

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292234** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2022.10.05(22) Дата подачи заявки
2021.01.28(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)**(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНОМАЛЬНОГО РОСТА КЛЕТОК**(31) **62/968,615; 63/115,433**(32) **2020.01.31; 2020.11.18**(33) **US**(86) **PCT/US2021/015401**(87) **WO 2021/154929 2021.08.05**(71) Заявитель:
БЕРАСТЭМ, ИНК. (US)(72) Изобретатель:
**Пахтер Джонатан А., Кома Сильвия
(US)**(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к способам, композициям и пероральным лекарственным формам ингибитора KRAS G12C в комбинации с ингибитором ФАК и/или ингибитором МЕК или двойным ингибитором RAF/МЕК для лечения аномального роста клеток (например, рака).

Клеточная линия	Показание	Чувствительность к ингибиторам G12C	Оценка синергизма (модель Loewe)	
			VS-6766 + AMG 510	VS-6766 + MRTX849
H2122	NSCLC	Умеренно чувствительный	43.9	46.9
H358	NSCLC	Чувствительный	15.1	12.9
H2030	NSCLC	Умеренно чувствительный	18.8	ND
H1373	NSCLC	Чувствительный	10.5	12.8
SW837	CRC	Чувствительный	14.9	ND
SW1463	CRC	Умеренно чувствительный	11.5	ND

ND: Не определено

A1**202292234****202292234****A1**

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575095EA/071

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНОМАЛЬНОГО РОСТА КЛЕТОК

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущество согласно предварительной заявке на патент США 62/968615, поданной 31 января 2020 г., и 63/115433, поданной 18 ноября 2020 г., содержание которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Уровень техники

Убедительные данные свидетельствуют о том, что киназа фокальной адгезии (ФАК), цитоплазматическая нерцепторная тирозинкиназа, играет существенную роль в выживании, пролиферации, миграции, инвазии и адгезии клеток (Clark and Brugge 1995, Science 268: 233-239) и ее aberrантная активация связана с увеличением метастатического потенциала опухолей (Owens et al. 1995, Cancer Research 55: 2752-2755). Селективные ингибиторы некоторых нерцепторных тирозинкиназ, таких как ФАК, ICK, SRC, ABL или серин/треонинкиназы (например, циклинзависимые киназы), являются полезными при лечении аномального роста клеток, в частности, рака, у млекопитающих. ФАК также известна как протеин-тирозинкиназа 2, PTK2. Сообщалось, что экспрессия и/или активность ФАК активируется при ряде злокачественных новообразований, включая увеальную меланому и рак щитовидной железы, предстательной железы, шейки матки, толстой кишки, прямой кишки, эпителия полости рта, яичника и молочной железы.

Гомолог вирусного онкогена саркомы крыс 2 Кирстен (KRAS) представляет собой малую ГТФазу и член семейства онкогенов Ras. KRAS служит молекулярным переключателем, переключающимся между неактивным (ГДФ-связанным) и активным (ГТФ-связанным) состояниями для трансдукции восходящих клеточных сигналов, полученных от нескольких тирозинкиназ, в нижележащие эффекторы для регулирования широкого спектра процессов, включая клеточную пролиферацию (например, см. Alamgeer et al., (2013) Current Opin Pharmacol. 13:394-401). Мутации гена KRAS часто встречаются при раке, например, раке поджелудочной железы, аденокарциноме легкого, колоректальном раке (CRC), раке желчного пузыря, раке щитовидной железы и раке желчных протоков (Kodaz et al., EJMO 2017). Мутации KRAS наблюдаются примерно у 30% пациентов с аденокарциномой легкого, у 40% пациентов с CRC и у 67% пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы. В то время как KRAS является основным фактором развития аденокарциномы легкого и рака поджелудочной железы, KRAS не является основным инициирующим событием при колоректальном раке (McCormick, 2015).

Компоненты пути передачи сигнала RAS/RAF/MEK/ERK также представляют возможности для лечения аномального роста клеток, например, рака. Селективные ингибиторы определенных компонентов пути передачи сигнала RAS/RAF/MEK/ERK,

таких как RAS, RAF, MEK и ERK, являются полезны при лечении аномального роста клеток, в частности, рака, у млекопитающих.

В связи с тяжестью и широтой заболеваний и расстройств, связанных с аномальным ростом клеток (например, рак), возникает потребность в эффективных терапевтических средствах и способах лечения. Соединения, комбинации соединений, композиции и способы, описанные в настоящем документе, направлены на достижение этой цели.

Сущность изобретения

В настоящем документе, в частности, представлены комбинации (например, комбинации соединений, описанных в настоящем документе, например, ингибитор KRAS G12C в комбинации с ингибитором FAK и/или ингибитором MEK или двойным ингибитором RAF/MEK), которые могут быть использованы, например, в способах лечения аномального роста клеток (например, рака) у субъекта, нуждающегося в этом.

Таким образом, в одном аспекте в настоящем документе представлен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту ингибитора KRAS G12C (например, ARS-853, ARS-1620, ARS-3248, LY3499446, AMG-510 и MRTX849) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с ингибитором FAK (например, дефактиниб, TAE226, BI-853520 (IN10018), GSK2256098, PF-03814735, BI-4464, VS-4718 и APG-2449) или его фармацевтически приемлемой солью, тем самым обеспечивая лечение субъекта.

В другом аспекте в настоящем документе представлен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту ингибитора KRAS G12C (например, ARS-853, ARS-1620, ARS-3248, LY3499446, AMG-510 и MRTX849) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с ингибитором MEK (например, траметиниб, кобиметиниб, биниметиниб, селуметиниб, PD-325901, CI-1040, CH5126766, MEK162, AZD8330, GDC-0623, рефаметиниб, пимасертиб, WX-554, HL-085, CH4987655, TAK-733, CInQ-03, G-573, PD184161, PD318088, PD98059, RO5068760, U0126, и SL327, например, CH5126766) или его фармацевтически приемлемой солью, тем самым обеспечивая лечение субъекта.

В одном аспекте в настоящем документе раскрыт способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту ингибитора KRAS G12C (например, ARS-853, ARS-1620, ARS-3248, LY3499446, AMG-510 и MRTX849) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK (например, CH5126766) или его фармацевтически приемлемой солью, тем самым обеспечивая лечение субъекта

В настоящем документе также представлен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту ингибитора KRAS G12C (например, ARS-853, ARS-1620, ARS-3248, LY3499446, AMG-510 и MRTX849) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с ингибитором FAK (например, дефактиниб, TAE226, BI-853520 (IN10018), GSK2256098, PF-03814735, BI-4464, VS-4718

и APG-2449) или его фармацевтически приемлемой солью и ингибитором MEK (например, траметиниб, кобиметиниб, биниметиниб, селуметиниб, PD-325901, CI-1040, CH5126766, MEK162, AZD8330, GDC-0623, рефаметиниб, пимасертиб, WX-554, HL-085, CH4987655, TAK-733, CInQ-03, G-573, PD184161, PD318088, PD98059, RO5068760, U0126 и SL327) или его фармацевтически приемлемой солью, тем самым обеспечивая лечение субъекта.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C выбран из группы, состоящей из ARS-853, ARS-1620, ARS-3248, LY3499446, AMG-510 и MRTX849, или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C представляет собой AMG-510 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C представляет собой MRTX849 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK выбран из группы, состоящей из дефактиниба, TAE226, BI-853520 (IN10018), GSK2256098, PF-03814735, BI-4464, VS-4718 и APG-2449, или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK представляет собой дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение ингибитора MEK.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK выбран из группы, состоящей из траметиниба, кобиметиниба, биниметиниба, селуметиниба, PD-325901, CI-1040, CH5126766, MEK162, AZD8330, GDC-0623, рефаметиниба, пимасертиба, WX-554, HL-085, CH4987655, TAK-733, CInQ-03, G-573, PD184161, PD318088, PD98059, RO5068760, U0126 и SL327, или их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK представляет собой двойной ингибитор RAF/MEK.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK представляет собой CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят в дозе от примерно 100 мг до примерно 2000 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят в дозе от примерно 100 мг до примерно 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят в дозе от примерно 200 мг до примерно 400 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK вводят до введения ингибитора KRAS G12C. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK вводят после введения ингибитора KRAS G12C. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK вводят одновременно с ингибитором KRAS G12C.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят по меньшей мере один раз в неделю (например, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю или шесть раз в неделю). В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят в дозе от примерно 0,1 мг до примерно 100 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK представляет собой двойной ингибитор RAF/MEK. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят до введения ингибитора KRAS G12C. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят после введения ингибитора KRAS G12C. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят одновременно с ингибитором KRAS G12C.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак с мутацией G12C в гене KRAS.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой аденокарциному легкого, немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак (CRC), эндометриоидный карциному матки, уротелиальную карциному мочевого пузыря, инвазивный дольковый рак молочной железы, плоскоклеточный рак шейки матки, меланому кожи, эндоцервикальную аденокарциному, гепатоцеллюлярную карциному, аденокарциному поджелудочной железы, мезотелиому плевры двухфазного типа, светлоклеточный рак почки, светлоклеточный рак почки, аденокарциному желудка, тубулярную аденокарциному желудка, карциносаркому матки или злокачественную смешанную опухоль Мюллера матки.

Другие цели и преимущества станут очевидными для специалистов в данной области техники из рассмотрения последующего подробного описания, примеров и формулы изобретения.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1A показана оценка синергизма (модель Loewe) между VS-6766 и AMG-510 или MRTX849 в мутантных KRAS G12C клеточных линиях NSCLC и CRC.

На фиг. 1B показана зависимость доза-ответ AMG-510 или MRTX849 отдельно или в комбинации с VS-6766 (слева) и VS-6766 отдельно или в комбинации с AMG-510 или MRTX849 (справа) на жизнеспособность линии опухолевых клеток при NSCLC с мутантным H2122 KRAS G12C.

На фиг. 2 показаны тепловые карты, показывающие показатели синергизма (модель Loewe) между VS-6766 и AMG-510 или MRTX849 (слева) и дефактинибом и AMG-510 или MRTX849 (справа) в мутантных KRAS G12C клеточных линиях NSCLC и CRC.

На фиг. 3 показаны вестерн-блот анализы белка pERK в клеточных линиях KRAS G12C mt NSCLC, обработанных в течение 4 и 48 часов 100 нМ VS-6766 и 100 нМ AMG-510 или MRTX849.

На фиг. 4 показаны вестерн-блот анализы белка-мишени пути KRAS (pMEK, pERK и p-p90RSK) в клеточных линиях KRAS G12C mt NSCLC, обработанных в течение 4 и 48 часов 100 нМ VS-6766 и 100 нМ AMG-510 или MRTX849.

На фиг. 5 показаны вестерн-блот анализы белка-мишени пути KRAS (pMEK и pERK) и количественное определение pMEK и pERK с помощью вестерн-блот денситометрии.

На фиг. 6 показано изменение объемов опухоли у мышей с опухолью H2122, получавших VS-6766 +/- FAKi +/- AMG-510 в течение 10 дней.

На фиг. 7 показано изменение объемов опухоли у мышей с опухолью H358, получавших VS-6766 +/- FAKi +/- AMG-510 в течение 21 дня.

Подробное описание

Как в целом описано в настоящем документе, в настоящем изобретении представлены способы и комбинации соединений, пригодные для лечения аномального роста клеток (например, рака) у субъекта, нуждающегося в этом.

Определения

«Примерно» и «приблизительно» обычно означают приемлемую степень погрешности измеряемой величины с учетом характера или точности измерений. Примерные степени погрешности находятся в пределах 20 процентов (%), как правило, в пределах 10% и чаще в пределах 5% от заданного значения или диапазона значений.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, которые в рамках здравого медицинского суждения, являются подходящими для использования в контакте с тканями человека и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, Berge et al., подробно описывает фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных кислотно-аддитивных солей являются соли аминокислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с использованием других способов,

используемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспарат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, fumarat, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканат, валерат и тому подобные. Фармацевтически приемлемые соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}\text{алкил})_4$. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают натрий, литий, калий, кальций, магний и тому подобное. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, при необходимости, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к нетоксичному носителю, адьюванту или наполнителю, который не нарушает фармакологическую активность соединения, с которым он составлен. Фармацевтически приемлемые носители, адьюванты или наполнители, которые можно использовать в композициях, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, динатрийгидрофосфат, калийгидрофосфат, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропилен-блок-полимеры, полиэтиленгликоль и ланолин.

Используемый в настоящем документе термин «субъект», которому предполагается введение, включает, но не ограничивается этим, человека (т.е. мужчину или женщину любой возрастной группы, например, пациента детского возраста (например, младенец, ребенок, подросток) или взрослого субъекта (например, юношеского возраста, среднего возраста или пожилого возраста)) и/или животное, отличное от человека, например, млекопитающее, такое как приматы (например, яванские макаки, макаки-резусы), крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, грызуны, кошки и/или собаки. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления субъектом является животное, отличное от

человека. Термины «человек», «пациент» и «субъект» используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

Заболевание, расстройство и состояние используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

Используемые в настоящем документе и если не указано иное, термины «лечить», «лечение» и «терапия» предполагают действие, которое происходит, когда субъект страдает от указанного заболевания, расстройства или состояния, которое уменьшает тяжесть заболевания, расстройства или состояния, или задерживает или замедляет прогрессирование заболевания, расстройства или состояния (также «терапевтическое лечение»).

Как правило, «эффективное количество» соединения относится к количеству, достаточному для того, чтобы получить желаемый биологический ответ. Как будет понятно специалистам в данной области, эффективное количество соединения по изобретению может варьироваться в зависимости от таких факторов, как желаемая биологическая конечная точка, фармакокинетика соединения, заболевание, подлежащее лечению, способ введения, и возраст, масса, самочувствие и состояние субъекта.

Используемый в настоящем документе термин «терапевтически эффективное количество» соединения, если не указано иное, представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтического эффекта при лечении заболевания, расстройства или состояния или для задержки или сведения к минимуму одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием, расстройством или состоянием. Терапевтически эффективное количество соединения означает количество терапевтического средства, отдельно или в сочетании с другими видами терапии, которое обеспечивает терапевтический эффект при лечении заболевания, расстройства или состояния. Термин «терапевтически эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или устраняет симптомы или причины заболевания или состояния или повышает терапевтическую эффективность другого терапевтического средства.

Используемый в настоящем документе термин «профилактическое лечение» предполагает действие, которое происходит до того, как субъект начнет страдать от указанного заболевания, расстройства или состояния.

Используемый в настоящем документе и если не указано иное, «профилактически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для предотвращения заболевания, расстройства или состояния, или одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием, расстройством или состоянием, или предотвращения его рецидива. Профилактически эффективное количество соединения означает количество терапевтического средства, отдельно или в комбинации с другими средствами, которое обеспечивает профилактическую пользу в предупреждении заболевания, расстройства или состояния. Термин «профилактически эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает общую профилактику или

усиливает профилактическую эффективность другого профилактического средства.

Термин «пероральная лекарственная форма», используемый в настоящем документе, относится к композиции или среде, используемой для введения средства субъекту. Как правило, пероральная лекарственная форма вводится через рот, однако «пероральная лекарственная форма» предназначена для обозначения любого вещества, которое вводится субъекту и абсорбируется через мембрану, например, через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, включая, например, ротовую полость, пищевод, желудок, тонкую кишку, толстый кишечник и толстую кишку. Например, «пероральная лекарственная форма» включает раствор, который вводят через зонд для питания в желудок.

Способы лечения

Комбинации соединений, описанных в настоящем документе (например, ингибитор KRAS G12C в комбинации с ингибитором FAK и/или ингибитором MEK или двойным ингибитором RAF/MEK), и их фармацевтические композиции, как правило, полезны в способах лечения аномального клеточного роста, такого как рак.

Таким образом, в одном аспекте в настоящем документе представлен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту ингибитора KRAS G12C или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с ингибитором FAK или его фармацевтически приемлемой солью, тем самым обеспечивая лечение субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение ингибитора MEK.

В другом аспекте в настоящем документе представлен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту ингибитора KRAS G12C или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с ингибитором MEK или его фармацевтически приемлемой солью, тем самым обеспечивая лечение субъекта.

В одном аспекте в настоящем документе раскрыт способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту ингибитора KRAS G12C или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK (или его фармацевтически приемлемой солью, тем самым обеспечивая лечение субъекта).

В настоящем документе также представлен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту ингибитора KRAS G12C или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с ингибитором FAK или его фармацевтически приемлемой солью и ингибитором MEK или его фармацевтически приемлемой солью, тем самым обеспечивая лечение субъекта.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в настоящем документе, продолжительность ответа на ингибитор KRAS G12C может быть уменьшена путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора KRAS G12C в комбинации с ингибитором FAK и/или ингибитором MEK. В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа на ингибитор KRAS G12C может быть уменьшена путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора KRAS G12C в комбинации с

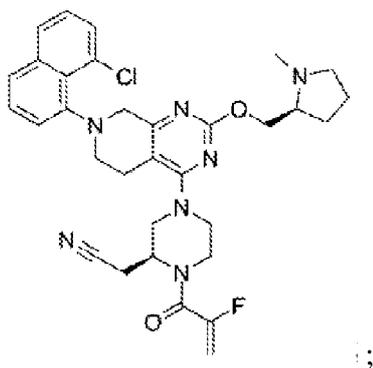
ингибитором FAK и/или двойным ингибитором RAF/MEK. В некоторых вариантах осуществления комбинации, как описано в настоящем документе, могут улучшать интенсивность и/или продолжительность ответа (например, противоопухолевого ответа) у субъекта.

Предполагаемый субъект для способов, описанных в настоящем документе, может быть идентифицирован (например, путем скрининга, например, секвенирования) как имеющий мутацию KRAS G12C.

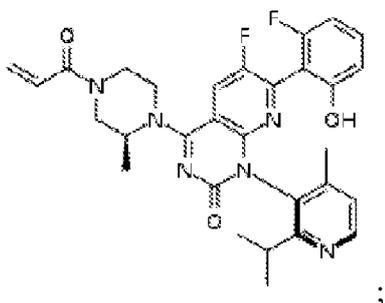
Ингибиторы KRAS G12C

Примеры ингибиторов KRAS G12C включают, но не ограничиваются этим:

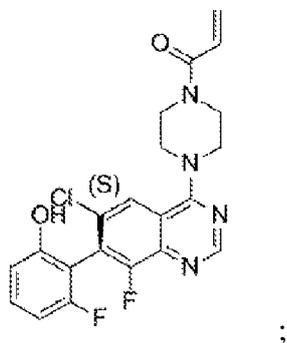
MRTX849 (адаграсиб), имеющий следующую структуру:



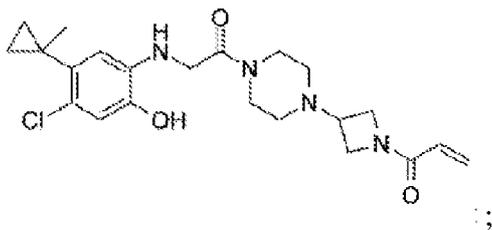
AMG-510 (сотограсиб), имеющий следующую структуру:



ARS-1620, имеющий следующую структуру:



ARS-853, имеющий следующую структуру:



LY3499446 (Eli Lilly); и

ARS-3248 (Araxes Pharma/Wellspring Biosciences).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C выбран из группы, состоящей из ARS-853, ARS-1620, ARS-3248, LY3499446, AMG-510 и MRTX849, или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C представляет собой AMG-510 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C представляет собой MRTX849 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят по меньшей мере один раз в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят перорально.

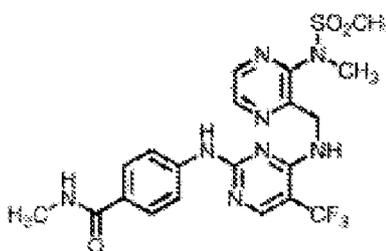
В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят в дозе от примерно 10 мг до примерно 2000 мг, например, от примерно 100 мг до примерно 2000 мг, от примерно 100 мг до примерно 1500 мг, от примерно 100 мг до примерно 1000 мг, от примерно 100 мг до примерно 800 мг, от примерно 100 мг до примерно 600 мг, от примерно 100 мг до примерно 400 мг, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, от примерно 200 мг до примерно 2000 мг, от примерно 200 мг до примерно 1500 мг, от примерно 200 мг до примерно 1000 мг, от примерно 200 мг до примерно 800 мг, от примерно 200 мг до примерно 600 мг, от примерно 200 мг до примерно 400 мг, от примерно 400 мг до примерно 2000 мг, от примерно 400 мг до примерно 1500 мг, от примерно 400 мг до примерно 1000 мг, от примерно 400 мг до примерно 800 мг, от примерно 400 мг до примерно 600 мг, от примерно 600 мг до примерно 2000 мг, от примерно 600 мг до примерно 1500 мг, от примерно 600 мг до примерно 1000 мг, от примерно 600 мг до примерно 800 мг, от примерно 800 мг до примерно 2000 мг, 800 мг до примерно 1500 мг, от примерно 800 мг до примерно 1000 мг, от примерно 600 мг до примерно 2000 мг, от примерно 600 мг до примерно 1500 мг, от примерно 600 мг до примерно 1000 мг, от примерно 600 мг до примерно 800 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят в дозе примерно 100 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят в дозе примерно 200 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят в дозе примерно 300 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят в дозе примерно 400 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят в

дозе примерно 500 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят в дозе примерно 600 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят в дозе примерно 700 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят в дозе примерно 800 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят в дозе примерно 900 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят в дозе примерно 1000 мг.

Ингибиторы FAK

Активные ингибиторы протеин-тирозинкиназ FAK могут быть адаптированы для терапевтического применения в качестве антипролиферативных средств (например, противораковых), противоопухолевых (например, эффективных против солидных опухолей), антиангиогенеза (например, останавливающих или предотвращающих пролиферацию кровеносных сосудов) у млекопитающих, особенно у человека. Соединения, описанные в настоящем документе, например, ингибиторы FAK, могут быть полезны для профилактики и лечения заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе (например, аномального роста клеток, например, рака (например, рака, описанного в настоящем документе)). Соединения, описанные в настоящем документе, например, ингибиторы FAK, могут быть полезны для профилактики и лечения негематологических злокачественных новообразований, различных гиперпролиферативных заболеваний человека, таких как злокачественные и доброкачественные опухоли печени, почек, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, яичников, толстого кишечника, предстательной железы, поджелудочной железы, легкого, вульвы, щитовидной железы, карциномы печени, саркомы, глиобластомы, опухоли головы и шеи, и другие гиперпластические состояния, такие как доброкачественная гиперплазия кожи (например, псориаз) и доброкачественная гиперплазия предстательной железы (например, ВРН), и в профилактике и лечении таких заболеваний, как мезотелиома. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, например, ингибиторы FAK, ингибируют протеин-тирозинкиназу 2 (PYK2).

Иллюстративный ингибитор FAK включает, но не ограничивается этим, дефактиниб, имеющий следующую структуру:

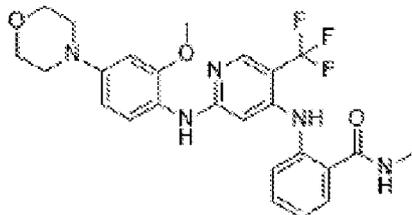


или его фармацевтически приемлемую соль.

Дефактиниб также известен как VS-6063 (например, свободное основание VS-6063) или PF-04554878. VS-6063 и родственные соединения также раскрыты, например, в патенте США No. 7928109, содержание которого включено в настоящий документ в качестве ссылки. В некоторых вариантах осуществления VS-6063 может образовывать

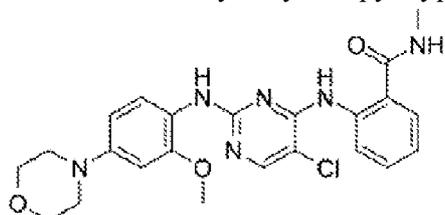
фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлорид VS-6063).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK представляет собой VS-4718, имеющий следующую структуру:



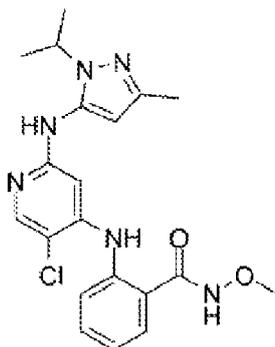
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK представляет собой TAE226, имеющий следующую структуру:



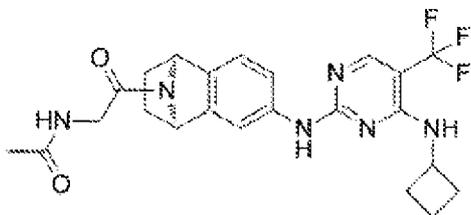
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK представляет собой GSK2256098, имеющий следующую структуру:



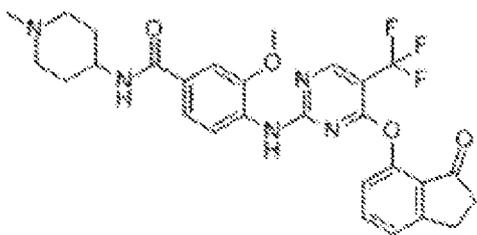
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK представляет собой PF-03814735, имеющий следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK представляет собой BI-4464, имеющий следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK представляет собой BI-853520 (IN10018; Boehringer Ingelheim). В некоторых других вариантах осуществления ингибитор FAK представляет собой APG-2449 (Ascentage Pharma Group).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK выбран из группы, состоящей из дефактиниба, TAE226, BI-853520, GSK2256098, PF-03814735, BI-4464, VS-4718 и APG-2449, или их фармацевтически приемлемых солей. Например, ингибитор FAK представляет собой дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят по меньшей мере один раз в день. Например, в некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят один раз в день.

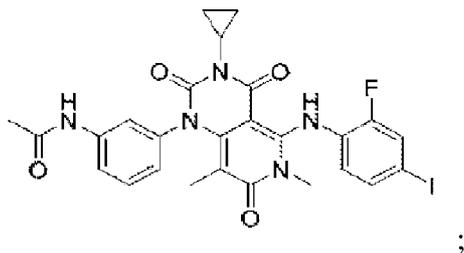
В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят в дозе от примерно 100 мг до примерно 1000 мг, например, от примерно 100 мг до примерно 800 мг, от примерно 100 мг до примерно 600 мг, от примерно 100 мг до примерно 400 мг, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, от примерно 200 мг до примерно 1000 мг, от примерно 400 мг до примерно 1000 мг, от примерно 600 мг до примерно 1000 мг, от примерно 800 мг до примерно 1000 мг, от примерно 200 мг до примерно 800 мг, от примерно 200 мг до примерно 600 мг, от примерно 200 мг до примерно 400 мг, от примерно 400 мг до примерно 800 мг или от примерно 400 мг до примерно 600 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят в дозе от примерно 200 мг до примерно 400 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят в дозе примерно 100 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят в дозе примерно 200 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят в дозе примерно 300 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят в дозе примерно 400 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят в дозе примерно 500 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят в дозе примерно 600 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят перорально.

Ингибиторы MEK

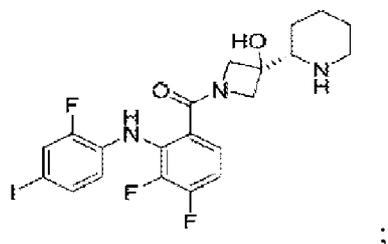
Ингибитор MEK может представлять собой малую молекулу или биологический ингибитор ферментов митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) MEK1 и/или MEK2

(например, путь MAPK/ERK).

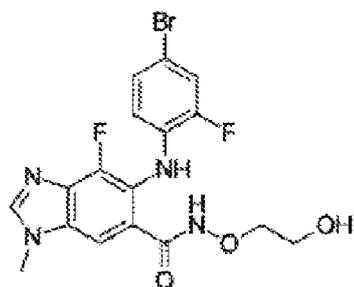
Примеры ингибиторов MEK включают, но не ограничиваются этим, траметиниб (также известный как Mekinst, GSK1120212), имеющий следующую структуру:



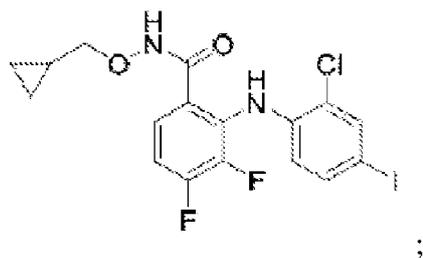
Кобиметиниб (также известный как GDC-0973, XL518), имеющий следующую структуру:



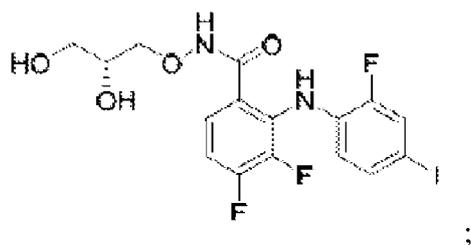
Биниметиниб, имеющий следующую структуру:



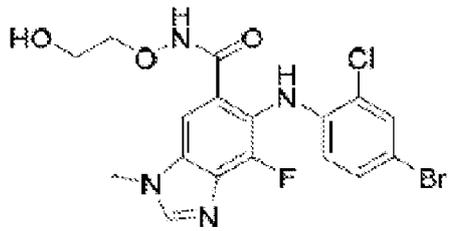
CI-1040 (также известный как PD184352), имеющий следующую структуру:



PD-325901, имеющий следующую структуру:

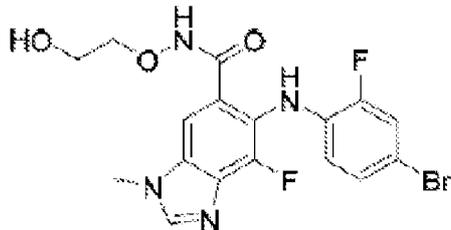


Селуметиниб (также известный как AZD6244), имеющий следующую структуру:



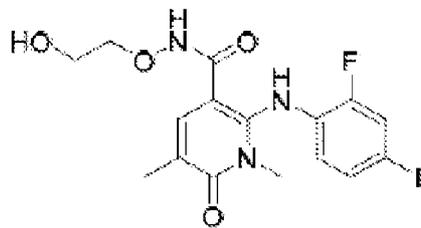
;

MEK162, имеющий следующую структуру:



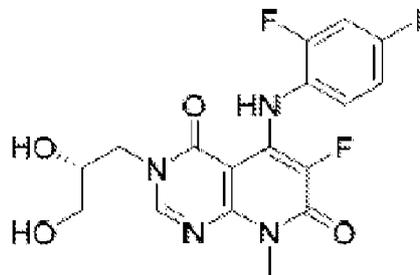
;

AZD8330, имеющий следующую структуру:



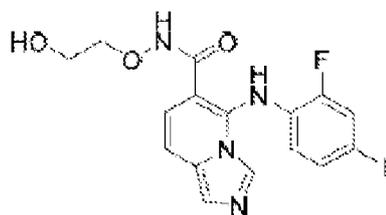
;

ТАК-733, имеющий следующую структуру:



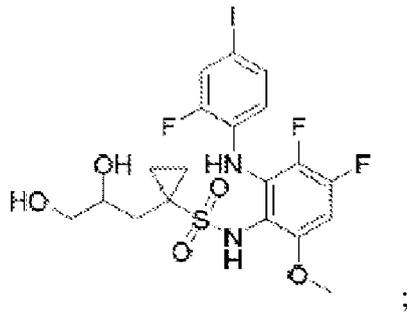
;

GDC-0623, имеющий следующую структуру:

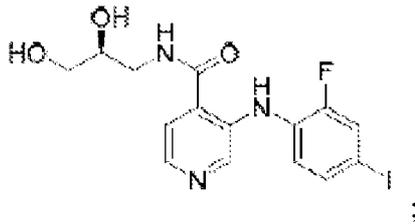


;

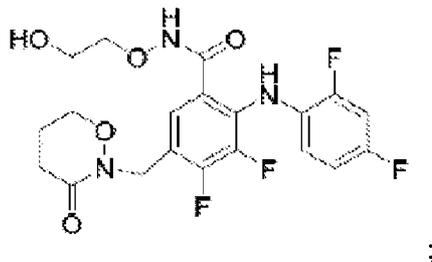
Рефаметиниб (также известный как RDEA119; BAY 869766), имеющий следующую структуру:



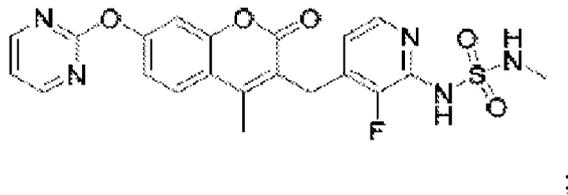
Пимасертиб (также известный как AS4987655), имеющий следующую структуру:



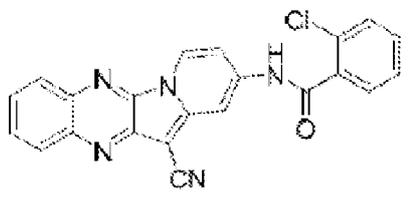
RO4987655 (также известный как CH4987655), имеющий следующую структуру:



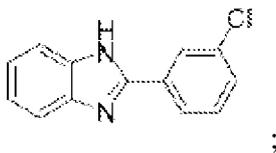
CH5126766 (VS-6766), имеющий следующую структуру:



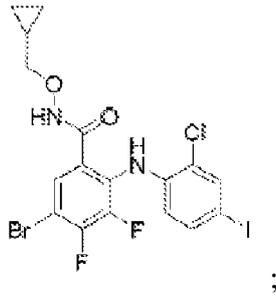
СInQ-03, имеющий следующую структуру:



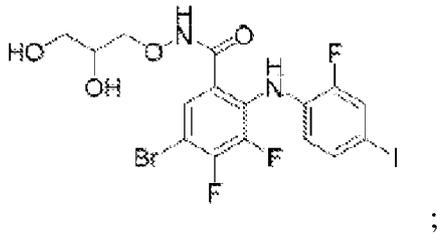
G-573, имеющий следующую структуру:



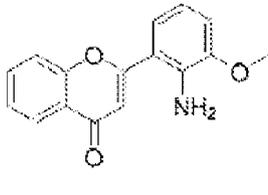
PD184161, имеющий следующую структуру:



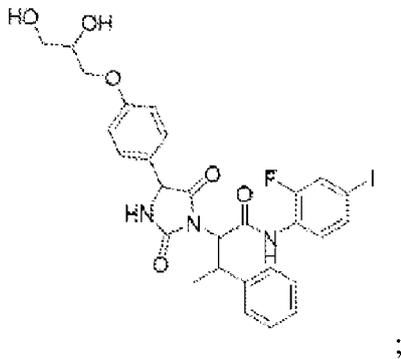
PD318088, имеющий следующую структуру:



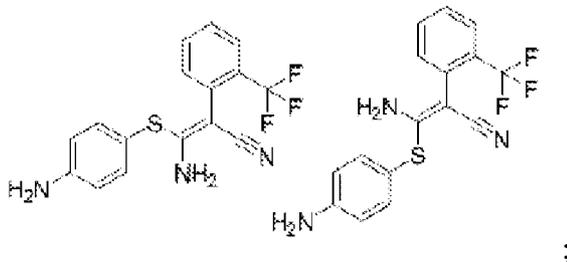
PD98059, имеющий следующую структуру:



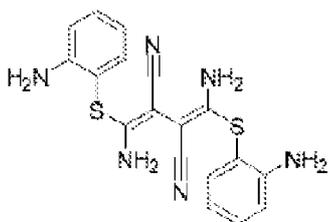
RO5068760, имеющий следующую структуру:



SL327, имеющий следующую структуру:



U0126, имеющий следующую структуру:



;

WX-554 (Wilex); и HL-085 (Shanghai Kechow Pharma).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK выбран из группы, состоящей из траметиниба, кобиметиниба, биниметиниба, селуметиниба, PD-325901, CI-1040, CH5126766, MEK162, AZD8330, GDC-0623, рефаметиниба, пимасертиба, WX-554, HL-085, CH4987655, TAK-733, CInQ-03, G-573, PD184161, PD318088, PD98059, RO5068760, U0126 и SL327, или их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят по меньшей мере один раз в неделю (например, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю или шесть раз в неделю). В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят в дозе от примерно 0,1 мг до примерно 100 мг, например, от примерно 0,1 мг до примерно 50 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 10 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 5 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 4 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 3 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 2 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 1 мг, от примерно 1 мг до примерно 10 мг, от примерно 1 мг до примерно 20 мг, от примерно 1 мг до примерно 40 мг, от примерно 1 мг до примерно 60 мг, от примерно 1 мг до примерно 80 мг, от примерно 1 мг до примерно 100 мг, от примерно 10 мг до примерно 100 мг, от примерно 20 мг до примерно 100 мг, от примерно 40 мг до примерно 100 мг, от примерно 60 мг до примерно 100 мг или от примерно 80 мг до примерно 100 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят в дозе примерно 0,1 мг, 0,2 мг, 0,5 мг, 1 мг, 1,5 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг или 100 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK представляет собой двойной ингибитор RAF/MEK. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK представляет собой CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят по меньшей мере один раз в неделю (например, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю или шесть раз в неделю). В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят два

раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе от примерно 0,1 мг до примерно 100 мг. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят до введения ингибитора KRAS G12C. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят после введения ингибитора KRAS G12C. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят одновременно с ингибитором KRAS G12C.

Заболелания и расстройста

Аномальный рост клеток

Аномальный рост клеток, как используется в настоящем документе и если не указано иное, относится к росту клеток, который не зависит от нормальных механизмов регуляции (например, потеря контактного ингибирования). Это включает аномальный рост: (1) опухолевых клеток (опухолей), которые пролиферируют, например, за счет экспрессии мутированной тирозинкиназы или сверхэкспрессии рецепторной тирозинкиназы; (2) доброкачественных и злокачественных клеток других пролиферативных заболеваний, например, при которых происходит aberrантная активация тирозинкиназы; (3) любых опухолей, которые пролиферируют, например, с помощью рецепторных тирозинкиназ; (4) любых опухолей, которые могут пролиферировать, например, за счет aberrантной активации серин/треонинкиназы; и (5) доброкачественных и злокачественных клеток других пролиферативных заболеваний, например, при которых происходит aberrантная активация серин/треонинкиназы. Аномальный рост клеток может относиться к росту клеток в эпителиальных (например, карциномы, аденокарциномы): мезенхимальных (например, саркомы (например, лейомиосаркома, саркома Юинга)); гемопозитических (например, лимфомы, лейкозы, миелодисплазии (например, предраковые)); или других (например, меланома, мезотелиома и другие опухоли неизвестного происхождения) клетках.

Неопластические заболелания

Аномальный рост клеток может относиться к неопластическому заболеланию. «Неопластическое расстройство» представляет собой заболелание или расстройство, характеризующееся клетками, обладающими способностью к автономному росту или репликации, например, аномальное состояние или состояние, характеризующееся пролиферативным ростом клеток. Аномальная масса ткани в результате аномального роста или деления клеток, или «новообразование», может быть доброкачественной, предраковой (карцинома *in situ*) или злокачественной (рак).

Примеры неопластических заболеланий включают: карциному, саркому, метастатические заболелания (например, опухоли, возникающие из предстательной железы, толстой кишки, легкого, молочной железы и печени), гематопозитические

неопластические расстройства, например, лейкозы, метастатические опухоли. Лечение соединением может быть в количестве, эффективном для облегчения по меньшей мере одного симптома неопластического заболевания, например, снижения пролиферации клеток, уменьшения массы опухоли и тому подобное.

Рак

Способы по настоящему изобретению могут быть полезны для профилактики и лечения рака, включая, например, солидные опухоли, опухоли мягких тканей и их метастазы. Раскрытые способы также полезны для лечения несолидных типов рака. Типичные солидные опухоли включают злокачественные новообразования (например, саркомы, аденокарциномы и карциномы) различных систем органов, такие как опухоли легкого, молочной железы, лимфатической системы, желудочно-кишечного тракта (например, толстой кишки) и мочеполовой системы (например, опухоли почек, уротелия или яичек), глотки, предстательной железы и яичников. Типичные аденокарциномы включают колоректальный рак, почечно-клеточный рак, рак печени (например, гепатоцеллюлярный карциному), мелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы (например, метастатическая аденокарцинома поджелудочной железы) и рак тонкой кишки.

Рак может включать мезотелиому; нейрофиброматоз; например, нейрофиброматоз 2 типа, нейрофиброматоз 1 типа; рак почки; рак легкого, мелкоклеточный рак легкого; рак печени; рак щитовидной железы; яичник; рак молочной железы; опухоль нервной системы; шванному; менингиому; шванноматоз; акустическую неврому; аденоиднокистозную карциному; эпендимому; эпендимальные опухоли или любую другую опухоль, которая демонстрирует пониженную экспрессию мерлина и/или мутацию, и/или делецию, и/или гиперметилирование промотора гена NF-2. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак почки.

Рак может включать типы рака, характеризующиеся как содержащие раковые стволовые клетки, ассоциированные с раком мезенхимальные клетки или опухоль-инициирующие раковые клетки. Рак может включать типы рака, которые характеризуются как обогащенные раковыми стволовыми клетками, ассоциированными с раком мезенхимальными клетками или опухоль-инициирующими раковыми клетками (например, опухоль, обогащенная клетками, прошедшими эпителиально-мезенхимальный переход, или метастатическая опухоль).

Рак может быть первичной опухолью, т.е., расположенной в анатомическом месте инициации роста опухоли. Рак также может быть метастатическим, т.е., появляться по меньшей мере во втором анатомическом месте, отличном от анатомического места инициации роста опухоли. Рак может быть рецидивирующим раком, т.е. раком, который возвращается после лечения и после периода времени, в течение которого рак не поддавался обнаружению. Рецидивирующий рак может быть анатомически локализован локально по отношению к исходной опухоли, например, анатомически рядом с исходной опухолью; регионально к исходной опухоли, например, в лимфатическом узле,

расположенном рядом с исходной опухолью; или удаленно от исходной опухоли, например, анатомически в области, удаленной от исходной опухоли.

Рак также может включать, например, но не ограничивается этим, эпителиальный рак, рак молочной железы, легкого, поджелудочной железы, колоректальный рак (например, метастатический колоректальный рак, например, метастатический с мутантным KRAS), рак предстательной железы, головы и шеи, меланому (например, местно-распространенную или метастатическую злокачественную меланому кожи с мутацией NRAS), острый миелогенный лейкоз и глиобластому. Примеры рака молочной железы включают трижды негативный рак молочной железы, базально-подобный рак молочной железы, рак молочной железы с низким содержанием клаудина, инвазивный, воспалительный, метапластический и прогрессирующий HER-2-положительный или ER-положительный рак, устойчивый к терапии.

Рак также может включать рак с мутацией KRAS G12C.

Рак также может включать аденокарциному легкого, колоректальный рак (CRC), эндометриоидную карциному матки, уротелиальную карциному мочевого пузыря, инвазивный дольковый рак молочной железы, плоскоклеточный рак шейки матки, меланому кожи, эндоцервикальную аденокарциному, гепатоцеллюлярную карциному, аденокарциному поджелудочной железы, мезотелиому плевры двухфазного типа, светлоклеточный рак почки, светлоклеточный рак почки, аденокарциному желудка, тубулярную аденокарциному желудка, карциносаркому матки или злокачественную смешанную опухоль Мюллера матки.

Другие виды рака включают, но не ограничивается этим, увеальную меланому, рак головного мозга, брюшной полости, пищевода, желудочно-кишечного тракта, глиому, рак печени, языка, нейробластому, остеосаркому, рак яичников, ретинобластому, опухоль Вильмса, множественную миелому, рак кожи, лимфому, рак крови и костного мозга (например, распространенные гематологические злокачественные новообразования, лейкоз, например, острый миелоидный лейкоз (например, первичный или вторичный), острый лимфобластный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз, гематологические злокачественные новообразования, распространенные миелопролиферативные заболевания, миелодиспластический синдром, рецидивирующая или рефрактерная множественная миелома, распространенные миелопролиферативные заболевания), рак сетчатки, мочевого пузыря, шейки матки, почки, эндометрия, менингиому, лимфому, рак кожи, матки, легкого, немелкоклеточный рак легкого, назофарингеальную карциному, нейробластому, солидную опухоль, гематологическую злокачественную опухоль, плоскоклеточную карциному, рак яичек, рак щитовидной железы, мезотелиому, рак головного мозга вульвы, саркому, рак кишечника, рак ротовой полости, эндокринный рак, рак слюнных желез, сперматоцитарную семиному, спорадический медуллярный рак щитовидной железы, непролиферирующие клетки яичка, рак, связанный со злокачественными тучными клетками, неходжкинская лимфома и диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома.

В некоторых вариантах осуществления опухоль представляет собой солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль является местнораспространенной или метастатической, в некоторых вариантах осуществления солидная опухоль является рефрактерной (например, резистентной) после стандартной терапии.

Способы, описанные в настоящем документе, могут уменьшить, улучшить или полностью устранить расстройство и/или связанные с ним симптомы, предотвратить ухудшение состояния, замедлить скорость прогрессирования или свести к минимуму частоту рецидивов расстройства после его первоначального устранения (т.е., избежать рецидива). Подходящая доза и схема лечения могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых соединений, комбинаций и/или фармацевтических композиций и способа доставки соединений, комбинаций и/или фармацевтических композиций. В некоторых вариантах осуществления способ увеличивает среднюю продолжительность выживания, увеличивает среднюю продолжительность жизни без прогрессирования и/или снижает частоту рецидивов у субъектов, получавших лечение комбинациями, описанными в настоящем документе, статистически значимым образом.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого NSCLC), например, NSCLC с мутацией KRAS; метастатический рак), рак кости, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, меланому кожи и интраокулярную меланому, рак матки, рак яичников (например, неоперабельный рак яичников низкой степени злокачественности, распространенный или метастатический рак яичников), рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак толстой кишки, рак молочной железы (например, трижды негативный рак молочной железы (например, рак молочной железы, в котором отсутствует экспрессия генов рецептора эстрогена, рецептора прогестерона и Her2/neu)), рак матки, рак фаллопиевых труб, рак эндометрия, рак шейки матки, рак влагалища, рак вульвы, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечников, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, рак предстательной железы, хронический или острый лейкоз, лимфоцитарные лимфомы, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно-клеточный рак, рак почечной лоханки, неоплазию центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухоли оси позвоночника, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, мезотелиому (например, злокачественную мезотелиому плевры, например, хирургически резектабельную злокачественную мезотелиому плевры) или комбинацию одного или нескольких из вышеуказанных видов рака. В некоторых вариантах осуществления рак является метастатическим. В некоторых вариантах осуществления аномальный рост клеток является локально рецидивирующим (например, у субъекта имеется локально рецидивирующее заболевание, например, рак).

Дополнительные терапии

В некоторых вариантах осуществления способы и композиции, описанные в

настоящем документе, применяют вместе с дополнительной терапией (например, терапии рака). В одном варианте осуществления смесь одного или нескольких соединений или фармацевтических композиций может быть введена с комбинацией, описанной в настоящем документе, субъекту, нуждающемуся в этом. В еще одном варианте осуществления одно или несколько соединений или композиций (например, фармацевтических композиций) можно вводить с комбинацией, описанной в настоящем документе, для лечения или предотвращения различных заболеваний, включая, например, рак, диабет, нейродегенеративные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, свертывание крови, воспаление, гиперемию, ожирение, старение, стресс и тому подобное. В различных вариантах осуществления комбинированные терапии, включающие соединение или фармацевтическую композицию, описанную в настоящем документе, может относиться к (1) фармацевтическим композициям, которые включают одно или несколько соединений в комбинации с комбинацией, описанной в настоящем документе; и (2) совместному введению одного или нескольких соединений или фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, с комбинацией, описанной в настоящем документе, где соединение или фармацевтическая композиция, описанные в настоящем документе, не были составлены в одних и тех же композициях. В некоторых вариантах осуществления комбинации, описанные в настоящем документе, вводят с дополнительным лечением (например, дополнительной противоопухолевой терапией). В некоторых вариантах осуществления дополнительное лечение (например, дополнительная противоопухолевая терапия) можно проводить одновременно (например, в одно и то же время), в одной и той же или в отдельных композициях или последовательно. Последовательное введение относится к проведению одного лечения до (например, непосредственно перед, менее чем за 5, 10, 15, 30, 45, 60 минут; 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 48, 72, 96 или более часов; 4, 5, 6, 7, 8, 9 или более дней; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более недель до) проведения дополнительного, например, второго лечения (например, соединение или терапия). Порядок введения первого и второго соединения или терапии также может быть обратным.

Примеры лечения рака включают, например, химиотерапию, таргетные терапии, такие как лечение антителами, иммунотерапию и гормональную терапию. Примеры каждого из этих методов лечения приведены ниже.

Химиотерапия

В некоторых вариантах осуществления комбинацию, описанную в настоящем документе, вводят с химиотерапией. Химиотерапия представляет собой лечение рака лекарственными средствами, которые могут уничтожить раковые клетки. «Химиотерапия» обычно относится к цитотоксическим лекарственным средствам, которые воздействуют на быстро делящиеся клетки в целом, в отличие от таргетной терапии. Химиотерапевтические препараты влияют на клеточное деление различными возможными способами, например, с удвоением ДНК или разделением вновь образованных хромосом. Большинство форм химиотерапии нацелены на все быстро

делящиеся клетки и не являются специфичными для раковых клеток, хотя некоторая степень специфичности может быть связана с неспособностью многих раковых клеток восстанавливать повреждения ДНК, в то время как нормальные клетки, как правило, могут это делать.

Примеры химиотерапевтических средств, используемых в терапии рака, включают, например, антиметаболиты (например, производные фолиевой кислоты, пурина и пиримидина) и алкилирующие средства (например, азотистые иприты, нитрозомочевины, платину, алкилсульфонаты, гидразины, триазены, азиридины, веретенный яд, цитотоксические средства, ингибиторы топоизомеразы и другие). Примеры средств включают акларубицин, актиномицин, алитретинон, алтретамин, аминоптерин, аминоклевулиновую кислоту, амрубицин, амсакрин, анагрелид, триоксид мышьяка, аспарагиназу, атразентан, белотекан, бексаротен, эндамустин, блеомицин, бортезомиб, бусульфан, камптотецин, капецитабин, карбоплатин, карбоквон, кармофур, кармустин, целекоксиб, хлорамбуцил, хлорметин, цисплатин, кладрибин, клофарабин, кризантаспазу, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, децитабин, демекольцин, доцетаксел, доксорубицин, эфапроксирал, элескломол, элсамитруцин, эноцитабин, эпирубицин, эстрамустин, этоглуцид, этопозид, флоксуридин, флударабин, фторурацил (5FU), фотемустин, гемцитабин, имплантаты глиадел, гидроксикарбамид, гидроксимочевину, идарубицин, ифосфамид, иринотекан, ирофульвен, иксабепилон, ларотаксел, лейковорин, липосомальный доксорубицин, липосомальный даунорубицин, лонидамин, ломустин, лукантон, манносульфан, масопрокол, мелфалан, меркаптопурин, месна, метотрексат, метиламиноклевулилат, митобронитол, митогазон, митоган, митомицин, митоксантрон, недаплатин, нимустин, облимерсен, омацетаксин, ортатаксел, оксалиплатин, паклитаксел, пегаспаргазу, пеметрексед, пентостатин, пирарубицин, пиксантрон, пликамицин, порфимер натрия, преднимустин, прокарбазин, ралтитрексед, ранимустин, рубитекан, сапацитабин, семустин, ситимаген цераденовек, стратаплатин, стрептозоцин, талапорфм, тегафур-урацил, темопорфин, темозоломид, тенипозид, тезетаксел, тестолактон, тетранитрат, тиотепа, тиазофуридин, тиогуанин, типифарниб, топотекан, трабектедин, триазиквон, триэтиленмеламин, триплатин, третиноин, треосульфат, трофосфамид, урамустин, валрубицин, вертепорфин, винбластин, винкристин, виндезин, винфлунидин, винорелбин, вориностат, зорубицин и другие цитостатические или цитотоксические средства, описанные в настоящем документе.

Поскольку некоторые лекарственные средства действуют лучше вместе, чем по отдельности, два или несколько лекарственных средств часто назначают одновременно или последовательно. Часто два или несколько химиотерапевтических средств используются в качестве комбинированной химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтические средства (включая комбинированную химиотерапию) могут быть использованы в сочетании с комбинацией, описанной в настоящем документе.

Таргетная терапия

В некоторых вариантах осуществления комбинацию, описанную в настоящем документе, вводят с таргетной терапией. Таргетная терапия представляет собой применение средств, специфичных для deregулированных белков раковых клеток. Низкомолекулярные препараты для таргетной терапии, как правило, представляют собой ингибиторы ферментативных доменов на мутированных, сверхэкспрессированных или иным образом важных белков в раковой клетке. Известными примерами являются ингибиторы тирозинкиназы, такие как акситиниб, бозутиниб, цедираниб, дезатиниб, эротиниб, иматиниб, гефитиниб, лапатиниб, лестауртиниб, нилотиниб, семаксаниб, сорафениб, сунитиниб и вандетаниб, и также ингибиторы циклинзависимой киназы, такие как альвоцидид и селициклиб. Терапия моноклональными антителами представляет собой еще одну стратегию, при которой терапевтическое средство представляет собой антитело, которое специфически связывается с белком на поверхности раковых клеток. Примеры включают анти-HER2/neu антитела трастузумаб (HERCEPTIN®), обычно используемые при раке молочной железы, и анти-CD20 антитела ритуксимаб и тозитумомаб, обычно используемые при различных В-клеточных злокачественных опухолях. Другие примеры антител включают цетуксимаб, панитумумаб, трастузумаб, алемтузумаб, бевацизумаб, эдреколомаб и гемтузумаб. Примеры слитых белков включают афлиберцепт и денилейкин-дифтитокс. В некоторых вариантах осуществления таргетная терапия может использоваться в сочетании с комбинацией, описанной в настоящем документе.

Таргетная терапия может также включать малые пептиды в качестве «хоминг-средства», которые могут связываться с рецепторами клеточной поверхности или пораженным внеклеточным матриксом, окружающим опухоль. Радионуклиды, присоединенные к этим пептидам (например, RGD), в конечном итоге убивают раковую клетку, если нуклид распадается вблизи клетки. Пример такой терапии включает ВЕХХАР®.

Иммунотерапия

В некоторых вариантах осуществления комбинацию, описанную в настоящем документе, вводят с иммунотерапией. Иммунотерапия рака относится к разнообразному набору терапевтических стратегий, направленных на стимулирование собственной иммунной системы пациента для борьбы с опухолью.

Современные методы создания иммунного ответа против опухолей включают внутрипузырную иммунотерапию БЦЖ при поверхностном раке мочевого пузыря и использование интерферонов и других цитокинов для индукции иммунного ответа у субъектов с почечно-клеточным раком и меланомой. Аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток можно рассматривать как форму иммунотерапии, поскольку иммунные клетки донора часто атакуют опухоль с эффектом «трансплантат против опухоли». В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтические средства можно использовать в сочетании с комбинацией, описанной в настоящем документе.

Гормональная терапия

В некоторых вариантах осуществления описанную комбинацию вводят с гормональной терапией. Рост некоторых видов рака может быть ингибирован путем обеспечения или блокирования определенных гормонов. Общие примеры гормоночувствительных опухолей включают некоторые виды рака молочной железы и простаты. Удаление или блокирование эстрогена или тестостерона часто является важным дополнительным лечением. При некоторых видах рака введение агонистов гормонов, таких как прогестагены, может быть терапевтически полезным. В некоторых вариантах осуществления средства гормональной терапии можно использовать в сочетании с комбинацией, описанной в настоящем документе.

Радиационная терапия

Комбинации, описанные в настоящем документе, можно использовать в сочетании с лечением направленной энергией или частицами или радиоизотопами, например, лучевой терапией, например, радиационной терапией, для лечения пролиферативного заболевания, например, рака, например, рака, связанного с раковыми стволовыми клетками. Комбинации, описанные в настоящем документе, можно вводить субъекту одновременно или последовательно вместе с лечением направленной энергией, частицами или радиоизотопами. Например, комбинации, описанные в настоящем документе, можно вводить до, во время или после лечения направленной энергией или частицами, или радиоизотопами, или их комбинацией. Терапия направленной энергией или частицами может включать общее облучение тела, локальное облучение тела или точечное облучение. Направленная энергия или частица может исходить от ускорителя, синхротрона, ядерной реакции, вакуумной трубки, лазера или радиоизотопа. Терапия может включать наружную дистанционную лучевую терапию, телетерапию, брахитерапию, лучевую терапию с закрытым источником, системную радиоизотопную терапию или лучевую терапию с открытым источником. Терапия может включать прием внутрь или размещение вблизи радиоактивного изотопа, например, радиоактивного йода, кобальта, цезия, калия, брома, фтора, углерода. Дистанционная лучевая терапия может включать воздействие направленных альфа-частиц, электронов (например, бета-частиц), протонов, нейтронов, позитронов или фотонов (например, радиоволн, миллиметровых волн, микроволн, инфракрасного, видимого, ультрафиолетового, рентгеновского или гамма-фотон излучения). Излучение может быть направлено на любую часть субъекта, нуждающегося в лечении.

Хирургическое вмешательство

Комбинации, описанные в настоящем документе, можно использовать в сочетании с хирургическим вмешательством, например, хирургическим исследованием, вмешательством, биопсией, для лечения пролиферативного заболевания, например, рака, например, рака, связанного с раковыми стволовыми клетками. Комбинации, описанные в настоящем документе, можно вводить субъекту одновременно или последовательно во время хирургического вмешательства. Например, комбинации, описанные в настоящем документе, могут быть введены до (до операции), во время или после (после операции)

хирургического вмешательства, или их комбинации. Операция может представлять собой биопсию, во время которой берут одну или несколько клеток для дальнейшего анализа. Биопсия может быть выполнена, например, скальпелем, иглой, катетером, эндоскопом, шпателем или ножницами. Биопсия может быть эксцизионной биопсией, инцизионной биопсией, толстоигольной биопсией или пункционной биопсией, например, игольной аспирационной биопсией. Операция может включать удаление локализованных тканей, подозреваемых или идентифицированных как раковые. Например, процедура может включать удаление ракового образования, уплотнения, полипа или родинки. Процедура может включать удаление большего количества тканей, таких как грудь, кость, кожа, жир или мышцы. Процедура может включать удаление части или всего органа или узла, например, легкого, горла, языка, мочевого пузыря, шейки матки, яичника, яичка, лимфатического узла, печени, поджелудочной железы, головного мозга, глаза, почки, желчного пузыря, желудок, толстой кишки, прямой кишки или кишечника. В одном варианте осуществления рак представляет собой рак молочной железы, например, трижды негативный рак молочной железы, и операция представляет собой мастэктомию или лампэктомию.

Противовоспалительные средства

Комбинацию, описанную в настоящем документе, можно вводить с противовоспалительным средством. Противовоспалительные средства могут включать, но не ограничиваются этим, нестероидные противовоспалительные средства (например, салицилаты (аспирин (ацетилсалициловая кислота), дифлунисал, салсалат), производные пропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен, фенопрофен, кетопрофен, флурбипрофен, оксапрозин, локсопрофен), производные уксусной кислоты (индометацин, сулиндак, этодолак, кеторолак, диклофенак, набуметон), производные эноловой кислоты (оксикам) (пироксикам, мелоксикам, теноксикам, дроксикам, ломоксикам, изоксикам), производные фенамовой кислоты (фенаматы) (мефенамовая кислота, меклофенамовая кислота, флуфенамовая кислота, толфенамовая кислота). Селективные ингибиторы COX-2 (коксибы) (целекоксиб), сульфонанилиды (нимесулид). Стероиды (например, гидрокортизон (кортизол), ацетат кортизона, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон, беклометазон, ацетат флудрокортизона, дезоксикортикостерон-ацетат, альдостерон).

Болеутоляющие средства

Анальгетики могут включать, но не ограничиваются этим, опиаты (например, морфин, кодеин, оксикодон, гидрокодон, дигидроморфин, петидин, бупренорфин, трамадол, венлафаксин), парацетомальные и нестероидные противовоспалительные средства (например, салицилаты (аспирин (ацетилсалициловая кислота), дифлунисал, салсалат), производные пропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен, фенопрофен, кетопрофен, флурбипрофен, оксапрозин, локсопрофен), производные уксусной кислоты (индометацин, сулиндак, этодолак, кеторолак, диклофенак, набуметон), производные эноловой кислоты (оксикам) (пироксикам, мелоксикам, теноксикам, дроксикам,

ломоксикам, изоксикам), производные фенамовой кислоты (фенаматы) (мефенамовая кислота, меклофенамовая кислота, флуфенамовая кислота, толфенамовая кислота). Селективные ингибиторы COX-2 (коксибы) (целекоксиб), сульфонанилиды (нимесулид).

Противорвотные средства

Комбинацию, описанную в настоящем документе, можно вводить с противорвотным средством. Противорвотные средства могут включать, но не ограничиваются этим, антагонисты рецепторов 5-HT₃ (доласетрон (анзетет), гранисетрон (китрил, санкузо), ондансетрон (зофран), трописетрон (навобан), палонсетрон (алокси), миртазапин (ремерон)), антагонисты допамина (домперидон, оланзапин, дроперидол, галоперидол, хлорпромазин, прометазин, прохлорперазин, метоклопрамид (реглан), ализаприд, прохлорперазин (компазин, стемзин, буккастем, стеметил, фенотил), антагонисты рецептора NK1 (апрепитант (эменд), антигистаминные препараты (циклизин, дифенгидрамин (бенадрил), дименгидринат (гравол, драмамин), меклозин (бонин, антиверт), прометазин (пентазин, фенерган, промакот), гидроксизин), бензодиазепины (лоразепам, мидазолам), антихолинергические средства (гиосцин), стероиды (дексаметазон).

Комбинации

Фраза «в сочетании с» и термины «совместное введение», «совместно вводимый» или «совместное обеспечение», используемые в настоящем документе в контексте введения соединения, описанного в настоящем документе, или терапии, описанной в настоящем документе, означает, что два (или более) различных соединения или терапии предоставляют субъекту во время заболевания или расстройства субъекта (например, заболевание или расстройство, как описано в настоящем документе, например, рак), например, два (или более) различных соединения или терапий предоставляют субъекту после того, как у субъекта было диагностировано заболевание или расстройство (например, заболевание или расстройство, как описано в настоящем документе, например, рак) и до того, как заболевание или расстройство было вылечено или устранено, или лечение было прекращено по другим причинам.

В некоторых вариантах осуществления предоставление одного соединения или терапии все еще происходит, когда начинается доставка второго, так что существует наложение с точки зрения введения. Это иногда называется в настоящем документе "одновременной" или "совместной доставкой". В других вариантах осуществления изобретения доставка одного соединения или терапии заканчивается до начала доставки другого соединения или терапии. В некоторых вариантах осуществления в любом случае лечение (например, введение соединения, композиции или терапии) является более эффективным из-за комбинированного введения. Например, второе соединение или терапия более эффективны, например, эквивалентный эффект наблюдается при меньшем количестве второго соединения или терапии, или второе соединение или терапия уменьшает симптомы в большей степени, чем если бы второе соединение или терапия назначались в отсутствие первого соединения или терапии, или аналогичная ситуация

наблюдается с первым соединением или терапией. В некоторых вариантах осуществления доставка такова, что уменьшение симптома или другого параметра, связанного с расстройством, больше, чем то, которое наблюдалось бы при введении одного соединения или терапии в отсутствие другого. Эффект двух соединений или терапий может быть частично аддитивным, полностью аддитивным или более чем аддитивным (например, синергизм). Доставка может быть такой, что первое доставляемое соединение или терапию все еще можно обнаружить при доставке второго.

В некоторых вариантах осуществления первое соединение или терапию и второе соединение или терапию можно вводить одновременно (например, в одно и то же время), в одной и той же или в отдельных композициях или последовательно. Последовательное введение относится к введению одного соединения или терапии до (например, непосредственно перед, менее чем за 5, 10, 15, 30, 45, 60 минут; 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 48, 72, 96 или более часов; 4, 5, 6, 7, 8, 9 или более дней; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более недель до) введения дополнительного, например второго, соединения или терапии. Порядок введения первого и второго соединения или терапии также может быть обратным.

Комбинации, описанные в настоящем документе, могут быть терапией первой линии при аномальном росте клеток, например, при раке, т.е. их применяют у пациента, которому ранее не вводили другое лекарственное средство, предназначенное для лечения рака; терапией второй линии для лечения рака, т.е. его применяют у субъекта, нуждающегося в этом, которому ранее вводили другое лекарственное средство, предназначенное для лечения рака; третьим или четвертым лечением рака, т.е. его применяют у субъекта, которому ранее вводили два или три других лекарственных средства, предназначенных для лечения рака.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK и ингибитор KRAS G12C вводят в количествах (например, дозах), которые приводят к синергетическому (например, терапевтическому) эффекту.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK вводят до введения ингибитора KRAS G12C. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK вводят после введения ингибитора KRAS G12C. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK вводят одновременно с ингибитором KRAS G12C.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C и ингибитор MEK вводят в количествах (например, дозах), которые приводят к синергетическому (например, терапевтическому) эффекту.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят до введения ингибитора KRAS G12C. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят после введения ингибитора KRAS G12C. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят одновременно с ингибитором KRAS G12C.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK, ингибитор KRAS G12C и ингибитор MEK вводят в количествах (например, дозах), которые приводят к

синергетическому (например, терапевтическому) эффекту. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK и ингибитор FAK вводят одновременно с ингибитором KRAS G12C.

Введение и дозировка

Комбинации по настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально, местно, ректально или через имплантированный резервуар, предпочтительно путем перорального введения или введения путем инъекции. В некоторых случаях рН композиции (например, фармацевтической композиции) можно регулировать с помощью фармацевтически приемлемых кислот, оснований или буферов для повышения стабильности или эффективности композиции.

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят композицию (например, фармацевтическую композицию) перорально. В некоторых вариантах осуществления композицию (например, фармацевтическую композицию) вводят перорально в любой приемлемой для перорального применения лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь этим, таблетки или капсулы, включающий жидкий гель, сиропы, эмульсии и водные суспензии. Жидкие гели могут включать желатины, пластификаторы и/или замутнители, необходимые для достижения подходящей консистенции, и могут быть покрыты энтеросолюбильными покрытиями, одобренными для использования, например, шеллаками. Дополнительные загустители, например камеди, например, ксантановая камедь, крахмалы, например, кукурузный крахмал, или глютен могут быть добавлены для достижения желаемой консистенции композиции (например, фармацевтической композиции) при использовании в качестве пероральной дозы. При желании могут быть добавлены определенные подсластители, и/или ароматизаторы, и/или красители.

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят композицию (например, фармацевтическую композицию) в форме, подходящей для перорального введения, такой как таблетка, капсула, пилюля, порошок, составы с замедленным высвобождением, раствор и суспензия. Композиция (например, фармацевтическая композиция) может быть представлена в виде стандартной лекарственной формы, подходящей для однократного введения точных доз. Фармацевтические композиции могут включать в дополнение к соединению, описанному в настоящем документе, фармацевтически приемлемый носитель и могут дополнительно содержать один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, таких как, например, стабилизаторы, разбавители, связующие и скользящие вещества. Кроме того, таблетка может включать другие лекарственные или фармацевтические агенты, носители и/или адъюванты. Примеры фармацевтических композиций включают прессованные таблетки (например, таблетки прямого прессования).

Также предложены таблетки, включающий активный или терапевтический ингредиент (например, соединение, как описано в настоящем документе). В дополнение к активным или терапевтическим ингредиентам таблетки могут включать ряд инертных веществ, таких как носители. Фармацевтически приемлемые носители могут представлять собой стерильные жидкости, такие как вода и масла, включая масла нефтяного,

животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, кунжутное масло и тому подобное. Солевые растворы и водная декстроза также могут использоваться в качестве жидких реагентов. Таким образом, пероральные лекарственные формы для применения в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены обычным образом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей, включающих эксципиенты и вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активных ингредиентов в препараты, которые можно использовать в фармацевтике.

Эксципиенты могут придавать прессуемым материалам хорошие характеристики текучести порошка и прессования. Примеры эксципиентов описаны, например, в *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (5th edition), Edited by Raymond C Rowe, Paul J. Sheskey, and Sian C. Owen; Publisher: Pharmaceutical Press.

Для перорального введения активные ингредиенты, например, соединение, как описано в настоящем документе, могут быть легко получены путем объединения активных ингредиентов с фармацевтически приемлемыми носителями, хорошо известными в данной области. Такие носители позволяют получать активные ингредиенты по изобретению в виде таблеток, пилюль, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, порошков или гранул, суспензий или растворов в воде или неводных средах и тому подобное для перорального приема субъектом. Фармакологические препараты для перорального применения могут быть получены с использованием твердого эксципиента, необязательного измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул после добавления при желании подходящих вспомогательных веществ с получением, например, таблеток. Могут быть желательны подходящие эксципиенты, такие как разбавители, связующие или разрыхлители.

Дозировка может варьироваться в зависимости от используемой лекарственной формы и используемого пути введения. Точный состав, способ введения и дозировка могут быть выбраны врачом в зависимости от состояния пациента. (см., например, Fingl, et al., 1975, in 'The Pharmacological Basis of Therapeutics'). Могут потребоваться более низкие или более высокие дозы, чем указанные выше. Конкретные дозы и схемы лечения для любого конкретного субъекта будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, тяжесть и течение заболевания, состояния или симптомов, предрасположенность субъекта к заболеванию, состоянию или симптомам, а также заключение лечащего врача. Курс терапии может включать одно или несколько отдельных введений соединения, как описано в настоящем документе. Курс терапии может включать один или несколько циклов соединения, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления цикл, используемый в настоящем документе в контексте цикла введения лекарственного средства, относится к периоду времени, в течение которого лекарственное средство вводят пациенту. Например, если

лекарственное средство вводят в течение цикла из 21 дня, периодическое введение, например, ежедневно или два раза в день, проводят в течение 21 дня. Лекарственное средство можно вводить в течение более чем одного цикла. Между циклами могут быть период “отдыха”. Цикл “отдыха” может составлять 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 часа, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 дней или 1, 2, 3, 4 или более недель.

Пероральные лекарственные формы могут, при желании, быть представлены в упаковке или устройстве-дозаторе, таком как одобренный FDA набор, который может включать одну или несколько стандартных лекарственных форм, содержащих активный ингредиент. Упаковка может, например, состоять из металлической или пластиковой фольги, например, блистерная упаковка. К упаковке или устройству-дозатору может быть приложена инструкция по применению. Упаковка или дозатор также могут сопровождаться уведомлением, относящимся к контейнеру, в форме, предписанной государственным органом, регулирующим производство, использование или продажу фармацевтических препаратов, которое отражает одобрение агентством формы композиций или их применения человеком или ветеринаром. Например, таким уведомлением может быть маркировка, утвержденная U.S. Food and Drug Administration для рецептурных лекарственных препаратов, или вкладыш в утвержденный продукт.

Примеры

Для более полного понимания изобретения, описанного в данном документе, приведены следующие примеры. Примеры, описанные в настоящей заявке, предложены для иллюстрации фармацевтических композиций и способов, представленных в настоящем документе, и не должны рассматриваться как ограничивающие их объем.

В приведенных ниже примерах могут быть использованы следующие сокращения: DMSO: диметилсульфоксид; HPCD: 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрин; HPMS: гидроксипропилметилцеллюлоза; PO: перорально; QD: один раз в день; BID: два раза в день; G12Ci: ингибитор G12C; FAKi: ингибитор FAK

Пример 1. Синергетическая противоопухолевая эффективность двойного ингибитора RAF/MEK VS-6766 с ингибиторами KRAS G12C на преклинических моделях солидных опухолей

В исследовании изучается вертикальная фармакологическая блокада RAS, RAF и MEK с помощью ингибиторов G12C в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK (например, VS-6766) +/- ингибитор FAK, которая, по мнению авторов изобретения, обеспечит превосходную блокаду путей и противоопухолевую эффективность.

Материалы и способы

3D анализы пролиферации in vitro

Использовали мутантный KRAS G12C NSCLC (H2122, H358, H2030, H1373) и колоректальный рак (CRC; SW837 и SW1463). Вкратце, 96-луночные планшеты покрывали 50 мкл матригеля (100%) и инкубировали при 37°C и 5% CO₂ в течение 30 минут для затвердевания матригеля. Клетки высевали в 100 мкл среды, содержащей 2% матригеля. После инкубации в течение ночи (17-22 часа) клетки обрабатывали VS-6766 +/-

ингибитор G12C +/- дефактиниб в течение 7 дней. Жизнеспособность клеток измеряли с помощью анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo 3D. Комбинированные эффекты оценивали путем сравнения усредненных показателей жизнеспособности/ингибирования с двумя различными нулевыми эталонными моделями, полученными на основе активности одного средства. Анализ синергизма Bliss, Loewe и Highest Single Agent проводили для определения показателей синергизма.

Вестерн-блоттинг

Клетки NSCLC мутантного KRAS G12C (H2122, H358, H1373 и SW1573) высевали в чашки диаметром 10 см. После инкубации в течение ночи (17~22 часа) клетки обрабатывали 100 нМ VS-6766 +/- 100 нМ ингибитора G12C. Через 4 и 48 часов после обработки соединением клетки собирали и получали клеточные лизаты с использованием буфера RIPA, содержащего ингибиторы протеазы. Вестерн-блоттинг проводили с использованием антител к pMEK, MEK, pERK, ERK, p-p90RSK, p90RSK и актину.

Исследования опухолевого ксенотрансплантата на мышах

Использовали опухолевые клетки NSCLC H2122 и H358, мутантные по KRAS G12C, и “голых мышей” Balb/c. Заражение опухолью инициировали подкожной инокуляцией 1×10^7 суспензий опухолевых клеток в правый бок мышей-реципиентов. Размеры опухоли (мм^3) и массу тела измеряли 3 раза в неделю на протяжении всего исследования. Во время рутинного мониторинга животных проверяли на любое влияние роста опухоли и лечения на нормальное поведение, такое как подвижность, потребление пищи и воды (только на взгляд), увеличение/потерю массы тела, тусклость глаз/волос и любые другие аномальные эффекты.

Для фармакодинамических исследований, когда средний объем опухолей достигал 200-300 мм^3 , мышей разделяли на 4 группы (n=5): носитель 1 (5% DMSO, 10% HPCD в стерильной воде) + носитель 2 (2% HPMS, 1% Tween 80 в стерильной воде), VS-6766 в носителе 1 (0,3 мг/кг PO QD, 5 дней) + носитель 2, AMG-510 в носителе 2 (30 мг/кг PO QD, 5 дней) + носитель 1, и VS-6766+AMG-510.

Для исследования эффективности, когда средний объем опухолей достигал 150-200 мм^3 , мышей разделяли на 10 групп (n=10): носитель 1 (5% DMSO, 10% HPCD в стерильной воде) + носитель 2 (2% HPMS, 1% Tween 80 в стерильной воде), VS-6766 в носителе 1 (0,3 мг/кг PO QD, 28 дней) + носитель 2, AMG-510 в носителе 2 (30 мг/кг PO QD, 28 дней) + носитель 1, VS-6766+AMG-510, VS-4718 (0,5% СМС-Na, 0,1% Tween 80 в стерильной воде) (50 мг/кг PO BID, 28 дней) + носитель 2, VS-4718+VS-6766, VS-4718+AMG-510, VS-4718+AMG-510+VS-6766, траметиниб (0,3 мг/кг PO QD, 28 дней) (0,5% гидроксипропилметилцеллюлоза и 0,2% Tween-80 в дистиллированной воде (pH 8,0)) + носитель 2, и траметиниб+AMG-510. Мышей подвергали эвтаназии при объемах опухоли > 2000 мм^3 .

Результаты

В 3D-анализах пролиферации *in vitro* VS-6766 проявлял синергизм как с соторасибом, так и с адаграсибом в снижении жизнеспособности панели клеток KRAS

G12C mt NSCLC и колоректального рака (фиг 1, 2). На фиг. 1B, эффекты лекарственных средств анализировали с использованием модели аддитивности Loewe для определения, отражают ли эффекты комбинаций добавление индивидуальных ответов на лекарственное средство (синяя линия (средняя линия): ожидаемое ингибирование роста рака, если лекарственные средства просто аддитивны) или синергизм (красная линия (нижняя линия): отклонение от синей линии (средняя линия), что указывает на синергизм). На фиг. 2, также показано, что дефактиниб проявляет синергизм как с соторасибом, так и с адаграсибом в снижении жизнеспособности панели клеточных линий KRAS G12C mt NSCLC и колоректального рака

Соответственно, VS-6766 эффективно подавлял путь передачи сигналов RAS (pMEK, pERK, p-p90RSK) в клеточных линиях KRAS-G12C NSCLC в качестве единственного средства, а комбинация VS-6766+G12Ci продемонстрировала улучшенную глубину и продолжительность пути передачи сигналов RAS по сравнению с только G12Ci (фиг. 3, 4). На фиг. 3 показано, что ингибирование pERK с помощью VS-6766+ингибитор G12C лучше, чем с помощью только MRTX849 или AMG-510, на панели клеточных линий KRAS G12C mt NSCLC. На фиг. 4 показано, что добавление VS-6766 к AMG-510 или MRTX849 увеличивает глубину и продолжительность ингибирования передачи сигналов MEK/ERK по сравнению с одним ингибитором G12C на панели клеточных линий KRAS G12C mt NSCLC. Аналогично, в модели ксенотрансплантата H2122 KRAS G12C NSCLC комбинация VS-6766 с соторасибом показала улучшенное ингибирование pMEK и pERK в опухолях по сравнению с одним соторасибом (фиг. 5). VS-6766 в дозе 0,3 мг/кг, AMG-510 в дозе 30 мг/кг или их комбинацию вводили ежедневно в течение 5 дней через желудочный зонд мышам, несущим ксенотрансплантаты клеточной линии H21222 (n=5/группа). Опухоли брали на исследование через 2, 8 и 24 часа после введения последней дозы.

VS-6766 и FAKi усиливают эффективность AMG-510 в мутантном H2122 KRAS G12C NSCLC *in vivo* (фиг. 6). Комбинация с VS-6766 (0,3 мг/кг QD) усиливала ингибирование роста опухоли с соторасибом (30 мг/кг QD) в модели ксенотрансплантата H2122 KRAS G12C mt NSCLC, тогда как траметиниб (0,3 мг/кг QD) был гораздо менее эффективен в усилении эффективности соторасиба. Монотерапия соторасибом вызывала >20% регрессии опухоли у 0/10 мышей, тогда как комбинация VS-6766, траметиниба или ингибитора FAK с соторасибом вызывала регрессию опухоли у 5/10, 1/10 и 4/10 мышей соответственно после 10 дней лечения. Поразительно, что тройная комбинация VS-6766, соторасиба и ингибитора FAK приводила к уменьшению опухоли на $\geq 35\%$ у 10/10 мышей. Сходные результаты наблюдали на модели H358 KRAS G12C mt NSCLC (фиг. 7).

Заключения

VS-6766 обеспечивает вертикальную блокаду пути RAS в качестве монотерапии. Синергизм VS-6766+G12Ci наблюдается в клеточных линиях KRAS-G12C mt NSCLC и CRC. Комбинация VS-6766 обеспечивает лучшую блокаду пути ERK *in vitro* и *in vivo* по сравнению с одним G12Ci. Как VS-6766, так и FAKi повышают эффективность G12Ci в

моделях ксенотрансплантатов H2122 и H358. Тройная комбинация G12Ci+VS-6766+FAKi приводит к регрессии опухоли у всех мышей. Эти результаты подтверждают клиническую оценку двойного ингибитора RAF/MEK (например, VS-6766) ± ингибитора FAK (например, дефактиниб) в комбинации с ингибитором G12C для лечения KRAS G12C mt NSCLC и CRC.

Эквиваленты и объем

В формуле изобретения формы единственного числа могут означать один или более чем один, если не указано иное или иным образом не следует из контекста. Пункты формулы изобретения или описания, которые включают «или» между одним или несколькими членами группы, считаются выполненными, если один, несколько или все члены группы присутствуют в данном продукте или способе, используются в нем или имеют к нему иное отношение, если не указано обратное или иное не следует из контекста. Изобретение включает варианты осуществления, в которых в данном продукте или процессе именно один член группы присутствует, используется в нем или иным образом относится к нему. Изобретение включает варианты осуществления, в которых более чем один или все члены группы присутствуют, используются в нем или иным образом имеют отношение к данному продукту или способу.

Кроме того, изобретение охватывает все варианты, комбинации и перестановки, в которых одно или несколько из ограничений, элементов, пунктов и описательных терминов из одного или нескольких перечисленных пунктов формулы изобретения вводят в еще другой пункт формулы изобретения. Например, любой пункт формулы, который зависит от другого пункта формулы, может быть изменен для включения одного или нескольких ограничений, обнаруженных в любом другом пункте формулы, который зависит от того же основного пункта формулы изобретения. Когда элементы представлены в виде перечислений, например, в формате группы Маркуша, каждая подгруппа элементов также является раскрытой, и любой элемент (элементы) может быть удален из группы. Следует понимать, что в общем случае, когда изобретение или аспекты изобретения упоминаются как включающие определенные элементы и/или признаки, некоторые варианты осуществления изобретения или аспекты изобретения состоят или по существу состоят из таких элементов и/или признаков. Для целей простоты эти варианты осуществления не были специально изложены в настоящем документе в тех же выражениях. Следует также отметить, что термины "включающий" и "содержащий" являются открытыми и допускают включение дополнительных элементов или стадий. Там, где указаны диапазоны, включены конечные точки. Кроме того, если не указано иное или иное не очевидно из контекста и понимания специалиста в данной области техники, значения, выраженные в виде диапазонов, могут принимать любое конкретное значение или поддиапазон в пределах указанных диапазонов в различных вариантах осуществления изобретения, до десятых долей единицы нижнего предела диапазона, если из контекста явно не следует иное.

Настоящая заявка ссылается на различные выданные патенты, опубликованные

патентные заявки, журнальные статьи и другие публикации, все из которых включены в настоящий документ посредством ссылок. Если существует противоречие между любой из включенных ссылок и настоящим описанием, описание будет иметь преимущество. Кроме того, любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения, относящийся к известному уровню техники, может быть явно исключен из любого одного или нескольких пунктов формулы изобретения. Поскольку считается, что такие варианты осуществления известны специалистам в данной области, они могут быть исключены, даже если это исключение прямо не указано в настоящем документе. Любой конкретный вариант осуществления изобретения может быть исключен из формулы изобретения по любой причине, как связанной, так и не связанной с существованием известного уровня техники.

Специалисты в данной области поймут или смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления, описанных в настоящем документе. Объем настоящих вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, не должен ограничиваться приведенным выше описанием, а скорее определяется прилагаемой формулой изобретения. Специалистам в данной области должно быть понятно, что в настоящее описание могут быть внесены различные изменения и модификации без отклонения от сущности или объема настоящего изобретения, как определено в следующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту ингибитора KRAS G12C или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с ингибитором FAK или его фармацевтически приемлемой солью, тем самым обеспечивая лечение субъекта.
2. Способ по п. 1, где ингибитор FAK выбран из группы, состоящей из дефактиниба, TAE226, BI-853520 (IN10018), GSK2256098, PF-03814735, BI-4464, VS-4718 и APG-2449, или его фармацевтически приемлемой соли.
3. Способ по п. 1 или 2, где ингибитор FAK представляет собой дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль.
4. Способ по любому из п.п. 1-3, где ингибитор KRAS G12C выбран из группы, состоящей из ARS-853, ARS-1620, ARS-3248, LY3499446, AMG-510 и MRTX849, или его фармацевтически приемлемой соли.
5. Способ по любому из п.п. 1-4, где ингибитор KRAS G12C представляет собой AMG-510 или его фармацевтически приемлемую соль.
6. Способ по любому из п.п. 1-4, где ингибитор KRAS G12C представляет собой MRTX849 или его фармацевтически приемлемую соль.
7. Способ по любому из п.п. 1-6, где способ дополнительно включает введение ингибитора MEK.
8. Способ по п. 7, где ингибитор MEK выбран из группы, состоящей из траметиниба, кобиметиниба, биниметиниба, селуметиниба, PD-325901, CI-1040, CH5126766, MEK162, AZD8330, GDC-0623, рефаметиниба, пимасертиба, WX-554, HL-085, CH4987655, TAK-733, CInQ-03, G-573, PD184161, PD318088, PD98059, RO5068760, U0126 и SL327, или их фармацевтически приемлемой соли.
9. Способ по п. 7, где ингибитор MEK представляет собой двойной ингибитор RAF/MEK.
10. Способ по любому из п.п. 7-9, где ингибитор MEK представляет собой CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль.
11. Способ по любому из п.п. 1-10, где ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят два раза в день.
12. Способ по любому из п.п. 1-10, где ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят один раз в день.
13. Способ по любому из п.п. 1-12, где ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят в дозе от примерно 100 мг до примерно 1000 мг.
14. Способ по любому из п.п. 1-13, где ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят в дозе от примерно 200 мг до примерно 400 мг.
15. Способ по любому из п.п. 1-14, где ингибитор FAK (например, дефактиниб) вводят перорально.
16. Способ по любому из п.п. 1-15, где ингибитор KRAS G12C вводят в дозе от примерно 100 мг до примерно 2000 мг.

17. Способ по любому из п.п. 1-16, где ингибитор KRAS G12C вводят один раз в день.
18. Способ по любому из п.п. 1-16, где ингибитор KRAS G12C вводят два раза в день.
19. Способ по любому из п.п. 1-18, где ингибитор KRAS G12C вводят перорально.
20. Способ по любому из п.п. 1-19, где ингибитор FAK вводят до введения ингибитора KRAS G12C.
21. Способ по любому из п.п. 1-19, где ингибитор FAK вводят после введения ингибитора KRAS G12C.
22. Способ по любому из п.п. 1-19, где ингибитор FAK вводят одновременно с ингибитором KRAS G12C.
23. Способ по любому из п.п. 7-22, где ингибитор MEK вводят по меньшей мере один раз в неделю (например, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю или шесть раз в неделю).
24. Способ по любому из п.п. 7-23, где ингибитор MEK вводят один раз в неделю.
25. Способ по любому из п.п. 7-23, где ингибитор MEK вводят два раза в неделю.
26. Способ по любому из п.п. 7-22, где ингибитор MEK вводят один раз в день.
27. Способ по любому из п.п. 7-22, где ингибитор MEK вводят два раза в день.
28. Способ по любому из п.п. 7-27, где ингибитор MEK вводят в дозе от примерно 0,1 мг до примерно 100 мг.
29. Способ по любому из п.п. 7-28, где ингибитор MEK вводят перорально.
30. Способ по любому из п.п. 7-29, где ингибитор FAK представляет собой дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль, ингибитор KRAS G12C представляет собой MRTX849 или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор MEK представляет собой CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль.
31. Способ по любому из п.п. 7-29, где ингибитор FAK представляет собой дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль, ингибитор KRAS G12C представляет собой AMG-510 или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор MEK представляет собой CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль.
32. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту ингибитора KRAS G12C или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK или его фармацевтически приемлемой солью, тем самым обеспечивая лечение субъекта.
33. Способ по п. 32, где ингибитор KRAS G12C выбран из группы, состоящей из ARS-853, ARS-1620, ARS-3248, LY3499446, AMG-510 и MRTX849, или их фармацевтически приемлемой соли .
34. Способ по п. 32 или 33, где ингибитор KRAS G12C представляет собой AMG-510 или его фармацевтически приемлемую соль.
35. Способ по п. 32 или 33, где ингибитор KRAS G12C представляет собой MRTX849 или его фармацевтически приемлемую соль.

36. Способ по любому из п.п. 32-35, где двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль.

37. Способ по любому из п.п. 32-36, где ингибитор KRAS G12C вводят в дозе от примерно 100 мг до примерно 2000 мг.

38. Способ по любому из п.п. 32-37, где ингибитор KRAS G12C вводят один раз в день.

39. Способ по любому из п.п. 32-37, где ингибитор KRAS G12C вводят два раза в день.

40. Способ по любому из п.п. 32-39, где ингибитор KRAS G12C вводят перорально.

41. Способ по любому из п.п. 32-40, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят по меньшей мере один раз в неделю (например, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю или шесть раз в неделю).

42. Способ по любому из п.п. 32-41, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят один раз в неделю.

43. Способ по любому из п.п. 32-41, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят два раза в неделю.

44. Способ по любому из п.п. 32-41, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят один раз в день.

45. Способ по любому из п.п. 32-41, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят два раза в день.

46. Способ по любому из п.п. 32-45, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе от примерно 0,1 мг до примерно 100 мг.

47. Способ по любому из п.п. 32-46, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят перорально.

48. Способ по любому из п.п. 32-47, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят до введения ингибитора KRAS G12C.

49. Способ по любому из п.п. 32-47, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят после введения ингибитора KRAS G12C.

50. Способ по любому из п.п. 32-47, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят одновременно с ингибитором KRAS G12C.

51. Способ по любому из п.п. 1-50, где рак представляет собой рак с мутацией KRAS G12C.

52. Способ по любому из п.п. 1-51, где рак представляет собой аденокарциному легкого, немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак (CRC), эндометриоидную карциному матки, уротелиальную карциному мочевого пузыря, инвазивный дольковый рак молочной железы, плоскоклеточный рак шейки матки, меланому кожи, эндоцервикальную аденокарциному, гепатоцеллюлярную карциному, аденокарциному поджелудочной железы, мезотелиому плевры двухфазного типа, светлоклеточный рак почки, светлоклеточный рак почки, аденокарциному желудка, тубулярную аденокарциному желудка, карциносаркому матки или злокачественную смешанную

опухоль Мюллера матки.

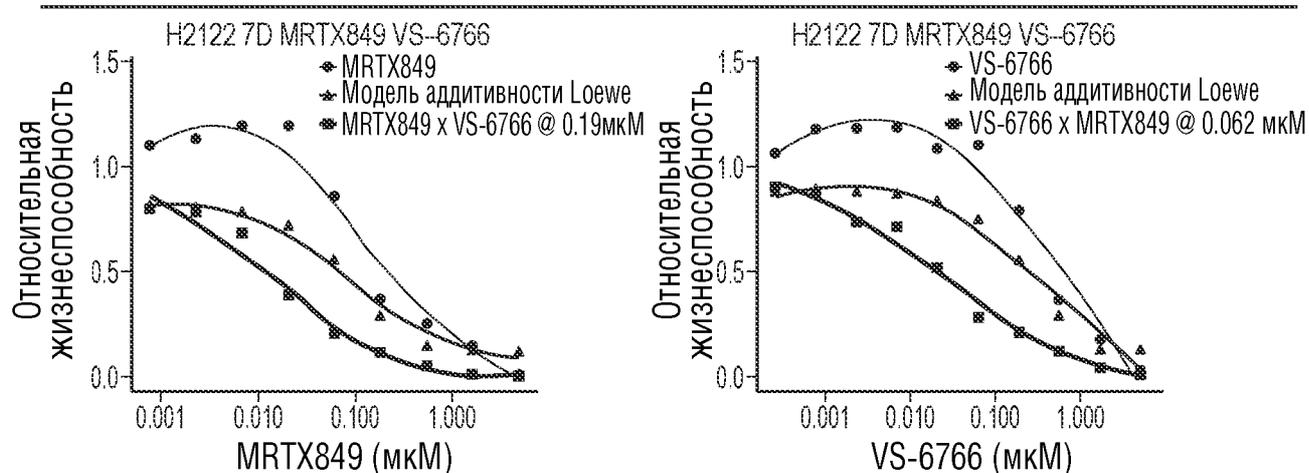
ФИГ.1А

Клеточная линия	Показание	Чувствительность к ингибиторам G12C	Оценка синергизма (модель Loewe)	
			VS-6766 + AMG 510	VS-6766 + MRTX849
H2122	NSCLC	Умеренно чувствительный	43.9	46.9
H358	NSCLC	Чувствительный	15.1	12.9
H2030	NSCLC	Умеренно чувствительный	18.8	ND
H1373	NSCLC	Чувствительный	10.5	12.8
SW837	CRC	Чувствительный	14.9	ND
SW1463	CRC	Умеренно чувствительный	11.5	ND

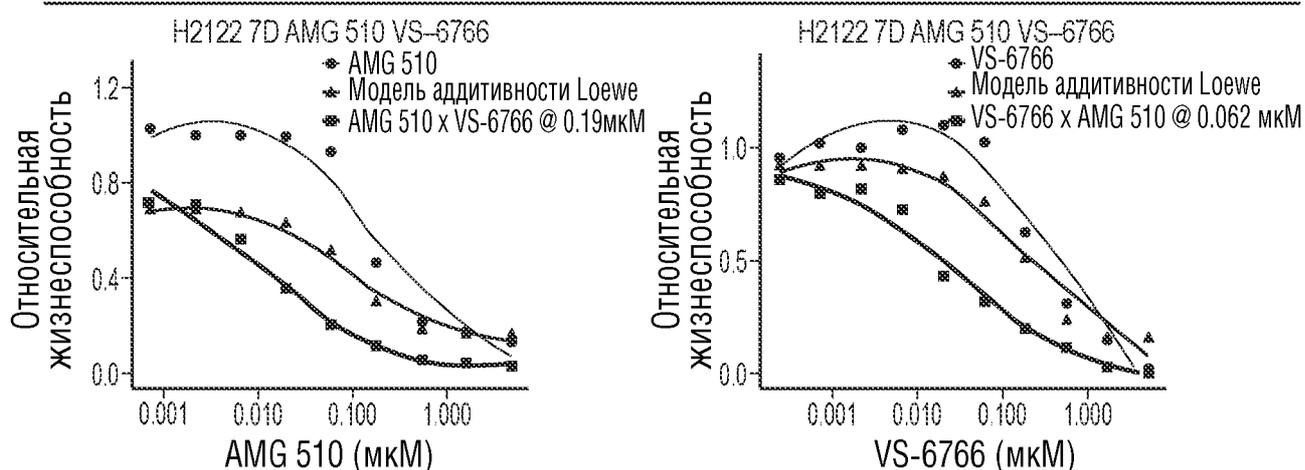
ND: Не определено

ФИГ.1В

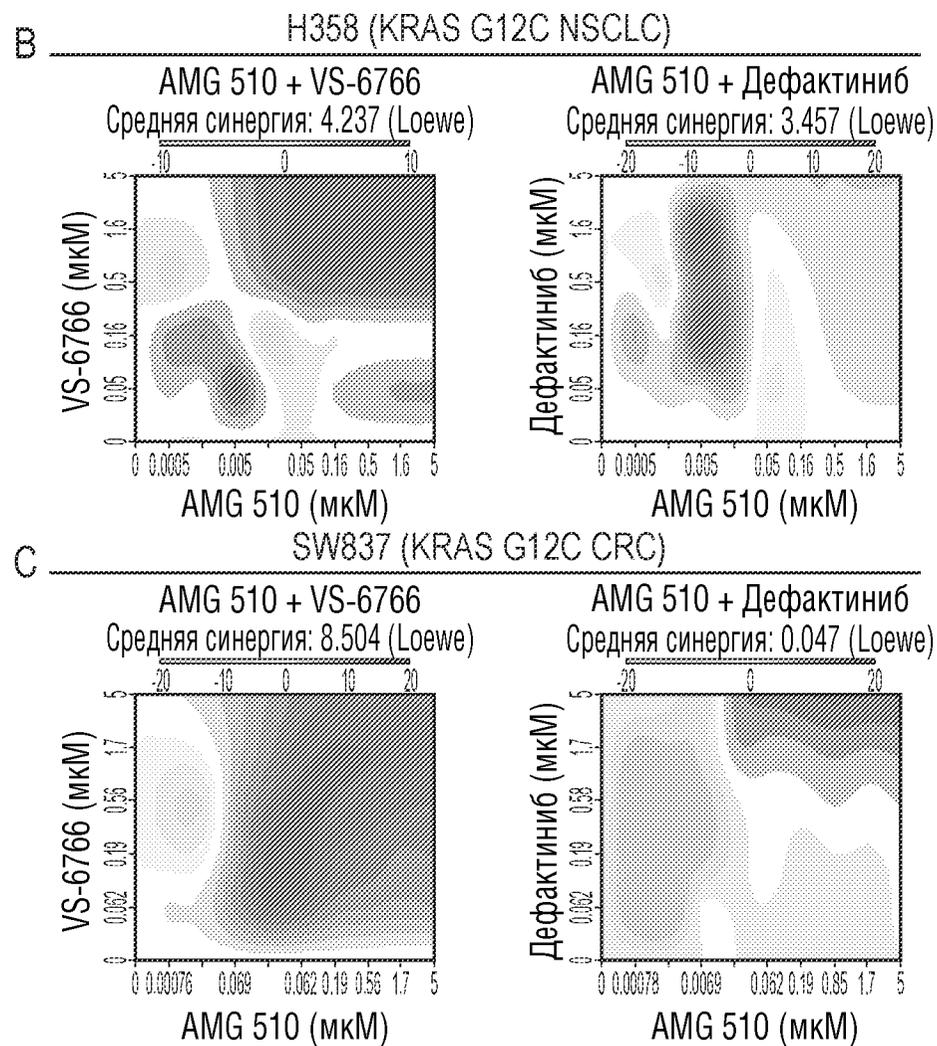
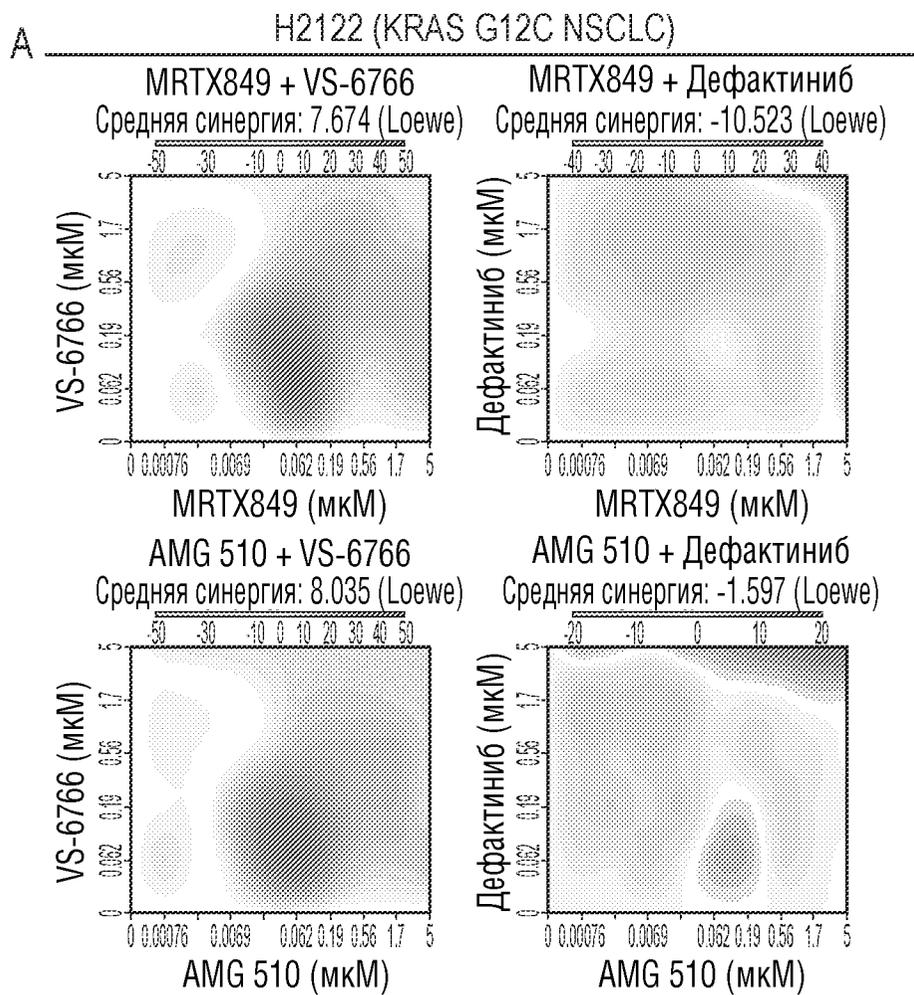
H2122: MRTX849 + VS-6766 (RAF/MEKi)



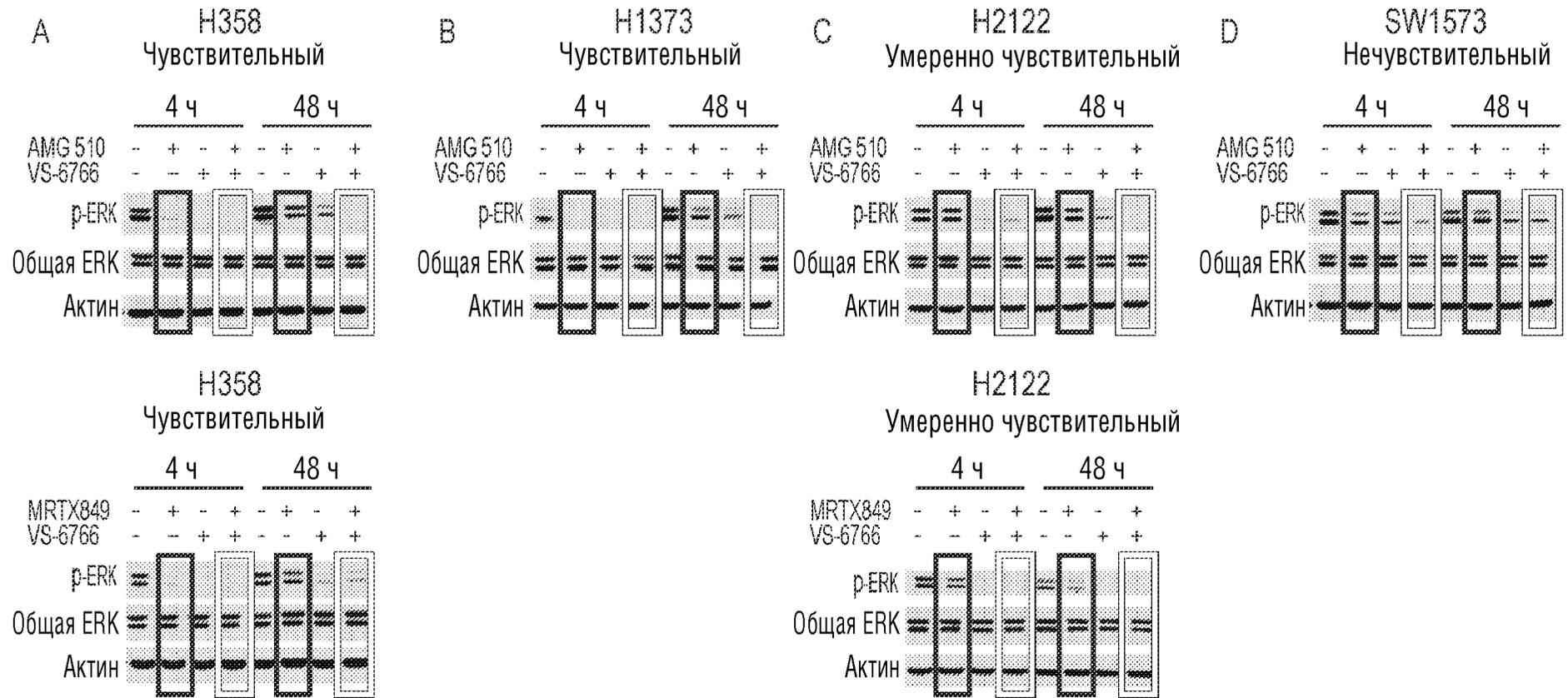
H2122: AMG 510 + VS-6766 (RAF/MEKi)



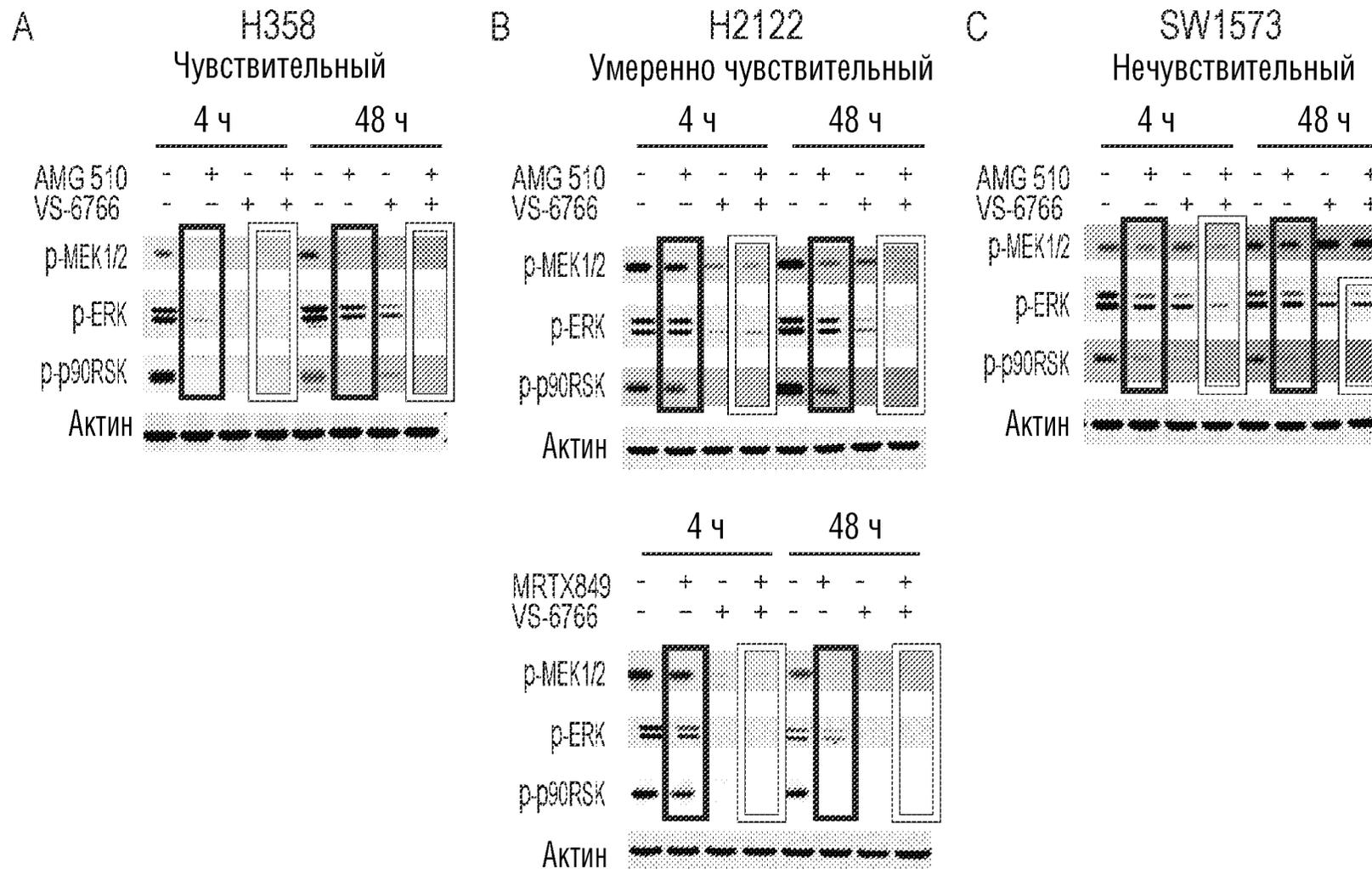
ФИГ.2



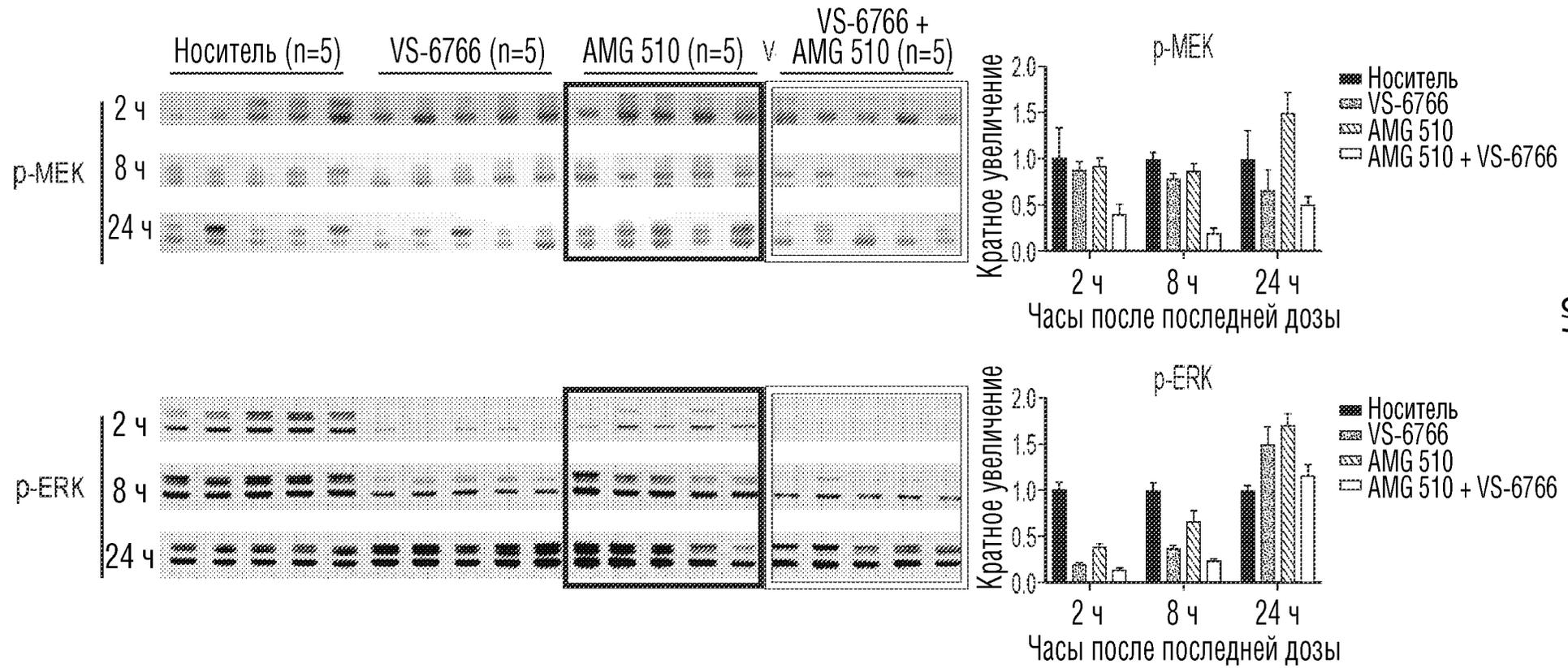
ФИГ.3



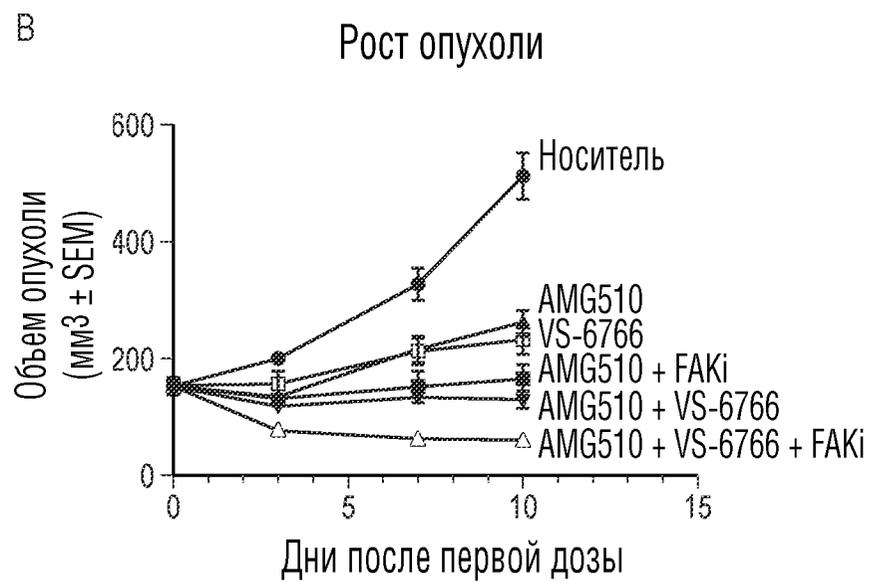
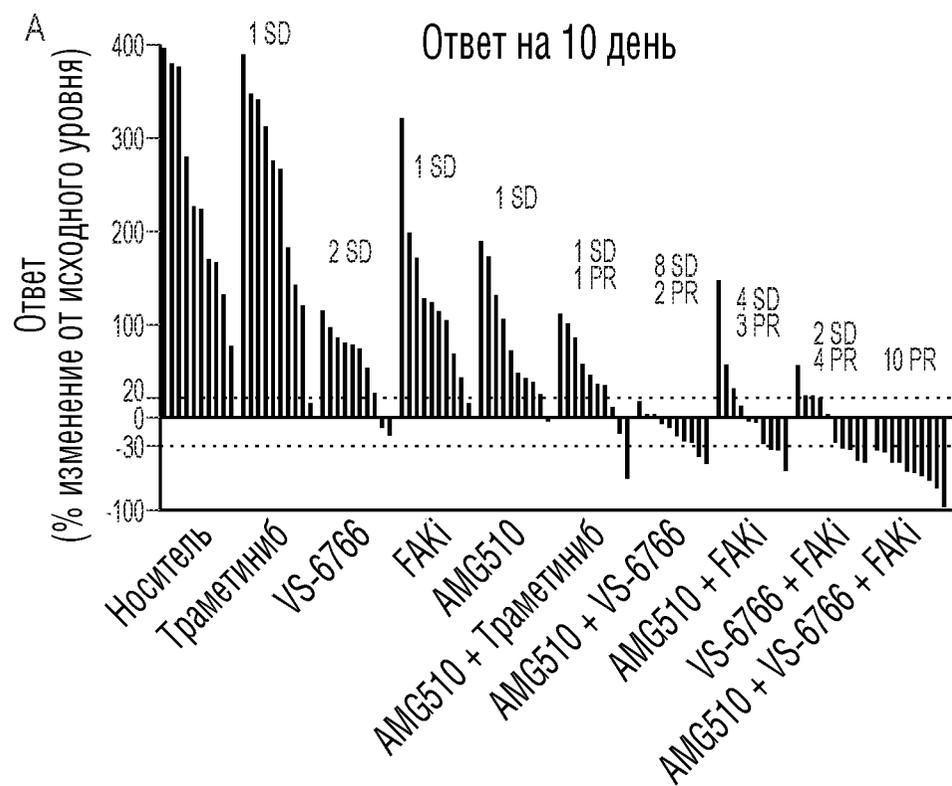
ФИГ.4



ФИГ.5



ФИГ.6



ФИГ.7

