба, AT7519, PHA-793887, CYC-065, MK-8776, LY2606368, LY2603618, CBP501, GDC-0425, CCT245737, AZD1775, воласертиба, алисертиба, илорасертиба, ENMD-2076, AMG900, иматиниба, дасатиниба, босутиниба, нилотиниба, понатиниба, вандетаниба, сунитиниба, акситиниба, пазопаниба, ленватиниба, нинтеданиба, кабозантиниба, тивозаниба, бриваниба, линифаниба, луцитаниба, ибрутиниба, акалабрутиниба, тирабрутиниба, гилтеритиниба, квизартиниба, мидостаурина, бригаиниба, кризотиниба, церитиниба, алектиниба, лорлатиниба, руксолитиниба, тофацитиниба, барицитиниба, пакритиниба, капматиниба, тепотиниба, пексидартиниба, BLZ-945, JNJ-40346527, JNJ-28312141, энтректиниба, GR-389988, гефитиниба, эрлотиниба, афатиниба, осимертиниба, дакомитиниба, лапатиниба, нератиниба, пиротиниба, позиотиниба, тукатиниба и мубритиниба, и их фармакологически приемлемых солей.

[0095]

[594] Способ лечения согласно [593], где ингибитором киназы является абемациклиб или его фармакологически приемлемая соль.

[595] Способ лечения согласно [593], где ингибитором киназы является палбоциклиб или его фармакологически приемлемая соль.

[596] Способ лечения согласно [593], где ингибитором киназы является эверолимус или его фармакологически приемлемая соль.

[597] Способ лечения согласно [593], где ингибитором киназы является таселизиб или его фармакологически приемлемая соль.

[598] Способ лечения согласно [593], где ингибитором киназы является алпелизиб или его фармакологически приемлемая соль.

[599] Способ лечения согласно [593], где ингибитором киназы является регорафениб или его фармакологически приемлемая соль.

[600] Способ лечения согласно [593], где ингибитором киназы является кабозантиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[0096]

[601] Способ лечения согласно [593], где ингибитором киназы является сунитиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[602] Способ лечения согласно [593], где ингибитором киназы является нинтеданиб или его фармакологически приемлемая соль.

[603] Способ лечения согласно [593], где ингибитором киназы является бригаиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[604] Способ лечения согласно [593], где ингибитором киназы является эрлотиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[605] Способ лечения согласно [593], где ингибитором киназы является нератиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[606] Способ лечения согласно [593], где ингибитором киназы является позиотиниб

или его фармакологически приемлемая соль.

[607] Способ лечения согласно [593], где ингибитором киназы является тукатиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[608] Способ лечения согласно [593], где ингибитором киназы является мубритиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[609] Способ лечения согласно любому из [593]-[608], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER2, антителом против HER3, антителом против TROP2, антителом против B7-H3 или антителом против CDH6.

[610] Способ лечения согласно [609], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER2.

[0097]

[611] Способ лечения согласно [610], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 26-33 из SEQ ID NO: 1, CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 51-58 из SEQ ID NO: 1, и CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 97-109 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 27-32 из SEQ ID NO: 2, CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 50-52 из SEQ ID NO: 2, и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 89-97 из SEQ ID NO:2.

[612] Способ лечения согласно [610], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-120 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-107 из SEQ ID NO:2.

[613] Способ лечения согласно [610], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:2.

[614] Способ лечения согласно [610], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-449 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-214 из SEQ ID NO:2.

[615] Способ лечения согласно любому из [610]-[614], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в

конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[616] Способ лечения согласно [609], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER3.

[617] Способ лечения согласно [616], где антитело против HER3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:4.

[618] Способ лечения согласно [617], где антитело против HER3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[619] Способ лечения согласно любому из [616]-[618], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[620] Способ лечения согласно [609], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против TROP2.

[0098]

[621] Способ лечения согласно [620], где антитело против TROP2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-470 из SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 из SEQ ID NO:6.

[622] Способ лечения согласно [621], где антитело против TROP2 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[623] Способ лечения согласно любому из [620]-[622], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

[624] Способ лечения согласно [609], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против В7-Н3.

[625] Способ лечения согласно [624], где антитело против В7-Н3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO:8.

[626] Способ лечения согласно [625], где антитело против В7-Н3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[627] Способ лечения согласно любому из [624]-[626], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

[628] Способ лечения согласно [609], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против CDH6.

[629] Способ лечения согласно [628], где антитело против CDH6 является

антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO: 10.

[630] Способ лечения согласно [629], где антитело против CDH6 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[0099]

[631] Способ лечения согласно любому из [628]-[630], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[632] Способ лечения согласно любому из [593]-[631], где конъюгат антитела-лекарственного средства и ингибитор киназы отдельно содержатся в качестве активных компонентов в разных составах, причем их вводят одновременно или в разное время.

[633] Фармацевтическая композиция согласно любому из [593]-[632], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении по меньшей мере одного, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, рака желудка, рака толстой и прямой кишки, рака легкого, рака пищевода, рака головы и шеи, аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода, рака желчных протоков, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника, карциносаркомы матки, уротелиального рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, желудочно-кишечной стромальной опухоли, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы, перитонеального рака, рака печени, гепатоцеллюлярного рака, рака эндометрия, рака почки, рака вульвы, рака щитовидной железы, рака полового члена, лейкоза, злокачественной лимфомы, плазмцитомы, миеломы, мультиформной глиобластомы, остеосаркомы, саркомы и меланомы.

[634] Способ лечения согласно [633], где способ лечения предназначен для лечения рака молочной железы.

[635] Способ лечения согласно [633], где способ лечения предназначен для лечения рака толстой и прямой кишки.

[636] Способ лечения согласно [633], где способ лечения предназначен для лечения рака желудка.

[637] Способ лечения согласно [633], где способ лечения предназначен для лечения рака легкого.

[638] Способ лечения согласно [633], где способ лечения предназначен для лечения рака поджелудочной железы.

[639] Способ лечения согласно [633], где способ лечения предназначен для лечения рака почки.

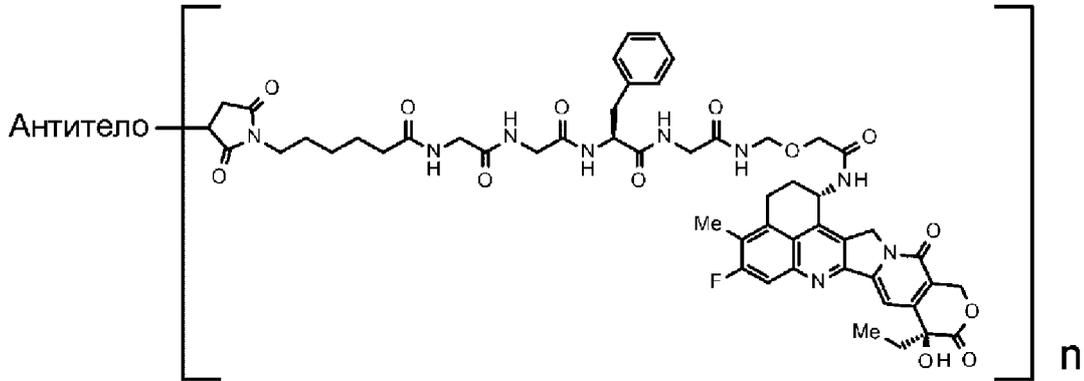
[640] Способ лечения согласно [633], где способ лечения предназначен для лечения рака яичника.

[641] Способ лечения, включающий введение конъюгата антитела-лекарственного

средства и ингибитора киназы в комбинации субъекту, нуждающемуся в лечении, где конъюгат антитела-лекарственного средства является конъюгатом антитела-лекарственного средства, представленным следующей формулой:

[0100]

[Формула 12]



[0101]

где лекарственное средство-линкер конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь, и n является средним количеством единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела, и

ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из абемациклиба, палбоциклиба, рибоциклиба, трилациклиба, G1T38, PF-06873600, TP-1287, FN-1501, KRX-0601, эверолимуса, сиролимуса, темсиролимуса, TAK-228, CC-223, AZD8055, дактолизоба, апитолизоба, гедатолизоба, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226, PQR309, таселизоба, алпелизоба, TAK-117, GSK2636771, AZD8186, IPI-549, идеализоба, дувелизоба, AMG319, бупарлизоба, пиктилизоба, пиларализоба, копанлизоба, сонолизоба, CH5132799, ZSTK474, GDC-0077, ригосертиба, ипатасертиба, упросертиба, MK-2206, BAY1125976, AZD5363, TAS-117, ONC201, BVD-523, CC-90003, GDC-0994, LY3214996, MK-8353, траметиниба, биниметиниба, селуметиниба, рефаметиниба, пимасертиба, кобиметиниба, E6201, PD-0325901, RO5126766, GDC-0623, регорафениба, сорафениба, вемурафениба, дабрафениба, энкорафениба, RAF265, GDC-5573, LY3009120, динациклиба, милциклиба, селициклиба, алвоцидиба, ронициклиба, воруциклиба, AT7519, PHA-793887, CYC-065, MK-8776, LY2606368, LY2603618, CBP501, GDC-0425, CCT245737, AZD1775, воласертиба, алисертиба, илорасертиба, ENMD-2076, AMG900, иматиниба, дасатиниба, босутиниба, нилотиниба, понатиниба, вандетаниба, сунитиниба, акситиниба, пазопаниба, ленватиниба, нинтеданиба, кабозантиниба, тивозаниба, бриваниба, линифаниба, луцитаниба, ибрутиниба, акалабрутиниба, тирабрутиниба, гилтеритиниба, квизартиниба, мидостаурина, бригаиниба, кризотиниба, церитиниба, алектиниба, лорлатиниба, руксолитиниба, тофацитиниба, барицитиниба, пакритиниба, капматиниба, тепотиниба, пексидартиниба, BLZ-945, JNJ-40346527, JNJ-28312141, энтректиниба, GR-389988, гефитиниба, эрлотиниба, афатиниба, осимертиниба, дакомитиниба, лапатиниба,

нератиниба, пиротиниба, позиотиниба, тукатиниба и мубритиниба, и их фармакологически приемлемых солей.

[0102]

[642] Способ лечения согласно [641], где ингибитором киназы является абемациклиб или его фармакологически приемлемая соль.

[643] Способ лечения согласно [641], где ингибитором киназы является палбоциклиб или его фармакологически приемлемая соль.

[644] Способ лечения согласно [641], где ингибитором киназы является эверолимус или его фармакологически приемлемая соль.

[645] Способ лечения согласно [641], где ингибитором киназы является таселизиб или его фармакологически приемлемая соль.

[646] Способ лечения согласно [641], где ингибитором киназы является алпелизиб или его фармакологически приемлемая соль.

[647] Способ лечения согласно [641], где ингибитором киназы является регорафениб или его фармакологически приемлемая соль.

[648] Способ лечения согласно [641], где ингибитором киназы является кабозантиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[649] Способ лечения согласно [641], где ингибитором киназы является сунитиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[650] Способ лечения согласно [641], где ингибитором киназы является нинтеданиб или его фармакологически приемлемая соль.

[0103]

[651] Способ лечения согласно [641], где ингибитором киназы является бригатиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[652] Способ лечения согласно [641], где ингибитором киназы является эрлотиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[653] Способ лечения согласно [641], где ингибитором киназы является нератиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[654] Способ лечения согласно [641], где ингибитором киназы является позиотиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[655] Способ лечения согласно [641], где ингибитором киназы является тукатиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[656] Способ лечения согласно [641], где ингибитором киназы является мубритиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[657] Способ лечения согласно любому из [641]-[656], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER2, антителом против HER3, антителом против TROP2, антителом против B7-H3 или антителом против CDH6.

[658] Способ лечения согласно [657], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER2.

[659] Способ лечения согласно [658], где антитело против HER2 является

антителом, включающим тяжелую цепь, включающую CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 26-33 из SEQ ID NO: 1, CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 51-58 из SEQ ID NO: 1, и CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 97-109 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 27-32 из SEQ ID NO: 2, CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 50-52 из SEQ ID NO: 2, и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 89-97 из SEQ ID NO:2.

[0104]

[660] Способ лечения согласно [658], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-120 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-107 из SEQ ID NO:2.

[661] Способ лечения согласно [658], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:2.

[662] Способ лечения согласно [658], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-449 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-214 из SEQ ID NO:2.

[663] Способ лечения согласно любому из [658]-[662], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[664] Способ лечения согласно [657], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER3.

[665] Способ лечения согласно [664], где антитело против HER3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:4.

[666] Способ лечения согласно [665], где антитело против HER3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[667] Способ лечения согласно любому из [664]-[666], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в

конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[668] Способ лечения согласно [657], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против TROP2.

[669] Способ лечения согласно [668], где антитело против TROP2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-470 из SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 из SEQ ID NO:6.

[670] Способ лечения согласно [669], где антитело против TROP2 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[0105]

[671] Способ лечения согласно любому из [668]-[670], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

[672] Способ лечения согласно [657], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против В7-Н3.

[673] Способ лечения согласно [672], где антитело против В7-Н3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO:8.

[674] Способ лечения согласно [673], где антитело против В7-Н3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[675] Способ лечения согласно любому из [672]-[674], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

[676] Способ лечения согласно [657], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против CDH6.

[677] Способ лечения согласно [676], где антитело против CDH6 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO: 10.

[678] Способ лечения согласно [677], где антитело против CDH6 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[679] Способ лечения согласно любому из [676]-[678], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[680] Способ лечения согласно любому из [641]-[679], где конъюгат антитела-лекарственного средства и ингибитор киназы отдельно содержатся в качестве активных

компонентов в разных составах, причем их вводят одновременно или в разное время.

[0106]

[681] Способ лечения согласно любому из [641]-[680], где способ лечения предназначен для лечения по меньшей мере одного, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, рака желудка, рака толстой и прямой кишки, рака легкого, рака пищевода, рака головы и шеи, аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода, рака желчных протоков, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника, карциносаркомы матки, уротелиального рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, желудочно-кишечной стромальной опухоли, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы, перитонеального рака, рака печени, гепатоцеллюлярного рака, рака эндометрия, рака почки, рака вульвы, рака щитовидной железы, рака полового члена, лейкоза, злокачественной лимфомы, плазмоцитомы, миеломы, мультиформной глиобластомы, остеосаркомы, саркомы и меланомы.

[682] Способ лечения согласно [681], где способ лечения предназначен для лечения рака молочной железы.

[683] Способ лечения согласно [681], где способ лечения предназначен для лечения рака толстой и прямой кишки.

[684] Способ лечения согласно [681], где способ лечения предназначен для лечения рака желудка.

[685] Способ лечения согласно [681], где способ лечения предназначен для лечения рака легкого.

[686] Способ лечения согласно [681], где способ лечения предназначен для лечения рака поджелудочной железы.

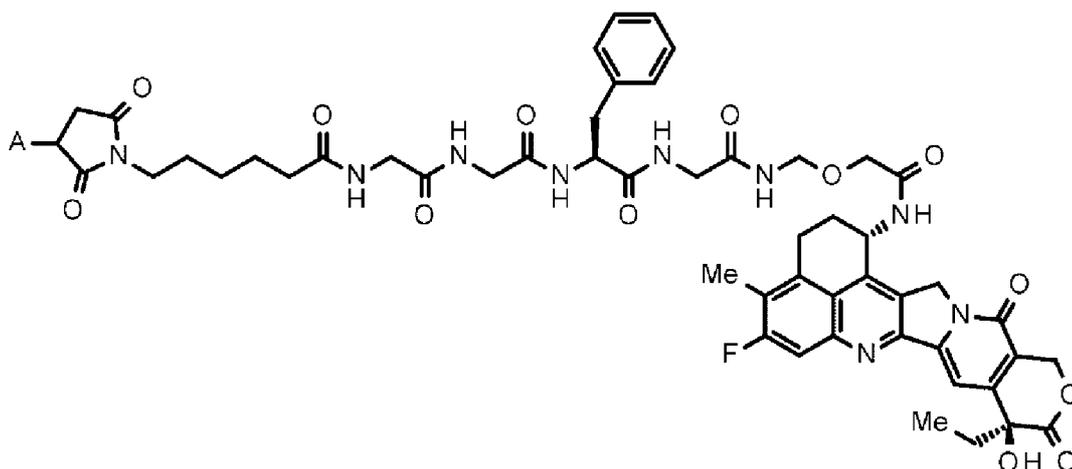
[687] Способ лечения согласно [681], где способ лечения предназначен для лечения рака почки.

[688] Способ лечения согласно [681], где способ лечения предназначен для лечения рака яичника.

[689] Конъюгат антитела-лекарственного средства для применения при лечении заболевания путем введения в комбинации с ингибитором киназы, где лекарственное средство-линкер, представленный следующей формулой:

[0107]

[Формула 13]



[0108]

где А обозначает положение присоединения к антителу,
 конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь в конъюгате антитела-
 лекарственного средства, и

ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из абемациклиба, палбоциклиба, рибоциклиба, трилациклиба, G1T38, PF-06873600, TP-1287, FN-1501, KRX-0601, эверолимуса, сиролимуса, темсиролимуса, TAK-228, CC-223, AZD8055, дактолизиба, апитолизиба, гедатолизиба, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226, PQR309, таселизиба, алпелизиба, TAK-117, GSK2636771, AZD8186, IPI-549, идедализиба, дувелизиба, AMG319, бупарлизиба, пиктилизиба, пиларализиба, копанлизиба, сонолизиба, CH5132799, ZSTK474, GDC-0077, ригосертиба, ипатасертиба, упросертиба, МК-2206, BAY1125976, AZD5363, TAS-117, ONC201, BVD-523, CC-90003, GDC-0994, LY3214996, МК-8353, траметиниба, биниметиниба, селуметиниба, рефаметиниба, пимасертиба, кобиметиниба, E6201, PD-0325901, RO5126766, GDC-0623, регорафениба, сорафениба, вемурафениба, дабрафениба, энкорафениба, RAF265, GDC-5573, LY3009120, динациклиба, милциклиба, селициклиба, алвоцидиба, ронициклиба, воруциклиба, AT7519, PHA-793887, CYC-065, МК-8776, LY2606368, LY2603618, CBP501, GDC-0425, CCT245737, AZD1775, воласертиба, алисертиба, илорасертиба, ENMD-2076, AMG900, иматиниба, дасатиниба, босутиниба, нилотиниба, понатиниба, вандетаниба, сунитиниба, акситиниба, пазопаниба, ленватиниба, нинтеданиба, кабозантиниба, тивозаниба, бриваниба, линифаниба, луцитаниба, ибрутиниба, акалабрутиниба, тирабрутиниба, гилтеритиниба, квизартиниба, мидостаурина, бригаиниба, кризотиниба, церитиниба, алектиниба, лорлатиниба, руксолитиниба, тофацитиниба, барицитиниба, пакритиниба, капматиниба, тепогиниба, пексидартиниба, BLZ-945, JNJ-40346527, JNJ-28312141, энтректиниба, GR-389988, гефитиниба, эрлотиниба, афатиниба, осимертиниба, дакомитиниба, лапатиниба, нератиниба, пиротиниба, позиотиниба, тукатиниба и мубритиниба, и их фармакологически приемлемых солей.

[0109]

[690] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [689], где ингибитором киназы является абемациклиб или его фармакологически приемлемая соль.

[691] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [689], где ингибитором киназы является палбоциклиб или его фармакологически приемлемая соль.

[692] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [689], где ингибитором киназы является эверолимус или его фармакологически приемлемая соль.

[693] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [689], где ингибитором киназы является таселизиб или его фармакологически приемлемая соль.

[694] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [689], где ингибитором киназы является алпелизиб или его фармакологически приемлемая соль.

[695] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [689], где ингибитором киназы является регорафениб или его фармакологически приемлемая соль.

[696] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [689], где ингибитором киназы является кабозантиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[697] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [689], где ингибитором киназы является сунитиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[698] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [689], где ингибитором киназы является нинтеданиб или его фармакологически приемлемая соль.

[699] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [689], где ингибитором киназы является бригатиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[700] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [689], где ингибитором киназы является эрлотиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[0110]

[701] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [689], где ингибитором киназы является нератиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[702] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [689], где ингибитором киназы является позиотиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[703] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [689], где ингибитором киназы является тукатиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[704] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [689], где ингибитором киназы является мубритиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[705] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно любому из [689]-[704], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER2, антителом против HER3, антителом против TROP2, антителом против B7-H3 или антителом против CDH6.

[706] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [705], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER2.

[707] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [706], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных

остатков 26-33 из SEQ ID NO: 1, CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 51-58 из SEQ ID NO: 1, и CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 97-109 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 27-32 из SEQ ID NO: 2, CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 50-52 из SEQ ID NO: 2, и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 89-97 из SEQ ID NO:2.

[708] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [706], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-120 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-107 из SEQ ID NO:2.

[709] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [706], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:2.

[0111]

[710] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [706], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-449 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-214 из SEQ ID NO:2.

[711] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно любому из [706]-[710], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[712] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [705], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER3.

[713] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [712], где антитело против HER3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:4.

[714] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [713], где антитело против HER3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[715] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно любому из [712]-[714], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах

от 7 до 8.

[716] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [705], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против TROP2.

[717] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [716], где антитело против TROP2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-470 из SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 из SEQ ID NO:6.

[718] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [717], где антитело против TROP2 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[719] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно любому из [716]-[718], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

[720] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [705], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против В7-Н3.

[0112]

[721] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [720], где антитело против В7-Н3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO:8.

[722] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [721], где антитело против В7-Н3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[723] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно любому из [720]-[722], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

[724] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [705], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против CDH6.

[725] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [724], где антитело против CDH6 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO: 10.

[726] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [725], где антитело против CDH6 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[727] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно любому из [724]-[726], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах

от 7 до 8.

[728] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно любому из [689]-[727], где конъюгат антитела-лекарственного средства и ингибитор киназы отдельно содержатся в качестве активных компонентов в разных составах, причем их вводят одновременно или в разное время.

[729] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно любому из [689]-[728], где конъюгат антитела-лекарственного средства предназначен для применения при лечении по меньшей мере одного, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, рака желудка, рака толстой и прямой кишки, рака легкого, рака пищевода, рака головы и шеи, аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода, рака желчных протоков, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника, карциносаркомы матки, уротелиального рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, желудочно-кишечной стромальной опухоли, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы, перитонеального рака, рака печени, гепатоцеллюлярного рака, рака эндометрия, рака почки, рака вульвы, рака щитовидной железы, рака полового члена, лейкоза, злокачественной лимфомы, плазмоцитомы, миеломы, мультиформной глиобластомы, остеосаркомы, саркомы и меланомы.

[0113]

[730] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [729], где конъюгат антитела-лекарственного средства предназначен для применения при лечении рака молочной железы.

[731] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [729], где конъюгат антитела-лекарственного средства предназначен для применения при лечении рака толстой и прямой кишки.

[732] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [729], где конъюгат антитела-лекарственного средства предназначен для применения при лечении рака желудка.

[733] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [729], где конъюгат антитела-лекарственного средства предназначен для применения при лечении рака легкого.

[734] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [729], где конъюгат антитела-лекарственного средства предназначен для применения при лечении рака поджелудочной железы.

[735] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [729], где конъюгат антитела-лекарственного средства предназначен для применения при лечении рака почки.

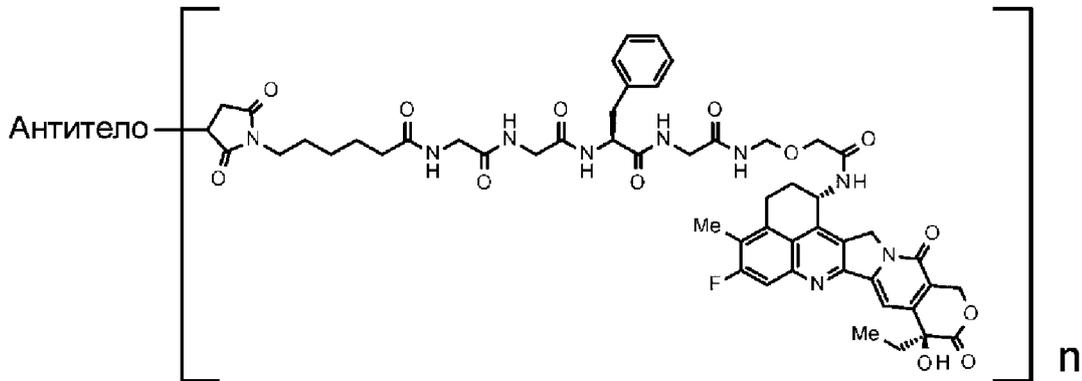
[736] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [729], где конъюгат антитела-лекарственного средства предназначен для применения при лечении рака яичника.

[737] Конъюгат антитела-лекарственного средства для применения при лечении заболевания путем введения в комбинации с ингибитором киназы, где конъюгат антитела-

лекарственного средства является конъюгатом антитела-лекарственного средства, представленным следующей формулой:

[0114]

[Формула 14]



[0115]

где лекарственное средство-линкер конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь, и n является средним количеством единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела, и

ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из абемациклиба, палбоциклиба, рибоциклиба, трилациклиба, G1T38, PF-06873600, TP-1287, FN-1501, KRX-0601, эверолимуса, сиролимуса, темсиролимуса, TAK-228, CC-223, AZD8055, дактолизоба, апитолизоба, гедатолизоба, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226, PQR309, таселизоба, алпелизоба, TAK-117, GSK2636771, AZD8186, IPI-549, иделализоба, дувелизоба, AMG319, бупарлизоба, пиктилизоба, пиларализоба, копанлизоба, сонолизоба, CH5132799, ZSTK474, GDC-0077, ригосертиба, ипатасертиба, упросертиба, MK-2206, BAY1125976, AZD5363, TAS-117, ONC201, BVD-523, CC-90003, GDC-0994, LY3214996, MK-8353, траметиниба, биниметиниба, селуметиниба, рефаметиниба, пимасертиба, кобиметиниба, E6201, PD-0325901, RO5126766, GDC-0623, регорафениба, сорафениба, вемурафениба, дабрафениба, энкорафениба, RAF265, GDC-5573, LY3009120, динациклиба, милциклиба, селициклиба, алвоцидиба, ронициклиба, воруциклиба, AT7519, PHA-793887, CYC-065, MK-8776, LY2606368, LY2603618, CBP501, GDC-0425, CCT245737, AZD1775, воласертиба, алисертиба, илорасертиба, ENMD-2076, AMG900, иматиниба, дасатиниба, босутиниба, нилотиниба, понатиниба, вандетаниба, сунитиниба, акситиниба, пазопаниба, ленватиниба, нинтеданиба, кабозантиниба, тивозаниба, бриваниба, линифаниба, луцитаниба, ибрутиниба, акалабрутиниба, тирабрутиниба, гилтеритиниба, квизартиниба, мидостаурин, бригаиниба, кризотиниба, церитиниба, алектиниба, лорлатиниба, руксолитиниба, тофацитиниба, барицитиниба, пакритиниба, капматиниба, тепотиниба, пексидартиниба, BLZ-945, JNJ-40346527, JNJ-28312141, энтректиниба, GR-389988, гефитиниба, эрлотиниба, афатиниба, осимертиниба, дакомитиниба, лапатиниба, нератиниба, пиротиниба, позиотиниба, тукатиниба и мубритиниба, и их фармакологически

приемлемых солей.

[0116]

[738] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [737], где ингибитором киназы является абемациклиб или его фармакологически приемлемая соль.

[739] ингибитором антитела-лекарственного средства согласно [737], где ингибитором киназы является палбоциклиб или его фармакологически приемлемая соль.

[740] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [737], где ингибитором киназы является эверолимус или его фармакологически приемлемая соль.

[741] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [737], где ингибитором киназы является таселизиб или его фармакологически приемлемая соль.

[742] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [737], где ингибитором киназы является алпелизиб или его фармакологически приемлемая соль.

[743] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [737], где ингибитором киназы является регорафениб или его фармакологически приемлемая соль.

[744] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [737], где ингибитором киназы является кабозантиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[745] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [737], где ингибитором киназы является сунитиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[746] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [737], где ингибитором киназы является нинтеданиб или его фармакологически приемлемая соль.

[747] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [737], где ингибитором киназы является бригатиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[748] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [737], где ингибитором киназы является эрлотиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[749] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [737], где ингибитором киназы является нератиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[750] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [737], где ингибитором киназы является позиотиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[0117]

[751] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [737], где ингибитором киназы является тукатиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[752] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [737], где ингибитором киназы является мубритиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[753] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно любому из [737]-[752], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER2, антителом против HER3, антителом против TROP2, антителом против B7-H3 или антителом против CDH6.

[754] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [753], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER2.

[755] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [754], где антитело

против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 26-33 из SEQ ID NO: 1, CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 51-58 из SEQ ID NO: 1, и CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 97-109 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 27-32 из SEQ ID NO: 2, CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 50-52 из SEQ ID NO: 2, и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 89-97 из SEQ ID NO:2.

[756] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [754], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-120 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-107 из SEQ ID NO:2.

[757] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [754], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:2.

[758] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [754], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-449 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-214 из SEQ ID NO:2.

[759] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно любому из [754]-[758], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[760] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [753], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER3.

[0118]

[761] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [760], где антитело против HER3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:4.

[762] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [761], где антитело против HER3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[763] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно любому из [760]-[762],

где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[764] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [753], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против TROP2.

[765] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [764], где антитело против TROP2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-470 из SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 из SEQ ID NO:6.

[766] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [765], где антитело против TROP2 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[767] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно любому из [764]-[766], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

[768] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [753], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против В7-Н3.

[769] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [768], где антитело против В7-Н3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO:8.

[770] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [769], где антитело против В7-Н3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[0119]

[771] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно любому из [768]-[770], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

[772] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [753], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против CDH6.

[773] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [772], где антитело против CDH6 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO: 10.

[774] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [773], где антитело против CDH6 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[775] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно любому из [772]-[774],

где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[776] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно любому из [737]-[775], где конъюгат антитела-лекарственного средства и ингибитор киназы отдельно содержатся в качестве активных компонентов в разных составах, причем их вводят одновременно или в разное время.

[777] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно любому из [737]-[776], где конъюгат антитела-лекарственного средства предназначен для применения при лечении по меньшей мере одного, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, рака желудка, рака толстой и прямой кишки, рака легкого, рака пищевода, рака головы и шеи, аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода, рака желчных протоков, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника, карциносаркомы матки, уротелиального рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, желудочно-кишечной стромальной опухоли, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы, перитонеального рака, рака печени, гепатоцеллюлярного рака, рака эндометрия, рака почки, рака вульвы, рака щитовидной железы, рака полового члена, лейкоза, злокачественной лимфомы, плазмоцитомы, миеломы, мультиформной глиобластомы, остеосаркомы, саркомы и меланомы.

[778] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [777], где конъюгат антитела-лекарственного средства предназначен для применения при лечении рака молочной железы.

[779] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [777], где конъюгат антитела-лекарственного средства предназначен для применения при лечении рака толстой и прямой кишки.

[780] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [777], где конъюгат антитела-лекарственного средства предназначен для применения при лечении рака желудка.

[0120]

[781] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [777], где конъюгат антитела-лекарственного средства предназначен для применения при лечении рака легкого.

[782] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [777], где конъюгат антитела-лекарственного средства предназначен для применения при лечении рака поджелудочной железы.

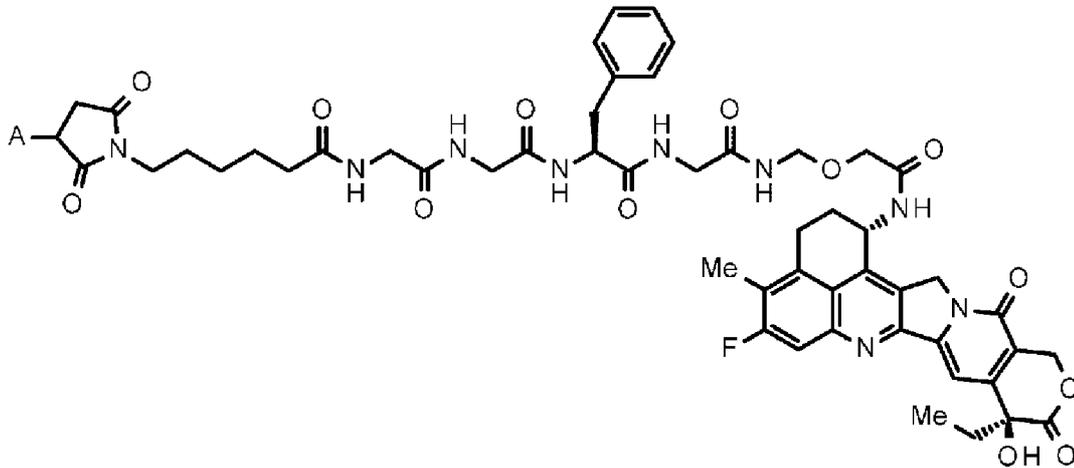
[783] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [777], где конъюгат антитела-лекарственного средства предназначен для применения при лечении рака почки.

[784] Конъюгат антитела-лекарственного средства согласно [777], где конъюгат антитела-лекарственного средства предназначен для применения при лечении рака яичника.

[785] Применение конъюгата антитела-лекарственного средства для производства лекарственного средства для лечения заболевания путем введения в комбинации с ингибитором киназы, где лекарственное средство-линкер, представленный следующей формулой:

[0121]

[Формула 15]



[0122]

где А обозначает положение присоединения к антителу, конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь в конъюгате антитела-лекарственного средства, и

ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из абемациклиба, палбоциклиба, рибоциклиба, трилациклиба, G1T38, PF-06873600, TP-1287, FN-1501, KRX-0601, эверолимуса, сиролимуса, темсиролимуса, TAK-228, CC-223, AZD8055, дактолизиба, апитолизиба, гедатолизиба, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226, PQR309, таселизиба, алпелизиба, TAK-117, GSK2636771, AZD8186, IPI-549, идеализиба, дувелизиба, AMG319, бупарлизиба, пиктилизиба, пиларализиба, копанлизиба, сонолизиба, CH5132799, ZSTK474, GDC-0077, ригосертиба, ипатасертиба, упросертиба, MK-2206, BAY1125976, AZD5363, TAS-117, ONC201, BVD-523, CC-90003, GDC-0994, LY3214996, MK-8353, траметиниба, биниметиниба, селуметиниба, рефаметиниба, пимасертиба, кобиметиниба, E6201, PD-0325901, RO5126766, GDC-0623, регорафениба, сорафениба, вемурафениба, дабрафениба, энкорафениба, RAF265, GDC-5573, LY3009120, динациклиба, милциклиба, селициклиба, алвоцидиба, ронициклиба, воруциклиба, AT7519, PHA-793887, CYC-065, MK-8776, LY2606368, LY2603618, CBP501, GDC-0425, CCT245737, AZD1775, воласертиба, алисертиба, илорасертиба, ENMD-2076, AMG900, иматиниба, дасатиниба, босутиниба, нилотиниба, понатиниба, вандетаниба, сунитиниба, акситиниба, пазопаниба, ленватиниба, нинтеданиба, кабозантиниба, тивозаниба, бриваниба, линифаниба, луцитаниба, ибрутиниба, акалбрутиниба, тирабрутиниба, гилтеритиниба, квизартиниба, мидостаурин, бригаиниба, кризотиниба, церитиниба, алектиниба, лорлатиниба, руксолитиниба, тофацитиниба, барицитиниба, пакритиниба, капматиниба, тепотиниба, пексидартиниба,

BLZ-945, JNJ-40346527, JNJ-28312141, энтректиниба, GR-389988, гефитиниба, эрлотиниба, афатиниба, осимертиниба, дакомитиниба, лапатиниба, нератиниба, пиротиниба, позиотиниба, тукатиниба и мубритиниба, и их фармакологически приемлемых солей.

[786] Применение согласно [785], где ингибитором киназы является абемациклиб или его фармакологически приемлемая соль.

[787] Применение согласно [785], где ингибитором киназы является палбоциклиб или его фармакологически приемлемая соль.

[788] Применение согласно [785], где ингибитором киназы является эверолимус или его фармакологически приемлемая соль.

[789] Применение согласно [785], где ингибитором киназы является таселизиб или его фармакологически приемлемая соль.

[790] Применение согласно [785], где ингибитором киназы является алпелизиб или его фармакологически приемлемая соль.

[0123]

[791] Применение согласно [785], где ингибитором киназы является регорафениб или его фармакологически приемлемая соль.

[792] Применение согласно [785], где ингибитором киназы является кабозантиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[793] Применение согласно [785], где ингибитором киназы является сунитиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[794] Применение согласно [785], где ингибитором киназы является нинтеданиб или его фармакологически приемлемая соль.

[795] Применение согласно [785], где ингибитором киназы является бригатиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[796] Применение согласно [785], где ингибитором киназы является эрлотиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[797] Применение согласно [785], где ингибитором киназы является нератиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[798] Применение согласно [785], где ингибитором киназы является позиотиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[799] Применение согласно [785], где ингибитором киназы является тукатиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[800] Применение согласно [785], где ингибитором киназы является мубритиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[0124]

[801] Применение согласно любому из [785]-[800], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER2, антителом против HER3, антителом против TROP2, антителом против B7-H3 или антителом против CDH6.

[802] Применение согласно [801], где антитело в конъюгате антитела-

лекарственного средства является антителом против HER2.

[803] Применение согласно [802], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 26-33 из SEQ ID NO: 1, CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 51-58 из SEQ ID NO: 1, и CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 97-109 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 27-32 из SEQ ID NO: 2, CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 50-52 из SEQ ID NO: 2, и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 89-97 из SEQ ID NO:2.

[804] Фармацевтическая композиция согласно [802], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-120 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-107 из SEQ ID NO:2.

[805] Применение согласно [802], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:2.

[806] Применение согласно [802], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-449 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-214 из SEQ ID NO:2.

[807] Применение согласно любому из [802]-[806], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[808] Применение согласно [801], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER3.

[809] Применение согласно [808], где антитело против HER3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:4.

[810] Применение согласно [809], где антитело против HER3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[0125]

[811] Применение согласно любому из [808]-[810], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[812] Применение согласно [801], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против TROP2.

[813] Применение согласно [812], где антитело против TROP2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-470 из SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 из SEQ ID NO:6.

[814] Применение согласно [813], где антитело против TROP2 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[815] Применение согласно любому из [812]-[814], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

[816] Применение согласно [801], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против В7-Н3.

[817] Применение согласно [816], где антитело против В7-Н3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO:8.

[818] Применение согласно [817], где антитело против В7-Н3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[819] Применение согласно любому из [816]-[818], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

[820] Применение согласно [801], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против CDH6.

[0126]

[821] Применение согласно [820], где антитело против CDH6 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO: 10.

[822] Применение согласно [821], где антитело против CDH6 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[823] Применение согласно любому из [820]-[822], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[824] Применение согласно любому из [785]-[823], где конъюгат антитела-лекарственного средства и ингибитор киназы отдельно содержатся в качестве активных компонентов в разных составах, причем их вводят одновременно или в разное время.

[825] Применение согласно любому из [785]-[824], где применение предназначено для лечения по меньшей мере одного, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, рака желудка, рака толстой и прямой кишки, рака легкого, рака пищевода, рака головы и шеи, аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода, рака желчных протоков, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника, карциносаркомы матки, уротелиального рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, желудочно-кишечной стромальной опухоли, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы, перитонеального рака, рака печени, гепатоцеллюлярного рака, рака эндометрия, рака почки, рака вульвы, рака щитовидной железы, рака полового члена, лейкоза, злокачественной лимфомы, плазмцитомы, миеломы, мультиформной глиобластомы, остеосаркомы, саркомы и меланомы.

[826] Применение согласно [825], где применение предназначено для лечения рака молочной железы.

[827] Применение согласно [825], где применение предназначено для лечения рака толстой и прямой кишки.

[828] Применение согласно [825], где применение предназначено для лечения рака желудка.

[829] Применение согласно [825], где применение предназначено для лечения рака легкого.

[830] Применение согласно [825], где применение предназначено для лечения рака поджелудочной железы.

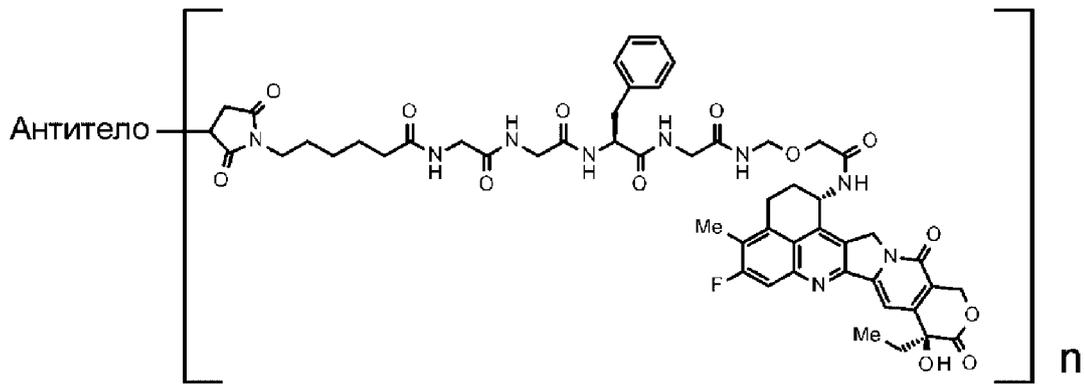
[831] Применение согласно [825], где применение предназначено для лечения рака почки.

[832] Применение согласно [825], где применение предназначено для лечения рака яичника.

[833] Применение конъюгата антитела-лекарственного средства для производства лекарственного средства для лечения заболевания путем введения в комбинации с ингибитором киназы, где конъюгат антитела-лекарственного средства является конъюгатом антитела-лекарственного средства, представленным следующей формулой:

[0127]

[Формула 16]



[0128]

где лекарственное средство-линкер конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь, и n является средним количеством единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела, и

ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из абемациклиба, палбоциклиба, рибоциклиба, трилациклиба, G1T38, PF-06873600, TP-1287, FN-1501, KRX-0601, эверолимуса, сиролимуса, темсиролимуса, TAK-228, CC-223, AZD8055, дактолизиба, апитолизиба, гедатолизиба, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226, PQR309, таселизиба, алпелизиба, TAK-117, GSK2636771, AZD8186, IPI-549, идедализиба, дувелизиба, AMG319, бупарлизиба, пиктилизиба, пиларализиба, копанлизиба, сонолизиба, CH5132799, ZSTK474, GDC-0077, ригосертиба, ипатасертиба, упросертиба, MK-2206, BAY1125976, AZD5363, TAS-117, ONC201, BVD-523, CC-90003, GDC-0994, LY3214996, MK-8353, траметиниба, биниметиниба, селуметиниба, рефаметиниба, пимасертиба, кобиметиниба, E6201, PD-0325901, RO5126766, GDC-0623, регорафениба, сорафениба, вемурафениба, дабрафениба, энкорафениба, RAF265, GDC-5573, LY3009120, динациклиба, милциклиба, селициклиба, алвоцидиба, ронициклиба, воруциклиба, AT7519, PHA-793887, CYC-065, MK-8776, LY2606368, LY2603618, CBP501, GDC-0425, CCT245737, AZD1775, воласертиба, алисертиба, илорасертиба, ENMD-2076, AMG900, иматиниба, дасатиниба, босутиниба, нилотиниба, понатиниба, вандетаниба, сунитиниба, акситиниба, пазопаниба, ленватиниба, нинтеданиба, кабозантиниба, тивозаниба, бриваниба, линифаниба, луцитаниба, ибрутиниба, акалабрутиниба, тирабрутиниба, гилтеритиниба, квизартиниба, мидостаурин, бригаиниба, кризотиниба, церитиниба, алектиниба, лорлатиниба, руксолитиниба, тофацитиниба, барицитиниба, пакритиниба, капматиниба, тепотиниба, пексидартиниба, BLZ-945, JNJ-40346527, JNJ-28312141, энтректиниба, GR-389988, гефитиниба, эрлотиниба, афатиниба, осимертиниба, дакомитиниба, лапатиниба, нератиниба, пиротиниба, позиотиниба, тукатиниба и мубритиниба, и их фармакологически приемлемых солей.

[0129]

[834] Применение согласно [833], где ингибитором киназы является абемациклиб или его фармакологически приемлемая соль.

[835] Применение согласно [833], где ингибитором киназы является палбоциклиб или его фармакологически приемлемая соль.

[836] Применение согласно [833], где ингибитором киназы является эверолимус или его фармакологически приемлемая соль.

[837] Применение согласно [833], где ингибитором киназы является таселизиб или его фармакологически приемлемая соль.

[838] Применение согласно [833], где ингибитором киназы является алпелизиб или его фармакологически приемлемая соль.

[839] Применение согласно [833], где ингибитором киназы является регорафениб или его фармакологически приемлемая соль.

[840] Применение согласно [833], где ингибитором киназы является кабозантиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[0130]

[841] Применение согласно [833], где ингибитором киназы является сунитиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[842] Применение согласно [833], где ингибитором киназы является нинтеданиб или его фармакологически приемлемая соль.

[843] Применение согласно [833], где ингибитором киназы является бригатиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[844] Применение согласно [833], где ингибитором киназы является эрлотиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[845] Применение согласно [833], где ингибитором киназы является нератиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[846] Применение согласно [833], где ингибитором киназы является позитиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[847] Применение согласно [833], где ингибитором киназы является тукатиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[848] Применение согласно [833], где ингибитором киназы является мубритиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[849] Применение согласно любому из [833]-[848], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER2, антителом против HER3, антителом против TROP2, антителом против B7-H3 или антителом против CDH6.

[850] Применение согласно [849], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER2.

[0131]

[851] Применение согласно [850], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 26-33 из SEQ ID NO: 1, CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 51-58 из SEQ ID NO: 1, и CDRH3, состоящую из

аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 97-109 из SEQ ID NO: 1, и легкая цепь, включающая CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 27-32 из SEQ ID NO: 2, CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 50-52 из SEQ ID NO: 2, и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 89-97 из SEQ ID NO:2.

[852] Применение согласно [850], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-120 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-107 из SEQ ID NO:2.

[853] Применение согласно [850], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:2.

[854] Применение согласно [850], где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-449 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-214 из SEQ ID NO:2.

[855] Применение согласно любому из [850]-[854], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[856] Применение согласно [849], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER3.

[857] Применение согласно [856], где антитело против HER3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:4.

[858] Применение согласно [857], где антитело против HER3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[859] Применение согласно любому из [856]-[858], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[860] Применение согласно [849], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против TROP2.

[0132]

[861] Применение согласно [860], где антитело против TROP2 является антителом,

включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-470 из SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 из SEQ ID NO:6.

[862] Применение согласно [861], где антитело против TROP2 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[863] Применение согласно любому из [860]-[862], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

[864] Применение согласно [849], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против В7-Н3.

[865] Применение согласно [864], где антитело против В7-Н3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO:8.

[866] Применение согласно [865], где антитело против В7-Н3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[867] Применение согласно любому из [864]-[866], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

[868] Применение согласно [849], где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против CDH6.

[869] Применение согласно [868], где антитело против CDH6 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO: 10.

[870] Применение согласно [869], где антитело против CDH6 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[0133]

[871] Применение согласно любому из [868]-[870], где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

[872] Применение согласно любому из [833]-[871], где конъюгат антитела-лекарственного средства и ингибитор киназы отдельно содержатся в качестве активных компонентов в разных составах, причем их вводят одновременно или в разное время.

[873] Применение согласно любому из [833]-[872], где применение предназначено для лечения по меньшей мере одного, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, рака желудка, рака толстой и прямой кишки, рака легкого, рака пищевода, рака

головы и шеи, аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода, рака желчных протоков, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника, карциносаркомы матки, уротелиального рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, желудочно-кишечной стромальной опухоли, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы, перитонеального рака, рака печени, гепатоцеллюлярного рака, рака эндометрия, рака почки, рака вульвы, рака щитовидной железы, рака полового члена, лейкоза, злокачественной лимфомы, плазмцитомы, миеломы, мультиформной глиобластомы, остеосаркомы, саркомы и меланомы.

[874] Применение согласно [873], где применение предназначено для лечения рака молочной железы.

[875] Применение согласно [873], где применение предназначено для лечения рака толстой и прямой кишки.

[876] Применение согласно [873], где применение предназначено для лечения рака желудка.

[877] Применение согласно [873], где применение предназначено для лечения рака легкого.

[878] Применение согласно [873], где применение предназначено для лечения рака поджелудочной железы.

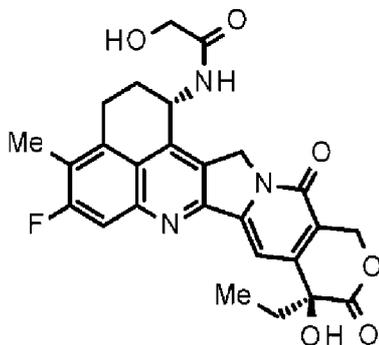
[879] Применение согласно [873], где применение предназначено для лечения рака почки.

[880] Применение согласно [873], где применение предназначено для лечения рака яичника.

[881] Фармацевтическая композиция, где противоопухолевое средство и ингибитор киназы вводят в комбинации, при этом противоопухолевое средство высвобождает лекарственное средство, представленное следующей формулой:

[0134]

[Формула 17]



[0135]

в опухоли, и

ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из ингибитора CDK4/6, ингибитора mTOR, ингибитора PI3K, ингибитора AKT, ингибитора ERK, ингибитора MEK, ингибитора RAF, ингибитора CDK1, ингибитора

CDK2, ингибитора CHK1, ингибитора WEE1, ингибитора PLK1, ингибитора Aurora киназы, ингибитора Bcr-Abl, ингибитора Src, ингибитора EPH, ингибитора VEGFR, ингибитора KIT, ингибитора RET, ингибитора PDGFR, ингибитора FGFR, ингибитора BTK, ингибитора FLT3, ингибитора ALK, ингибитора JAK, ингибитора MET, ингибитора CSF-1R, ингибитора NTRK, ингибитора EGFR и ингибитора HER2.

[0136]

[882] Фармацевтическая композиция согласно [881], где ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из ингибитора CDK4/6, ингибитора mTOR, ингибитора PI3K, ингибитора RAF, ингибитора VEGFR, ингибитора KIT, ингибитора RET, ингибитора PDGFR, ингибитора FGFR, ингибитора FLT3, ингибитора ALK, ингибитора CSF-1R, ингибитора EGFR и ингибитора HER2.

[883] Фармацевтическая композиция согласно [882], где ингибитором киназы является ингибитор CDK4/6.

[884] Фармацевтическая композиция согласно [883], где ингибитором CDK4/6 является абемациклиб, палбоциклиб, рибоциклиб, трилациклиб, G1T38, PF-06873600, TP-1287, FN-1501 или KRX-0601, или их фармакологически приемлемая соль.

[885] Фармацевтическая композиция согласно [882], где ингибитором киназы является ингибитор mTOR.

[886] Фармацевтическая композиция согласно [885], где ингибитором mTOR является эверолимус, сиролимус, темсиролимус, TAK-228, CC-223, AZD8055, дактолизиб, апитолизиб, гедатолизиб, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226 или PQR309, или их фармакологически приемлемая соль.

[887] Фармацевтическая композиция согласно [882], где ингибитором киназы является ингибитор PI3K.

[888] Фармацевтическая композиция согласно [887], где ингибитором PI3K является таселизиб, алпелизиб, TAK-117, GSK2636771, AZD8186, IPI-549, иделализиб, дувелизиб, AMG319, бупарлизиб, пиктилизиб, пиларализиб, копанлизиб, сонолизиб, CN5132799, ZSTK474, GDC-0077, дактолизиб, апитолизиб, гедатолизиб, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226, PQR309, KRX-0601 или ригосертиб, или их фармакологически приемлемая соль.

[0137]

[889] Фармацевтическая композиция согласно [882], где ингибитором киназы является ингибитор RAF.

[890] Фармацевтическая композиция согласно [889], где ингибитором RAF является регорафениб, сорафениб, вемурафениб, дабрафениб, энкорафениб, RAF265, GDC-5573, LY3009120 или RO5126766, или их фармакологически приемлемая соль.

[891] Фармацевтическая композиция согласно [882], где ингибитором киназы является ингибитор VEGFR.

[892] Фармацевтическая композиция согласно [891], где ингибитором VEGFR является регорафениб, сорафениб, вандетаниб, сунитиниб, акситиниб, пазопаниб,

ленватиниб, нинтеданиб, кабозантиниб, тивозаниб, бриваниб, линифаниб, луцитаниб, илорасертиб или ENMD-2076, или их фармакологически приемлемая соль.

[893] Фармацевтическая композиция согласно [882], где ингибитором киназы является ингибитор KIT.

[894] Фармацевтическая композиция согласно [893], где ингибитором KIT является регорафениб, сорафениб, иматиниб, илорасертиб, сунитиниб, пазопаниб, ленватиниб или дасатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[895] Фармацевтическая композиция согласно [882], где ингибитором киназы является ингибитор RET.

[896] Фармацевтическая композиция согласно [895], где ингибитором RET является регорафениб, сорафениб, вандетаниб, ленватиниб или сунитиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[897] Фармацевтическая композиция согласно [882], где ингибитором киназы является ингибитор PDGFR.

[898] Фармацевтическая композиция согласно [897], где ингибитором PDGFR является регорафениб, сорафениб, сунитиниб, акситиниб, пазопаниб, ленватиниб, нинтеданиб, илорасертиб, иматиниб, нилотиниб или дасатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[899] Фармацевтическая композиция согласно [882], где ингибитором киназы является ингибитор FGFR.

[900] Фармацевтическая композиция согласно [897], где ингибитором FGFR является регорафениб, сорафениб, ленватиниб, нинтеданиб, акситиниб или пазопаниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[0138]

[901] Фармацевтическая композиция согласно [882], где ингибитором киназы является ингибитор FLT3.

[902] Фармацевтическая композиция согласно [901], где ингибитором FLT3 является гилтеритиниб, квизартиниб, мидостаурин, сорафениб, илорасертиб, ENMD-2076 или сунитиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[903] Фармацевтическая композиция согласно [882], где ингибитором киназы является ингибитор ALK.

[904] Фармацевтическая композиция согласно [903], где ингибитором ALK является бригаиниб, кризотиниб, церитиниб, алектиниб или лорлатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[905] Фармацевтическая композиция согласно [882], где ингибитором киназы является ингибитор CSF-1R.

[906] Фармацевтическая композиция согласно [905], где ингибитором CSF-1R является пексидартиниб, BLZ-945, JNJ-40346527, JNJ-28312141, илорасертиб, иматиниб, сунитиниб или акситиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[907] Фармацевтическая композиция согласно [882], где ингибитором киназы

является ингибитор EGFR.

[908] Фармацевтическая композиция согласно [907], где ингибитором EGFR является gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib, dacomitinib, lapatinib, neratinib, pirarotinib или poziotinib, или их фармакологически приемлемая соль.

[909] Фармацевтическая композиция согласно [882], где ингибитором киназы является ингибитор HER2.

[910] Фармацевтическая композиция согласно [909], где ингибитором HER2 является tucatinib, neratinib, mubritinib, lapatinib, pirarotinib или poziotinib, или их фармакологически приемлемая соль.

[0139]

[911] Фармацевтическая композиция согласно любому из [881]-[910], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении по меньшей мере одного, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, рака желудка, рака толстой и прямой кишки, рака легкого, рака пищевода, рака головы и шеи, аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода, рака желчных протоков, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника, карциносаркомы матки, уротелиального рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, желудочно-кишечной стромальной опухоли, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы, перитонеального рака, рака печени, гепатоцеллюлярного рака, рака эндометрия, рака почки, рака вульвы, рака щитовидной железы, рака полового члена, лейкоза, злокачественной лимфомы, плазмцитомы, миеломы, мультиформной глиобластомы, остеосаркомы, саркомы и меланомы.

[912] Способ лечения, включающий введение противоопухолевого средства и ингибитора киназы в комбинации субъекту, нуждающемуся в лечении, где противоопухолевое средство высвобождает лекарственное средство, представленное следующей формулой:

[0140]

[Формула 18]



[0141]

в опухоли, и

ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из ингибитора CDK4/6, ингибитора mTOR, ингибитора PI3K, ингибитора АКТ,

ингибитора ERK, ингибитора MEK, ингибитора RAF, ингибитора CDK1, ингибитора CDK2, ингибитора CHK1, ингибитора WEE1, ингибитора PLK1, ингибитора Aurora киназы, ингибитора Bcr-Abl, ингибитора Src, ингибитора Eph, ингибитора VEGFR, ингибитора Kit, ингибитора RET, ингибитора PDGFR, ингибитора FGFR, ингибитора BTK, ингибитора FLT3, ингибитора ALK, ингибитора JAK, ингибитора MET, ингибитора CSF-1R, ингибитора NTRK, ингибитора EGFR и ингибитора HER2.

[913] Способ лечения согласно [912], где ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из ингибитора CDK4/6, ингибитора mTOR, ингибитора PI3K, ингибитора RAF, ингибитора VEGFR, ингибитора Kit, ингибитора RET, ингибитора PDGFR, ингибитора FGFR, ингибитора FLT3, ингибитора ALK, ингибитора CSF-1R, ингибитора EGFR и ингибитора HER2.

[914] Способ лечения согласно [913], где ингибитором киназы является ингибитор CDK4/6.

[915] Способ лечения согласно [914], где ингибитором CDK4/6 является абемациклиб, палбоциклиб, рибоциклиб, трилациклиб, G1T38, PF-06873600, TP-1287, FN-1501 или KRX-0601, или их фармакологически приемлемая соль.

[916] Способ лечения согласно [913], где ингибитором киназы является ингибитор mTOR.

[917] Способ лечения согласно [916], где ингибитором mTOR является эверолимус, сиролимус, темсиролимус, TAK-228, CC-223, AZD8055, дактолизиб, апитолизиб, гедатолизиб, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226 или PQR309, или их фармакологически приемлемая соль.

[918] Способ лечения согласно [913], где ингибитором киназы является ингибитор PI3K.

[919] Способ лечения согласно [918], где ингибитором PI3K является таселизиб, алпелизиб, TAK-117, GSK2636771, AZD8186, IPI-549, иделализиб, дувелизиб, AMG319, бупарлизиб, пиктилизиб, пиларализиб, копанлизиб, сонолизиб, CH5132799, ZSTK474, GDC-0077, дактолизиб, апитолизиб, гедатолизиб, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226, PQR309, KRX-0601 или ригосертиб, или их фармакологически приемлемая соль.

[920] Способ лечения согласно [913], где ингибитором киназы является ингибитор RAF.

[0142]

[921] Способ лечения согласно [920], где ингибитором RAF является регорафениб, сорафениб, вемурафениб, дабрафениб, энкорафениб, RAF265, GDC-5573, LY3009120 или RO5126766, или их фармакологически приемлемая соль.

[922] Способ лечения согласно [913], где ингибитором киназы является ингибитор VEGFR.

[923] Способ лечения согласно [922], где ингибитором VEGFR является регорафениб, сорафениб, вандетаниб, сунитиниб, акситиниб, пазопаниб, ленватиниб, нинтеданиб, кабозантиниб, тивозаниб, бриваниб, линифаниб, луситаниб, илорасертиб или

ENMD-2076, или их фармакологически приемлемая соль.

[924] Способ лечения согласно [913], где ингибитором киназы является ингибитор КИТ.

[925] Способ лечения согласно [924], где ингибитором КИТ является регорафениб, сорафениб, иматиниб, илорасертиб, сунитиниб, пазопаниб, ленватиниб или дасатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[926] Способ лечения согласно [913], где ингибитором киназы является ингибитор RET.

[927] Способ лечения согласно [926], где ингибитором RET является регорафениб, сорафениб, вандетаниб, ленватиниб или сунитиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[928] Способ лечения согласно [913], где ингибитором киназы является ингибитор PDGFR.

[929] Способ лечения согласно [928], где ингибитором PDGFR является регорафениб, сорафениб, сунитиниб, акситиниб, пазопаниб, ленватиниб, нинтеданиб, илорасертиб, иматиниб, нилотиниб или дасатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[930] Способ лечения согласно [913], где ингибитором киназы является ингибитор FGFR.

[0143]

[931] Способ лечения согласно [930], где ингибитором FGFR является регорафениб, сорафениб, ленватиниб, нинтеданиб, акситиниб или пазопаниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[932] Способ лечения согласно [913], где ингибитором киназы является ингибитор FLT3.

[933] Способ лечения согласно [932], где ингибитором FLT3 является гилтеритиниб, квизартиниб, мидостаурин, сорафениб, илорасертиб, ENMD-2076 или сунитиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[934] Способ лечения согласно [913], где ингибитором киназы является ингибитор ALK.

[935] Способ лечения согласно [934], где ингибитором ALK является бригаиниб, кризотиниб, церитиниб, алектиниб или лорлатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[936] Способ лечения согласно [913], где ингибитором киназы является ингибитор CSF-1R.

[937] Способ лечения согласно [936], где ингибитором CSF-1R является пексидартиниб, BLZ-945, JNJ-40346527, JNJ-28312141, илорасертиб, иматиниб, сунитиниб или акситиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[938] Способ лечения согласно [913], где ингибитором киназы является ингибитор EGFR.

[939] Способ лечения согласно [938], где ингибитором EGFR является гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб, дакомитиниб, лапатиниб, нератиниб, пиротиниб или poziотиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[940] Способ лечения согласно [913], где ингибитором киназы является ингибитор HER2.

[0144]

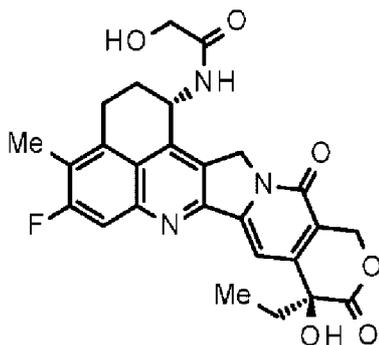
[941] Способ лечения согласно [940], где ингибитором HER2 является тукатиниб, нератиниб, мубритиниб, лапатиниб, пиротиниб или poziотиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[942] Способ лечения согласно любому из [912]-[941], где способ лечения предназначен для лечения по меньшей мере одного, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, рака желудка, рака толстой и прямой кишки, рака легкого, рака пищевода, рака головы и шеи, аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода, рака желчных протоков, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника, карциносаркомы матки, уротелиального рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, желудочно-кишечной стромальной опухоли, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы, перитонеального рака, рака печени, гепатоцеллюлярного рака, рака эндометрия, рака почки, рака вульвы, рака щитовидной железы, рака полового члена, лейкоза, злокачественной лимфомы, плазмцитомы, миеломы, мультиформной глиобластомы, остеосаркомы, саркомы и меланомы.

[943] Противоопухолевое средство для применения при лечении заболевания путем введения в комбинации с ингибитором киназы, где противоопухолевое средство высвобождает лекарственное средство, представленное следующей формулой:

[0145]

[Формула 19]



[0146]

в опухоли, и

ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из ингибитора CDK4/6, ингибитора mTOR, ингибитора PI3K, ингибитора AKT, ингибитора ERK, ингибитора MEK, ингибитора RAF, ингибитора CDK1, ингибитора CDK2, ингибитора CHK1, ингибитора WEE1, ингибитора PLK1, ингибитора Aurora киназы, ингибитора Bcr-Abl, ингибитора Src, ингибитора Eph, ингибитора VEGFR,

ингибитора KIT, ингибитора RET, ингибитора PDGFR, ингибитора FGFR, ингибитора BTK, ингибитора FLT3, ингибитора ALK, ингибитора JAK, ингибитора MET, ингибитора CSF-1R, ингибитора NTRK, ингибитора EGFR и ингибитора HER2.

[944] Противоопухолевое средство согласно [943], где ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из ингибитора CDK4/6, ингибитора mTOR, ингибитора PI3K, ингибитора RAF, ингибитора VEGFR, ингибитора KIT, ингибитора RET, ингибитора PDGFR, ингибитора FGFR, ингибитора FLT3, ингибитора ALK, ингибитора CSF-1R, ингибитора EGFR и ингибитора HER2.

[0147]

[945] Противоопухолевое средство согласно [944], где ингибитором киназы является ингибитор CDK4/6.

[946] Противоопухолевое средство согласно [945], где ингибитором CDK4/6 является абемациклиб, палбоциклиб, рибоциклиб, трилациклиб, G1T38, PF-06873600, TP-1287, FN-1501 или KRX-0601, или их фармакологически приемлемая соль.

[947] Противоопухолевое средство согласно [944], где ингибитором киназы является ингибитор mTOR.

[948] Противоопухолевое средство согласно [947], где ингибитором mTOR является эверолимус, сиролимус, темсиролимус, TAK-228, CC-223, AZD8055, дактолизиб, апитолизиб, гедатолизиб, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226 или PQR309, или их фармакологически приемлемая соль.

[949] Противоопухолевое средство согласно [944], где ингибитором киназы является ингибитор PI3K.

[950] Противоопухолевое средство согласно [949], где ингибитором PI3K является таселизиб, алпелизиб, TAK-117, GSK2636771, AZD8186, IPI-549, иделализиб, дувелизиб, AMG319, бупарлизиб, пиктилизиб, пиларализиб, копанлизиб, сонолизиб, CH5132799, ZSTK474, GDC-0077, дактолизиб, апитолизиб, гедатолизиб, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226, PQR309, KRX-0601 или ригосертиб, или их фармакологически приемлемая соль.

[951] Противоопухолевое средство согласно [944], где ингибитором киназы является ингибитор RAF.

[952] Противоопухолевое средство согласно [951], где ингибитором RAF является регорафениб, сорафениб, вемурафениб, дабрафениб, энкорафениб, RAF265, GDC-5573, LY3009120 или RO5126766, или их фармакологически приемлемая соль.

[953] Противоопухолевое средство согласно [944], где ингибитором киназы является ингибитор VEGFR.

[954] Противоопухолевое средство согласно [953], где ингибитором VEGFR является регорафениб, сорафениб, вандетаниб, сунитиниб, акситиниб, пазопаниб, ленватиниб, нинтеданиб, кабозантиниб, тивозаниб, бриваниб, линифаниб, луцитаниб, илорасертиб или ENMD-2076, или их фармакологически приемлемая соль.

[955] Противоопухолевое средство согласно [944], где ингибитором киназы

является ингибитор KIT.

[956] Противоопухолевое средство согласно [955], где ингибитором KIT является регорафениб, сорафениб, иматиниб, илорасертиб, сунитиниб, пазопаниб, ленватиниб или дасатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[957] Противоопухолевое средство согласно [944], где ингибитором киназы является ингибитор RET.

[958] Противоопухолевое средство согласно [957], где ингибитором RET является регорафениб, сорафениб, вандетаниб, ленватиниб или сунитиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[959] Противоопухолевое средство согласно [944], где ингибитором киназы является ингибитор PDGFR.

[960] Противоопухолевое средство согласно [959], где ингибитором PDGFR является регорафениб, сорафениб, сунитиниб, акситиниб, пазопаниб, ленватиниб, нинтеданиб, илорасертиб, иматиниб, нилотиниб или дасатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[0148]

[961] Противоопухолевое средство согласно [944], где ингибитором киназы является ингибитор FGFR.

[962] Противоопухолевое средство согласно [961], где ингибитором FGFR является регорафениб, сорафениб, ленватиниб, нинтеданиб, акситиниб или пазопаниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[963] Противоопухолевое средство согласно [944], где ингибитором киназы является ингибитор FLT3.

[964] Противоопухолевое средство согласно [963], где ингибитором FLT3 является гилтеритиниб, квизартиниб, мидостаурин, сорафениб, илорасертиб, ENMD-2076 или сунитиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[965] Противоопухолевое средство согласно [944], где ингибитором киназы является ингибитор ALK.

[966] Противоопухолевое средство согласно [965], где ингибитором ALK является бригаиниб, кризотиниб, церитиниб, алектиниб или лорлатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[967] Противоопухолевое средство согласно [944], где ингибитором киназы является ингибитор CSF-1R.

[968] Противоопухолевое средство согласно [967], где ингибитором CSF-1R является пексидартиниб, BLZ-945, JNJ-40346527, JNJ-28312141, илорасертиб, иматиниб, сунитиниб или акситиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[969] Противоопухолевое средство согласно [944], где ингибитором киназы является ингибитор EGFR.

[970] Противоопухолевое средство согласно [969], где ингибитором EGFR является gefitinib, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб, дакомитиниб, лапатиниб, нератиниб,

пиротиниб или позиотиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[0149]

[971] Противоопухолевое средство согласно [944], где ингибитором киназы является ингибитор HER2.

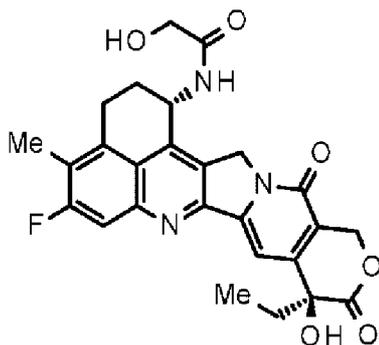
[972] Противоопухолевое средство согласно [971], где ингибитором HER2 является тукатиниб, нератиниб, мубритиниб, лапатиниб, пиротиниб или позиотиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[973] Противоопухолевое средство согласно любому из [943]-[972], где противоопухолевое средство предназначено для применения при лечении по меньшей мере одного, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, рака желудка, рака толстой и прямой кишки, рака легкого, рака пищевода, рака головы и шеи, аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода, рака желчных протоков, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника, карциносаркомы матки, уротелиального рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, желудочно-кишечной стромальной опухоли, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы, перитонеального рака, рака печени, гепатоцеллюлярного рака, рака эндометрия, рака почки, рака вульвы, рака щитовидной железы, рака полового члена, лейкоза, злокачественной лимфомы, плазмцитомы, миеломы, мультиформной глиобластомы, остеосаркомы, саркомы и меланомы.

[974] Применение противоопухолевого средства для производства лекарственного средства для лечения заболевания путем введения в комбинации с ингибитором киназы, где противоопухолевое средство высвобождает лекарственное средство, представленное следующей формулой:

[0150]

[Формула 20]



[0151]

в опухоли, и

ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из ингибитора CDK4/6, ингибитора mTOR, ингибитора PI3K, ингибитора AKT, ингибитора ERK, ингибитора MEK, ингибитора RAF, ингибитора CDK1, ингибитора CDK2, ингибитора CHK1, ингибитора WEE1, ингибитора PLK1, ингибитора Aurora киназы, ингибитора Bcr-Abl, ингибитора Src, ингибитора Eph, ингибитора VEGFR,

ингибитора KIT, ингибитора RET, ингибитора PDGFR, ингибитора FGFR, ингибитора BTK, ингибитора FLT3, ингибитора ALK, ингибитора JAK, ингибитора MET, ингибитора CSF-1R, ингибитора NTRK, ингибитора EGFR и ингибитора HER2.

[975] Применение согласно [974], где ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из ингибитора CDK4/6, ингибитора mTOR, ингибитора PI3K, ингибитора RAF, ингибитора VEGFR, ингибитора KIT, ингибитора RET, ингибитора PDGFR, ингибитора FGFR, ингибитора FLT3, ингибитора ALK, ингибитора CSF-1R, ингибитора EGFR и ингибитора HER2.

[976] Применение согласно [975], где ингибитором киназы является ингибитор CDK4/6.

[977] Применение согласно [976], где ингибитором CDK4/6 является абемациклиб, палбоциклиб, рибоциклиб, трилациклиб, G1T38, PF-06873600, TP-1287, FN-1501 или KRX-0601, или их фармакологически приемлемая соль.

[978] Применение согласно [975], где ингибитором киназы является ингибитор mTOR.

[979] Применение согласно [978], где ингибитором mTOR является эверолимус, сиролимус, темсиролимус, TAK-228, CC-223, AZD8055, дактолизиб, апитолизиб, гедатолизиб, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226 или PQR309, или их фармакологически приемлемая соль.

[980] Применение согласно [975], где ингибитором киназы является ингибитор PI3K.

[0152]

[981] Применение согласно [980], где ингибитором PI3K является таселизиб, алпелизиб, TAK-117, GSK2636771, AZD8186, IPI-549, иделализиб, дувелизиб, AMG319, бупарлизиб, пиктилизиб, пиларализиб, копанлизиб, сонолизиб, CH5132799, ZSTK474, GDC-0077, дактолизиб, апитолизиб, гедатолизиб, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226, PQR309, KRX-0601 или ригосертиб, или их фармакологически приемлемая соль.

[982] Применение согласно [975], где ингибитором киназы является ингибитор RAF.

[983] Применение согласно [982], где ингибитором RAF является регорафениб, сорафениб, вемурафениб, дабрафениб, энкорафениб, RAF265, GDC-5573, LY3009120 или RO5126766, или их фармакологически приемлемая соль.

[984] Применение согласно [975], где ингибитором киназы является ингибитор VEGFR.

[0153]

[985] Применение согласно [984], где ингибитором VEGFR является регорафениб, сорафениб, вандетаниб, сунитиниб, акситиниб, пазопаниб, ленватиниб, нинтеданиб, кабозантиниб, тивозаниб, бриваниб, линифаниб, луцитаниб, илорасертиб или ENMD-2076, или их фармакологически приемлемая соль.

[986] Применение согласно [975], где ингибитором киназы является ингибитор

К1Т.

[987] Применение согласно [986], где ингибитором К1Т является регорафениб, сорафениб, иматиниб, илорасертиб, сунитиниб, пазопаниб, ленватиниб или дасатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[988] Применение согласно [975], где ингибитором киназы является ингибитор RET.

[989] Применение согласно [988], где ингибитором RET является регорафениб, сорафениб, вандетаниб, ленватиниб или сунитиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[990] Применение согласно [975], где ингибитором киназы является ингибитор PDGFR.

[991] Применение согласно [990], где ингибитором PDGFR является регорафениб, сорафениб, сунитиниб, акситиниб, пазопаниб, ленватиниб, нинтеданиб, илорасертиб, иматиниб, нилотиниб или дасатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[992] Применение согласно [975], где ингибитором киназы является ингибитор FGFR.

[993] Применение согласно [992], где ингибитором FGFR является регорафениб, сорафениб, ленватиниб, нинтеданиб, акситиниб или пазопаниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[994] Применение согласно [975], где ингибитором киназы является ингибитор FLT3.

[995] Применение согласно [994], где ингибитором FLT3 является гилтеритиниб, квизартиниб, мидостаурин, сорафениб, илорасертиб, ENMD-2076 или сунитиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[996] Применение согласно [975], где ингибитором киназы является ингибитор ALK.

[997] Применение согласно [996], где ингибитором ALK является бригаиниб, кризотиниб, церитиниб, алектиниб или лорлатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[998] Применение согласно [975], где ингибитором киназы является ингибитор CSF-1R.

[999] Применение согласно [998], где ингибитором CSF-1R является пексидартиниб, BLZ-945, JNJ-40346527, JNJ-28312141, илорасертиб, иматиниб, сунитиниб или акситиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[1000] Применение согласно [975], где ингибитором киназы является ингибитор EGFR.

[0154]

[1001] Применение согласно [1000], где ингибитором EGFR является гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб, дакомитиниб, лапатиниб, нератиниб, пиротиниб или poziотиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[1002] Применение согласно [975], где ингибитором киназы является ингибитор HER2.

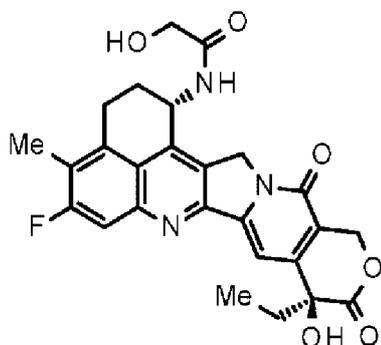
[1003] Применение согласно [1002], где ингибитором HER2 является тукатиниб, нератиниб, мубритиниб, лапатиниб, пиротиниб или позиотиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

[1004] Применение согласно любому из [974]-[1003], где применение предназначено для лечения по меньшей мере одного, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, рака желудка, рака толстой и прямой кишки, рака легкого, рака пищевода, рака головы и шеи, аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода, рака желчных протоков, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника, карциносаркомы матки, уротелиального рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, желудочно-кишечной стромальной опухоли, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы, перитонеального рака, рака печени, гепатоцеллюлярного рака, рака эндометрия, рака почки, рака вульвы, рака щитовидной железы, рака полового члена, лейкоза, злокачественной лимфомы, плазмцитомы, миеломы, мультиформной глиобластомы, остеосаркомы, саркомы и меланомы.

[1005] Фармацевтическая композиция, где противоопухолевое средство и ингибитор киназы вводят в комбинации, и противоопухолевое средство высвобождает лекарственное средство, представленное следующей формулой:

[0155]

[Формула 21]



[0156]

в опухоли, и

ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из абемациклиба, палбоциклиба, рибоциклиба, трилациклиба, G1T38, PF-06873600, TP-1287, FN-1501, KRX-0601, эверолимуса, сиролимуса, темсиролимуса, TAK-228, CC-223, AZD8055, дактолизоба, апитолизоба, гедатолизоба, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226, PQR309, таселизиба, алпелизиба, TAK-117, GSK2636771, AZD8186, IPI-549, иделализоба, дувелизиба, AMG319, бупарлизоба, пиктилизоба, пиларализоба, копанлизоба, сонолизоба, CH5132799, ZSTK474, GDC-0077, ригосертиба, ипатасертиба, упросертиба, MK-2206, BAY1125976, AZD5363, TAS-117, ONC201, BVD-523, CC-90003, GDC-0994, LY3214996, MK-8353, траметиниба, биниметиниба,

селуметиниба, рефаметиниба, пимасертиба, кобиметиниба, E6201, PD-0325901, RO5126766, GDC-0623, регорафениба, сорафениба, вемурафениба, дабрафениба, энкорафениба, RAF265, GDC-5573, LY3009120, динациклиба, милциклиба, селициклиба, алвоцидиба, ронициклиба, воруциклиба, AT7519, PHA-793887, CYC-065, MK-8776, LY2606368, LY2603618, CBP501, GDC-0425, CCT245737, AZD1775, воласертиба, алисертиба, илорасертиба, ENMD-2076, AMG900, иматиниба, дасатиниба, босутиниба, нилотиниба, понатиниба, вандетаниба, сунитиниба, акситиниба, пазопаниба, ленватиниба, нинтеданиба, кабозантиниба, тивозаниба, бриваниба, линифаниба, луцитаниба, ибрутиниба, акалбрутиниба, тирабрутиниба, гилтеритиниба, квизартиниба, мидостаурин, бригаитиниба, кризотиниба, церитиниба, алектиниба, лорлатиниба, руксолитиниба, тофацитиниба, барицитиниба, пакритиниба, капматиниба, тепотиниба, пексидартиниба, BLZ-945, JNJ-40346527, JNJ-28312141, энтректиниба, GR-389988, гефитиниба, эрлотиниба, афатиниба, осимертиниба, дакомитиниба, лапатиниба, нератиниба, пиротиниба, позиотиниба, тукатиниба и мубритиниба, и их фармакологически приемлемых солей.

[1006] Фармацевтическая композиция согласно [1005], где ингибитором киназы является абемациклиб или его фармакологически приемлемая соль.

[1007] Фармацевтическая композиция согласно [1005], где ингибитором киназы является палбоциклиб или его фармакологически приемлемая соль.

[1008] Фармацевтическая композиция согласно [1005], где ингибитором киназы является эверолимус или его фармакологически приемлемая соль.

[1009] Фармацевтическая композиция согласно [1005], где ингибитором киназы является таселизиб или его фармакологически приемлемая соль.

[1010] Фармацевтическая композиция согласно [1005], где ингибитором киназы является алпелизиб или его фармакологически приемлемая соль.

[1011] Фармацевтическая композиция согласно [1005], где ингибитором киназы является регорафениб или его фармакологически приемлемая соль.

[1012] Фармацевтическая композиция согласно [1005], где ингибитором киназы является кабозантиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[1013] Фармацевтическая композиция согласно [1005], где ингибитором киназы является сунитиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[1014] Фармацевтическая композиция согласно [1005], где ингибитором киназы является нинтеданиб или его фармакологически приемлемая соль.

[1015] Фармацевтическая композиция согласно [1005], где ингибитором киназы является бригаитиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[1016] Фармацевтическая композиция согласно [1005], где ингибитором киназы является эрлотиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[1017] Фармацевтическая композиция согласно [1005], где ингибитором киназы является нератиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[1018] Фармацевтическая композиция согласно [1005], где ингибитором киназы

является позитиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[1019] Фармацевтическая композиция согласно [1005], где ингибитором киназы является тукатиниб или их фармакологически приемлемая соль.

[1020] Фармацевтическая композиция согласно [1005], где ингибитором киназы является мубритиниб или их фармакологически приемлемая соль.

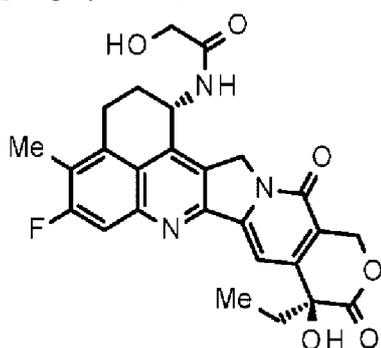
[0157]

[1021] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1005]-[1020], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении по меньшей мере одного, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, рака желудка, рака толстой и прямой кишки, рака легкого, рака пищевода, рака головы и шеи, аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода, рака желчных протоков, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника, карциносаркомы матки, уротелиального рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, желудочно-кишечной стромальной опухоли, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы, перитонеального рака, рака печени, гепатоцеллюлярного рака, рака эндометрия, рака почки, рака вульвы, рака щитовидной железы, рака полового члена, лейкоза, злокачественной лимфомы, плазмцитомы, миеломы, мультиформной глиобластомы, остеосаркомы, саркомы и меланомы.

[1022] Способ лечения, включающий введение противоопухолевого средства и ингибитора киназы в комбинации субъекту, нуждающемуся в лечении, где противоопухолевое средство высвобождает лекарственное средство, представленное следующей формулой:

[0158]

[Формула 22]



[0159]

в опухоли, и

ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из абемациклиба, палбоциклиба, рибоциклиба, трилациклиба, G1T38, PF-06873600, TP-1287, FN-1501, KRX-0601, эверолимуса, сиролимуса, темсиролимуса, TAK-228, CC-223, AZD8055, дактолизиба, апитолизиба, гедатолизиба, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226, PQR309, таселизиба, алпелизиба, TAK-117, GSK2636771, AZD8186, IPI-549, иделализиба, дувелизиба, AMG319, бупарлизиба, пиктилизиба,

пиларализиба, копанлизиба, сонолизиба, CH5132799, ZSTK474, GDC-0077, ригосертиба, ипатасертиба, упросертиба, МК-2206, BAY1125976, AZD5363, TAS-117, ONC201, BVD-523, CC-90003, GDC-0994, LY3214996, МК-8353, траметиниба, биниметиниба, селуметиниба, рефаметиниба, пимасертиба, кобиметиниба, E6201, PD-0325901, RO5126766, GDC-0623, регорафениба, сорафениба, вемурафениба, дабрафениба, энкорафениба, RAF265, GDC-5573, LY3009120, динациклиба, милциклиба, селициклиба, алвоцидиба, ронициклиба, воруциклиба, AT7519, PHA-793887, CYC-065, МК-8776, LY2606368, LY2603618, CBP501, GDC-0425, CCT245737, AZD1775, воласертиба, алисертиба, илорасертиба, ENMD-2076, AMG900, иматиниба, дасатиниба, босутиниба, нилотиниба, понатиниба, вандетаниба, сунитиниба, акситиниба, пазопаниба, ленватиниба, нинтеданиба, кабозантиниба, тивозаниба, бриваниба, линифаниба, луцитаниба, ибрутиниба, акалабрутиниба, тирабрутиниба, гилтеритиниба, квизартиниба, мидостаурин, бригаиниба, кризотиниба, церитиниба, алектиниба, лорлатиниба, руксолитиниба, тофацитиниба, барицитиниба, пакритиниба, капматиниба, тепотиниба, пексидартиниба, BLZ-945, JNJ-40346527, JNJ-28312141, энтректиниба, GR-389988, гефитиниба, эрлотиниба, афатиниба, осимертиниба, дакомитиниба, лапатиниба, нератиниба, пиротиниба, позиотиниба, тукатиниба и мубритиниба, и их фармакологически приемлемых солей.

[1023] Способ лечения согласно [1022], где ингибитором киназы является абемациклиб или его фармакологически приемлемая соль.

[1024] Способ лечения согласно [1022], где ингибитором киназы является палбоциклиб или его фармакологически приемлемая соль.

[1025] Способ лечения согласно [1022], где ингибитором киназы является эверолимус или его фармакологически приемлемая соль.

[1026] Способ лечения согласно [1022], где ингибитором киназы является таселизиб или его фармакологически приемлемая соль.

[1027] Способ лечения согласно [1022], где ингибитором киназы является алпелизиб или его фармакологически приемлемая соль.

[1028] Способ лечения согласно [1022], где ингибитором киназы является регорафениб или его фармакологически приемлемая соль.

[1029] Способ лечения согласно [1022], где ингибитором киназы является кабозантиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[1030] Способ лечения согласно [1022], где ингибитором киназы является сунитиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[1031] Способ лечения согласно [1022], где ингибитором киназы является нинтеданиб или его фармакологически приемлемая соль.

[1032] Способ лечения согласно [1022], где ингибитором киназы является бригаиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[1033] Способ лечения согласно [1022], где ингибитором киназы является эрлотиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[1034] Способ лечения согласно [1022], где ингибитором киназы является нератиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[1035] Способ лечения согласно [1022], где ингибитором киназы является позиотиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[1036] Способ лечения согласно [1022], где ингибитором киназы является тукатиниб или его фармакологически приемлемая соль.

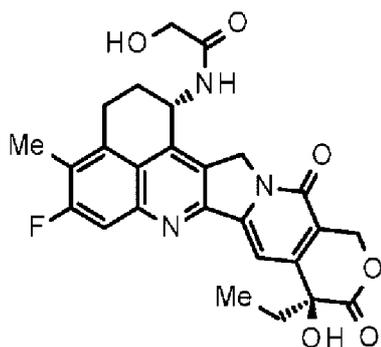
[1037] Способ лечения согласно [1022], где ингибитором киназы является мубритиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[1038] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1022]-[1037], где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении по меньшей мере одного, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, рака желудка, рака толстой и прямой кишки, рака легкого, рака пищевода, рака головы и шеи, аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода, рака желчных протоков, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника, карциносаркомы матки, уротелиального рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, желудочно-кишечной стромальной опухоли, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы, перитонеального рака, рака печени, гепатоцеллюлярного рака, рака эндометрия, рака почки, рака вульвы, рака щитовидной железы, рака полового члена, лейкоза, злокачественной лимфомы, плазмцитомы, миеломы, мультиформной глиобластомы, остеосаркомы, саркомы и меланомы.

[1039] Противоопухолевое средство для применения при лечении заболевания путем введения в комбинации с ингибитором киназы, где противоопухолевое средство высвобождает лекарственное средство, представленное следующей формулой:

[0160]

[Формула 23]



[0161]

в опухоли, и

ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из абемациклиба, палбоциклиба, рибоциклиба, трилациклиба, G1T38, PF-06873600, TP-1287, FN-1501, KRX-0601, эверолимуса, сиролимуса, темсиролимуса, TAK-228, CC-223, AZD8055, дактолизоба, апитолизоба, гедатолизоба, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226, PQR309, таселизиба, алпелизиба, TAK-117, GSK2636771,

AZD8186, IPI-549, идеализиба, дувелизиба, AMG319, бупарлизиба, пиктилизиба, пиларализиба, копанлизиба, сонолизиба, CH5132799, ZSTK474, GDC-0077, ригосертиба, ипатасертиба, упросертиба, МК-2206, BAY1125976, AZD5363, TAS-117, ONC201, BVD-523, CC-90003, GDC-0994, LY3214996, МК-8353, траметиниба, биниметиниба, селуметиниба, рефаметиниба, пимасертиба, кобиметиниба, E6201, PD-0325901, RO5126766, GDC-0623, регорафениба, сорафениба, вемурафениба, дабрафениба, энкорафениба, RAF265, GDC-5573, LY3009120, динациклиба, милциклиба, селициклиба, алвоцидиба, ронициклиба, воруциклиба, AT7519, PHA-793887, CYC-065, МК-8776, LY2606368, LY2603618, CBP501, GDC-0425, CCT245737, AZD1775, воласертиба, алисертиба, илорасертиба, ENMD-2076, AMG900, иматиниба, дасатиниба, босутиниба, нилотиниба, понатиниба, вандетаниба, сунитиниба, акситиниба, пазопаниба, ленватиниба, нинтеданиба, кабозантиниба, тивозаниба, бриваниба, линифаниба, луцитаниба, ибрутиниба, акалбрутиниба, тирабрутиниба, гилтеритиниба, квизартиниба, мидостаурин, бригаиниба, кризотиниба, церитиниба, алектиниба, лорлатиниба, руксолитиниба, тофацитиниба, барицитиниба, пакритиниба, капматиниба, тепотиниба, пексидартиниба, BLZ-945, JNJ-40346527, JNJ-28312141, энтректиниба, GR-389988, гефитиниба, эрлотиниба, афатиниба, осимертиниба, дакомитиниба, лапатиниба, нератиниба, пиротиниба, позиотиниба, тукатиниба и мубритиниба, и их фармакологически приемлемых солей.

[1040] Противоопухоловое средство согласно [1039], где ингибитором киназы является абемациклиб или его фармакологически приемлемая соль.

[1041] Противоопухоловое средство согласно [1039], где ингибитором киназы является палбоциклиб или его фармакологически приемлемая соль.

[1042] Противоопухоловое средство согласно [1039], где ингибитором киназы является эверолимус или его фармакологически приемлемая соль.

[1043] Противоопухоловое средство согласно [1039], где ингибитором киназы является таселизиб или его фармакологически приемлемая соль.

[1044] Противоопухоловое средство согласно [1039], где ингибитором киназы является аппелизиб или его фармакологически приемлемая соль.

[1045] Противоопухоловое средство согласно [1039], где ингибитором киназы является регорафениб или его фармакологически приемлемая соль.

[1046] Противоопухоловое средство согласно [1039], где ингибитором киназы является кабозантиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[1047] Противоопухоловое средство согласно [1039], где ингибитором киназы является сунитиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[1048] Противоопухоловое средство согласно [1039], где ингибитором киназы является нинтеданиб или его фармакологически приемлемая соль.

[1049] Противоопухоловое средство согласно [1039], где ингибитором киназы является бригаиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[1050] Противоопухоловое средство согласно [1039], где ингибитором киназы

является эрлотиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[0162]

[1051] Противоопухолевое средство согласно [1039], где ингибитором киназы является нератиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[1052] Противоопухолевое средство согласно [1039], где ингибитором киназы является позитотиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[1053] Противоопухолевое средство согласно [1039], где ингибитором киназы является тукатиниб или его фармакологически приемлемая соль.

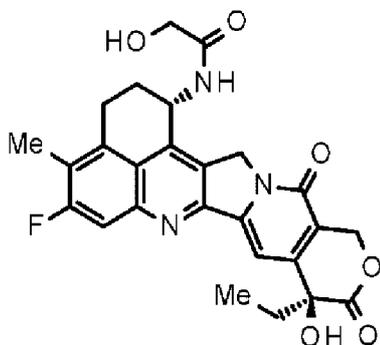
[1054] Противоопухолевое средство согласно [1039], где ингибитором киназы является мубритиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[1055] Противоопухолевое средство согласно любому из [1039]-[1054], где противоопухолевое средство предназначено для применения при лечении по меньшей мере одного, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, рака желудка, рака толстой и прямой кишки, рака легкого, рака пищевода, рака головы и шеи, аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода, рака желчных протоков, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника, карциносаркомы матки, уротелиального рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, желудочно-кишечной стромальной опухоли, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы, перитонеального рака, рака печени, гепатоцеллюлярного рака, рака эндометрия, рака почки, рака вульвы, рака щитовидной железы, рака полового члена, лейкоз, злокачественная лимфома, плазмоцитомы, миеломная болезнь, мультиформной глиобластомы, остеосаркомы и меланомы.

[1056] Применение противоопухолевого средства для производства лекарственного средства для лечения заболевания путем введения в комбинации с ингибитором киназы, где противоопухолевое средство высвобождает лекарственное средство, представленное следующей формулой:

[0163]

[Формула 24]



[0164]

в опухоли, и

ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из абемациклиба, палбоциклиба, рибоциклиба, трилациклиба, G1T38, PF-

06873600, TP-1287, FN-1501, KRX-0601, эверолимуса, сиролимуса, темсиролимуса, ТАК-228, СС-223, AZD8055, дактолизиба, апитолизиба, гедатолизиба, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226, PQR309, таселизиба, алпелизиба, ТАК-117, GSK2636771, AZD8186, IPI-549, идеализиба, дувелизиба, AMG319, бупарлизиба, пиктилизиба, пиларализиба, копанлизиба, сонолизиба, CH5132799, ZSTK474, GDC-0077, ригосертиба, ипатасертиба, упросертиба, МК-2206, BAY1125976, AZD5363, TAS-117, ONC201, BVD-523, СС-90003, GDC-0994, LY3214996, МК-8353, траметиниба, биниметиниба, селуметиниба, рефаметиниба, пимасертиба, кобиметиниба, E6201, PD-0325901, RO5126766, GDC-0623, регорафениба, сорафениба, вемурафениба, дабрафениба, энкорафениба, RAF265, GDC-5573, LY3009120, динациклиба, милциклиба, селициклиба, алвоцидиба, ронициклиба, воруциклиба, AT7519, PHA-793887, CYC-065, МК-8776, LY2606368, LY2603618, CBP501, GDC-0425, CCT245737, AZD1775, воласертиба, алисертиба, илорасертиба, ENMD-2076, AMG900, иматиниба, дасатиниба, босутиниба, нилотиниба, понатиниба, вандетаниба, сунитиниба, акситиниба, пазопаниба, ленватиниба, нинтеданиба, кабозантиниба, тивозаниба, бриваниба, линифаниба, луцитаниба, ибрутиниба, акалбрутиниба, тирабрутиниба, гилтеритиниба, квизартиниба, мидостаурин, бригаиниба, кризотиниба, церитиниба, алектиниба, лорлатиниба, руксолитиниба, тофацитиниба, барицитиниба, пакритиниба, капматиниба, тепотиниба, пексидартиниба, BLZ-945, JNJ-40346527, JNJ-28312141, энтректиниба, GR-389988, гефитиниба, эрлотиниба, афатиниба, осимертиниба, дакомитиниба, лапатиниба, нератиниба, пиротиниба, позиотиниба, тукатиниба и мубритиниба, и их фармакологически приемлемых солей.

[1057] Применение согласно [1056], где ингибитором киназы является абемациклиб или его фармакологически приемлемая соль.

[1058] Применение согласно [1056], где ингибитором киназы является палбоциклиб или его фармакологически приемлемая соль.

[1059] Применение согласно [1056], где ингибитором киназы является эверолимус или его фармакологически приемлемая соль.

[1060] Применение согласно [1056], где ингибитором киназы является таселизиб или его фармакологически приемлемая соль.

[1061] Применение согласно [1056], где ингибитором киназы является алпелизиб или его фармакологически приемлемая соль.

[1062] Применение согласно [1056], где ингибитором киназы является регорафениб или его фармакологически приемлемая соль.

[1063] Применение согласно [1056], где ингибитором киназы является кабозантиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[1064] Применение согласно [1056], где ингибитором киназы является сунитиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[1065] Применение согласно [1056], где ингибитором киназы является нинтеданиб или его фармакологически приемлемая соль.

[1066] Применение согласно [1056], где ингибитором киназы является бригаитиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[1067] Применение согласно [1056], где ингибитором киназы является эрлотиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[1068] Применение согласно [1056], где ингибитором киназы является нератиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[1069] Применение согласно [1056], где ингибитором киназы является позитиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[1070] Применение согласно [1056], где ингибитором киназы является тукатиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[0165]

[1071] Применение согласно [1056], где ингибитором киназы является мубритиниб или его фармакологически приемлемая соль.

[1072] Применение согласно любому из [1056]-[1071], где применение предназначено для лечения по меньшей мере одного, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, рака желудка, рака толстой и прямой кишки, рака легкого, рака пищевода, рака головы и шеи, аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода, рака желчных протоков, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника, карциносаркомы матки, уротелиального рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, желудочно-кишечной стромальной опухоли, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы, перитонеального рака, рака печени, гепатоцеллюлярного рака, рака эндометрия, рака почки, рака вульвы, рака щитовидной железы, рака полового члена, лейкоза, злокачественной лимфомы, плазмцитомы, миеломы, мультиформной глиобластомы, остеосаркомы, саркомы и меланомы.

Полезные эффекты изобретения

[0166]

Настоящее изобретение может предоставить фармацевтическую композицию, где конъюгат специфичного антитела-лекарственного средства и ингибитор киназы вводят в комбинации, и/или способ лечения, где конъюгат специфичного антитела-лекарственного средства и ингибитор киназы вводят в комбинации субъекту.

Краткое описание чертежей

[0167]

[Фигура 1] Фигура 1 является диаграммой, на которой показана аминокислотная последовательность тяжелой цепи антитела против HER2 (SEQ ID NO: 1).

[Фигура 2] Фигура 2 является диаграммой, на которой показана аминокислотная последовательность легкой цепи антитела против HER2 (SEQ ID NO: 2).

[Фигура 3] Фигура 3 является диаграммой, на которой показана аминокислотная последовательность тяжелой цепи антитела против HER3 (SEQ ID NO: 3).

[Фигура 4] Фигура 4 является диаграммой, на которой показана аминокислотная последовательность легкой цепи антитела против HER3 (SEQ ID NO: 4).

[Фигура 5] Фигура 5 является диаграммой, на которой показана аминокислотная последовательность тяжелой цепи антитела против TROP2 (SEQ ID NO: 5).

[Фигура 6] Фигура 6 является диаграммой, на которой показана аминокислотная последовательность легкой цепи антитела против TROP2 (SEQ ID NO: 6).

[Фигура 7] Фигура 7 является диаграммой, на которой показана аминокислотная последовательность тяжелой цепи антитела против B7-H3 (SEQ ID NO: 7).

[Фигура 8] Фигура 8 является диаграммой, на которой показана аминокислотная последовательность легкой цепи антитела против B7-H3 (SEQ ID NO: 8).

[Фигура 9] Фигура 9 является диаграммой, на которой показана аминокислотная последовательность тяжелой цепи антитела против CDH6 (SEQ ID NO: 9).

[Фигура 10] Фигура 10 является диаграммой, на которой показана аминокислотная последовательность легкой цепи антитела против CDH6 (SEQ ID NO: 10).

[Фигура 11] Фигура 11 является диаграммой, на которой показаны эффекты ингибирования роста опухоли у мышей с подкожно трансплантированными клетками MDA-MB-453 в группе отдельного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и в группе эверолимуса, а также в группе комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и эверолимуса.

[Фигура 12] Фигура 12 является диаграммой, на которой показаны эффекты ингибирования роста опухоли у мышей с подкожно трансплантированными клетками MDA-MB-453 в группе отдельного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и в группе таселизиба, а также в группе комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и таселизиба.

[Фигура 13] Фигура 13 является диаграммой, на которой показаны эффекты ингибирования роста опухоли у мышей с подкожно трансплантированными клетками MDA-MB-453 в группе отдельного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и в группе абемациклиба, а также в группе комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и абемациклиба.

[Фигура 14] Фигура 14 является диаграммой, на которой показаны эффекты ингибирования роста опухоли у мышей с подкожно трансплантированными клетками JMT-1 в группе отдельного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и в группе эверолимуса, а также в группе комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и эверолимуса.

[Фигура 15] Фигура 15 является диаграммой, на которой показаны эффекты ингибирования роста опухоли у мышей с подкожно трансплантированными клетками COLO201 в группе отдельного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и в группе регорафениба, а также в группе комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и регорафениба.

[Фигура 16] Фигура 16 является диаграммой, на которой показаны эффекты ингибирования роста опухоли у мышей с подкожно трансплантированными клетками KPL-4 в группе отдельного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и в

группе тукатиниба, а также в группе комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и тукатиниба.

[Фигура 17] Фигура 17 является диаграммой, на которой показаны эффекты ингибирования роста опухоли у мышей с подкожно трансплантированными клетками MDA-MB-453 в группе отдельного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и в группе тукатиниба, а также в группе комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и тукатиниба.

[Фигура 18] Фигура 18 является диаграммой, на которой показаны эффекты ингибирования роста опухоли у мышей с подкожно трансплантированными клетками NCI-N87 в группе отдельного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и в группе тукатиниба, а также в группе комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и тукатиниба.

[Фигура 19] Фигура 19 является диаграммой, на которой показаны эффекты ингибирования роста опухоли у мышей с подкожно трансплантированными клетками KPL-4 в группе отдельного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (2) и в группе нератиниба, а также в группе комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (2) и нератиниба.

[Фигура 20] Фигура 20 является диаграммой, на которой показаны эффекты ингибирования роста опухоли у мышей с подкожно трансплантированными клетками 786-О в группе отдельного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (3) и в группе кабозантиниба, а также в группе комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (3) и кабозантиниба.

[Фигура 21] Фигура 21 является диаграммой, на которой показаны эффекты ингибирования роста опухоли у мышей с подкожно трансплантированными клетками MDA-MB-453 в группе отдельного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (2) и в группе палбоциклиба, а также в группе комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (2) и палбоциклиба.

[Фигура 22] Фигура 22 является диаграммой, на которой показаны эффекты ингибирования роста опухоли у мышей с подкожно трансплантированными клетками MDA-MB-453 в группе отдельного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (2) и в группе алпелизиба, а также в группе комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (2) и алпелизиба.

Описание вариантов осуществления

[0168]

Далее описаны предпочтительные способы осуществления настоящего изобретения. Варианты осуществления, описанные ниже, приведены лишь для иллюстрации одного примера типичного варианта осуществления настоящего изобретения и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

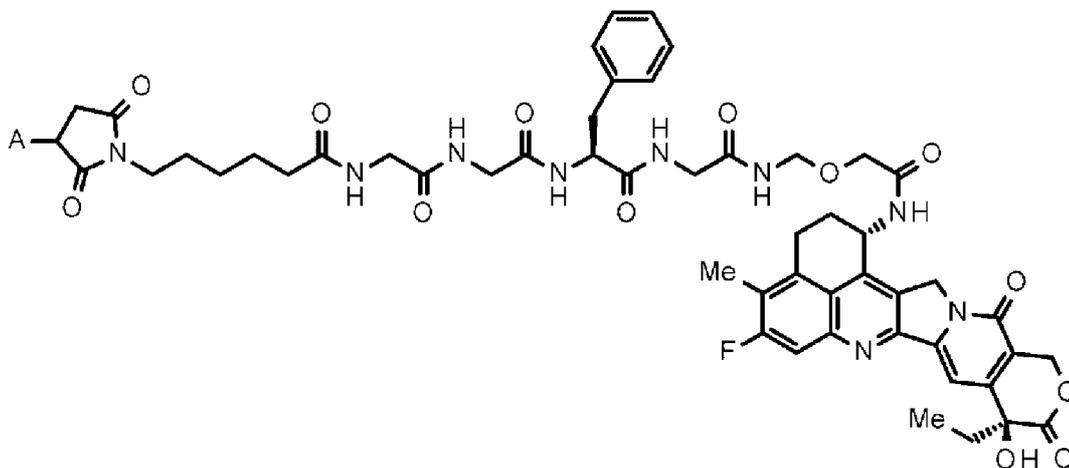
[0169]

1. Конъюгат антитела-лекарственного средства

Конъюгат антитела-лекарственного средства, применяемый в настоящем изобретении, является конъюгатом антитела-лекарственного средства, в котором лекарственное средство-линкер, представленный следующей формулой:

[0170]

[Формула 25]



[0171]

где А обозначает положение присоединения к антителу, конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь.

[0172]

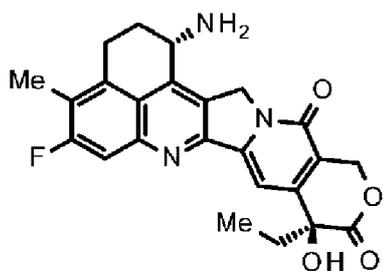
В настоящем изобретении частичная структура, состоящая из линкера и лекарственного средства в конъюгате антитела-лекарственного средства, именуется "лекарственным средством-линкером". Лекарственное средство-линкер связан с тиольной группой (другими словами, атомом серы остатка цистеина), образованной на участке межцепочечного дисульфидного мостика (два участка между тяжелыми цепями и два участка между тяжелой цепью и легкой цепью) в антителе.

[0173]

Лекарственное средство-линкер настоящего изобретения в качестве компонента включает экзатекан (название ИЮПАК: (1S,9S)-1-амино-9-этил-5-фтор-1,2,3,9,12,15-гексагидро-9-гидрокси-4-метил-10Н,13Н-бензо[de]пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-10,13-дион, (также имеющий химическое название: (1S,9S)-1-амино-9-этил-5-фтор-2,3-дигидро-9-гидрокси-4-метил-1Н,12Н-бензо[de]пирано-[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-10,13(9Н,15Н)-дион)), который является ингибитором топоизомеразы I. Экзатекан представляет собой производное камптотецина, обладающее противоопухолевым действием, представленное следующей формулой:

[0174]

[Формула 26]



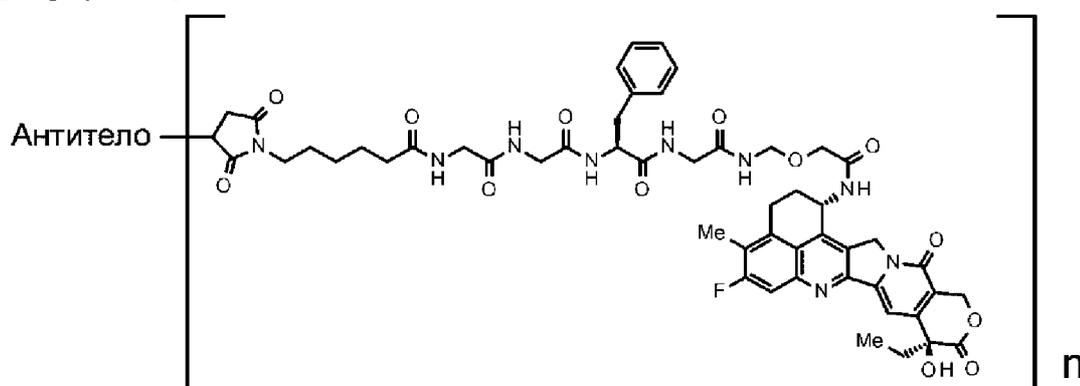
[0175]

[0176]

Конъюгат антитела-лекарственного средства, используемый в настоящем изобретении, также может быть представлен следующей формулой:

[0177]

[Формула 27]



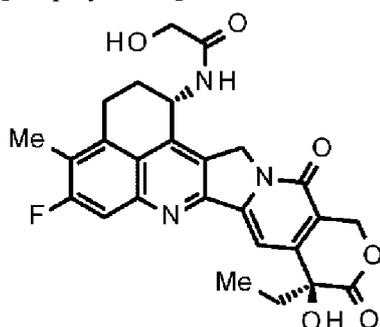
[0178]

где лекарственное средство-линкер конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь. Значение n совпадает со значением того, что называют средним количеством конъюгированных молекул лекарственного средства (DAR; Отношение лекарственного средства к антителу), и указывает среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела.

После миграции в раковые клетки конъюгат антитела-лекарственного средства, применяемый в настоящем изобретении, расщепляется по фрагменту линкера с высвобождением соединения, представленного следующей формулой.

[0179]

[Формула 28]



[0180]

[0181]

Вышеуказанное соединение считается первоисточником противоопухолевой активности конъюгата антитела-лекарственного средства, применяемого в настоящем изобретении, и, как было подтверждено, обладает ингибирующей активностью в отношении топоизомеразы I (Ogitani Y. et al., *Clinical Cancer Research*, 2016, Oct 15;22(20):5097-5108, Epub 2016 Mar 29).

[0182]

Конъюгат антитела-лекарственного средства, применяемый в настоящем изобретении, как известно, обладает эффектом "свидетеля" (Ogitani Y. et al., *Cancer Science* (2016) 107, 1039-1046).

[0183]

Эффект свидетеля проявляется посредством такого процесса, что конъюгат антитела-лекарственного средства, применяемый в настоящем изобретении, интернализируется в раковых клетках, экспрессирующих мишень, при этом вышеуказанное соединение высвобождается, а затем проявляет противоопухолевое действие также на раковые клетки, присутствующие вокруг и не экспрессирующие мишень.

[0184]

Этот эффект свидетеля проявляется как превосходное противоопухолевое действие, даже когда конъюгат антитела-лекарственного средства применяется в комбинации с ингибитором киназы согласно настоящему изобретению.

[0185]

2. Антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства

Антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства, применяемом в настоящем изобретении, может происходить из любого вида и предпочтительно является антителом, полученным у человека, крысы, мыши или кролика. В случаях, когда антитело происходит из видов, отличных от человека, его предпочтительно химеризируют или гуманизируют с применением хорошо известной технологии. Антитело согласно настоящему изобретению может быть поликлональным антителом или моноклональным антителом и предпочтительно является моноклональным антителом.

[0186]

Антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства, применяемом в настоящем изобретении, является антителом, предпочтительно обладающим способностью направленно взаимодействовать с раковыми клетками, и предпочтительно является антителом, обладающим, например, способностью распознавать раковую клетку, способностью связываться с раковой клеткой, способностью к интернализации в раковую клетку и/или цитотоксической активностью против раковых клеток.

[0187]

Связывающая активность антитела против раковых клеток может быть подтверждена с помощью проточной цитометрии. Интернализация антитела в раковые

клетки может быть подтверждена с помощью: (1) анализа визуализации антитела, включаемого в клетки, под флуоресцентным микроскопом с использованием вторичного антитела (флуоресцентно меченного), связывающегося с терапевтическим антителом (Cell Death and Differentiation (2008) 15, 751-761), (2) анализа измерения интенсивности флуоресценции, включаемой в клетки, при использовании связывания вторичного антитела (флуоресцентно меченного) с терапевтическим антителом (Molecular Biology of the Cell, Vol. 15, 5268-5282, December 2004) или (3) анализа Mab-ZAP с использованием связывания иммунотоксина с терапевтическим антителом, где токсин высвобождается при включении в клетки, вызывая ингибирование роста клеток (Bio Techniques 28: 162-165, January 2000). В качестве иммунотоксина может использоваться рекомбинантный белковый комплекс каталитического домена дифтерийного токсина и G-белка.

[0188]

Противоопухолевую активность антитела может быть подтверждена *in vitro* путем определения ингибирующей активности против роста клеток. Например, культивируют линию раковых клеток с оверэкспрессией белка-мишени антитела и добавляют антитело в разных концентрациях в культуральную систему для определения ингибирующей активности против образования очагов, образования колоний и роста сфероидов. Противоопухолевая активность может быть подтверждена *in vivo*, например, при введении антитела голый мышью с трансплантированной линией раковых клеток с высокой экспрессией белка-мишени и определении изменения в раковой клетке.

[0189]

Поскольку соединение, конъюгированное в конъюгате антитела-лекарственного средства, оказывает противоопухолевое действие, предпочтительно, но не обязательно, чтобы само антитело обладало противоопухолевым действием. Для специфичного и селективного проявления цитотоксической активности противоопухолевого соединения против раковых клеток, важно и также предпочтительно, чтобы антитело обладало способностью интернализироваться для миграции в раковые клетки.

[0190]

Антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства, применяемого в настоящем изобретении, может быть получено с помощью процедуры, известной в уровне техники. Например, антитело согласно настоящему изобретению может быть получено с применением способа, обычно выполняемого в данной области, который включает иммунизацию животных антигенным полипептидом и сбор и очистку антител, продуцируемых *in vivo*. Происхождение антигена не ограничено человеком, и животных могут иммунизировать антигеном, полученным из не относящегося к человеку животного, такого как мышь, крыса и т.п. В этом случае перекрестная реактивность антител, связывающихся с полученным гетерологичным антигеном, с человеческими антигенами можно исследовать для скрининга с целью поиска антитела, применимого при заболевании человека.

[0191]

В альтернативе антителопродуцирующие клетки, которые продуцируют антитела против антигена, подвергают слиянию с клетками миеломы в соответствии со способом, известным в уровне техники (например, Kohler and Milstein, *Nature* (1975) 256, p. 495-497; и Kennet, R. ed., *Monoclonal Antibodies*, p. 365-367, Plenum Press, N.Y. (1980)), с получением гибридом, из которых, в свою очередь, можно получать моноклональные антитела.

[0192]

Антиген можно получить путем генно-инженерной модификации клеток-хозяев для получения гена, кодирующего антигенный белок. В частности, получают векторы, которые обеспечивают экспрессию гена, кодирующего антиген, и переносят их в клетки-хозяева, чтобы ген экспрессировался. Экспрессированный таким способом антиген можно очистить. Антитело можно также получать методом иммунизации животных описанными выше генно-инженерно модифицированными антиген-экспрессирующими клетками или линией клеток, экспрессирующих антиген.

[0193]

Антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства, применяемого в настоящем изобретении, предпочтительно является рекомбинантным антителом, полученным путем искусственной модификации в целях снижения гетерологичной антигенности для человека, таким как химерное антитело или гуманизированное антитело, или предпочтительно является антителом, содержащим только последовательность гена антитела, полученного у человека, то есть человеческим антителом. Такие антитела могут быть получены с помощью известного способа.

[0194]

В качестве примера химерного антитела можно привести антитело, в котором переменная и константная области антитела получены из разных видов, например, химерное антитело, в котором переменная область мышинового или крысиного антитела соединена с константной областью человеческого антитела (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81, 6851-6855, (1984)).

[0195]

В качестве примера гуманизированного антитела можно привести антитело, полученное путем включения только определяющей комплементарности области (CDR) гетерологичного антитела в человеческое антитело (*Nature* (1986) 321, стр. 522-525), и антитело, полученное путем перевивания части аминокислотных остатков каркасной области гетерологичного антитела, а также CDR-последовательности гетерологичного антитела в человеческое антитело с помощью метода CDR-графтинга (Международная публикация WO 90/07861), и антитело, гуманизированное с применением стратегии мутагенеза с конверсией гена (Патент США 5821337).

[0196]

В качестве примера человеческого антитела можно привести антитело, полученное с использованием продуцирующей человеческое антитело мыши, имеющей фрагмент

хромосомы человека, включающий гены тяжелой цепи и легкой цепи человеческого антитела (см. Tomizuka, K. et al., *Nature Genetics* (1997) 16, p.133-143; Kuroiwa, Y. et. al., *Nucl. Acids Res.* (1998) 26, p.3447-3448; Yoshida, H. et. al., *Animal Cell Technology: Basic and Applied Aspects* vol.10, p.69-73 (Kitagawa, Y., Matsuda, T. and Iijima, S. eds.), Kluwer Academic Publishers, 1999; Tomizuka, K. et. al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2000) 97, p.722-727 и т.д.). В качестве альтернативы можно привести пример антитела, полученного методом фагового дисплея, антитела, отобранного из библиотеки человеческих антител (см. Wormstone, I. M. et. al, *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* (2002) 43 (7), p.2301-2308; Carmen, S. et. al., *Briefings in Functional Genomics and Proteomics* (2002), 1 (2), p.189-203; Siriwardena, D. et. al., *Ophthalmology* (2002) 109 (3), p.427-431 и т.д.).

[0197]

В антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства, применяемого в настоящем изобретении, также включены модифицированные варианты антитела. Модифицированный вариант относится к варианту, полученному при химической или биологической модификации антитела согласно настоящему изобретению. Примеры химически модифицированного варианта включают варианты, включающие присоединение химической группы к аминокислотному скелету, варианты, включающие присоединение химической группы к N-связанной или O-связанной углеводной цепи и т.д. Примеры биологически модифицированного варианта включают варианты, полученные в результате посттрансляционной модификации (например, N-связанного или O-связанного гликозилирования, N- или C-концевого процессинга, дезамидирования, изомеризации аспарагиновой кислоты или окисления метионина), и варианты, в которые на N-конец был добавлен остаток метионина в результате экспрессии в прокариотической клетке-хозяине. Кроме того, антитело, меченное таким образом, чтобы обеспечить возможность обнаружения или выделения антитела или антигена согласно настоящему изобретению, например, меченное ферментной меткой антитело, меченное флуоресцентной меткой антитело и меченное аффинной меткой антитело, также включены в значение модифицированного варианта. Такой модифицированный вариант антитела согласно настоящему изобретению полезен для повышения стабильности и сохранения антитела в крови, снижения его антигенности, обнаружения или выделения антитела или антигена и т.д.

[0198]

Кроме того, путем регулирования модификации гликана, который связан с антителом согласно настоящему изобретению (гликозилирование, дефукозилирование и т.д.), можно усиливать антителозависимую клеточную цитотоксическую активность. В качестве методики регулирования модификации гликана антител известны Международная публикация WO 99/54342, Международная публикация WO 00/61739, Международная публикация WO 02/31140, Международная публикация WO 2007/133855, Международная публикация WO 2013/120066 и т.д. Однако данная методика не ограничивается этим. В антитело согласно настоящему изобретению также включены

антитела, в которых регулируют модификацию гликана.

[0199]

Известно, что остаток лизина на С-конце тяжелой цепи антитела, продуцируемого в культивируемой клетке млекопитающего, удаляется (*Journal of Chromatography A*, 705: 129-134 (1995)), а также известно, что удаляются два аминокислотных остатка (глицина и лизина) на С-конце тяжелой цепи антитела, продуцируемого в культивируемой клетке млекопитающего, а остаток пролина, который в результате этого располагается на С-конце, подвергается амидированию (*Analytical Biochemistry*, 360: 75-83 (2007)). Однако такая делеция и модификация последовательности тяжелой цепи не влияет на аффинность связывания антигена и эффекторную функцию (активацию комплемента, антителозависимую клеточную цитотоксичность и т.д.) антитела. Таким образом, в антитело согласно настоящему изобретению также включены антитела, подвергнутые такой модификации, и функциональные фрагменты антитела, а также делеционные варианты, в которых одна или две аминокислоты были удалены на С-конце тяжелой цепи, варианты, полученные в результате амидирования делеционных вариантов (например, в тяжелой цепи, в которой амидируется С-концевой остаток пролина) и т.п. Тип делеционного варианта, имеющего делецию на С-конце тяжелой цепи антитела согласно настоящему изобретению, не ограничивается указанными выше вариантами при условии сохранения аффинности связывания антигена и эффекторной функции. Две тяжелые цепи, составляющие антитело согласно настоящему изобретению, могут относиться к одному типу, выбранному из группы, состоящей из полноразмерной тяжелой цепи и описанного выше делеционного варианта, или могут быть двух типов в комбинации, выбранной из них. На соотношение количества каждого делеционного варианта может влиять тип культивируемых клеток млекопитающих, которые продуцируют антитело согласно настоящему изобретению, и условия культивирования. Впрочем, в качестве предпочтительного примера можно привести антитело, в котором один аминокислотный остаток на С-конце удален в обеих тяжелых цепях антитела согласно настоящему изобретению.

[0200]

В качестве примера изоформ антитела согласно настоящему изобретению можно привести, например, IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4). В качестве предпочтительного примера можно привести IgG1 или IgG2.

[0201]

Примеры антител в конъюгате антитела-лекарственного средства, применяемом в настоящем изобретении, включают, без ограничения перечисленными, антитело против HER2, антитело против HER3, антитело против TROP2, антитело против B7-H3, антитело против CDH6, антитело против CD3, антитело против CD30, антитело против CD33, антитело против CD37, антитело против CD56, антитело против CD98, антитело против DR5, антитело против EGFR, антитело против EPHA2, антитело против FGFR2, антитело против FGFR4, антитело против FOLR1, антитело против VEGF, антитело против CD20,

антитело против CD22, антитело против CD70, антитело против PSMA, антитело против CEA, антитело против мезотелина, антитело против A33, антитело против CanAg, антитело против Cripto, антитело против G250, антитело против MUC1, антитело против GPNMB, антитело против интегрина, антитело против тенастина С и антитело против SLC44A4. Кроме того, в качестве предпочтительного примера можно привести антитело против HER2, антитело против HER3, антитело против TROP2, антитело против B7-H3 и антитело против CDH6.

[0202]

В настоящем изобретении термин "антитело против HER2" относится к антителу, которое специфично связывается с HER2 (рецептором эпидермального фактора роста человека 2 типа; ErbB-2), и предпочтительно обладает активностью интернализации в HER2-экспрессирующих клетках при связывании с HER2.

[0203]

Примеры антитела против HER2 включают трастузумаб (патент США 5821337) и пертузумаб (Международная публикация WO 01/00245). В качестве предпочтительного примера может быть указан трастузумаб.

[0204]

В настоящем изобретении термин "антитело против HER3" относится к антителу, которое специфично связывается с HER3 (рецептором эпидермального фактора роста человека 3 типа; ErbB-3), и предпочтительно обладает активностью интернализации в HER3-экспрессирующих клетках при связывании с HER3.

[0205]

Примеры антитела против HER3 включают патритумаб (U3-1287), U1-59 (Международная публикация WO 2007/077028), MM-121 (серибантумаб), антитело против ERBB3, описанное в Международной публикации WO 2008/100624, RG-7116 (лумретузумаб) и LJM-716 (элгемтумаб). В качестве предпочтительных примеров могут быть указаны патритумаб и U1-59.

[0206]

В настоящем изобретении термин "антитело против TROP2" относится к антителу, которое специфично связывается с TROP2 (TACSTD2: опухолеассоциированным переносчиком кальциевого сигнала 2; EGP-1), и предпочтительно обладает активностью интернализации в TROP2-экспрессирующих клетках при связывании с TROP2.

[0207]

Примеры антитела против TROP2 включают hTINA1-H1L1 (Международная публикация WO 2015/098099).

[0208]

В настоящем изобретении термин "антитело против B7-H3" относится к антителу, которое специфично связывается с B7-H3 (гомологом 3 В-клеточного антигена #7; PD-L3; CD276), и предпочтительно обладает активностью интернализации в B7-H3-экспрессирующих клетках при связывании с B7-H3.

[0209]

Примеры антитела против В7-Н3 включают М30-Н1-Л4 (Международная публикация WO 2014/057687).

[0210]

В настоящем изобретении термин "антитело против CDH6" относится к антителу, которое специфично связывается с CDH6 (кадгерин-6), и предпочтительно обладает активностью интернализации в CDH6-экспрессирующих клетках при связывании с CDH6.

[0211]

Примеры антитела против CDH6 включают Н01L02 (Международная публикация WO 2018/212136).

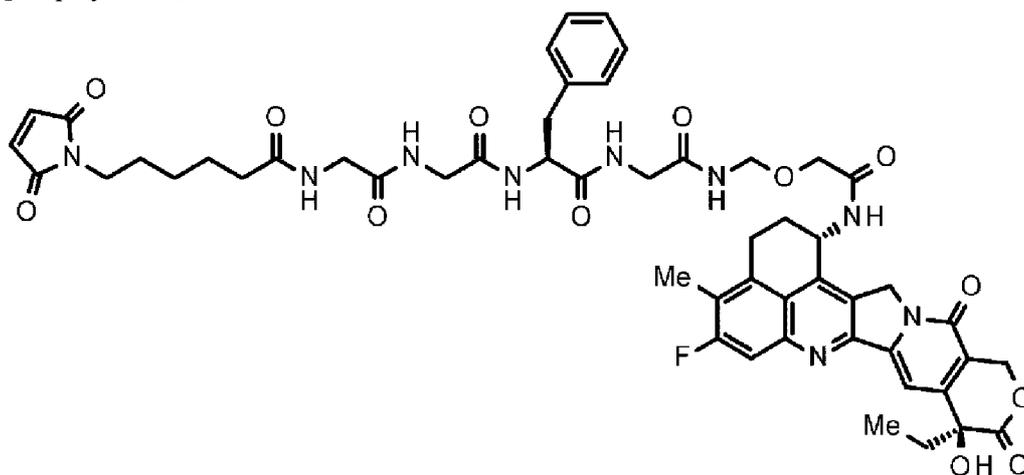
[0212]

3. Получение конъюгата антитела-лекарственного средства

Промежуточное соединение лекарственного средства-линкера для применения при получении конъюгата антитела-лекарственного средства согласно настоящему изобретению, представлено следующей формулой.

[0213]

[Формула 29]



[0214]

Промежуточное соединение лекарственного средства-линкера обозначено химическим названием N-[6-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)гексаноил]глицилглицил-L-фенилаланил-N-[(2-((1S,9S)-9-этил-5-фтор-9-гидрокси-4-метил-10,13-диоксо-2,3,9,10,13,15-гексагидро-1H,12H-бензо[de]пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-1-ил)амино)-2-оксоэтокси)метил]глицинамид, и может быть получено согласно описанию, представленному в Международной публикации WO 2014/057687, Международной публикации WO 2015/098099, Международной публикации WO 2015/115091, Международной публикации WO 2015/155998, Международной публикации WO 2019/044947 и т.д.

[0215]

Конъюгат антитела-лекарственного средства, применяемый в настоящем изобретении, может быть получен в реакции вышеописанного промежуточного

лекарственного средства-линкера и антитела, имеющего тиольную группу (в альтернативе называемую сульфгидрильной группой).

[0216]

Антитело, имеющее сульфгидрильную группу, может быть получено способом, известным в уровне техники (Hermanson, G. T, *Bioconjugate Techniques*, pp. 56-136, pp. 456-493, Academic Press (1996)). Например, при использовании 0,3-3 молярных эквивалентов восстановителя, такого как гидрохлорид трис(2-карбоксиэтил)фосфина (ТСЕР), на каждую дисульфидную связь в антителе и реакции с антителом в буферном растворе, содержащем хелатообразующий реагент, такой как этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), может быть получен антитело, имеющее сульфгидрильную группу с частично или полностью восстановленными межцепочечными дисульфидами.

[0217]

Затем при использовании 2-20 молярных эквивалентов промежуточного лекарственного средства-линкера на антитело, имеющее сульфгидрильную группу, может быть получен конъюгат антитела-лекарственного средства, в котором с каждой молекулой антитела конъюгированы 2-8 молекул лекарственного средства.

[0218]

Среднее количество конъюгированных молекул лекарственного средства на молекулу антитела в полученном конъюгате антитела-лекарственного средства может быть определено, например, методом вычисления на основе измерения поглощения в УФ-диапазоне для конъюгата антитела-лекарственного средства и соответствующего предшественника конъюгирования при двух длинах волн 280 нм и 370 нм (УФ-метод) или методом вычисления на основе количественного определения при измерении ВЭЖХ для фрагментов, полученных при обработке конъюгата антитела-лекарственного средства восстановителем (метод ВЭЖХ).

[0219]

Конъюгирование между антителом и промежуточным лекарственным средством-линкером и вычисление среднего количества конъюгированных молекул лекарственного средства на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства может быть выполнено со ссылкой на описания в Международной публикации WO 2014/057687, Международной публикации WO 2015/098099, Международной публикации WO 2015/115091, Международной публикации WO 2015/155998, Международной публикации WO 2017/002776, Международной публикации WO 2018/212136 и т.д.

[0220]

В настоящем изобретении термин "конъюгат антитела против HER2-лекарственного средства" относится к такому конъюгату антитела-лекарственного средства, что антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства согласно изобретению является антителом против HER2.

[0221]

Антитело против HER2 предпочтительно является антителом, включающим

тяжелую цепь, включающую CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 26-33 из SEQ ID NO: 1, CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 51-58 из SEQ ID NO: 1, и CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 97-109 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 27-32 из SEQ ID NO: 2, CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 50-52 из SEQ ID NO: 2, и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 89-97 из SEQ ID NO: 2;

более предпочтительно антителом, включающим тяжелую цепь, включающую переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-120 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-107 из SEQ ID NO: 2; и

еще более предпочтительно антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2, или антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-449 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-214 из SEQ ID NO: 2.

[0222]

Среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела против HER2-лекарственного средства, предпочтительно составляет 2-8, более предпочтительно 3-8, еще более предпочтительно 7-8, еще более предпочтительно 7,5-8, и еще более предпочтительно приблизительно 8.

[0223]

Конъюгат антитела против HER2-лекарственного средства, применяемый в настоящем изобретении, может быть получен со ссылкой на описание в Международной публикации WO 2015/115091 и т.д.

[0224]

В настоящем изобретении термин "конъюгат антитела против HER3-лекарственного средства" относится к такому конъюгату антитела-лекарственного средства, что антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства согласно настоящему изобретению является антителом против HER3.

[0225]

Антитело против HER3 предпочтительно является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 26-35 из SEQ ID NO: 3, CDRH2, состоящую из

аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 50-65 из SEQ ID NO: 3, и CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 98-106 из SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, включающую CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 24-39 из SEQ ID NO: 4, CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 56-62 из SEQ ID NO: 4, и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 95-103 из SEQ ID NO: 4;

более предпочтительно антителом, включающим тяжелую цепь, включающую переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-117 из SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, включающую переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-113 из SEQ ID NO: 4; и

еще более предпочтительно антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 4, или вариант антитела, в котором удален остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[0226]

Среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела против HER3-лекарственного средства, предпочтительно составляет 2-8, более предпочтительно 3-8, еще более предпочтительно 7-8, еще более предпочтительно 7,5-8, и еще более предпочтительно приблизительно 8.

[0227]

Конъюгат антитела против HER3-лекарственного средства может быть получен со ссылкой на описание в Международной публикации WO 2015/155998 и т.д.

[0228]

В настоящем изобретении термин "конъюгат антитела против TROP2-лекарственного средства" относится к такому конъюгату антитела-лекарственного средства, что антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против TROP2.

[0229]

Антитело против TROP2 предпочтительно является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 50-54 из SEQ ID NO: 5, CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 69-85 из SEQ ID NO: 5, и CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 118-129 из SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, включающую CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 44-54 из SEQ ID NO: 6, CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 70-76 из SEQ ID NO: 6, и

CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 109-117 из SEQ ID NO: 6;

более предпочтительно антителом, включающим тяжелую цепь, включающую переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-140 из SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, включающую переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-129 из SEQ ID NO: 6; и

еще более предпочтительно антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-470 из SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 из SEQ ID NO: 6, или вариант антитела, в котором удален остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[0230]

Среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела против TROP2-лекарственного средства, применяемом в настоящем изобретении, предпочтительно составляет 2-8, более предпочтительно 3-5, еще более предпочтительно 3,5-4,5, и еще более предпочтительно приблизительно 4.

[0231]

Конъюгат антитела против TROP2-лекарственного средства может быть получен со ссылкой на описание в Международной публикации WO 2015/098099, Международной публикации WO 2017/002776 и т.д.

[0232]

В настоящем изобретении термин "конъюгат антитела против B7-H3-лекарственного средства" относится к такому конъюгату антитела-лекарственного средства, что антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства согласно настоящему изобретению является антителом против B7-H3.

[0233]

Антитело против B7-H3 предпочтительно является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 50-54 из SEQ ID NO: 7, CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 69-85 из SEQ ID NO: 7, и CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 118-130 из SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, включающую CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 44-53 из SEQ ID NO: 8, CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 69-75 из SEQ ID NO: 8, и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 108-116 из SEQ ID NO: 8;

более предпочтительно антителом, включающим тяжелую цепь, включающую

вариабельную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-141 из SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, включающую вариабельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-128 из SEQ ID NO: 8; и

еще более предпочтительно антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO: 8, или вариант антитела, в котором удален остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[0234]

Среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела против В7-Н3-лекарственного средства, предпочтительно составляет 2-8, более предпочтительно 3-5, еще более предпочтительно 3,5-4,5 и еще более предпочтительно приблизительно 4.

[0235]

Конъюгат антитела против В7-Н3-лекарственного средства, применяемый в настоящем изобретении, может быть получен со ссылкой на описание в Международной публикации WO 2014/057687, Международной публикации WO 2017/002776 и т.д.

[0236]

В настоящем изобретении термин "конъюгат антитела против CDH6-лекарственного средства" относится к такому конъюгату антитела-лекарственного средства, что антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против CDH6.

[0237]

Антитело против CDH6 предпочтительно является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 45-54 из SEQ ID NO: 9, CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 69-78 из SEQ ID NO: 9, и CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 118-130 из SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, включающую CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 44-54 из SEQ ID NO: 10, CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 70-76 из SEQ ID NO: 10, и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 109-116 из SEQ ID NO: 10;

более предпочтительно антителом, включающим тяжелую цепь, включающую вариабельную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-141 из SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, включающую вариабельную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-128 из SEQ ID NO: 10; и

еще более предпочтительно антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO: 10, или вариант антитела, в котором удален остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

[0238]

Среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела против CDH6-лекарственного средства, применяемом в настоящем изобретении, предпочтительно составляет 2-8, более предпочтительно 3-8, еще более предпочтительно 7,5-8 и еще более предпочтительно приблизительно 8.

[0239]

Конъюгат антитела против CDH6-лекарственного средства, применяемый в настоящем изобретении, может быть получен со ссылкой на описание в Международной публикации WO 2018/212136 и т.д.

[0240]

4. Ингибитор киназы

В настоящем изобретении термин "ингибитор киназы" относится к средству, которое ингибирует киназу, участвующую в росте раковой клетки и ангиогенезе опухоли. В качестве примера ингибитора киназы в настоящем изобретении можно привести по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из ингибитора CDK4/6, ингибитора mTOR, ингибитора PI3K, ингибитора АКТ, ингибитора ERK, ингибитора MEK, ингибитора RAF, ингибитора CDK1, ингибитора CDK2, ингибитора CHK1, ингибитора WEE1, ингибитора PLK1, ингибитора Aurora киназы, ингибитора Bcr-Abl, ингибитора Src, ингибитора EPH, ингибитора VEGFR, ингибитора KIT, ингибитора RET, ингибитора PDGFR, ингибитора FGFR, ингибитора BTK, ингибитора FLT3, ингибитора ALK, ингибитора JAK, ингибитора MET, ингибитора CSF-1R, ингибитора NTRK, ингибитора EGFR и ингибитора HER2.

[0241]

Термин "фармакологически приемлемая соль" ингибитора киназы, применяемого в настоящем изобретении, может относиться к соли присоединения кислоты или соли присоединения основания. Примеры соли присоединения кислоты могут включать низшие алкансульфонаты, такие как камзилат (камфорсульфонат), мезилат (метансульфонат), трифторметансульфонат и этансульфонат; арилсульфонаты, такие как тозилат (п-толуолсульфонат) и бензолсульфонат; соли неорганических кислот, такие как фосфат, нитрат, перхлорат и сульфат; соли галогенводородов, такие как гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид и гидрофторид; соли органических кислот, такие как ацетат, малат, фумарат, сукцинат, цитрат, тартрат, оксалат и малеат; и соли аминокислот, такие как орнитинат, глутамат и аспаргат. Примеры соли присоединения основания могут включать соли щелочных металлов, такие как натриевую соль, калиевую соль и литиевую

соль; соли щелочноземельных металлов, такие как кальциевую соль и магниевую соль; неорганические соли, такие как аммониевую соль; соли органических аминов, такие как соль дибензиламина, соль тетрагидрооксазина, соль фенилглициналкилового сложного эфира, соль этилендиамина, соль N-метилглюкамина, соль диэтиламина, соль триэтиламина, соль циклогексиламина, соль дициклогексиламина, соль N, N'-дибензилэтилендиамина, соль диэтаноламина, соль N-бензил-N-(2-фенилэтокси)амина, соль пиперазина, соль тетраметиламмония и соль трис(гидроксиметил)аминометана; и соли аминокислот, такие как альгинат.

[0242]

Ингибитор киназы и его фармакологически приемлемые соли, применяемые в настоящем изобретении, могут существовать в виде сольвата, причем их сольваты также включены в значение ингибитора киназы и его фармакологически приемлемых солей, применяемых в настоящем изобретении.

[0243]

В настоящем изобретении термин "ингибитор CDK4/6" относится к средству, ингибирующему циклинзависимую киназу 4 (CDK4) и ингибирующему циклинзависимую киназу 6 (CDK6). Ингибитор CDK4/6 в настоящем изобретении может ингибировать другую киназу кроме CDK4/6. Ингибитор CDK4/6 в настоящем изобретении конкретно не ограничен, при условии, что он является средством, которое обладает описанными характеристиками, при этом его предпочтительные примеры могут включать абемациклиб (патент США 7855211), палбоциклиб (патент США 6936612), рибоциклиб (патент США 9193732), трилациклиб (Международная публикация WO 2012/061156), G1T38 (Oncotarget 2017, 8 (26): 42343-42358), PF-06873600 (Международная публикация WO 2018/033815), TP-1287 (Международная публикация WO 2016/187316), FN-1501 (J Med Chem 2018, 61 (4): 1499-1518) и KRX-0601 (Международная публикация WO 1989/007105), и их фармакологически приемлемые соли.

[0244]

PF-06873600 и FN-1501 и их фармакологически приемлемые соли также известны в качестве ингибитора CDK2. TP-1287 и его фармакологически приемлемые соли также известны в качестве ингибитора CDK1 и ингибитора CDK2. KRX-0601 и его фармакологически приемлемые соли также известны в качестве ингибитора PI3K, ингибитора CDK1, ингибитора CDK2 и ингибитора CHK1.

[0245]

В настоящем изобретении термин "ингибитор mTOR" относится к средству, которое ингибирует mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих), одну из серина/треониновых киназ. Ингибитор mTOR в настоящем изобретении может ингибировать другую киназу кроме mTOR. Ингибитор mTOR в настоящем изобретении конкретно не ограничен, при условии, что он является средством, которое обладает описанными характеристиками, при этом его предпочтительные примеры могут включать эверолимус (патент США 5665772), сиролимус (патент США 5989591), темсиролимус (патент США 5362718), TAK-228

(Cancer Chemother Pharmacol 2017, 80(2): 261-273), CC-223 (J Med Chem 2015, 58(13): 5323-5333), AZD8055 (Cancer Res 2010, 70(1): 288-98), дактолизиб (Invest New Drugs 2015, 33(2): 463-71), апитолизиб (Международная публикация WO 2008/070740), гедатолизиб (Международная публикация WO 2009/143313), LY3023414 (Mol Cancer Ther 2016, 15(10): 2344-2356), PF-04691502 (Mol Cancer Ther 2011, 10(11): 2189-99), NVP-BGT226 (Ann Oncol 2012, 23(9): 2399-408) и PQR309 (J Med Chem 2017, 60(17): 7524-7538), и их фармакологически приемлемые соли.

[0246]

Дактолизиб, апитолизиб, гедатолизиб, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226 и PQR309, и их фармакологически приемлемые соли также известны в качестве ингибитора PI3K.

[0247]

В настоящем изобретении термин "ингибитор PI3K" относится к средству, которое ингибирует PI3K (фосфоинозитид-3-киназу), фермент, фосфорилирующий гидроксильную группу в 3-м положении инозитольного кольца фосфатидилинозитола. Ингибитор PI3K в настоящем изобретении может ингибировать другую киназу кроме PI3K. Ингибитор PI3K в настоящем изобретении конкретно не ограничен, при условии, что он является средством, которое обладает описанными характеристиками, при этом его предпочтительные примеры могут включать таселизиб (Международная публикация WO 2014/140073), алпелизиб (Международная публикация WO 2010/029082), TAK-117 (Org Process Res Dev 2017, 21(4): 669-673), GSK2636771 (Clin Cancer Res 2017, 23(19): 5981-92), AZD8186 (J Med Chem 2015, 58(2): 943-962), IPI-549 (ACS Med Chem Lett 2016, 7(9): 862-867), идеализиб (патент США 9469643), дувелизиб (патент США 8193182), AMG319 (J Med Chem 2015, 58 (1): 480-511), бупарлизиб (Международная публикация WO 2007/084786), пиктилизиб (Международная публикация WO 2007/129161), пиларализиб (Международная публикация WO 2007/044729), копанлизиб (патент США 7511041), сонолизиб (Международная публикация WO 2003/024183), CH5132799 (Bioorg Med Chem Lett 2011, 21 (6): 1767-1772), ZSTK474 (J Natl Cancer Inst 2006, 98 (8): 545-56), GDC-0077 (Международная публикация WO 2017/001645), дактолизиб, апитолизиб, гедатолизиб, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226, PQR309, KRX-0601 и ригосертиб (Международная публикация WO 2006/010152), и их фармакологически приемлемые соли.

[0248]

Ригосертиб и его фармакологически приемлемые соли также известны в качестве ингибитора CDK1 и ингибитора PLK1.

[0249]

Фармакологически приемлемой солью копанлизоба предпочтительно является гидрохлорид (копанлизоба гидрохлорид). Фармакологически приемлемой солью ригосертиба предпочтительно является натриевая соль (ригосертиб натрия).

[0250]

В настоящем изобретении термин "ингибитор АКТ" относится к средству, которое ингибирует АКТ (также называемую протеинкиназой В), серин/треониновую киназу. Ингибитор АКТ в настоящем изобретении может ингибировать другую киназу кроме АКТ. Ингибитор АКТ в настоящем изобретении конкретно не ограничен, при условии, что он является средством, которое обладает описанными характеристиками, при этом его предпочтительные примеры могут включать ипатасертиб (Международная публикация WO 2008/006040), упросертиб (Международная публикация WO 2008/098104), МК-2206 (Mol Cancer Ther 2010, 9(7): 1956-67), BAY1125976 (Int J Cancer 2017, 140(2): 449-454), AZD5363 (Mol Cancer Ther 2012, 11(4): 873-87) и TAS-117 (Cancer Res 2014, 74(16): 4458-69), и их фармакологически приемлемые соли.

[0251]

Фармакологически приемлемой солью ипатасертиба предпочтительно является гидрохлорид (ипатасертиба гидрохлорид).

[0252]

В настоящем изобретении термин "ингибитор ERK" относится к средству, которое ингибирует киназу, регулируемую внеклеточными сигналами (ERK). Ингибитор ERK в настоящем изобретении может ингибировать другую киназу кроме ERK. Ингибитор ERK в настоящем изобретении конкретно не ограничен, при условии, что он является средством, которое обладает описанными характеристиками, при этом его предпочтительные примеры могут включать ONC201 (Oncotarget 2014, 5(24): 12728-37), BVD-523 (Mol Cancer Ther 2017, 16(11): 2351-2363), CC-90003 (Международная публикация WO 2014/124230), GDC-0994 (J Med Chem 2016, 59(12): 5650-5660), LY3214996 (Международная публикация WO 2016/106029) и МК-8353 (ACS Med Chem Lett 2018, 9(7): 761-767), и их фармакологически приемлемые соли.

[0253]

В настоящем изобретении термин "ингибитор MEK" относится к средству, которое ингибирует митоген-активируемую, регулируемую внеклеточными сигналами киназу (MEK). Ингибитор MEK в настоящем изобретении может ингибировать другую киназу кроме MEK. Ингибитор MEK в настоящем изобретении конкретно не ограничен, при условии, что он является средством, которое обладает описанными характеристиками, при этом его предпочтительные примеры могут включать траметиниб (патент США 7378423), биниметиниб (патент США 7777050), селуметиниб (Международная публикация WO 2005/023251), рефаметиниб (Международная публикация WO 2007/014011), пимасертиб (Международная публикация WO 2006/045514), кобиметиниб (патент США 7803839), E6201 (J Pharmacol Exp Ther 2009, 331(2): 485-95), PD-0325901 (Clin Cancer Res 2010, 16(8): 2450-7), RO5126766 (ACS Med Chem Lett 2014, 5(4): 309-14) и GDC-0623 (Bioorg Med Chem Lett 2014, 24(19): 4714-4723), и их фармакологически приемлемые соли.

[0254]

Траметиниб предпочтительно является аддуктом диметилсульфоксида (траметиниба диметилсульфоксид).

[0255]

В настоящем изобретении термин "ингибитор RAF" относится к средству, которое ингибирует активность RAF киназы (предпочтительно, BRAF). Ингибитор RAF в настоящем изобретении может ингибировать другую киназу кроме RAF. Ингибитор RAF в настоящем изобретении конкретно не ограничен, при условии, что он является средством, которое обладает описанными характеристиками, при этом его предпочтительные примеры могут включать регорафениб (патент США 7351834), сорафениб (патент США 7235576), вемурафениб (патент США 7504509), дабрафениб (патент США 7994185), энкорафениб (патент США 8501758), RAF265 (ACS Med Chem Lett 2015, 6(9): 961-5), GDC-5573 (Международная публикация WO 2013/100632), LY3009120 (J Med Chem 2015, 58(10): 4165-4179) и RO5126766, и их фармакологически приемлемые соли.

[0256]

Регорафениб и его фармакологически приемлемые соли также известны в качестве ингибитора VEGFR, ингибитора KIT, ингибитора RET, ингибитора PDGFR и ингибитора FGFR. Сорафениб и его фармакологически приемлемые соли также известны в качестве ингибитора VEGFR, ингибитора KIT, ингибитора RET, ингибитора PDGFR, ингибитора FGFR и ингибитора FLT3.

[0257]

Регорафениб предпочтительно является гидратом (регорафениба гидрат). Фармакологически приемлемой солью сорафениба предпочтительно является тозилат (сорафениба тозилат). Фармакологически приемлемой солью дабрафениба предпочтительно является мезилат (дабрафениба мезилат).

[0258]

В настоящем изобретении термин "ингибитор CDK1" относится к средству, которое ингибирует циклинзависимую киназу 1 (CDK1). Ингибитор CDK1 в настоящем изобретении может ингибировать другую киназу кроме CDK1. Ингибитор CDK1 в настоящем изобретении конкретно не ограничен, при условии, что он является средством, которое обладает описанными характеристиками, при этом его предпочтительные примеры могут включать динациклиб (Международная публикация WO 2005/077954), милциклиб (J Med Chem 2009, 52(16): 5152-63), селициклиб (Международная публикация WO 1997/020842), алвоцидиб (Международная публикация WO 2001/053293), ронициклиб (Международная публикация WO 2005/037800), воруциклиб (Международная публикация WO 2007/148158), AT7519 (J Med Chem 2008, 51(16): 4986-4999), TP-1287, PHA-793887 (Bioorg Chem 2010, 18(5): 1844-53), KRX-0601 и ригосертиб, и их фармакологически приемлемые соли.

[0259]

Динациклиб, селициклиб, алвоцидиб, воруциклиб, AT7519 и PHA-793887, и их фармакологически приемлемые соли также известны в качестве ингибитора CDK2. Милциклиб и его фармакологически приемлемые соли также известны в качестве

ингибитора CDK2 и ингибитора WEE1. Ронициклиб и его фармакологически приемлемые соли также известны в качестве ингибитора CDK2 и ингибитора Auroга киназы.

[0260]

В настоящем изобретении термин "ингибитор CDK2" относится к средству, которое ингибирует циклинзависимую киназу 2 (CDK2). Ингибитор CDK2 в настоящем изобретении может ингибировать другую киназу кроме CDK2. Ингибитор CDK2 в настоящем изобретении конкретно не ограничен, при условии, что он является средством, которое обладает описанными характеристиками, при этом его предпочтительные примеры могут включать СУС-065, PF-06873600, FN-1501, KRX-0601, динациклиб, селициклиб, алвоцидиб, воруциклиб, АТ7519, РНА-793887 и ронициклиб, и их фармакологически приемлемые соли.

[0261]

В настоящем изобретении термин "ингибитор СНК1" относится к средству, которое ингибирует киназу контрольной точки 1 (СНК1). Ингибитор СНК1 в настоящем изобретении может ингибировать другую киназу кроме СНК1. Ингибитор СНК1 в настоящем изобретении конкретно не ограничен, при условии, что он является средством, которое обладает описанными характеристиками, при этом его предпочтительные примеры могут включать МК-8776 (Bioorg Med Chem Lett 2011, 21(1): 471-4), LY2606368 (Mol Cancer Ther 2015, 14(9): 2004-13), LY2603618 (Invest New Drugs 2013, 31(1): 136-44), СВР501 (Mol Cancer Ther 2007, 6(1): 147-53), GDC-0425 (Org Process Res Dev 2015, 19(6): 661-672), ССТ245737 (Oncotarget 2016, 7(3): 2329-42) и KRX-0601, и их фармакологически приемлемые соли.

[0262]

В настоящем изобретении термин "ингибитор WEE1" относится к средству, которое ингибирует Wee1-подобную протеинкиназу. Ингибитор WEE1 в настоящем изобретении может ингибировать другую киназу кроме WEE1. Ингибитор WEE1 в настоящем изобретении конкретно не ограничен, при условии, что он является средством, которое обладает описанными характеристиками, при этом его предпочтительные примеры могут включать милциклиб и МК-1775 (Mol Cancer Ther 2009, 8(11): 2992-3000), и их фармакологически приемлемые соли.

[0263]

В настоящем изобретении термин "ингибитор PLK1" относится к средству, которое ингибирует Polo-подобную киназу 1 (PLK1). Ингибитор PLK1 в настоящем изобретении может ингибировать другую киназу кроме PLK1. Ингибитор PLK1 в настоящем изобретении конкретно не ограничен, при условии, что он является средством, которое обладает описанными характеристиками, при этом его предпочтительные примеры могут включать ригосертиб и воласертиб (Международная публикация ВО 2012/049153), и их фармакологически приемлемые соли.

[0264]

В настоящем изобретении термин "ингибитор Auroга киназы" относится к

средству, которое ингибирует киназу Auroga. Ингибитор Auroga киназы в настоящем изобретении может ингибировать другую киназу кроме Auroga киназы. Ингибитор Auroga киназы в настоящем изобретении конкретно не ограничен, при условии, что он является средством, которое обладает описанными характеристиками, при этом его предпочтительные примеры могут включать алисертиб (Международная публикация WO 2005/111039), илорасертиб (Международная публикация WO 2010/065825), ENMD-2076 (Clin Cancer Res 2011, 17(4): 849-60), AMG900 (Cancer Res 2010, 70(23): 9846-54) и ронициклиб, и их фармакологически приемлемые соли.

[0265]

Илорасертиб и его фармакологически приемлемые соли также известны в качестве ингибитора VEGFR, ингибитора KIT, ингибитора PDGFR, ингибитора FLT3 и ингибитора CSF-1R. ENMD-2076 также известен в качестве ингибитора VEGFR и ингибитора FLT3.

[0266]

В настоящем изобретении термин "ингибитор Src-Abl" относится к средству, которое ингибирует тирозинкиназу Src-Abl. Ингибитор Src-Abl в настоящем изобретении может ингибировать другую киназу кроме Src-Abl. Ингибитор Src-Abl в настоящем изобретении конкретно не ограничен, при условии, что он является средством, которое обладает описанными характеристиками, при этом его предпочтительные примеры могут включать иматиниб (патент США 6894051), дасатиниб (патент США 6596746), босутиниб (патент США 6002008), нилотиниб (патент США 7169791) и понатиниб (патент США 8114874), и их фармакологически приемлемые соли.

[0267]

Иматиниб и нилотиниб и их фармакологически приемлемые соли также известны в качестве ингибитора KIT и ингибитора PDGFR. Дасатиниб и его фармакологически приемлемые соли также известны в качестве ингибитора Src, ингибитора KIT и ингибитора PDGFR. Босутиниб и его фармакологически приемлемые соли также известны в качестве ингибитора Src. Понатиниб и его фармакологически приемлемые соли также известны в качестве ингибитора EPH, ингибитора VEGFR, ингибитора KIT, ингибитора RET, ингибитора PDGFR, ингибитора FGFR и ингибитора FLT3.

[0268]

Фармакологически приемлемой солью иматиниба предпочтительно является мезилат (иматиниба мезилат). Дасатиниб предпочтительно является гидратом (дасатиниба гидрат). Босутиниб предпочтительно является гидратом (босутиниба гидрат). Фармакологически приемлемой солью нилотиниба предпочтительно является гидрохлорида гидрат (нилотиниба гидрохлорида гидрат). Фармакологически приемлемой солью понатиниба предпочтительно является гидрохлорид (понатиниба гидрохлорид).

[0269]

В настоящем изобретении термин "ингибитор Src" относится к средству, которое ингибирует протоонкогенную тирозин-протеинкиназу Src. Ингибитор Src в настоящем изобретении конкретно не ограничен, при условии, что он является средством, которое

обладает описанными характеристиками, при этом его предпочтительные примеры могут включать дасатиниб и босутиниб, и их фармакологически приемлемые соли.

[0270]

В настоящем изобретении термин "ингибитор EPH" относится к средству, которое ингибирует тирозинкиназу эритропозтин-продуцирующего гепатоцеллюлярного рецептора (EPH). Ингибитор EPH в настоящем изобретении конкретно не ограничен, при условии, что он является средством, которое обладает описанными характеристиками, при этом его предпочтительные примеры могут включать дасатиниб и понатиниб, и их фармакологически приемлемые соли.

[0271]

В настоящем изобретении термин "ингибитор VEGFR" относится к средству, которое ингибирует тирозинкиназу рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR). Ингибитор VEGFR в настоящем изобретении может ингибировать другую киназу кроме киназы тирозина VEGFR. Ингибитор VEGFR в настоящем изобретении конкретно не ограничен, при условии, что он является средством, которое обладает описанными характеристиками, при этом его предпочтительные примеры могут включать регорафениб, сорафениб, вандетаниб (патент США 7173038), сунитиниб (патент США 6573293), акситиниб (патент США 6534524), пазопаниб (патент США 7105530), ленватиниб (патент США 7253286), нинтеданиб (в дальнейшем также называемый "BIBF1120") (патент США 6762180), кабозантиниб (патент США 7579473), тивозаниб (Международная публикация WO 2002/088110), бриваниб (Международная публикация WO 2004/009784), линифаниб (Международная публикация WO 2014/022975), луцитаниб (Международная Публикация WO 2008/112408), илорасертиб и ENMD-2076, и их фармакологически приемлемые соли.

[0272]

Вандетаниб и его фармакологически приемлемые соли также известны в качестве ингибитора RET. Сунитиниб и его фармакологически приемлемые соли также известны в качестве ингибитора KIT, ингибитора RET, ингибитора PDGFR, ингибитора FLT3 и ингибитора CSF-1R. Акситиниб и его фармакологически приемлемые соли также известны в качестве ингибитора PDGFR, ингибитора FGFR и ингибитора CSF-1R. Пазопаниб и его фармакологически приемлемые соли также известны в качестве ингибитора KIT, ингибитора PDGFR и ингибитора FGFR. Ленватиниб и его фармакологически приемлемые соли также известны в качестве ингибитора KIT, ингибитора RET, ингибитора PDGFR и ингибитора FGFR. Нинтеданиб и его фармакологически приемлемые соли также известны в качестве ингибитора PDGFR и ингибитора FGFR.

[0273]

Фармакологически приемлемой солью сунитиниба предпочтительно является малат (сунитиниба малат). Фармакологически приемлемой солью пазопаниба предпочтительно является гидрохлорид (пазопаниба гидрохлорид). Фармакологически

приемлемой солью ленватиниба предпочтительно является мезилат (ленватиниба мезилат). Фармакологически приемлемой солью нинтеданиба предпочтительно является этансульфонат (нинтеданиба этансульфонат). Фармакологически приемлемой солью кабозантиниба предпочтительно является малат (кабозантиниба малат). Фармакологически приемлемой солью тивозаниба предпочтительно является гидрохлорида гидрат (тивозаниба гидрохлорида гидрат).

[0274]

В настоящем изобретении термин "ингибитор KIT" относится к средству, которое ингибирует тирозинкиназу цитокинового рецептора KIT (c-kit или также называемого CD117). Ингибитор KIT в настоящем изобретении может ингибировать другую киназу кроме тирозинкиназы KIT. Ингибитор KIT в настоящем изобретении конкретно не ограничен, при условии, что он является средством, которое обладает описанными характеристиками, при этом его предпочтительные примеры могут включать регорафениб, сорафениб, иматиниб, илорасертиб, сунитиниб, пазопаниб, ленватиниб и дасатиниб, и их фармакологически приемлемые соли.

[0275]

В настоящем изобретении термин "ингибитор RET" относится к средству, которое ингибирует тирозинкиназу RET (от англ. REarranged during Transfection - перестраиваемая во время трансфекции). Ингибитор RET в настоящем изобретении может ингибировать другую киназу кроме тирозинкиназы RET. Ингибитор RET в настоящем изобретении конкретно не ограничен, при условии, что он является средством, которое обладает описанными характеристиками, при этом его предпочтительные примеры могут включать регорафениб, сорафениб, вандетаниб, ленватиниб и сунитиниб, и их фармакологически приемлемые соли.

[0276]

В настоящем изобретении термин "ингибитор PDGFR" относится к средству, которое ингибирует тирозинкиназу рецептора фактора роста тромбоцитов (PDGFR). Ингибитор PDGFR в настоящем изобретении может ингибировать другую киназу кроме киназы тирозина PDGFR. Ингибитор PDGFR в настоящем изобретении конкретно не ограничен, при условии, что он является средством, которое обладает описанными характеристиками, при этом его предпочтительные примеры могут включать регорафениб, сорафениб, сунитиниб, акситиниб, пазопаниб, ленватиниб, нинтеданиб, илорасертиб, иматиниб, нилотиниб и дасатиниб, и их фармакологически приемлемые соли.

[0277]

В настоящем изобретении термин "ингибитор FGFR" относится к средству, которое ингибирует тирозинкиназу рецептора фактора роста фибробластов (FGFR). Ингибитор FGFR в настоящем изобретении может ингибировать другую киназу кроме тирозинкиназы FGFR. Ингибитор FGFR в настоящем изобретении конкретно не ограничен, при условии, что он является средством, которое обладает описанными

характеристиками, при этом его предпочтительные примеры могут включать регорафениб, сорафениб, ленватиниб, нинтеданиб, акситиниб и пазопаниб, и их фармакологически приемлемые соли.

[0278]

В настоящем изобретении термин "ингибитор ВТК" относится к средству, которое ингибирует тирозинкиназу Брутона (ВТК). Ингибитор ВТК в настоящем изобретении может ингибировать другую киназу кроме ВТК. Ингибитор ВТК в настоящем изобретении конкретно не ограничен, при условии, что он является средством, которое обладает описанными характеристиками, при этом его предпочтительные примеры могут включать ибрутиниб (патент США 7514444), акалабрутиниб (патент США 9290504) и тирабрутиниб (Международная публикация WO 2011/152351), и их фармакологически приемлемые соли.

[0279]

В настоящем изобретении термин "ингибитор FLT3" относится к средству, которое ингибирует FMS-подобную тирозинкиназу 3 (FLT3). Ингибитор FLT3 в настоящем изобретении может ингибировать другую киназу кроме FLT3. Ингибитор FLT3 в настоящем изобретении конкретно не ограничен, при условии, что он является средством, которое обладает описанными характеристиками, при этом его предпочтительные примеры могут включать гилтеритиниб (патент США 7514444), квизартиниб (J Med Chem 2009, 52(23): 7808-7816), мидостаурин (Международная публикация WO 2003/037347), сорафениб, илорасертиб, ENMD-2076 и сунитиниб, и их фармакологически приемлемые соли.

[0280]

Фармакологически приемлемой солью гилтеритиниба предпочтительно является фумарат (гилтеритиниба фумарат).

[0281]

В настоящем изобретении термин "ингибитор ALK" относится к средству, которое ингибирует киназу анапластической лимфомы (ALK). Ингибитор ALK в настоящем изобретении может ингибировать другую киназу кроме ALK. Ингибитор ALK в настоящем изобретении конкретно не ограничен, при условии, что он является средством, которое обладает описанными характеристиками, при этом его предпочтительные примеры могут включать бригатиниб (патент США 9012462), кризотиниб (патент США 7858643), церитиниб (патент США 7153964), алектиниб (патент США 9126931) и лорлатиниб (патент США 8680111), и их фармакологически приемлемые соли.

[0282]

Фармакологически приемлемой солью алектиниба предпочтительно является гидрохлорид (алектиниба гидрохлорид).

[0283]

В настоящем изобретении термин "ингибитор JAK" относится к средству, которое ингибирует Янус-киназу (JAK). Ингибитор JAK в настоящем изобретении может

ингибировать другую киназу кроме JAK. Ингибитор JAK в настоящем изобретении конкретно не ограничен, при условии, что он является средством, которое обладает описанными характеристиками, при этом его предпочтительные примеры могут включать руксолитиниб (патент США 7598257), тофацитиниб (патент США 7265221), барицитиниб (патент США 8158616) и пакритиниб (Международная публикация WO 2007/058627), и их фармакологически приемлемые соли.

[0284]

Фармакологически приемлемой солью руксолитиниба предпочтительно является фосфат (руксолитиниба фосфат). Фармакологически приемлемой солью тофацитиниба предпочтительно является цитрат (тофацитиниба цитрат).

[0285]

В настоящем изобретении термин "ингибитор MET" относится к средству, которое ингибирует MET (также называемый "с-Met"), тирозинкиназу рецепторного типа, лигандом которой является фактор роста гепатоцитов (HGF). Ингибитор MET в настоящем изобретении может ингибировать другую киназу кроме MET. Ингибитор MET в настоящем изобретении конкретно не ограничен, при условии, что он является средством, которое обладает описанными характеристиками, при этом его предпочтительные примеры могут включать капматиниб (Международная публикация WO 2008/064157) и тепотиниб (Международная публикация WO 2009/006959), и их фармакологически приемлемые соли.

[0286]

В настоящем изобретении термин "ингибитор CSF-1R" относится к средству, которое ингибирует тирозинкиназу рецептора колониестимулирующего фактора 1 (CSF-1R). Ингибитор CSF-1R в настоящем изобретении может ингибировать другую киназу кроме тирозинкиназы CSF-1R. Ингибитор CSF-1R в настоящем изобретении конкретно не ограничен, при условии, что он является средством, которое обладает описанными характеристиками, при этом его предпочтительные примеры могут включать пексидартиниб (Clin Cancer Res 2014, 20(12): 3146-58), BLZ-945 (Международная публикация WO 2007/121484), JNJ-40346527 (Международная публикация WO 2009/052237), JNJ-28312141 (J Med Chem 2011, 54(22): 7860-7883), илорасертиб, иматиниб, сунитиниб и акситиниб, и их фармакологически приемлемые соли.

[0287]

Фармакологически приемлемой солью пексидартиниба предпочтительно является гидрохлорид (пексидартиниба гидрохлорид).

[0288]

В настоящем изобретении термин "ингибитор NTRK" относится к средству, которое ингибирует нейротрофную тропомиозин-рецепторную киназу (TRK). Ингибитор NTRK в настоящем изобретении может ингибировать другую киназу кроме TRK. Ингибитор NTRK в настоящем изобретении конкретно не ограничен, при условии, что он является средством, которое обладает описанными характеристиками, при этом его

предпочтительные примеры могут включать энтректиниб (Международная публикация WO 2009/013126) и GR-389988 (Международная публикация WO 2015/089139), и их фармакологически приемлемые соли.

[0289]

В настоящем изобретении термин "ингибитор EGFR" относится к средству, которое ингибирует тирозинкиназу рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Ингибитор EGFR в настоящем изобретении может ингибировать другую киназу кроме тирозинкиназы EGFR. Ингибитор EGFR в настоящем изобретении конкретно не ограничен, при условии, что он является средством, которое обладает описанными характеристиками, при этом его предпочтительные примеры могут включать гефитиниб (Международная публикация WO 1996/033980), эрлотиниб (Международная публикация WO 1996/030347), афатиниб (Международная публикация WO 2002/050043), осимертиниб (Международная публикация WO 2013/014448), дакомитиниб (патент США 7772243), лапатиниб (патент США 713485), нератиниб (J Med Chem 2005, 48(4): 1107-1131), пиротиниб (Международная публикация WO 2011/029265) и позиотиниб (Международная публикация WO 2014/116070), и их фармакологически приемлемые соли.

[0290]

В настоящем изобретении термин "ингибитор HER2" относится к средству, которое ингибирует киназу тирозина HER2 (человеческий рецептор эпидермального фактора роста 2 типа; ErbB-2). Ингибитор HER2 в настоящем изобретении может ингибировать другую киназу кроме тирозинкиназы HER2. Ингибитор HER2 в настоящем изобретении конкретно не ограничен, при условии, что он является средством, которое обладает описанными характеристиками, при этом его предпочтительные примеры могут включать тукатиниб (Международная публикация WO 2013/056183), нератиниб, мубритиниб (Международная публикация WO 2001/077107), лапатиниб, пиротиниб и позиотиниб, и их фармакологически приемлемые соли.

[0291]

5. Лекарственное средство

Далее описаны фармацевтическая композиция и способ лечения, где конъюгат антитела-лекарственного средства согласно настоящему изобретению и ингибитор киназы вводят в комбинации.

[0292]

Фармацевтическая композиция и способ лечения согласно настоящему изобретению могут отличаться тем, что конъюгат антитела-лекарственного средства и ингибитор тубулина содержатся отдельно в качестве активных компонентов в разных составах, и при этом их вводят одновременно или в разное время, или могут отличаться тем, что конъюгат антитела-лекарственного средства и ингибитор тубулина содержатся в качестве активных компонентов и вводятся в одном составе.

[0293]

В фармацевтической композиции и способе лечения настоящего изобретения два

или больше ингибиторов киназы, применяемых в настоящем изобретении, могут вводить в комбинации.

[0294]

Фармацевтическая композиция и способ лечения согласно настоящему изобретению могут применяться для лечения рака и предпочтительно могут применяться для лечения по меньшей мере одного онкологического заболевания, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы (включая трижды негативный рак молочной железы и протоковый рак молочной железы), рака желудка (также называемого аденокарциномой желудка), рака толстой и прямой кишки (также называемого колоректальным раком и включающего рак толстой кишки и рак прямой кишки), рака легкого (включающего мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточный рак легкого), рака пищевода, рака головы и шеи (включая рак слюнной железы и фарингеальный рак), аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода, рака желчевыводящих протоков (включая рак желчных протоков), болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника, карциносаркомы матки, уротелиального рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, желудочно-кишечной стромальной опухоли, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы, перитонеального рака, рака печени, гепатоцеллюлярного рака, рака эндометрия, рака почки, рака вульвы, рака щитовидной железы, рака полового члена, лейкоза, злокачественной лимфомы, плазмоцитомы, миеломы, мультиформной глиобластомы, остеосаркомы, саркомы и меланомы, и более предпочтительно могут применяться для лечения по меньшей мере одного рака, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, рака желудка, рака толстой и прямой кишки, рака легкого, рака поджелудочной железы, рака почки и рака яичника.

[0295]

В конъюгатах антитела-лекарственного средства, применяемых в настоящем изобретении, тип антитела, предпочтительно используемого в конъюгате антитела-лекарственного средства, может быть определен путем исследования типа онкомаркеров и опухолевых маркеров. Например, если в раковой опухоли обнаружена экспрессия HER2, предпочтительно может использоваться конъюгат антитела против HER2-лекарственного средства; если в раковой опухоли обнаружена экспрессия HER3, предпочтительно может использоваться конъюгат антитела против HER3-лекарственного средства; если в раковой опухоли обнаружена экспрессия TROP2, предпочтительно может использоваться конъюгат антитела против TROP2-лекарственного средства; если в раковой опухоли обнаружена экспрессия B7-H3, предпочтительно может использоваться конъюгат антитела против B7-H3-лекарственного средства; и если в раковой опухоли обнаружена экспрессия CDH6, предпочтительно может использоваться конъюгат антитела против CDH6-лекарственного средства.

[0296]

Присутствие или отсутствие HER2, HER3, TROP2, B7-H3 и CDH6 и других опухолевых маркеров можно исследовать, например, собирая опухолевую ткань у

больного раком и подвергая фиксированный формалином залитый в парафин образец (FFPE) исследованию на уровне продукта гена (белка), например, с помощью иммуногистохимического (ИГХ) метода, проточной цитометрии, метода Вестерн-блоттинга, или исследованию на уровне транскрипции гена, например, с помощью метода гибридизации *in situ* (ISH), метода количественной ПЦР (к-ПЦР) или анализа на микрочипе; в альтернативе это также можно исследовать путем сбора у больного раком бесклеточной циркулирующей в крови опухолевой ДНК (цоДНК) и исследования с использованием такого метода, как секвенирование следующего поколения (NGS).

[0297]

Фармацевтическая композиция и способ лечения настоящего изобретения могут предпочтительно применяться у млекопитающего и более предпочтительно могут применяться у человека.

[0298]

Противоопухолевое действие фармацевтической композиции и способа лечения согласно настоящему изобретению может быть подтверждено, например, путем создания модели, в которой раковые клетки пересаживают подопытному животному, и измерения уменьшения объема опухоли или эффектов, продлевающих жизнь, в результате применения фармацевтической композиции и способа лечения согласно настоящему изобретению. Кроме того, сравнение с противоопухолевым действием при отдельных введениях каждого из конъюгата антитела-лекарственного средства и ингибитора киназы, применяемых в настоящем изобретении, может обеспечить подтверждение комбинированного действия конъюгата антитела-лекарственного средства и ингибитора киназы, применяемых в настоящем изобретении.

[0299]

Кроме того, противоопухолевое действие фармацевтической композиции и способа лечения согласно настоящему изобретению может быть подтверждено в клиническом исследовании с помощью метода оценки на основе Критериев оценки объективного ответа при солидных опухолях (RECIST), метода оценки ВОЗ, метода оценки Макдональда, измерения массы тела и других методов; и может быть определено по таким показателям, как полный ответ (CR), частичный ответ (PR), прогрессирующее заболевание (PD), частота объективных ответов (ORR), длительность ответа (DoR), выживаемость без прогрессирования (PFS) и общая выживаемость (OS).

[0300]

Представленные выше способы могут обеспечивать подтверждение превосходства в отношении противоопухолевого действия фармацевтической композиции и способа лечения согласно настоящему изобретению по сравнению с существующими фармацевтическими композициями и способами лечения при лечении рака.

[0301]

Фармацевтическая композиция и способ лечения согласно настоящему изобретению могут задерживать рост раковых клеток, подавлять их пролиферацию, а

также могут вызывать гибель раковых клеток. Эти эффекты могут позволить онкобольным избавиться от симптомов, вызванных раком, или достигнуть улучшения по шкале QOL и терапевтического эффекта при продлении жизни больных раком. Даже если фармацевтическая композиция и способ лечения согласно настоящему изобретению не позволяют вызвать гибель раковых клеток, они могут обеспечить более высокие результаты QOL у больных раком при достижении более длительной выживаемости путем ингибирования или контроля роста раковых клеток.

[0302]

Можно ожидать, что фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению будет оказывать терапевтический эффект при применении в качестве системной терапии у пациентов и, кроме того, при местном применении в раковых тканях.

[0303]

Фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно вводить в качестве фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один фармацевтически приемлемый ингредиент. Фармацевтически приемлемый ингредиент может быть подходящим образом выбран и применен из вспомогательных добавок в составы и т.п., которые обычно используются в данной области, с учетом дозы, вводимой концентрации и т.п. конъюгата антитела-лекарственного средства и ингибитора киназы, применяемых в настоящем изобретении. Например, конъюгат антитела-лекарственного средства, применяемый в настоящем изобретении, можно вводить в виде фармацевтической композиции, содержащей буфер, такой как гистидиновый буфер, вспомогательное вещество, такое как сахарозу и трегалозу, и поверхностно-активное вещество, такое как полисорбаты 80 и 20. Фармацевтическая композиция, содержащая конъюгат антитела-лекарственного средства, применяемый в настоящем изобретении, предпочтительно может использоваться в виде инъекции, более предпочтительно может использоваться в виде водной инъекции или лиофилизированной инъекции, и еще более предпочтительно может использоваться в виде лиофилизированной инъекции.

[0304]

В случае, когда фармацевтическая композиция, содержащая конъюгат антитела-лекарственного средства, применяемый в настоящем изобретении, представляет собой водный раствор для инъекций, водный раствор для инъекций предпочтительно можно развести подходящим разбавителем, а затем вводить путем внутривенной инфузии. В качестве примера разбавителя можно привести раствор декстрозы, физиологический раствор и т.п., и предпочтительным примером может быть раствор декстрозы, а более предпочтительно - 5% раствор декстрозы.

[0305]

В случае, когда фармацевтическая композиция, содержащая конъюгат антитела-лекарственного средства, применяемый в настоящем изобретении, является лиофилизатом для инъекций, его предпочтительно можно растворить в воде для инъекций, после чего необходимое количество можно развести подходящим разбавителем и затем ввести путем

внутривенной инфузии. В качестве примера разбавителя можно привести раствор декстрозы, физиологический раствор и т.п., и предпочтительным примером может быть раствор декстрозы, а более предпочтительно - 5% раствор декстрозы.

[0306]

Примеры пути введения, который может использоваться для введения фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, включают внутривенный, внутрикожный, подкожный, внутримышечный и внутрибрюшинный пути; и предпочтительно включают внутривенный путь.

[0307]

Конъюгат антитела-лекарственного средства, применяемый в настоящем изобретении, можно вводить человеку однократно, с интервалами в 1-180 дней, и предпочтительно можно вводить один раз в неделю, один раз в 2 недели, один раз в 3 недели или один раз в 4 недели, и еще более предпочтительно можно вводить один раз в 3 недели. Кроме того, конъюгат антитела-лекарственного средства, применяемый в настоящем изобретении, можно вводить в дозе приблизительно 0,001-100 мг/кг и предпочтительно можно вводить в дозе 0,8-12,4 мг/кг. В случае, когда конъюгат антитела-лекарственного средства, применяемый в настоящем изобретении, является конъюгатом антитела против HER2 с лекарственным средством, его предпочтительно могут вводить один раз в 3 недели в дозе 0,8 мг/кг, 1,6 мг/кг, 3,2 мг/кг, 5,4 мг/кг, 6,4 мг/кг, 7,4 мг/кг или 8 мг/кг. В случае, когда конъюгат антитела-лекарственного средства, применяемый в настоящем изобретении, является конъюгатом антитела против HER3-лекарственного средства, его предпочтительно могут вводить один раз в 3 недели в дозе 1,6 мг/кг, 3,2 мг/кг, 4,8 мг/кг, 6,4 мг/кг, 8,0 мг/кг, 9,6 мг/кг или 12,8 мг/кг. В случае, когда конъюгат антитела-лекарственного средства, применяемый в настоящем изобретении, является конъюгатом антитела против TROP2-лекарственного средства, его предпочтительно могут вводить один раз в 3 недели в дозе 0,27 мг/кг, 0,5 мг/кг, 1,0 мг/кг, 2,0 мг/кг, 4,0 мг/кг, 6,0 мг/кг или 8,0 мг/кг.

[0308]

Ингибитор киназы согласно настоящему изобретению могут вводить человеку перорально, один или два раза с перерывами в 1-7 дней, и предпочтительно могут вводить перорально, один раз в день или два раза в день. Кроме того, ингибитор киназы, применяемый в настоящем изобретении, могут вводить перорально в дозе от 0,1 мг до 3000 мг, и предпочтительно могут вводить в дозе от 2,5 мг до 600 мг. Кроме того, ингибитор киназы, применяемый в настоящем изобретении, могут вводить человеку путем внутривенного вливания, один раз с перерывами в 1-180 дней, и предпочтительно могут вводить путем внутривенного вливания один раз в неделю, один раз в 2 недели, один раз в 3 недели или один раз в 4 недели. Кроме того, ингибитор киназы, применяемый в настоящем изобретении, могут вводить путем внутривенного вливания в дозе от 0,1 мг до 3000 мг, и предпочтительно могут вводить путем внутривенного вливания в дозе от 10 мг до 100 мг.

[0309]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является абемациклиб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, два раза в день, в дозе 50 мг, 100 мг, 150 мг или 200 мг.

[0310]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является палбоциклиб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, один раз в день, в дозе 75 мг, 100 мг или 125 мг.

[0311]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является рибоциклиб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, один раз в день, в дозе 200 мг, 400 мг или 600 мг.

[0312]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является эверолимус или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, один раз в день, в дозе 2,5 мг, 5 мг, 7,5 мг, 10 мг, 15 мг или 20 мг.

[0313]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является сиролимус или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, один раз в день, в дозе 0,5 мг, 1 мг, 1,5 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 8 мг, 10 мг, 12 мг или 15 мг.

[0314]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является темсиролимус или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить путем внутривенного вливания, один раз в неделю, в дозе 25 мг.

[0315]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является копанлизиб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить путем внутривенного вливания, однократно, с интервалами 1-3 недели, в дозе 60 мг.

[0316]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является идеализиб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, два раза в день, в дозе 100 мг или 150 мг.

[0317]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является дувелизиб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, два раза в день, в дозе 15 мг или 25 мг.

[0318]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является траметиниб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, один раз в день, в дозе 0,5 мг, 1 мг, 1,5 мг или 2 мг.

[0319]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является биниметиниб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, два раза в день, в дозе 15 мг, 30 мг или 45 мг.

[0320]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является кобиметиниб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, один раз в день, в дозе 20 мг, 40 мг или 60 мг.

[0321]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является регорафениб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, один раз в день, в дозе 40 мг, 80 мг, 120 мг или 160 мг.

[0322]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является сорафениб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, два раза в день, в дозе 200 мг или 400 мг.

[0323]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является вемурафениб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, два раза в день, в дозе 240 мг, 480 мг, 720 мг или 960 мг.

[0324]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является дабрафениб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, один раз в день, в дозе 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг или 150 мг.

[0325]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является энкорафениб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, один раз в день, в дозе 50 мг, 75 мг, 100 мг,

125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг или 450 мг.

[0326]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является иматиниб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, один раз в день, в дозе 100 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг или 600 мг, или дважды в день в дозе 400 мг.

[0327]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является дасатиниб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, один раз в день, в дозе 20 мг, 50 мг, 70 мг, 80 мг, 100 мг или 140 мг.

[0328]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является босутиниб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, один раз в день, в дозе 100 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг или 600 мг.

[0329]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является нилотиниб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, два раза в день, в дозе 150 мг, 200 мг, 300 мг или 400 мг.

[0330]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является понатиниб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, один раз в день, в дозе 15 мг, 30 мг или 45 мг.

[0331]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является вандетаниб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, один раз в день, в дозе 100 мг, 200 мг или 300 мг.

[0332]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является акситиниб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, два раза в день, в дозе 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг или 5 мг.

[0333]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является пазопаниб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, один раз в день, в дозе 200 мг, 400 мг, 600 мг

или 800 мг.

[0334]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является ленватиниб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, один раз в день, в дозе 4 мг, 8 мг, 10 мг, 12 мг, 14 мг, 16 мг, 18 мг, 20 мг или 24 мг.

[0335]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является нинтеданиб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, два раза в день, в дозе 100 мг или 150 мг.

[0336]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является кабозантиниб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, один раз в день, в дозе 20 мг, 40 мг или 60 мг.

[0337]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является ибрутиниб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, один раз в день, в дозе 70 мг, 140 мг, 210 мг, 280 мг, 350 мг, 420 мг, 490 мг или 560 мг.

[0338]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является акалабрутиниб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, один раз в 12 часов, в дозе 100 мг.

[0339]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является гилтеритиниб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, один раз в день, в дозе 40 мг, 80 мг или 120 мг.

[0340]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является мидостаурин или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, два раза в день, в дозе 25 мг, 50 мг, 75 мг или 100 мг.

[0341]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является бригаитиниб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, один раз в день, в дозе 30 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг, 150 мг или 180 мг.

[0342]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является кризотиниб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, два раза в день, в дозе 200 мг или 250 мг.

[0343]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является церитиниб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, один раз в день, в дозе 150 мг, 300 мг, 450 мг, 600 мг или 750 мг.

[0344]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является алектиниб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, два раза в день, в дозе 150 мг, 300 мг, 450 мг или 600 мг.

[0345]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является лорлатиниб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, один раз в день, в дозе 25 мг, 50 мг, 75 мг или 100 мг.

[0346]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является руксолитиниб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, два раза в день, в дозе 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг или 25 мг.

[0347]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является тофацитиниб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, два раза в день, в дозе 5 мг или 10 мг на введение, а при использовании в виде состава замедленного высвобождения, предпочтительно могут вводить один раз в день в дозе 11 мг.

[0348]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является барицитиниб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, один раз в день, в дозе 2 мг.

[0349]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является гефитиниб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, один раз в день, в дозе 250 мг.

[0350]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является эрлотиниб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы

предпочтительно могут вводить перорально, один раз в день, в дозе 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг или 150 мг.

[0351]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является афатиниб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, один раз в день, в дозе 20 мг, 30 мг или 40 мг.

[0352]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является осимертиниб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, один раз в день, в дозе 40 мг или 80 мг.

[0353]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является дакомитиниб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, один раз в день, в дозе 15 мг, 30 мг или 45 мг.

[0354]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является лапатиниб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, один раз в день, в дозе 250 мг, 500 мг, 750 мг, 1000 мг, 1250 мг или 1500 мг.

[0355]

В случае если ингибитором киназы, применяемым в настоящем изобретении, является нератиниб или его фармакологически приемлемая соль, ингибитор киназы предпочтительно могут вводить перорально, один раз в день, в дозе 40 мг, 80 мг, 120 мг, 160 мг, 200 мг или 240 мг.

[0356]

Фармацевтическая композиция и способ лечения согласно настоящему изобретению могут дополнительно содержать противоопухолевое терапевтическое средство, отличное от конъюгата антитела-лекарственного средства и ингибитора киназы согласно настоящему изобретению. Фармацевтическую композицию и способ лечения согласно настоящему изобретению также можно назначать в комбинации с другим терапевтическим средством против рака, усиливая, таким образом, противоопухолевый эффект. Другие противоопухолевые терапевтические средства, которые можно применять для этой цели, можно вводить субъекту одновременно, отдельно или после фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, или их можно вводить, изменяя интервал введения для каждого средства. Такие противоопухолевые терапевтические средства не ограничены при условии, что они являются средствами, обладающими противоопухолевой активностью, и их примеры могут быть представлены по меньшей мере одним средством, выбранным из группы, состоящей из иринотекана

(СРТ-11), цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, фторурацила (5-ФУ), гемцитабина, капецитабина, паклитаксела, доцетаксела, доксорубицина, эпирубицина, циклофосфамида, митомицина С, комбинации лекарственных средств тегафура-гимерацила-отерацила, цетуксимаба, панитумумаба, бевацизумаба, рамуцирумаба, регорафениба, комбинации лекарственных средств трифлуридина-типипрацила, метотрексата, пеметрекседа, тамоксифена, торемифена, фулвестранта, лейпрорелина, гозерелина, летрозолола, анастрозолола, состава прогестерона, трастузумаба и пертузумаба.

[0357]

Фармацевтическая композиция и способ лечения согласно настоящему изобретению также могут применяться в комбинации с лучевой терапией. Например, онкобольной может получать лучевую терапию до и/или после, или одновременно с получением терапии фармацевтической композицией согласно настоящему изобретению.

[0358]

Фармацевтическая композиция и способ лечения согласно настоящему изобретению также могут применяться в качестве адъювантной химиотерапии в комбинации с хирургическим вмешательством. Фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению могут вводить с целью уменьшения размера опухоли до хирургического вмешательства (что называется предоперационной адъювантной химиотерапией или неoadъювантной терапией) или могут вводить после хирургического вмешательства с целью предотвращения рецидива опухоли (что называется послеоперационной адъювантной химиотерапией или адъювантной терапией).

Примеры

[0359]

Настоящее изобретение конкретно описано посредством примеров, показанных ниже. Впрочем, настоящее изобретение не ограничивается этим. Кроме того, оно ни в коем случае не должно быть интерпретировано в ограниченном объеме.

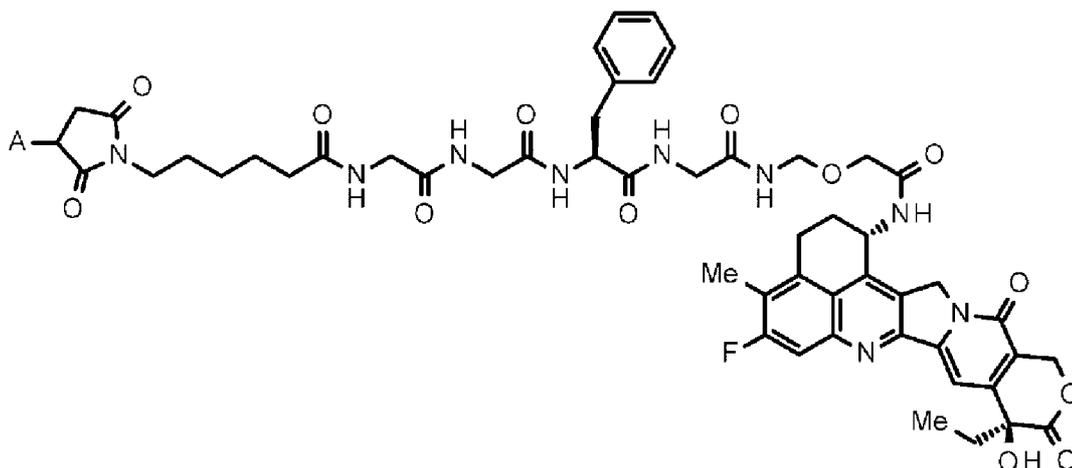
[0360]

Пример 1: Получение конъюгата антитела-лекарственного средства (1)

В соответствии со способом получения, описанным в Международной публикации WO 2015/115091, при использовании антитела против HER2 (антитела, включающего тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-449 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-214 из SEQ ID NO: 2), был получен конъюгат антитела-лекарственного средства, в котором лекарственное средство-линкер, представленный следующей формулой:

[0361]

[Формула 30]



[0362]

где А обозначает положение присоединения к антителу, конъюгирован с антителом против HER2 через тиоэфирную связь (в дальнейшем называемый "конъюгатом антитела-лекарственного средства (1)"). DAR конъюгата антитела-лекарственного средства (1) составляет 7,7 или 7,8.

[0363]

Пример 2: Противоопухолевое исследование (1)

Мышь: Эксперименту подвергали голых мышей BALB/c возрастом 5-6 недель (Charles River Laboratories Japan, Inc.).

[0364]

Анализ и формула для расчета: Во всех исследованиях большую и малую оси опухоли измеряли два раза в неделю с помощью электронного цифрового штангенциркуля (CD15-CX, Mitutoyo Corp.) и вычисляли объем опухоли (мм³). Формула для расчета показана ниже.

$$\text{Объем опухоли (мм}^3\text{)} = 1/2 \times \text{Большая ось (мм)} \times [\text{Малая ось (мм)}]^2$$

[0365]

Конъюгат антитела-лекарственного средства (1) разводили буфером ABS (10 мМ ацетатного буферного раствора (pH 5,5), 5% сорбита) и вводили внутривенно в хвостовую вену в объеме жидкости 10 мл/кг. Эверолимус суспендировали в 30% пропиленгликоле и 5% Tween 80 и вводили перорально в объеме жидкости 10 мл/кг. Таселизиб суспендировали в 0,5% метилцеллюлозе и 0,2% Tween 80 и вводили перорально в объеме жидкости 10 мл/кг. Абемациклиб суспендировали в 1% оксиэтилцеллюлозе и 0,1% пеногасителя/25 мМ фосфатом буфере, pH2, и вводили перорально в объеме жидкости 10 мл/кг.

[0366]

Клетки MDA-MB-453, линию клеток рака молочной железы человека, приобретенную в АТСС (Американская коллекция типовых культур), суспендировали в матриксе из базальной мембраны Matrigel и 1×10^7 клеток подкожно трансплантировали в правый бок каждой самке голыи мыши, и через 7 дней после трансплантации мышей случайно распределяли в группы (День 0). Конъюгат антитела-лекарственного средства

(1) вводили внутривенно в хвостовую вену каждой мыши в дозе 0,5 мг/кг в День 0. Эверолимус вводили один раз в день, пять раз в неделю, в дозе 5 мг/кг в течение 3 недель. Таселизиб вводили один раз в день, пять раз в неделю, в дозе 5 мг/кг в течение 3 недель. Абемациклиб вводили один раз в день, пять раз в неделю, в дозе 30 мг/кг в течение 2 недель. Были сформированы группы отдельного введения и группа комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и каждого ингибитора киназы, а также группа введения растворителя в качестве контрольной группы.

[0367]

Результаты комбинированного применения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и эверолимуса показаны на Фигуре 11. Ингибирование роста опухоли (TGI) при отдельном введении эверолимуса в день определения эффекта составляло 64%. TGI при отдельном введении конъюгата антитела-лекарственного средства (1) составило 75%. Для комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и эверолимуса, с другой стороны, эффект ингибирования роста опухоли был значительно выше, чем при отдельном введении эверолимуса ($P=0,0059$ (вычисленный с использованием критерия Даннетта, то же применяли в дальнейшем)). Ингибирование роста опухоли (TGI: 89%) было выше, чем при их отдельном введении, демонстрируя выраженный эффект их комбинированного применения. На фигуре по оси абсцисс представлены дни от начала введения, а по оси ординат представлены объемы опухоли. Никаких значимых результатов, таких как потеря веса, ни в одной из групп отдельного введения и в группе комбинированного введения не наблюдали. В примерах оценки ниже для противоопухолевых исследований проводили исследования с использованием процедуры, используемой в данном примере оценки, если не указано иное.

[0368]

Результаты комбинированного применения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и таселизиба показаны на Фигуре 12. TGI при отдельном введении таселизиба составило 67%. TGI при отдельном введении конъюгата антитела-лекарственного средства (1) составило 75%. Для комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и таселизиба, с другой стороны, эффект ингибирования роста опухоли был значительно выше, чем при отдельном введении конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и при отдельном введении таселизиба ($P=0,0039$ и $P=0,0043$, соответственно). Ингибирование роста опухоли (TGI: 92%) было выше, чем при их отдельном введении, демонстрируя выраженный эффект их комбинированного применения. Никакого значимого результата, такого как потеря веса, ни в одной из групп отдельного введения и в группе комбинированного введения не наблюдали.

[0369]

Результаты комбинированного применения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и абемациклиба показаны на Фигуре 13. TGI при отдельном введении абемациклиба составило 68%. TGI при отдельном введении конъюгата антитела-лекарственного средства (1) составило 75%. Для комбинированного введения конъюгата

антитела-лекарственного средства (1) и абемациклиба, с другой стороны, эффект ингибирования роста опухоли был значительно выше, чем при отдельном введении абемациклиба ($P=0,0429$). Ингибирование роста опухоли (TGI: 87%) было выше, чем при их отдельном введении, демонстрируя выраженный эффект их комбинированного применения. Никакого значимого результата, такого как потеря веса, ни в одной из единственных групп назначения и группе комбинированного введения не наблюдали.

[0370]

Пример 3: Противоопухолевое исследование (2)

Клетки JIMT-1, линию клеток рака молочной железы человека, приобретенную в DSMZ (Немецкой коллекции микроорганизмов и клеточных культур), суспендировали в физиологическом солевом растворе и 5×10^6 клеток подкожно трансплантировали в правый бок каждой самки голы мышши, и через 15 дней после трансплантации мышшей случайно распределяли в группы (День 0). Конъюгат антитела-лекарственного средства (1) внутривенно вводили в хвостовую вену каждой мышши в дозе 10 мг/кг в День 0. Эверолимус вводили один раз в день, пять раз в неделю и семь раз в общей сложности, в дозе 5 мг/кг. Были сформированы группы отдельного введения и группа комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и эверолимуса, а также группа введения растворителя в качестве контрольной группы.

[0371]

Результаты комбинированного применения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и эверолимуса показаны на Фигуре 14. TGI при отдельном введении эверолимуса составило 52%. TGI при отдельном введении конъюгата антитела-лекарственного средства (1) составило 53%. Для комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и эверолимуса, с другой стороны, эффект ингибирования роста опухоли был значительно выше, чем при отдельном введении конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и при отдельном введении эверолимуса ($P=0,0131$ и $P=0,0054$, соответственно). Ингибирование роста опухоли (TGI: 93%) было выше, чем при их отдельном введении, демонстрируя выраженный эффект их комбинированного применения. Никакого значимого результата, такого как потеря веса, ни в одной из единственных групп назначения и группе комбинированного введения не наблюдали.

[0372]

Пример 4: Противоопухолевое исследование(3)

Клетки COLO201, линию клеток рака толстой и прямой кишки человека, приобретенную в ATCC, суспендировали в 50% растворе Matrigel и 5×10^6 клеток подкожно трансплантировали в правый бок каждой самки голы мышши, и через 7 дней после трансплантации мышшей случайно распределяли в группы (День 0). Конъюгат антитела-лекарственного средства (1) внутривенно вводили в хвостовую вену каждой мышши в дозе 3 мг/кг в День 0. Регорафениб растворяли в Cremophor EL/95% этаноле, затем разбавляли дистиллированной водой и вводили перорально в объеме жидкости 10

мл/кг. Введение проводили один раз в день, пять раз в неделю, в дозе 10 мг/кг в течение трех недель. Были сформированы группы отдельного введения и группа комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и регорафениба, а также группа введения растворителя в качестве контрольной группы.

[0373]

Результаты комбинированного применения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и регорафениба показаны на Фигуре 15. TGI при отдельном введении регорафениба составило 81%. TGI при отдельном введении конъюгата антитела-лекарственного средства (1) составило 67%. Для комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и регорафениба, с другой стороны, эффект ингибирования роста опухоли был значительно выше, чем при отдельном введении конъюгата антитела-лекарственного средства (1) ($P=0,0476$). Ингибирование роста опухоли (TGI: 99%) было выше, чем при их отдельном введении, демонстрируя выраженный эффект их комбинированного применения. Никакого значимого результата, такого как потеря веса, ни в одной из групп отдельного введения и группе комбинированного введения не наблюдали.

[0374]

Пример 5: Противоопухолевое исследование(4)

Клетки KPL-4, линию клеток рака молочной железы человека, полученную от доктора Юничи Куребаяши, Медицинская школа Кавасаки (Dr. Junichi Kurebayashi, Kawasaki Medical School (British Journal of Cancer. (1999)79 (5/6). 707-717)), суспендировали в физиологическом солевом растворе и $1,5 \times 10^7$ клеток подкожно трансплантировали в правый бок каждой самки голой мыши, и через 17 дней после трансплантации мышей случайно распределяли в группы (День 0). Конъюгат антитела-лекарственного средства (1) вводили внутривенно в хвостовую вену каждой мыши в дозе 7,5 мг/кг в День 0. Тукатиниб суспендировали в 0,5% метилцеллюлозе и вводили перорально в объеме жидкости 10 мл/кг. Введение проводили один раз в день, пять раз в неделю, в дозе 100 мг/кг в течение двух недель. Были сформированы группы отдельного введения и группа комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и тукатиниба, а также группа введения растворителя в качестве контрольной группы.

[0375]

Результаты комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и тукатиниба показаны на Фигуре 16. TGI при отдельном введении тукатиниба составило 78%. TGI при отдельном введении конъюгата антитела-лекарственного средства (1) составило 78%. Для комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и тукатиниба, с другой стороны, ингибирование роста опухоли (TGI: 96%) было выше, чем при их отдельном введении, демонстрируя выраженный эффект их комбинированного применения. Никакого значимого результата, такого как потеря веса, ни в одной из групп отдельного введения и группе

комбинированного введения не наблюдали.

[0376]

Пример 6: Противоопухолевое исследование(5)

Клетки MDA-MB-453, линию клеток рака молочной железы человека, приобретенную в ATCC (Американской коллекции типовых культур), суспендировали в матриксе из базальной мембраны Matrigel и 1×10^7 клеток подкожно трансплантировали в правый бок каждой самки голой мыши, и через 7 дней после трансплантации мышей случайно распределяли в группы (День 0). Конъюгат антитела-лекарственного средства (1) вводили внутривенно в хвостовую вену каждой мыши в дозе 0,5 мг/кг в День 0. Тукатиниб вводили один раз в день, пять раз в неделю, в дозе 100 мг/кг в течение трех недель. Были сформированы группы отдельного введения и группа комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и тукатиниба, а также группа введения растворителя в качестве контрольной группы.

[0377]

Результаты комбинированного применения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и тукатиниба показаны на Фигуре 17. TGI при отдельном введении тукатиниб составило 36%. TGI при отдельном введении конъюгата антитела-лекарственного средства (1) составило 52%. Для комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и тукатиниба, с другой стороны, эффект ингибирования роста опухоли был значительно выше, чем при отдельном введении конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и при отдельном введении тукатиниба ($P=0,019$ и $P=0,001$, соответственно). Ингибирование роста опухоли (TGI: 85%) было выше, чем при их отдельном введении, демонстрируя выраженный эффект их комбинированного применения. Никакого значимого результата, такого как потеря веса, ни в одной из групп отдельного введения и группе комбинированного введения не наблюдали.

[0378]

Пример 7: Противоопухолевое исследование(6)

Клетки NCI-N87, линию клеток рака желудка человека, приобретенную в ATCC (Американской коллекции типовых культур), суспендировали в физиологическом солевом растворе и 1×10^7 клеток подкожно трансплантировали в правый бок каждой самки голой мыши, и через 6 дней после трансплантации мышей случайно распределяли в группы (День 0). Конъюгат антитела-лекарственного средства (1) вводили внутривенно в хвостовую вену каждой мыши в дозе 2 мг/кг в День 0. Тукатиниб вводили один раз в день, пять раз в неделю, в дозе 100 мг/кг в течение двух недель. Были сформированы группы отдельного введения и группа комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и тукатиниба, а также группа введения растворителя в качестве контрольной группы.

[0379]

Результаты комбинированного применения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и тукатиниба показаны на Фигуре 18. TGI при отдельном введении тукатиниб

составило 65%. TGI при отдельном введении конъюгата антитела-лекарственного средства (1) составило 71%. Для комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и тукатиниба, с другой стороны, эффект ингибирования роста опухоли был значительно выше, чем при отдельном введении конъюгата антитела-лекарственного средства (1) и при отдельном введении тукатиниба ($P=0,0199$ и $P=0,0034$, соответственно). Ингибирование роста опухоли (TGI: 92%) было выше, чем при их отдельном введении, демонстрируя выраженный эффект их комбинированного применения. Никакого значимого результата, такого как потеря веса, ни в одной из групп отдельного введения и группе комбинированного введения не наблюдали.

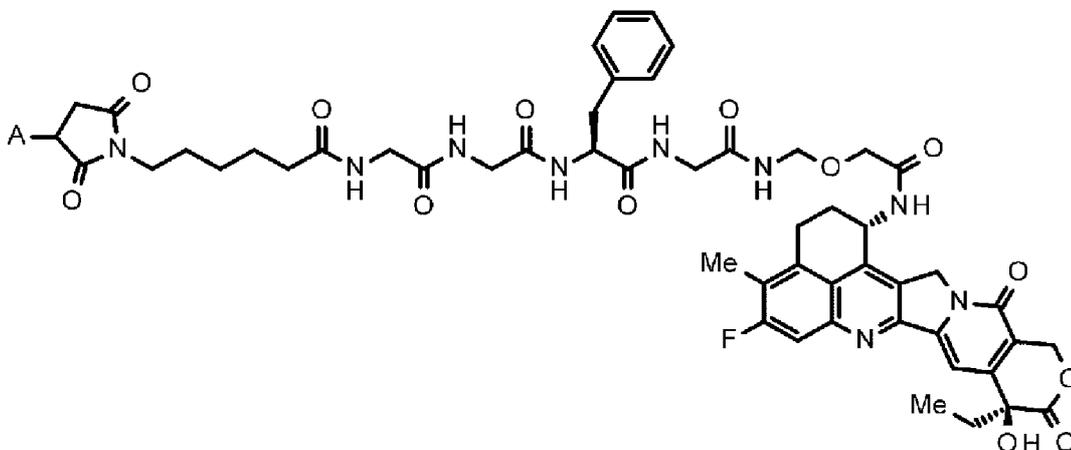
[0380]

Пример 8: Получение конъюгата антитела-лекарственного средства (2)

В соответствии со способом получения, описанным в Международной публикации WO 2015/155998, с применением антитела против HER3 (антитела, включающего тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 4), был получен конъюгат антитела-лекарственного средства, в котором лекарственное средство-линкер, представленный следующей формулой:

[0381]

[Формула 31]



[0382]

где А обозначает положение присоединения к антителу против HER3, конъюгирован с антителом против HER3 через тиоэфирную связь (в дальнейшем называемый "конъюгатом антитела-лекарственного средства (2)"). DAR конъюгата антитела-лекарственного средства (2) составляет 7-8.

[0383]

Пример 9: Противоопухолевое исследование(7)

Клетки KPL-4, линию клеток рака молочной железы человека, полученную от доктора Юничи Куребаяши, Медицинская школа Кавасаки (Dr. Junichi Kurebayashi, Kawasaki Medical School (British Journal of Cancer. (1999)79 (5/6). 707-717)),

суспендировали в физиологическом солевом растворе и $1,5 \times 10^7$ клеток подкожно трансплантировали в правый бок каждой самки голой мыши, и через 17 дней после трансплантации мышей случайно распределяли в группы (День 0). Конъюгат антитела-лекарственного средства (2) разводили буфером ABS и вводили внутривенно в хвостовую вену каждой мыши один раз в неделю, в дозе 10 мг/кг (объем жидкости 10 мл/кг), в течение трех недель (Дни 0, 7, 14). Нератиниб суспендировали в 0,5% метилцеллюлозе и вводили перорально, один раз в день, пять раз в неделю, в дозе 20 мг/кг (объем жидкости 10 мл/кг) в течение двух недель. Были сформированы группы отдельного введения и группа комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (2) и нератиниба, а также группа введения ABS в качестве контрольной группы.

[0384]

Результаты комбинированного применения конъюгата антитела-лекарственного средства (2) и нератиниба показаны на Фигуре 19. TGI при отдельном введении нератиниба в день определения эффекта составило 84%. TGI при отдельном введении конъюгата антитела-лекарственного средства (2) составило 67%. Для комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (2) и нератиниба, с другой стороны, эффект ингибирования роста опухоли был значительно выше, чем при отдельном введении конъюгата антитела-лекарственного средства (2) и при отдельном введении нератиниба ($P < 0,0001$ и $P = 0,0098$, соответственно). Ингибирование роста опухоли (TGI: 95%) было выше, чем при их отдельном введении, демонстрируя выраженный эффект их комбинированного применения. Никакого значимого результата, такого как потеря веса, ни в одной из групп отдельного введения и группе комбинированного введения не наблюдали.

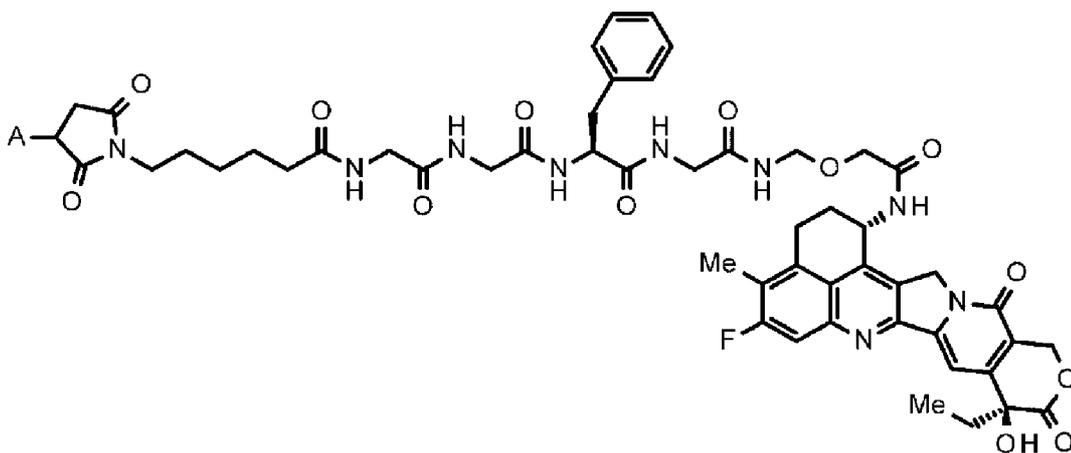
[0385]

Пример 10: Получение конъюгата антитела-лекарственного средства (3)

В соответствии со способом получения, описанным в Международной публикации WO 2018/212136, с применением антитела против CDH6 (антитела, включающего тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO: 10), был получен конъюгат антитела-лекарственного средства, в котором лекарственное средство-линкер, представленный следующей формулой:

[0386]

[Формула 32]



[0387]

где А обозначает положение присоединения к антителу против CDH6, конъюгирован с антителом против CDH6 через тиоэфирную связь (в дальнейшем называемый "конъюгатом антитела-лекарственного средства (3)"). DAR конъюгата антитела-лекарственного средства (3) составляет 7-8.

[0388]

Пример 11: Противоопухолевое исследование(8)

В 100% Matrigel суспендировали клетки 786-О, линию клеток рака почки человека, приобретенную в АТСС, и 4×10^6 клеток подкожно трансплантировали в правый бок каждой самке голых мышей, и через 19 дней после трансплантации мышей случайно распределяли в группы (День 0). Конъюгат антитела-лекарственного средства (3) вводили внутривенно в хвостовую вену каждой мыши в дозе 10 мг/кг в День 0. Кабозантиниб вводили один раз в день, пять раз в неделю, всего 20 раз, в дозе 40 мг/кг. Были сформированы группы отдельного введения и группа комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (3) и кабозантиниба, а также группа введения растворителя в качестве контрольной группы.

[0389]

Результаты комбинированного применения конъюгата антитела-лекарственного средства (3) и кабозантиниба показаны на Фигуре 20. TGI при отдельном введении кабозантиниба составило 67%. TGI при отдельном введении конъюгата антитела-лекарственного средства (3) составило 71%. Для комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (3) и кабозантиниба, с другой стороны, эффект ингибирования роста опухоли был значительно выше, чем при отдельном введении конъюгата антитела-лекарственного средства (3) и при отдельном введении кабозантиниба ($P=0,0024$ и $P=0,0004$, соответственно). Ингибирование роста опухоли (TGI: 90%) было выше, чем при их отдельном введении, демонстрируя выраженный эффект их комбинированного применения. Никакого значимого результата, такого как потеря веса, ни в одной из групп отдельного введения и группе комбинированного введения не наблюдали.

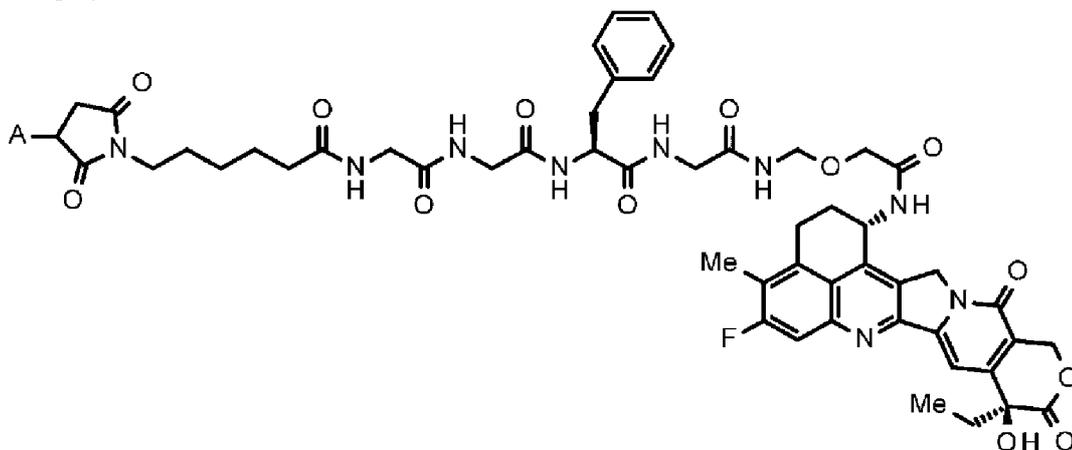
[0390]

Пример 12: Получение конъюгата антитела-лекарственного средства (4)

В соответствии со способом получения, описанным в Международной публикации WO 2015/098099 и Международной публикации WO 2017/002776, при использовании антитела против TROP2 (антитела, включающего тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-470 из SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 из SEQ ID NO: 6), был получен конъюгат антитела-лекарственного средства, в котором лекарственное средство-линкер, представленный следующей формулой:

[0391]

[Формула 33]



[0392]

где А обозначает положение присоединения к антителу против TROP2, конъюгирован с антителом против TROP2 через тиоэфирную связь (в дальнейшем называемый "конъюгатом антитела-лекарственного средства (4)"). DAR конъюгата антитела-лекарственного средства (4) составляет 3,5 или 4,5.

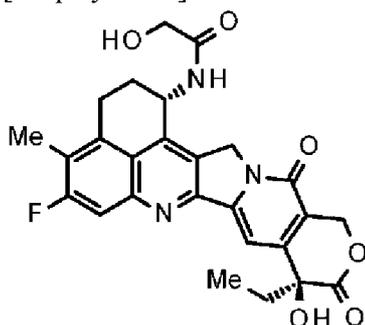
[0393]

Пример 13: Получение соединения (1)

В соответствии со способом получения, описанным в Международной публикации WO 2014/057687 и Международной публикации WO 2015/115091, было получено соединение, представленное следующей формулой:

[0394]

[Формула 34]



[0395]

(в дальнейшем называемое "Соединением (1)").

[0396]

Пример 14: Анализ ингибирования роста клеток (1)

Для оценки использовали линию клеток рака желудка человека NCI-N87, приобретенную в АТСС. В 1536-луночный планшет для культуры клеток добавляли эрлотиниб (гидрохлорид), позитотиниб, мубритиниб, бригаитиниб или BIBF1120, разведенные в диметилсульфоксиде (ДМСО) до концентраций 2 мМ, 400 мкМ, 80 мкМ, 16 мкМ, 3,2 мкМ и 640 нМ, или ДМСО, в объеме 25 нл/лунка. Затем Соединение (1), подготовленное в среде RPMI1640 (Thermo Fisher Scientific), содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки (GE Healthcare), в концентрациях 60 нМ, 24 нМ, 9,6 нМ, 3,8 нМ, 1,5 нМ и 0,61 нМ, или конъюгат антитела-лекарственного средства (4), подготовленный в концентрациях 32 нМ, 11 нМ, 3,6 нМ, 1,2 нМ, 0,40 нМ и 0,13 нМ, или конъюгат антитела-лекарственного средства (1), подготовленный в концентрациях 8,0 нМ, 2,7 нМ, 0,89 нМ, 0,30 нМ, 0,10 нМ и 0,033 нМ, добавляли в объеме 2,5 мкл/лунка. Затем клетки NCI-N87, суспендированные в среде RPMI1640, содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки, в концентрации 4×10^4 клеток/мл, сеяли в объеме 2,5 мкл/лунка и культивировали при 37°C в атмосфере с 5% CO₂ в течение 6 дней.

[0397]

После культивирования добавляли раствор, полученный путем разведения CellTiter-Glo 2.0 Assay (Promega Corporation) с эквивалентным количеством буфера Glo Lysis buffer, 1× (Promega Corporation) в объеме 2 мкл/лунка и проводили инкубирование при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего измеряли интенсивность люминесценции в каждой лунке.

[0398]

Процент ингибирования роста клеток (%) вычисляли при использовании следующего уравнения.

$$\text{Процент ингибирования роста клеток (\%)} = 100 \times (T - B) / (C - B) - 100$$

T: Средняя интенсивность люминесценции лунок с образцом

B: Средняя интенсивность люминесценции лунок с ДМСО и средой

C: Средняя интенсивность люминесценции лунок с ДМСО и клетками

[0399]

Аппроксимацию сигмоидальной кривой при использовании Genedata Screener Analyzer версии 14 (Genedata AG, именуемый в дальнейшем Screener) выполняли для зависимого от концентрации перехода процента ингибирования роста клеток при каждом из условий комбинированного применения.

[0400]

Для эффекта комбинированного применения различия между оцененными значениями аддитивного эффекта по модели Лева (Greco WR. Et al., Pharmacol. Rev. 1995 Jun; 47 (2): 331-85) и процентами ингибирования роста клеток с использованием

сигмоидальной кривой (%) и вычисляли оценку синергии на основе компонентов матрицы с использованием процедуры, продемонстрированной в литературе (Lehar J. et al., Nat Biotechnol. 2009 Jul; 27(7): 659-66). Оценка синергии =0 указывает на аддитивное действие, оценка синергии >0 указывает на синергическое действие, и оценка синергии <0 указывает на антагонистическое действие.

[0401]

Оценки синергического действия для комбинаций показаны в Таблице 1. В тесте на ингибирование роста клеток для линии клеток NCI-N87 соединение (1) демонстрировало синергическое действие в комбинации с эрлотинибом (гидрохлоридом) или бригаитинибом, конъюгат антитело-лекарственное средство (1) демонстрировал синергическое действие в комбинации с эрлотинибом (гидрохлоридом), позиотинибом, бригаитинибом или BIBF1120, и конъюгат антитело-лекарственное средство (4) демонстрировал синергическое действие в комбинации с эрлотинибом (гидрохлоридом), позиотинибом, мубритинибом, бригаитинибом или BIBF1120.

[0402]

[Таблица 1]

Оценки синергического действия для каждой комбинации в линии клеток NCI-N87

	Эрлотиниб	Позиотиниб	Мубритиниб	Бригатиниб	BIBF1120
Соединение (1)	0,48	-0,53	-0,45	0,11	-0,44
Конъюгат антитела-лекарственного средства (1)	2,38	1,10	-0,06	1,55	1,73
Конъюгат антитела-лекарственного средства (4)	2,33	1,50	1,67	0,41	1,16

[0403]

Пример 15: Анализ ингибирования роста клеток (2)

Для оценки использовали линию клеток рака молочной железы человека KPL-4, полученную от доктора Юничи Куребаяши, Медицинская школа Кавасаки (Dr. Junichi Kurebayashi, Kawasaki Medical School (British Journal of Cancer. (1999)79 (5/6). 707-717)). В 1536-луночный планшет для культуры клеток добавляли эрлотиниб (гидрохлорид), позиотиниб, мубритиниб, бригаитиниб или BIBF1120, разведенные в ДМСО до концентраций 2 мМ, 400 мкМ, 80 мкМ, 16 мкМ, 3,2 мкМ и 640 нМ, или ДМСО, в объеме 25 нл/лунка. Затем Соединение (1), подготовленное в среде RPMI1640, содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки, в концентрациях 36 нМ, 20 нМ, 11 нМ, 6,2 нМ, 3,4 нМ и 1,9 нМ, или конъюгат антитела-лекарственного средства (4), подготовленный в концентрациях 40 нМ, 13 нМ, 4,4 нМ, 1,5 нМ, 0,49 нМ и 0,16 нМ, или конъюгат антитела-лекарственного средства (1), подготовленный в концентрациях 3,7 нМ, 1,3 нМ, 0,48 нМ, 0,17 нМ, 0,061 нМ и 0,022 нМ, добавляли в объеме 2,5 мкл/лунка. Затем клетки KPL-4, суспендированные в среде RPMI1640, содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки, в концентрации 1×10^4 клеток/мл, сеяли в объеме 2,5 мкл/лунка и культивировали при 37°C в атмосфере с 5% CO₂ в течение 6 дней. После культивирования

раствор, полученный при разведении CellTiter-Glo 2.0 Assay эквивалентным количеством буфера Glo Lysis buffer 1×, добавляли в объеме 2 мкл/лунка и проводили инкубирование при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем измеряли интенсивность люминесценции в каждой лунке.

[0404]

Анализ процентов ингибирования роста клеток (%) и эффекта комбинированного применения при каждом из условий проводили так же, как в Примере 14.

[0405]

Оценки синергического действия для комбинаций показаны в Таблице 2. В анализе ингибирования роста клеток для линии клеток KPL-4, Соединение (1) демонстрировало синергическое действие в комбинации с эрлотинибом (гидрохлорид), мубритинибом или BIBF1120, конъюгат антитела-лекарственного средства (1) демонстрировал синергическое действие в комбинации с эрлотинибом (гидрохлорид), позиотинибом, мубритинибом, бригаинибом или BIBF1120, и конъюгат антитела-лекарственного средства (4) демонстрировал синергическое действие в комбинации с эрлотинибом (гидрохлорид), мубритинибом, бригаинибом или BIBF1120.

[0406]

[Таблица 2]

Оценки синергического действия для каждой комбинации в линии клеток KPL-4

	Эрлотиниб	Позиотиниб	Мубритини б	Бригатиниб	BIBF112 0
Соединение (1)	0,22	-0,38	0,57	-0,02	0,99
Конъюгат антитела- лекарственного средства (1)	0,77	0,03	0,28	1,58	2,26
Конъюгат антитела- лекарственного средства (4)	3,51	-0,29	1,35	1,15	1,24

[0407]

Пример 16: Анализ ингибирования роста клеток (3)

Для оценки использовали линию клеток рака легкого человека EBC-1, полученную из Health Science Research Resources Bank (в настоящее время известного как Банк Клеток Японской коллекции исследовательских биоресурсов (JCRB)). В 1536-луночный планшет для культуры клеток добавляли эрлотиниб (гидрохлорид), позиотиниб, мубритиниб, бригаиниб или BIBF1120, разведенный в ДМСО до концентраций 2 мМ, 400 мкМ, 80 мкМ, 16 мкМ, 3,2 мкМ и 640 нМ, или ДМСО, в объеме 25 нл/лунка. Затем Соединение (1), подготовленное в среде RPMI1640, содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки, в концентрациях 16 нМ, 8,0 нМ, 4,0 нМ, 2,0 нМ, 1,0 нМ и 0,50 нМ, или конъюгат антитела-лекарственного средства (4), подготовленный в концентрациях 40 нМ, 13 нМ, 4,4 нМ, 1,5 нМ, 0,49 нМ и 0,16 нМ, добавляли в объеме 2,5 мкл/лунка. Затем клетки EBC-1, суспендированные в среде RPMI1640, содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки, в концентрации 2×10^4 клеток/мл, сеяли в объеме 2,5 мкл/лунка и культивировали при 37°C под атмосферой с 5% CO₂ в течение 6 дней. После

культивирования, раствор, полученный при разведении CellTiter-Glo 2.0 Assay с эквивалентным количеством буфера Glo Lysis buffer 1×, добавляли в 2 мкл/лунка и проводили инкубирование при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем измеряли интенсивность люминесценции в каждой лунке. Анализ процента ингибирования роста клеток (%) и эффекта комбинированного применения при каждом из условий выполняли так же, как в Примере 14.

[0408]

Оценки синергического действия для комбинаций показаны в Таблице 3.

[0409]

В анализе ингибирования роста клеток для линии клеток EBC-1, Соединение (1) демонстрировало синергическое действие в комбинации с эрлотинибом (гидрохлорид), позитинибом, бригаинибом или BIBF1120, и конъюгат антитела-лекарственного средства (4) демонстрировал синергическое действие в комбинации с эрлотинибом (гидрохлорид), позитинибом, мубритинибом, бригаинибом или BIBF1120.

[0410]

[Таблица 3]

Оценки синергического действия для каждой комбинации в линии клеток EBC-1

	Эрлотиниб	Позитиниб	Мубритиниб	Бригатиниб	BIBF1120
Соединение (1)	1,88	0,45	-0,60	0,35	0,50
Конъюгат антитела-лекарственного средства (4)	6,96	1,42	0,72	2,52	6,04

[0411]

Пример 17: Анализ ингибирования роста клеток (4)

Для оценки использовали линию клеток рака молочной железы человека HCC70, полученную в АТСС. В 1536-луночный планшет для культуры клеток добавляли эрлотиниб (гидрохлорид), позитиниб, мубритиниб, бригаиниб или BIBF1120, разведенный в ДМСО до концентраций 2 мМ, 400 мкМ, 80 мкМ, 16 мкМ, 3,2 мкМ и 640 нМ, или ДМСО, в объеме 25 нл/лунка. Затем Соединение (1), подготовленное в среде RPMI1640, содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки, в концентрациях 800 нМ, 200 нМ, 50 нМ, 13 нМ, 3,1 нМ и 0,78 нМ, или конъюгат антитела-лекарственного средства (4), подготовленный в концентрациях 5,6 нМ, 2,0 нМ, 0,71 нМ, 0,26 нМ, 0,091 нМ и 0,033 нМ, добавляли в объеме 2,5 мкл/лунка. Затем клетки HCC70, суспендированные в среде RPMI1640, содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки, до концентрации 4×10^4 клеток/мл, сечли в объеме 2,5 мкл/лунка и культивировали при 37°C под атмосферой с 5% CO₂ в течение 6 дней. После культивирования раствор, полученный при разведении CellTiter-Glo 2.0 Assay с эквивалентным количеством буфера Glo Lysis buffer 1×? добавляли в объеме 2 мкл/лунка, и проводили инкубирование при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем измеряли интенсивность люминесценции в каждой лунке.

[0412]

Анализ процента ингибирования роста клеток (%) и эффекта комбинированного

применения при каждом из условий выполняли так же, как в Примере 14.

Оценки синергического действия для комбинаций показаны в Таблице 4.

В анализе ингибирования роста клеток для линии клеток HCC70, Соединение (1) демонстрировало синергическое действие в комбинации с эрлотинибом (гидрохлорид), позиотинибом, мубритинибом, бригагинибом или BIBF1120, и конъюгат антитела-лекарственного средства (4) демонстрировал синергическое действие в комбинации с эрлотинибом (гидрохлорид), позиотинибом, мубритинибом, бригагинибом или BIBF1120.

[0413]

[Таблица 4]

Оценки синергического действия для каждой комбинации в линии клеток HCC70

	Эрлотиниб	Позиотиниб	Мубритини б	Бригатиниб	BIBF112 0
Соединение (1)	0,93	0,95	3,41	4,11	1,65
Конъюгат антитела- лекарственного средства (4)	1,38	0,64	1,44	1,60	1,30

[0414]

Пример 18: Анализ ингибирования роста клеток (5)

Для оценки использовали линию клеток рака поджелудочной железы человека VxPC-3, полученную в АТСС. В 1536-луночный планшет для культуры клеток добавляли эрлотиниб (гидрохлорид), позиотиниб, мубритиниб, бригагиниб или BIBF1120, разведенные в ДМСО в концентрациях 2 мМ, 400 мкМ, 80 мкМ, 16 мкМ, 3,2 мкМ и 640 нМ, или ДМСО, в объеме 25 нл/лунка. Затем Соединение (1), подготовленное в среде RPMI1640, содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки, в концентрациях 80 нМ, 32 нМ, 13 нМ, 5,1 нМ, 2,0 нМ и 0,82 нМ, или конъюгат антитела-лекарственного средства (4), подготовленный в концентрациях 16 нМ, 5,3 нМ, 1,8 нМ, 0,59 нМ, 0,20 нМ и 0,066 нМ, добавляли в объеме 2,5 мкл/лунка. Затем клетки VxPC-3, суспендированные в среде RPMI1640, содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки, в концентрации 4×10^4 клеток/мл, сеяли в объеме 2,5 мкл/лунка и культивировали при 37°C под атмосферой с 5% CO₂ в течение 6 дней. После культивирования раствор, полученный при разведении CellTiter-Glo 2.0 Assay (Promega Corporation) с эквивалентным количеством буфера Glo Lysis buffer 1x (Promega Corporation), добавляли в объеме 2 мкл/лунка и проводили инкубирование при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем измеряли интенсивность люминесценции в каждой лунке.

[0415]

Анализ процента ингибирования роста клеток (%) и эффекта комбинированного применения при каждом из условий выполняли так же, как в Примере 14.

Оценки синергического действия для комбинаций показаны в Таблице 5.

В анализе ингибирования роста клеток для линии клеток VxPC-3 Соединение (1) демонстрировало синергическое действие в комбинации с эрлотинибом (гидрохлорид), позиотинибом, бригагинибом или BIBF1120, и конъюгат антитела-лекарственного средства (4) демонстрировал синергическое действие в комбинации с эрлотинибом

(гидрохлорид), позиотинибом, бригаитинибом или BIBF1120.

[0416]

[Таблица 5]

Оценки синергического действия для каждой комбинации в линии клеток ВхРС-3

	Эрлотиниб	Позиотиниб	Мубритини б	Бригитиниб	BIBF112 0
Соединение (1)	1,29	0,37	-0,40	0,93	0,28
Конъюгат антитела- лекарственного средства (4)	1,84	0,39	-0,30	1,67	1,28

[0417]

Пример 19: Противоопухолевое исследование(9)

Клетки MDA-MB-453, линию клеток рака молочной железы человека, полученную в АТСС, суспендировали в матриксе из базальной мембраны Matrigel и 1×10^7 клеток подкожно трансплантировали в правый бок каждой самке голых мышей, и через 11 дней после трансплантации мышей случайно распределяли в группы (День 0). Конъюгат антитела-лекарственного средства (2) разводили буфером ABS и вводили внутривенно в хвостовую вену каждой мыши, один раз в неделю, в дозе 1 мг/кг (объем жидкости 10 мл/кг) в течение трех недель (Дни 0, 7, 14). Палбоциклиб суспендировали в 0,5% метилцеллюлозе и вводили перорально, один раз в день, пять раз в неделю, в дозе 50 мг/кг (объем жидкости 10 мл/кг) в течение трех недель со Дня 0. Были сформированы группы отдельного введения и группа комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (2) и палбоциклиба, а также группа введения ABS в качестве контрольной группы.

[0418]

Результаты комбинированного применения конъюгата антитела-лекарственного средства (2) и палбоциклиба показаны на Фигуре 21. TGI при отдельном введении палбоциклиба составило 72%. TGI при отдельном введении конъюгата антитела-лекарственного средства (2) составило 54%. Для комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (2) и палбоциклиба, с другой стороны, эффект ингибирования роста опухоли был значительно выше, чем при отдельном введении конъюгата антитела-лекарственного средства (2) и при отдельном введении палбоциклиба ($P < 0,0001$ и $P = 0,004$, соответственно). Ингибирование роста опухоли (TGI: 93%) было выше, чем при их отдельном введении, демонстрируя сильный эффект их комбинированного применения. Никакого значимого результата, такого как потеря веса, ни в одной из групп отдельного введения и группе комбинированного введения не наблюдали.

[0419]

Пример 20: Противоопухолевое исследование(10)

Клетки MDA-MB-453, линию клеток рака молочной железы человека, полученную в АТСС, суспендировали в матриксе из базальной мембраны Matrigel и 1×10^7 клеток подкожно трансплантировали в правый бок каждой самки голых мышей, и через 7 дней

после трансплантации мышей случайно распределяли в группы (День 0). Конъюгат антитела-лекарственного средства (2) разводили буфером ABS и вводили внутривенно в хвостовую вену каждой мыши, один раз в неделю, в дозе 1 мг/кг (объем жидкости 10 мл/кг) в течение трех недель (Дни 0, 7, 14). Алпелизиб суспендировали в 0,5% метилцеллюлозе и вводили перорально, один раз в день, пять раз в неделю, в дозе 25 мг/кг (объем жидкости 10 мл/кг) в течение трех недель со Дня 0. Были сформированы группы отдельного введения и группа комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (2) и алпелизиба, а также группа введения ABS в качестве контрольной группы.

[0420]

Результаты комбинированного применения конъюгата антитела-лекарственного средства (2) и алпелизиба показаны на Фигуре 22. TGI при отдельном введении алпелизиба составило 56%. TGI при отдельном введении конъюгата антитела-лекарственного средства (2) составило 68%. Для комбинированного введения конъюгата антитела-лекарственного средства (2) и алпелизиба, с другой стороны, эффект ингибирования роста опухоли был значительно выше, чем при отдельном введении конъюгата антитела-лекарственного средства (2) и при отдельном введении алпелизиба ($P=0,01$ и $P=0,0001$, соответственно). Ингибирование роста опухоли (TGI: 86%) было выше, чем при их отдельном введении, демонстрируя сильный эффект их комбинированного применения. Никакого значимого результата, такого как потеря веса, ни в одной из групп отдельного введения и группе комбинированного введения не наблюдали.

Список последовательностей в форме произвольного текста

[0421]

SEQ ID NO: 1 - Аминокислотная последовательность тяжелой цепи антитела против HER2

SEQ ID NO: 2 - Аминокислотная последовательность легкой цепи антитела против HER2

SEQ ID NO: 3 - Аминокислотная последовательность тяжелой цепи антитела против HER3

SEQ ID NO: 4 - Аминокислотная последовательность легкой цепи антитела против HER3

SEQ ID NO: 5 - Аминокислотная последовательность тяжелой цепи антитела против TROP2

SEQ ID NO: 6 - Аминокислотная последовательность легкой цепи антитела против TROP2

SEQ ID NO: 7 - Аминокислотная последовательность тяжелой цепи антитела против B7-H3

SEQ ID NO: 8 - Аминокислотная последовательность легкой цепи антитела против B7-H3

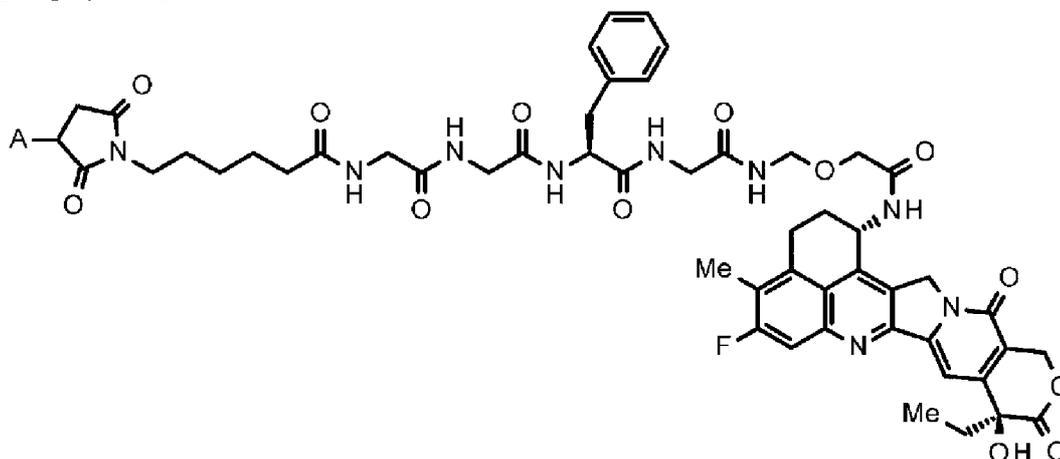
SEQ ID NO: 9 - Аминокислотная последовательность тяжелой цепи антитела против CDH6

SEQ ID NO: 10 - Аминокислотная последовательность легкой цепи антитела против CDH6

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, где конъюгат антитела-лекарственного средства и ингибитор киназы вводят в комбинации, и конъюгат антитела-лекарственного средства является конъюгатом антитела-лекарственного средства, в котором лекарственное средство-линкер, представленный следующей формулой:

[Формула 1]



где А обозначает положение присоединения к антителу, конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь, и

ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из ингибитора CDK4/6, ингибитора mTOR, ингибитора PI3K, ингибитора АКТ, ингибитора ERK, ингибитора MEK, ингибитора RAF, ингибитора CDK1, ингибитора CDK2, ингибитора CHK1, ингибитора WEE1, ингибитора PLK1, ингибитора Aurora киназы, ингибитора Bcr-Abl, ингибитора Src, ингибитора EPH, ингибитора VEGFR, ингибитора KIT, ингибитора RET, ингибитора PDGFR, ингибитора FGFR, ингибитора BTK, ингибитора FLT3, ингибитора ALK, ингибитора JAK, ингибитора MET, ингибитора CSF-1R, ингибитора NTRK, ингибитора EGFR и ингибитора HER2.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из ингибитора CDK4/6, ингибитора mTOR, ингибитора PI3K, ингибитора RAF, ингибитора VEGFR, ингибитора KIT, ингибитора RET, ингибитора PDGFR, ингибитора FGFR, ингибитора FLT3, ингибитора ALK, ингибитора CSF-1R, ингибитора EGFR и ингибитора HER2.

3. Фармацевтическая композиция по п.2, где ингибитором киназы является ингибитор CDK4/6.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, где ингибитором CDK4/6 является абемациклиб, палбоциклиб, рибоциклиб, трилациклиб, G1T38, PF-06873600, TP-1287, FN-1501 или KRX-0601, или их фармакологически приемлемая соль.

5. Фармацевтическая композиция по п.2, где ингибитором киназы является ингибитор mTOR.

6. Фармацевтическая композиция по п.5, где ингибитором mTOR является эверолимус, сиролимус, темсиролимус, TAK-228, CC-223, AZD8055, дактолизиб,

апитолизиб, гедатолизиб, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226 или PQR309, или их фармакологически приемлемая соль.

7. Фармацевтическая композиция по п.2, где ингибитором киназы является ингибитор PI3K.

8. Фармацевтическая композиция по п.7, где ингибитором PI3K является таселизиб, алпелизиб, TAK-117, GSK2636771, AZD8186, IPI-549, иделализиб, дувелизиб, AMG319, бупарлизиб, пиктилизиб, пиларализиб, копанлизиб, сонолизиб, CH5132799, ZSTK474, GDC-0077, дактолизиб, апитолизиб, гедатолизиб, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226, PQR309, KRX-0601 или ригосертиб, или их фармакологически приемлемая соль.

9. Фармацевтическая композиция по п.2, где ингибитором киназы является ингибитор RAF.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, где ингибитором RAF является регорафениб, сорафениб, вемурафениб, дабрафениб, энкорафениб, RAF265, GDC-5573, LY3009120 или RO5126766, или их фармакологически приемлемая соль.

11. Фармацевтическая композиция по п.2, где ингибитором киназы является ингибитор VEGFR.

12. Фармацевтическая композиция по п.11, где ингибитором VEGFR является регорафениб, сорафениб, вандетаниб, сунитиниб, акситиниб, пазопаниб, ленватиниб, нинтеданиб, кабозантиниб, тивозаниб, бриваниб, линифаниб, луцитаниб, илорасертиб или ENMD-2076, или их фармакологически приемлемая соль.

13. Фармацевтическая композиция по п.2, где ингибитором киназы является ингибитор KIT.

14. Фармацевтическая композиция по п.13, где ингибитором KIT является регорафениб, сорафениб, иматиниб, илорасертиб, сунитиниб, пазопаниб, ленватиниб или дасатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

15. Фармацевтическая композиция по п.2, где ингибитором киназы является ингибитор RET.

16. Фармацевтическая композиция по п.15, где ингибитором RET является регорафениб, сорафениб, вандетаниб, ленватиниб или сунитиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

17. Фармацевтическая композиция по п.2, где ингибитором киназы является ингибитор PDGFR.

18. Фармацевтическая композиция по п.17, где ингибитором PDGFR является регорафениб, сорафениб, сунитиниб, акситиниб, пазопаниб, ленватиниб, нинтеданиб, илорасертиб, иматиниб, нилотиниб или дасатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

19. Фармацевтическая композиция по п.2, где ингибитором киназы является ингибитор FGFR.

20. Фармацевтическая композиция по п.19, где ингибитором FGFR является регорафениб, сорафениб, ленватиниб, нинтеданиб, акситиниб или пазопаниб, или их

фармакологически приемлемая соль.

21. Фармацевтическая композиция по п.2, где ингибитором киназы является ингибитор FLT3.

22. Фармацевтическая композиция по п.21, где ингибитором FLT3 является гилтеритиниб, квизартиниб, мидостаурин, сорафениб, илорасертиб, ENMD-2076 или сунитиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

23. Фармацевтическая композиция по п.2, где ингибитором киназы является ингибитор ALK.

24. Фармацевтическая композиция по п.23, где ингибитором ALK является бригаиниб, кризотиниб, церитиниб, алектиниб или лорлатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

25. Фармацевтическая композиция по п.2, где ингибитором киназы является ингибитор CSF-1R.

26. Фармацевтическая композиция по п.25, где ингибитором CSF-1R является пексидартиниб, BLZ-945, JNJ-40346527, JNJ-28312141, илорасертиб, иматиниб, сунитиниб или акситиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

27. Фармацевтическая композиция по п.2, где ингибитором киназы является ингибитор EGFR.

28. Фармацевтическая композиция по п.27, где ингибитором EGFR является gefitinib, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб, дакомитиниб, лапатиниб, нератиниб, пиротиниб или poziotinib, или их фармакологически приемлемая соль.

29. Фармацевтическая композиция по п.2, где ингибитором киназы является ингибитор HER2.

30. Фармацевтическая композиция по п.29, где ингибитором HER2 является тукатиниб, нератиниб, мубритиниб, лапатиниб, пиротиниб или poziotinib, или их фармакологически приемлемая соль.

31. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-30, где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER2, антителом против HER3, антителом против TROP2, антителом против B7-H3 или антителом против CDH6.

32. Фармацевтическая композиция по п.31, где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER2.

33. Фармацевтическая композиция по п.32, где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 26-33 из SEQ ID NO: 1, CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 51-58 из SEQ ID NO: 1, и CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 97-109 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 27-32 из SEQ ID NO: 2, CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из

аминокислотных остатков 50-52 из SEQ ID NO: 2, и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 89-97 из SEQ ID NO:2.

34. Фармацевтическая композиция по п.32, где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-120 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-107 из SEQ ID NO:2.

35. Фармацевтическая композиция по п.32, где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:2.

36. Фармацевтическая композиция по п.32, где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-449 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-214 из SEQ ID NO:2.

37. Фармацевтическая композиция по любому из пп.32-36, где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

38. Фармацевтическая композиция по п.31, где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER3.

39. Фармацевтическая композиция по п.38, где антитело против HER3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:4.

40. Фармацевтическая композиция по п.39, где антитело против HER3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

41. Фармацевтическая композиция по любому из пп.38-40, где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

42. Фармацевтическая композиция по п.31, где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против TROP2.

43. Фармацевтическая композиция по п.42, где антитело против TROP2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-470 из SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 из SEQ ID NO:6.

44. Фармацевтическая композиция по п.43, где антитело против TROP2 не

содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

45. Фармацевтическая композиция по любому из пп.42-44, где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

46. Фармацевтическая композиция по п.31, где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против В7-Н3.

47. Фармацевтическая композиция по п.46, где антитело против В7-Н3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO:8.

48. Фармацевтическая композиция по п.47, где антитело против В7-Н3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

49. Фармацевтическая композиция по любому из пп.46-48, где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

50. Фармацевтическая композиция по п.31, где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против CDH6.

51. Фармацевтическая композиция по п.50, где антитело против CDH6 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO: 10.

52. Фармацевтическая композиция по п.51, где антитело против CDH6 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

53. Фармацевтическая композиция по любому из пп.50-52, где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

54. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-53, где конъюгат антитела-лекарственного средства и ингибитор киназы отдельно содержатся в качестве активных компонентов в разных составах, причем их вводят одновременно или в разное время.

55. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-54, где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении по меньшей мере одного, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, рака желудка, рака толстой и прямой кишки, рака легкого, рака пищевода, рака головы и шеи, аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода, рака желчных протоков, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника, карциносаркомы матки, уротелиального рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, желудочно-кишечной стромальной опухоли, желудочно-кишечной стромальной опухоли, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы, перитонеального рака, рака печени, гепатоцеллюлярного

рака, рака эндометрия, рака почки, рака вульвы, рака щитовидной железы, рака полового члена, лейкоза, злокачественной лимфомы, плазмоцитомы, миеломы, мультиформной глиобластомы, остеосаркомы, саркомы и меланомы.

56. Фармацевтическая композиция по п.55, где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака молочной железы.

57. Фармацевтическая композиция по п.55, где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака толстой и прямой кишки.

58. Фармацевтическая композиция по п.55, где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака желудка.

59. Фармацевтическая композиция по п.55, где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака легкого.

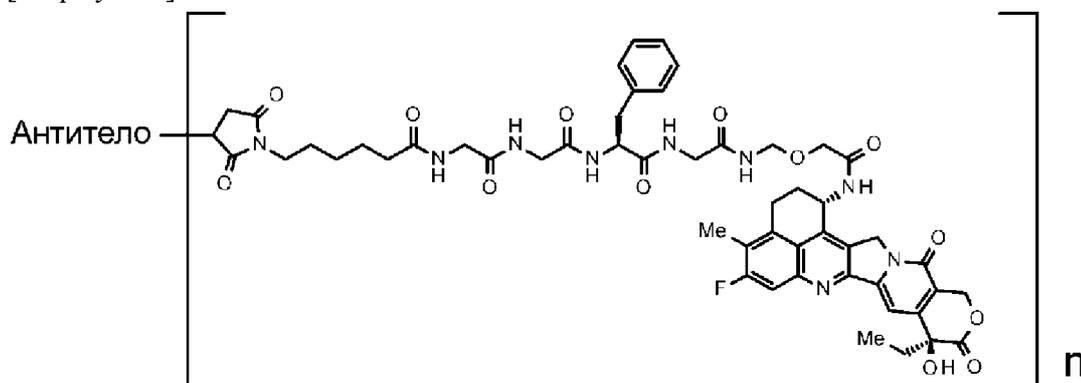
60. Фармацевтическая композиция по п.55, где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака поджелудочной железы.

61. Фармацевтическая композиция по п.55, где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака почки.

62. Фармацевтическая композиция по п.55, где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака яичника.

63. Фармацевтическая композиция, где конъюгат антитела-лекарственного средства и ингибитор киназы вводят в комбинации, и конъюгат антитела-лекарственного средства является конъюгатом антитела-лекарственного средства, представленным следующей формулой:

[Формула 2]



где лекарственное средство-линкер конъюгирован с антителом через тиоэфирную связь, и n указывает среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела, и

ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из ингибитора CDK4/6, ингибитора mTOR, ингибитора PI3K, ингибитора АКТ, ингибитора ERK, ингибитора MEK, ингибитора RAF, ингибитора CDK1, ингибитора CDK2, ингибитора CHK1, ингибитора WEE1, ингибитора PLK1, ингибитора Aurora киназы, ингибитора Bcr-Abl, ингибитора Src, ингибитора Eph, ингибитора VEGFR, ингибитора KIT, ингибитора RET, ингибитора PDGFR, ингибитора FGFR, ингибитора

ВТК, ингибитора FLT3, ингибитора ALK, ингибитора JAK, ингибитора MET, ингибитора CSF-1R, ингибитора NTRK, ингибитора EGFR и ингибитора HER2.

64. Фармацевтическая композиция по п.63, где ингибитором киназы является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из ингибитора CDK4/6, ингибитора mTOR, ингибитора PI3K, ингибитора RAF, ингибитора VEGFR, ингибитора KIT, ингибитора RET, ингибитора PDGFR, ингибитора FGFR, ингибитора FLT3, ингибитора ALK, ингибитора CSF-1R, ингибитора EGFR и ингибитора HER2.

65. Фармацевтическая композиция по п.64, где ингибитором киназы является ингибитор CDK4/6.

66. Фармацевтическая композиция по п.65, где ингибитором CDK4/6 является абемациклиб, палбоциклиб, рибоциклиб, трилациклиб, G1T38, PF-06873600, TP-1287, FN-1501 или KRX-0601, или их фармакологически приемлемая соль.

67. Фармацевтическая композиция по п.64, где ингибитором киназы является ингибитор mTOR.

68. Фармацевтическая композиция по п.67, где ингибитором mTOR является эверолимус, сиролимус, темсиролимус, TAK-228, CC-223, AZD8055, дактолизиб, апитолизиб, гедатолизиб, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226 или PQR309, или их фармакологически приемлемая соль.

69. Фармацевтическая композиция по п.64, где ингибитором киназы является ингибитор PI3K.

70. Фармацевтическая композиция по п.69, где ингибитором PI3K является таселизиб, алпелизиб, TAK-117, GSK2636771, AZD8186, IPI-549, иделализиб, дувелизиб, AMG319, бупарлизиб, пиктилизиб, пиларализиб, копанлизиб, сонолизиб, CH5132799, ZSTK474, GDC-0077, дактолизиб, апитолизиб, гедатолизиб, LY3023414, PF-04691502, NVP-BGT226, PQR309, KRX-0601 или ригосертиб, или их фармакологически приемлемая соль.

71. Фармацевтическая композиция по п.64, где ингибитором киназы является ингибитор RAF.

72. Фармацевтическая композиция по п.71, где ингибитором RAF является регорафениб, сорафениб, вемурафениб, дабрафениб, энкорафениб, RAF265, GDC-5573, LY3009120 или RO5126766, или их фармакологически приемлемая соль.

73. Фармацевтическая композиция по п.64, где ингибитором киназы является ингибитор VEGFR.

74. Фармацевтическая композиция по п.73, где ингибитором VEGFR является регорафениб, сорафениб, вандетаниб, сунитиниб, акситиниб, пазопаниб, ленватиниб, нинтеданиб, кабозантиниб, тивозаниб, бриваниб, линифаниб, лусцитаниб, илорасертиб или ENMD-2076, или их фармакологически приемлемая соль.

75. Фармацевтическая композиция по п.64, где ингибитором киназы является ингибитор KIT.

76. Фармацевтическая композиция по п.75, где ингибитором KIT является

регорафениб, сорафениб, иматиниб, илорасертиб, сунитиниб, пазопаниб, ленватиниб или дасатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

77. Фармацевтическая композиция по п.64, где ингибитором киназы является ингибитор RET.

78. Фармацевтическая композиция по п.77, где ингибитором RET является регорафениб, сорафениб, вандетаниб, ленватиниб или сунитиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

79. Фармацевтическая композиция по п.64, где ингибитором киназы является ингибитор PDGFR.

80. Фармацевтическая композиция по п.79, где ингибитором PDGFR является регорафениб, сорафениб, сунитиниб, акситиниб, пазопаниб, ленватиниб, нинтеданиб, илорасертиб, иматиниб, нилотиниб или дасатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

81. Фармацевтическая композиция по п.64, где ингибитором киназы является ингибитор FGFR.

82. Фармацевтическая композиция по п.81, где ингибитором FGFR является регорафениб, сорафениб, ленватиниб, нинтеданиб, акситиниб или пазопаниб, или их фармакологически приемлемая соль.

83. Фармацевтическая композиция по п.64, где ингибитором киназы является ингибитор FLT3.

84. Фармацевтическая композиция по п.83, где ингибитором FLT3 является гилтеритиниб, квизартиниб, мидостаурин, сорафениб, илорасертиб, ENMD-2076 или сунитиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

85. Фармацевтическая композиция по п.64, где ингибитором киназы является ингибитор ALK.

86. Фармацевтическая композиция по п.85, где ингибитором ALK является бригаиниб, кризотиниб, церитиниб, алектиниб или лорлатиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

87. Фармацевтическая композиция по п.64, где ингибитором киназы является ингибитор CSF-1R.

88. Фармацевтическая композиция по п.87, где ингибитором CSF-1R является пексидартиниб, BLZ-945, JNJ-40346527, JNJ-28312141, илорасертиб, иматиниб, сунитиниб или акситиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

89. Фармацевтическая композиция по п.64, где ингибитором киназы является ингибитор EGFR.

90. Фармацевтическая композиция по п.89, где ингибитором EGFR является gefитиниб, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб, дакомитиниб, лапатиниб, нератиниб, пиротиниб или позитиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

91. Фармацевтическая композиция по п.64, где ингибитором киназы является ингибитор HER2.

92. Фармацевтическая композиция по п.91, где ингибитором HER2 является тукатиниб, нератиниб, мубритиниб, лапатиниб, пиротиниб или poziотиниб, или их фармакологически приемлемая соль.

93. Фармацевтическая композиция по любому из пп.63-92, где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER2, антителом против HER3, антителом против TROP2, антителом против B7-H3 или антителом против CDH6.

94. Фармацевтическая композиция по п.93, где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против HER2.

95. Фармацевтическая композиция по п.94, где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую CDRH1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 26-33 из SEQ ID NO: 1, CDRH2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 51-58 из SEQ ID NO: 1, и CDRH3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 97-109 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую CDRL1, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 27-32 из SEQ ID NO: 2, CDRL2, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 50-52 из SEQ ID NO: 2, и CDRL3, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 89-97 из SEQ ID NO:2.

96. Фармацевтическая композиция по п.94, где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, включающую переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-120 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, включающую переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-107 из SEQ ID NO:2.

97. Фармацевтическая композиция по п.94, где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:2.

98. Фармацевтическая композиция по п.94, где антитело против HER2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-449 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 1-214 из SEQ ID NO:2.

99. Фармацевтическая композиция по любому из пп.94-98, где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

100. Фармацевтическая композиция по п.93, где антитело в конъюгате антитела-

лекарственного средства является антителом против HER3.

101. Фармацевтическая композиция по п.100, где антитело против HER3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:4.

102. Фармацевтическая композиция по п.101, где антитело против HER3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

103. Фармацевтическая композиция по любому из пп.100-102, где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

104. Фармацевтическая композиция по п.93, где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против TROP2.

105. Фармацевтическая композиция по п.104, где антитело против TROP2 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-470 из SEQ ID NO: 5, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-234 из SEQ ID NO:6.

106. Фармацевтическая композиция по п.105, где антитело против TROP2 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

107. Фармацевтическая композиция по любому из пп.104-106, где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

108. Фармацевтическая композиция по п.93, где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против B7-H3.

109. Фармацевтическая композиция по п.108, где антитело против B7-H3 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO:8.

110. Фармацевтическая композиция по п.109, где антитело против B7-H3 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

111. Фармацевтическая композиция по любому из пп.108-110, где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 3,5 до 4,5.

112. Фармацевтическая композиция по п.93, где антитело в конъюгате антитела-лекарственного средства является антителом против CDH6.

113. Фармацевтическая композиция по п.112, где антитело против CDH6 является антителом, включающим тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной

последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 20-471 из SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности, состоящей из аминокислотных остатков 21-233 из SEQ ID NO: 10.

114. Фармацевтическая композиция по п.113, где антитело против CDH6 не содержит остаток лизина на С-конце тяжелой цепи.

115. Фармацевтическая композиция по любому из пп.112-114, где среднее количество единиц лекарственного средства-линкера, конъюгированных на молекулу антитела в конъюгате антитела-лекарственного средства, составляет в пределах от 7 до 8.

116. Фармацевтическая композиция по любому из пп.63-115, где конъюгат антитела-лекарственного средства и ингибитор киназы отдельно содержатся в качестве активных компонентов в разных составах, причем их вводят одновременно или в разное время.

117. Фармацевтическая композиция по любому из пп.63-116, где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении по меньшей мере одного, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, рака желудка, рака толстой и прямой кишки, рака легкого, рака пищевода, рака головы и шеи, аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода, рака желчных протоков, болезни Педжета, рака поджелудочной железы, рака яичника, карциносаркомы матки, уротелиального рака, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря, желудочно-кишечной стромальной опухоли, желудочно-кишечной стромальной опухоли, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы, перитонеального рака, рака печени, гепатоцеллюлярного рака, рака эндометрия, рака почки, рака вульвы, рака щитовидной железы, рака полового члена, лейкоза, злокачественной лимфомы, плазмоцитомы, миеломы, мультиформной глиобластомы, остеосаркомы, саркомы и меланомы.

118. Фармацевтическая композиция по п.117, где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака молочной железы.

119. Фармацевтическая композиция по п.117, где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака толстой и прямой кишки.

120. Фармацевтическая композиция по п.117, где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака желудка.

121. Фармацевтическая композиция по п.117, где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака легкого.

122. Фармацевтическая композиция по п.117, где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака поджелудочной железы.

123. Фармацевтическая композиция по п.117, где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака почки.

124. Фармацевтическая композиция по п.117, где фармацевтическая композиция предназначена для применения при лечении рака яичника.

По доверенности

ФИГ. 1

SEQ ID NO: 1 - Аминокислотная последовательность тяжелой цепи антитела против HER2

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTNIDTKYIHWVR
QAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSK
NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT
CPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

ФИГ. 2

SEQ ID NO: 2 - Аминокислотная последовательность легкой цепи антитела против HER2

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDVNTAVAWYQQ
KPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTIS
SLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPS
VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

ФИГ. 3

SEQ ID NO: 3 - Аминокислотная последовательность тяжелой цепи антитела против HER3

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIR
QPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRTISVETSKN
QFSLKLSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS
SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPP
CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

ФИГ. 4

SEQ ID NO: 4 - Аминокислотная последовательность легкой цепи антитела против HER3

DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSSNRNY
LAWYQQNPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTD
FTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPRTFGQGTKVEIKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA
DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

ФИГ. 5

SEQ ID NO: 5 - Аминокислотная последовательность тяжелой цепи антитела против TROP2

MKHLWFFLLLVAAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGASVK
 V SCKASGYTFTTAGMQWVRQAPGQGLEWMGWINTHSGV
 PKYAEDFKGRVTISADTSTSTAYLQLSSLKSEDTAVYY
 CARSGFGSSYWFYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA
 PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
 HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
 PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
 PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
 VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
 KCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREE
 MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT P
 PVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
 NHYTQKSLSLSPGK

Сигнальная последовательность (1-19), переменная область (20-140), кон-
 стантная область (141-470)

ФИГ. 6

SEQ ID NO: 6 - Аминокислотная последовательность легкой цепи антитела против TROP2

MVLQ TQVFISL LLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDR
 VTITCKASQDVSTAVAWYQQKPKAPKLLIYSASYRYT
 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQHYIT
 PLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
 VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
 STYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
 FNRGEC

Сигнальная последовательность (1-20), переменная область (21-129), кон-
 стантная область (130-234)

ФИГ. 7

SEQ ID NO: 7 - Аминокислотная последовательность тяжелой цепи антитела против В7-Н3

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGSSVK
VSCKASGYTFTNYVMHWVRQAPGQGLEWMGYINPYNDD
VKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY
CARWGYYGSPLYYFDYWGGGTLVTVSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

Сигнальная последовательность (1-19), переменная область (20-141), кон-
стантная область (142-471)

ФИГ. 8

SEQ ID NO: 8 - Аминокислотная последовательность легкой цепи антитела против В7-Н3

MVLQTQVFISLLLWISGAYGEIVLTQSPATLSLSPGER
ATLSCRASSRLIYMHWYQQKPGQAPRPLIYATSNLASG
IPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQWNSNP
PTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

Сигнальная последовательность (1-20), переменная область (21-128), кон-
стантная область (129-233)

ФИГ. 9

SEQ ID NO: 9 - Аминокислотная последовательность тяжелой цепи антитела против CDH6

MKHLWFFLLLVAAAPRWVLSVQLVQSGAEVKKPGASVK
 V SCKASGYTFTRNFMHWVRQAPGQGLEWMGWIYPGDGE
 TEYAQKFQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYY
 CARGVYGGFAGGYFDFWGGQTLVTVSSASTKGPSVFPL
 APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
 VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
 KPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
 FPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
 GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
 YKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
 EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
 PPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEAL
 HNHYTQKSLSLSPGK

Сигнальная последовательность (1-19), переменная область (20-141), кон-
 стантная область (142-471)

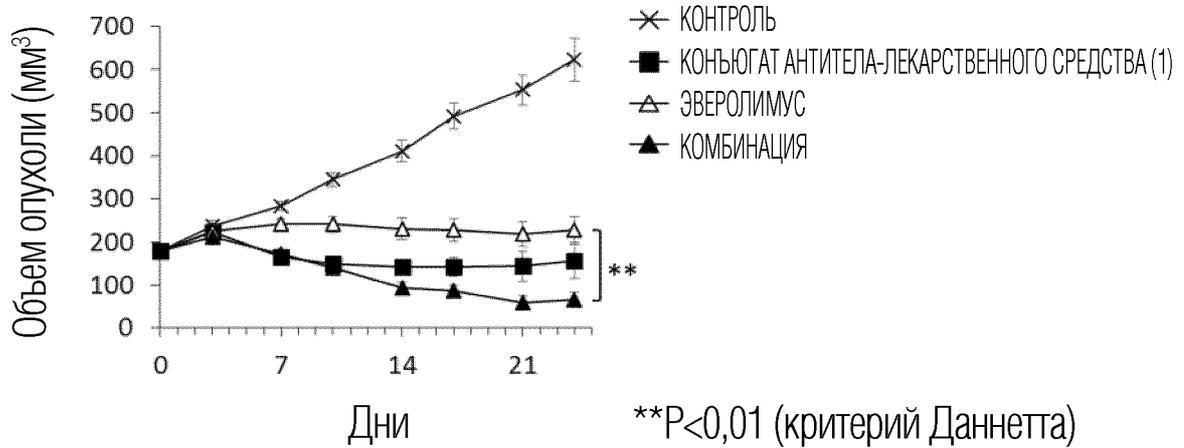
ФИГ. 10

SEQ ID NO: 10 - Аминокислотная последовательность легкой цепи антитела против CDH6

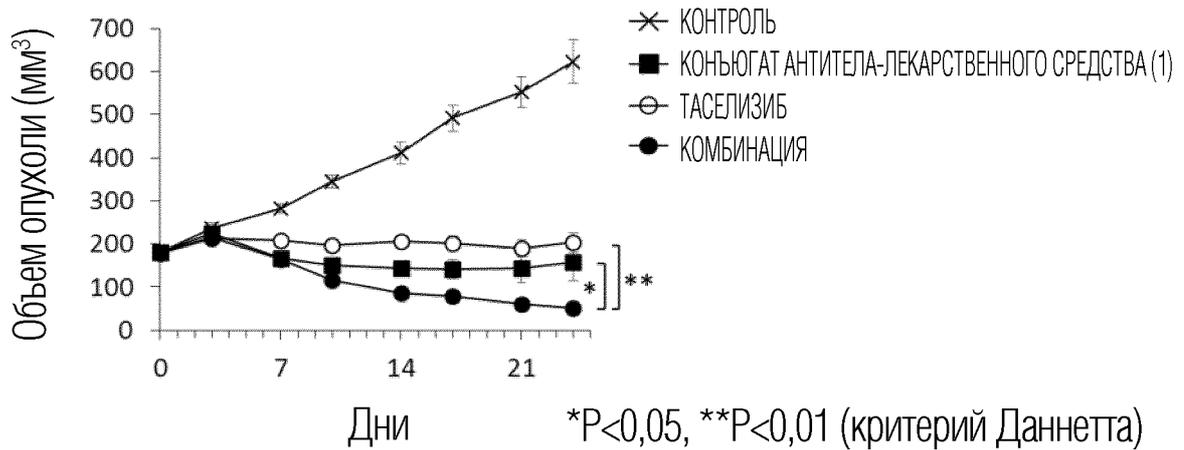
MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDR
 VTITCKASQNIYKNLAWYQQKPKAPKLLIYDANTLQT
 GVPSRFGSGSGSDFTLTISLQPEDFATYFCQQYYSG
 WAFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
 CLLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
 TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
 NRGEC

Сигнальная последовательность (1-20), переменная область (21-128), кон-
 стантная область (129-233)

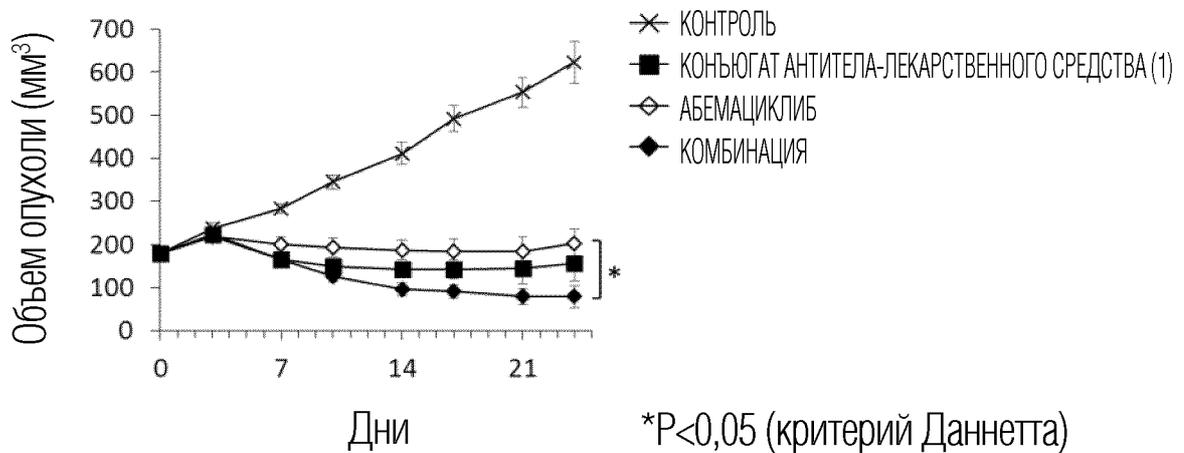
ФИГ. 11



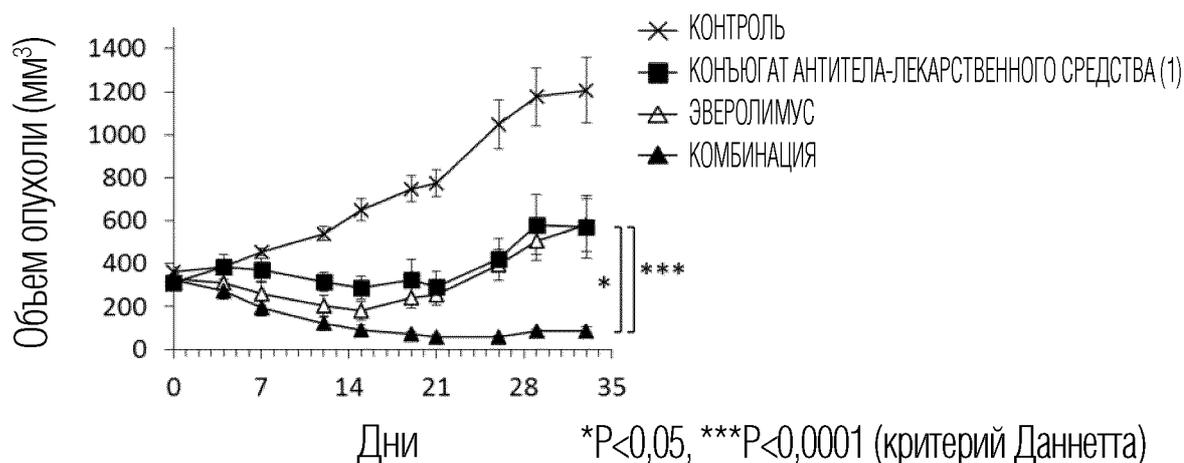
ФИГ. 12



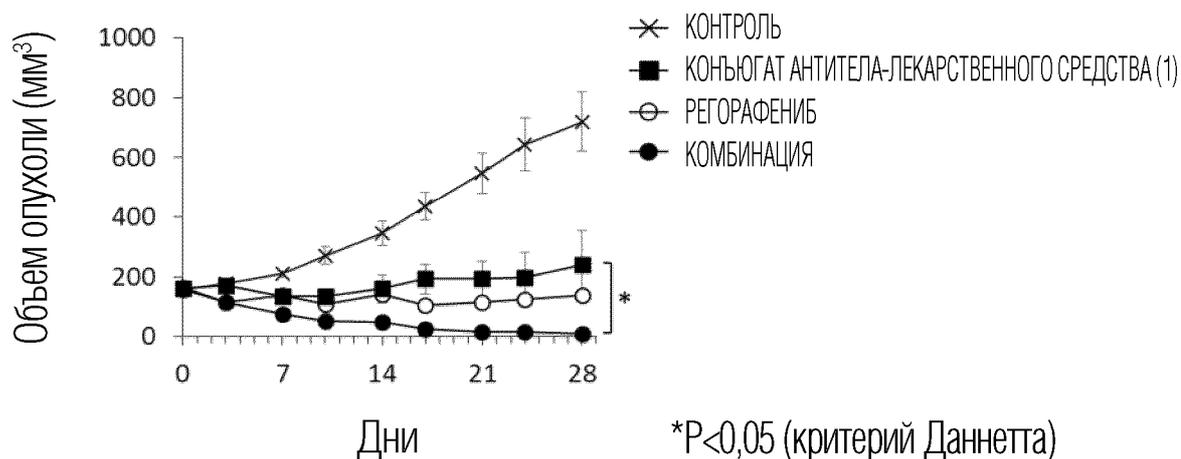
ФИГ. 13



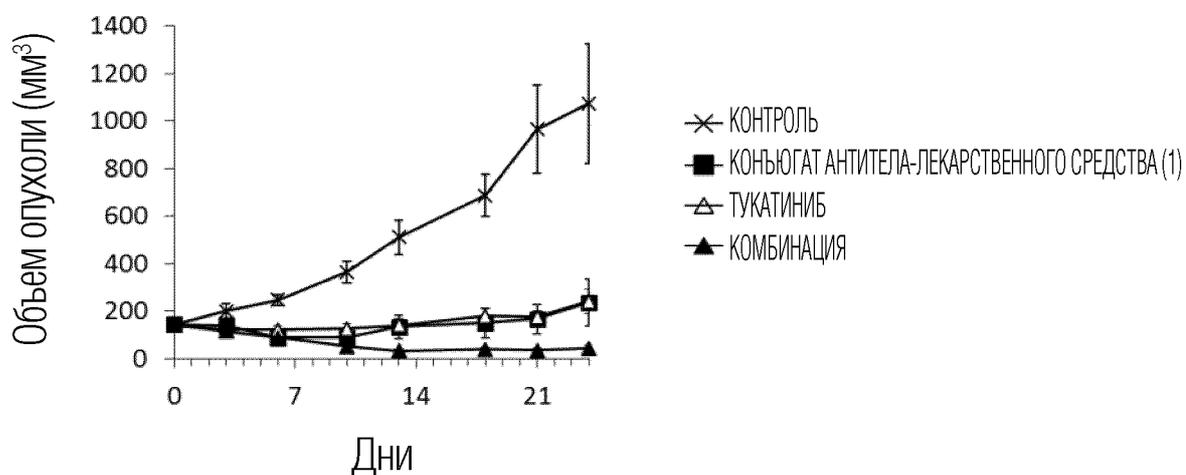
ФИГ. 14



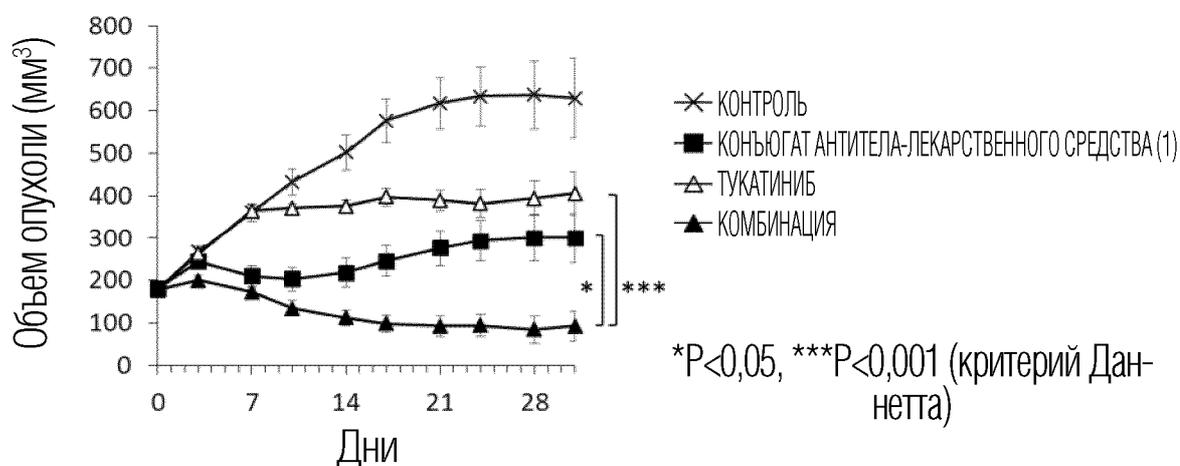
ФИГ. 15



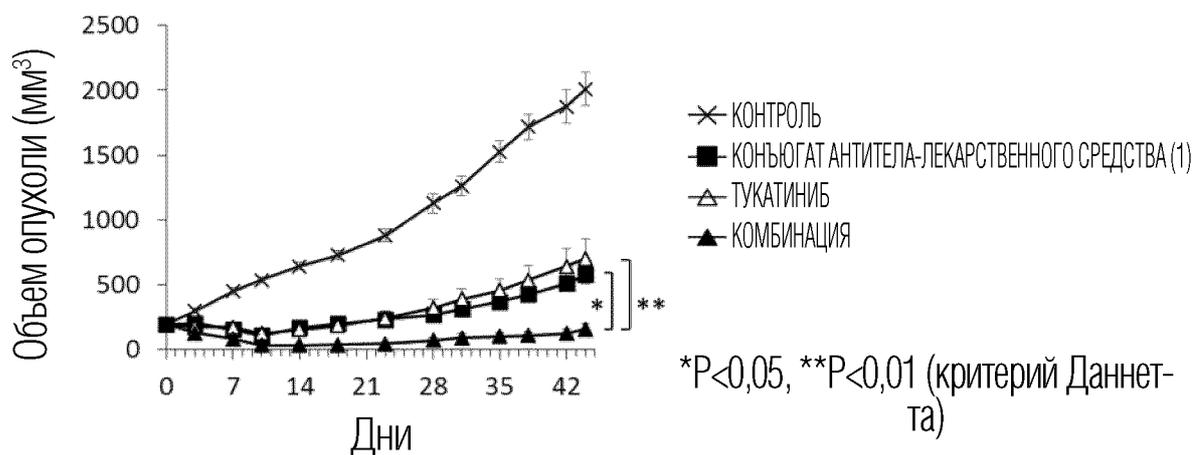
ФИГ. 16



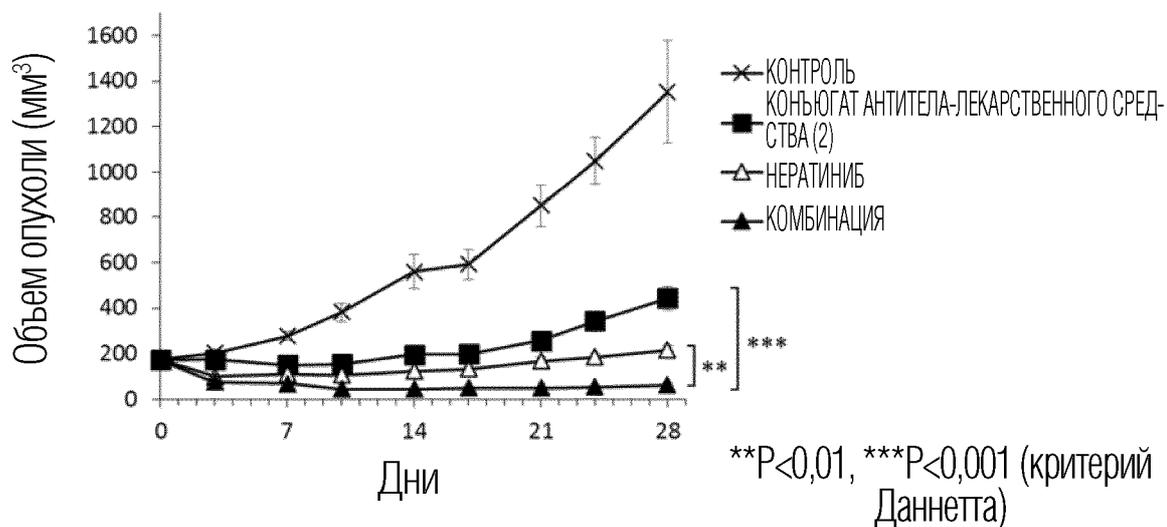
ФИГ. 17



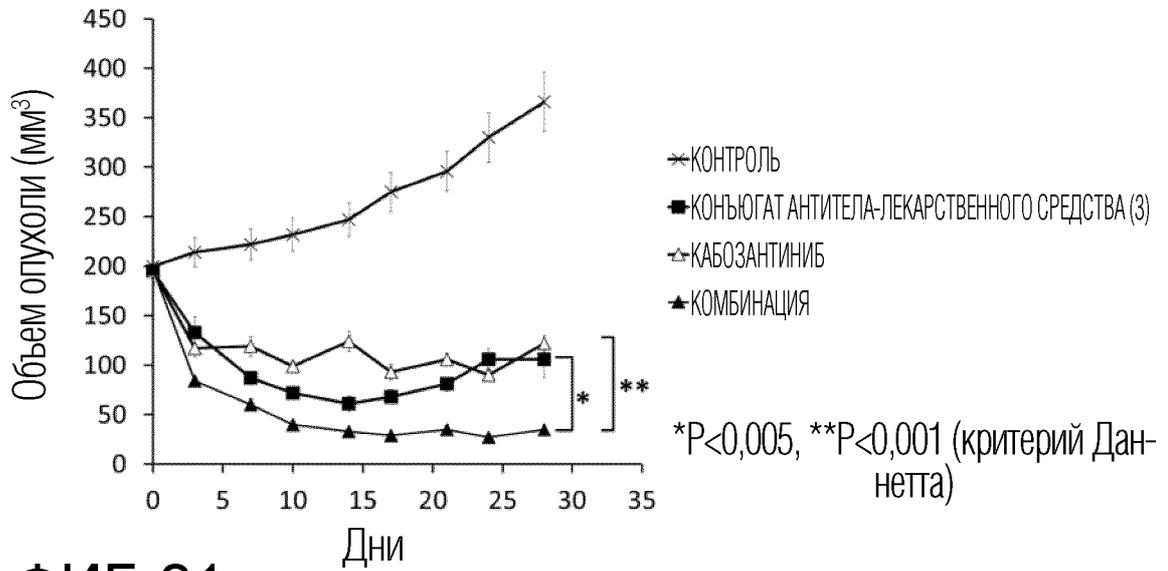
ФИГ. 18



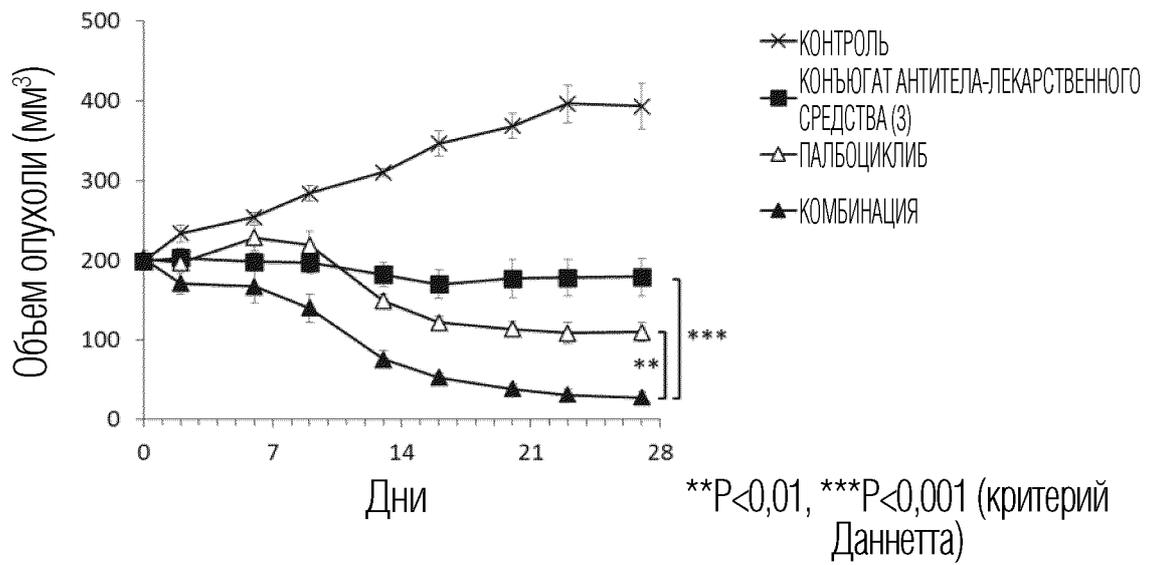
ФИГ. 19



ФИГ. 20



ФИГ. 21



ФИГ. 22

