

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293089 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.12(51) Int. Cl. A61P 35/00 (2006.01)
C12Q 1/6886 (2018.01)(22) Дата подачи заявки
2021.04.27

(54) СПОСОБЫ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ АНОМАЛЬНОГО РОСТА КЛЕТОК

(31) 63/015,883

(72) Изобретатель:

(32) 2020.04.27

Пахтер Джонатан А., Патерсон
Дэниел, Стаглик Брайан М. (US)

(33) US

(86) PCT/US2021/029435

(74) Представитель:

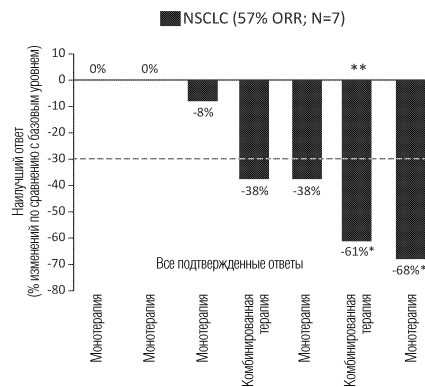
(87) WO 2021/222278 2021.11.04

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

ВЕРАСТЭМ, ИНК. (US)

(57) Изобретение относится к способам устранения аномального роста клеток (например, раковых клеток) у индивидуума, у которого была выявлена мутация KRAS (например, мутация KRAS G12X (например, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C)), где указанные способы включают введение индивидууму эффективного количества ингибитора MEK (например, двойного ингибитора RAF/MEK) отдельно или в комбинации с дополнительным агентом.



A1

202293089

202293089

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575476EA/23

СПОСОБЫ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ АНОМАЛЬНОГО РОСТА КЛЕТОК

Перекрестная ссылка на родственные заявки

В этой заявке испрашивается преимущество предварительной заявки на патент США № 63/015883, поданной 27 апреля 2020 г., содержание которой в полном объеме включено в настоящее описание посредством ссылки.

Предпосылки создания изобретения

Гомолог вирусного онкогена крысиной саркомы 2 Кирстена (KRAS) представляет собой небольшую ГТФазу и является членом семейства онкогенов Ras. KRAS служит молекулярным переключателем между неактивным (GDP-связанным) и активным (GTP-связанным) состояниями для преобразования вышерасположенных клеточных сигналов, происходящих от нескольких тирозинкиназ, в нижерасположенные эффекторы, и регуляции процессов широкого спектра, включая клеточную пролиферацию (например, см. Alamgeer et al., (2013) Current Opin.Pharmacol., 13:394-401). Мутации гена KRAS обнаруживаются при раке, например, при раке поджелудочной железы, аденокарциноме легкого, раке прямой и ободочной кишки, раке желчного пузыря, раке щитовидной железы и раке желчных протоков (Kodaz et al., EJMO 2017).

Компоненты пути передачи сигнала RAS/RAF/MEK/ERK могут быть использованы для предотвращения аномального роста клеток, например, раковых клеток. Селективные ингибиторы некоторых компонентов пути передачи сигнала RAS/RAF/MEK/ERK, таких как RAS, RAF, MEK и ERK, могут быть использованы для предотвращения аномального роста клеток, а в частности раковых клеток у млекопитающих.

Из-за тяжести и широкого спектра заболеваний и расстройств, ассоциированных с аномальным ростом клеток (например, раковых клеток), существует потребность в эффективных терапевтических средствах и способах лечения. Для достижения этой цели могут быть применены соединения, комбинации соединений, композиции и способы, описанные в настоящей заявке.

Описание сущности изобретения

Настоящее изобретение, в частности, относится к способам предотвращения аномального роста клеток (например, раковых клеток) у индивидуума, нуждающегося в этом. Предложенные здесь способы рассматриваются как способы, подходящие для лечения индивидуума, у которого была идентифицирована мутация KRAS. Так, например, мутация KRAS может присутствовать в кодоне 12 гена KRAS, например, в виде мутации с одной точковой заменой в кодоне 12 (то есть, в виде мутации KRAS G12X). Примеры мутаций KRAS G12X включают, но не ограничиваются ими, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C. Способы включают лечение индивидуума путем введения эффективного количества описанного здесь ингибитора MEK (например, двойного ингибитора RAF/MEK), отдельно или в комбинации с дополнительным агентом, описанным в настоящей заявке. Альтернативно, такие способы

могут включать лечение индивидуума путем введения ингибитора всех RAF отдельно или в комбинации с дополнительным агентом, описанным в настоящей заявке.

В одном своем аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения рака у индивидуума, у которого была идентифицирована мутация KRAS G12V, где указанный способ включает введение индивидууму эффективного количества ингибитора MEK (например, двойного ингибитора RAF/MEK), и тем самым лечение этого индивидуума.

В одном своем аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения рака у индивидуума, у которого была идентифицирована мутация KRAS G12D, где указанный способ включает введение индивидууму эффективного количества ингибитора MEK (например, двойного ингибитора RAF/MEK), и тем самым лечение этого индивидуума.

В одном своем аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения рака, характеризующегося наличием мутации KRAS G12V у индивидуума, нуждающегося в этом, где указанный способ включает введение индивидууму эффективного количества ингибитора MEK (например, двойного ингибитора RAF/MEK), и тем самым лечение этого индивидуума.

В одном своем аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения рака, характеризующегося наличием мутации KRAS G12D у индивидуума, нуждающегося в этом, где указанный способ включает введение индивидууму эффективного количества ингибитора MEK (например, двойного ингибитора RAF/MEK) и тем самым лечение этого индивидуума.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор MEK выбран из группы, состоящей из траметиниба, кобиметиниба, биниметиниба, селуметиниба, PD-325901, CI-1040, VS-6766, MEK162, AZD8330, GDC-0623, рефаметиниба, пимасертиба, WX-554, HL-085, CN4987655, TAK-733, CInQ-03, G-573, PD184161, PD318088, PD98059, RO5068760, U0126 и SL327 или их фармацевтически приемлемой соли.

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

В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор MEK (например, двойной ингибитор RAF/MEK) представляет собой VS-6766 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор MEK (например, VS-6766 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе два раза в неделю.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор MEK (например, VS-6766 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 10 мг (например, приблизительно 4 мг или приблизительно 3,2 мг).

В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор MEK (например, VS-6766 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят периодически в течение трех недель, а затем делают перерыв в одну неделю.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор MEK (например, VS-6766 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с

дополнительным агентом. В некоторых вариантах осуществления изобретения, дополнительный агент вводят перед введением ингибитора МЕК. В некоторых вариантах осуществления изобретения, дополнительный агент вводят одновременно с ингибитором МЕК. В некоторых вариантах осуществления изобретения, дополнительный агент вводят после введения ингибитора МЕК.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, дополнительный агент представляет собой ингибитор FAK. В некоторых вариантах осуществления изобретения, 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 приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор FAK представляет собой дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе от приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе от приблизительно 200 мг до приблизительно 400 мг (например, 200 мг или 400 мг).

В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят ежедневно в дозе от приблизительно 400 мг до приблизительно 800 мг. Так, например, ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемая соль) может быть введен два раза в день в дозе от приблизительно 200 мг до приблизительно 400 мг (например, приблизительно 200 мг или приблизительно 400 мг два раза в день).

В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор МЕК (например, VS-6766 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в виде цикла, где такой цикл включает введение ингибитора МЕК в течение трех недель, а затем прекращение введения ингибитора МЕК в течение одной недели.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор МЕК (например, VS-6766 или его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в виде цикла, где указанный цикл включает введение ингибитора МЕК и ингибитора FAK в течение трех недель, а затем прекращение введения ингибитора МЕК и ингибитора FAK в течение одной недели.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор МЕК (например, VS-6766 или его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор FAK (например,

дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят периодически независимо друг от друга. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор МЕК (например, VS-6766 или его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор ФАК (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят циклами одновременно.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор МЕК (например, VS-6766 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 10 мг, а ингибитор ФАК (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе приблизительно от 200 мг до приблизительно 400 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор МЕК (например, VS-6766 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе приблизительно 4 мг два раза в неделю, а ингибитор ФАК (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе приблизительно 200 мг два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор МЕК (например, VS-6766 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе приблизительно 3,2 мг два раза в неделю, а ингибитор ФАК (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе приблизительно 200 мг два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор МЕК (например, VS-6766 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе приблизительно 4 мг два раза в неделю, а ингибитор ФАК (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе приблизительно 400 мг два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор МЕК (например, VS-6766 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе приблизительно 3,2 мг два раза в неделю, а ингибитор ФАК (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе приблизительно 400 мг два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, рак представляет собой рак яичников, немелкоклеточный рак легких (например, аденокарциному NSCLC), эндометриоидную карциному матки, аденокарциному поджелудочной железы, аденокарциному прямой и ободочной кишки или аденокарциному легкого. В некоторых вариантах осуществления изобретения, рак представляет собой NSCLC (например, NSCLC с мутацией KRAS G12V).

В другом своем аспекте, настоящее изобретение относится к способу обнаружения наличия мутации гена KRAS у индивидуума, страдающего раком, где указанный способ включает:

- (a) взятие биологического образца у индивидуума; и
- (b) проведение анализа для скрининга мутации в образце.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение относится к способу выявления индивидуума, имеющего рак с мутацией гена KRAS, где указанный способ включает:

- (a) взятие биологического образца у индивидуума; и
- (b) проведение анализа для скрининга мутации в образце.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, способы дополнительно включают введение индивидууму, у которого был выявлен рак с мутацией KRAS (например, с мутацией KRAS G12X (например, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C)), эффективного количества описанного здесь ингибитора MEK (например, двойного ингибитора RAF/MEK) отдельно или в комбинации с дополнительным агентом (например, ингибитором FAK).

В альтернативных вариантах осуществления изобретения, способы могут дополнительно включать введение индивидууму, у которого выявлен рак с мутацией KRAS (например, с мутацией KRAS G12X (например, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C)), эффективного количества ингибитора всех RAF отдельно или в комбинации с дополнительным агентом (например, ингибитором FAK).

В некоторых вариантах осуществления изобретения, мутация гена KRAS представляет собой G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V или G13D. В некоторых вариантах осуществления изобретения, мутация гена KRAS представляет собой G12V. В некоторых вариантах осуществления изобретения, рак представляет собой NSCLC.

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

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показан пример наилучшего ответа по RECIST при NSCLC с KRAS G12V на монотерапию VS-6766 и комбинированную терапию VS-6766 и дефактинибом.

На фиг. 2 указано время лечения NSCLC с KRAS G12V.

На фиг. 3 показан пример наилучшего ответа по RECIST при опухолях с KRAS G12V (рака эндометрия, NSCLC и рака яичников) на монотерапию VS-6766 и комбинированную терапию VS-6766 и дефактинибом.

На фиг. 4 указано время лечения опухолей с KRAS G12V (рака эндометрия, NSCLC и рака яичников).

Подробное описание изобретения

Как в целом описано в настоящей заявке, настоящее изобретение относится к способам, которые могут быть применены для предотвращения аномального роста клеток (например, раковых клеток) у индивидуума, нуждающегося в этом. Индивидуумы, предположительно нуждающиеся в лечении рака, могут быть идентифицированы как индивидуумы, имеющие мутацию KRAS (например, мутацию KRAS G12X (например, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C)).

Определения

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

Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, которые, согласно утвержденному медицинскому заключению, являются подходящими для их использования при контактировании с тканями человека и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., и соизмеримыми с приемлемым соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны специалистам в данной области. Так, например, Berge et al. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в публикации *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1-19. Фармацевтически приемлемые соли соединений согласно изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных кислотно-аддитивных солей являются соли аминогруппы, образованные неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или соли, полученные с применением других известных методов, таких как ионный обмен. Другими фармацевтически приемлемыми солями являются адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогоптонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 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 т.п. Фармацевтически приемлемыми солями, полученными из соответствующих оснований, являются соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}алкил)_4$. Репрезентативными солями щелочных или щелочноземельных металлов являются соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т.п. Дополнительными фармацевтически приемлемыми солями являются, если это необходимо, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные противоионами, такие как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к нетоксичному носителю, адьюванту или наполнителю, который не оказывает негативного влияния на фармакологическую активность соединения, и который входит в состав композиции указанного соединения. Фармацевтически приемлемыми носителями, адьювантами или наполнителями, которые могут быть использованы в описанных здесь композициях, являются, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как альбумин человеческой сыворотки, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат

калия, неполные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрий-содержащая карбоксиметилцеллюлоза, полиакрилаты, воски, блоксополимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и шерстяной жир.

Используемый здесь термин «индивидуум», которому осуществляют введение, включает, но не ограничивается ими, человека (то есть, мужчину или женщину любой возрастной группы, например, детей (например, младенца, ребенка, подростка) или взрослого человека (например, молодого взрослого человека, взрослого человека среднего возраста или человека пожилого возраста)) и/или животное, не являющееся человеком, например, млекопитающее, такое как приматы (например, собакоподобные обезьяны, макак-резусы), крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, грызуны, кошки и/или собаки. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индивидуумом является человек. В некоторых вариантах осуществления изобретения, индивидуумом является животное, не являющееся человеком. Используемые здесь термины «человек», «пациент» и «индивидуум» являются синонимами.

Болезнь, расстройство и состояние используются здесь как синонимы.

Используемые здесь термины «лечить», «лечение» и «терапия», если это не оговорено особо, означает действие на индивидуума, страдающего указанным заболеванием, расстройством или состоянием, направленное на снижение тяжести заболевания, расстройства или состояния, или задержку или замедление прогрессирования заболевания, расстройства или состояния (этот термин также охватывает «терапевтическое лечение»).

В общих чертах, «эффективное количество» соединения относится к количеству, достаточному для выработки желаемого биологического ответа. Как будет очевидно для специалистов в данной области, эффективное количество соединения согласно изобретению может варьироваться в зависимости от таких факторов, как желаемая биологическая конечная точка, фармакокинетика соединения, заболевание, подвергаемое лечению, способ введения, а также возраст, масса, состояние здоровья и общее состояние индивидуума.

Используемый здесь термин «терапевтически эффективное количество» соединения, если это не оговорено особо, означает количество, достаточное для обеспечения терапевтического эффекта при лечении заболевания, расстройства или состояния или для задержки или сведения к минимуму одного или нескольких симптомов, ассоциированных с таким заболеванием, расстройством или состоянием. Терапевтически эффективное количество соединения означает количество терапевтического агента, взятого отдельно или в комбинации 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 здесь термин «профилактическое лечение» означает действие, которое происходит до того, как индивидуум начинает страдать от указанного заболевания, расстройства или состояния.

Используемый здесь термин «профилактически эффективное количество» соединения, если это не оговорено особо, означает количество, достаточное для профилактики заболевания, расстройства или состояния, или одного или нескольких симптомов, ассоциированных с заболеванием, расстройством или состоянием, или предотвращения их рецидива. Профилактически эффективное количество соединения означает количество терапевтического агента, взятого отдельно или в комбинации с другими агентами, которое обеспечивает профилактический эффект в предупреждении заболевания, расстройства или состояния. Термин «профилактически эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает общую профилактику или усиливает профилактическую эффективность другого профилактического средства.

Используемый здесь термин «пероральная лекарственная форма» относится к композиции или к среде, используемой для введения лекарственного средства индивидууму. Обычно, пероральную лекарственную форму вводят через рот, однако, термин «пероральная лекарственная форма» охватывает любое вещество, которое вводится индивидууму и абсорбируется через мембрану, например, через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, включая, например ротовую полость, пищевод, желудок, тонкую кишку, толстую кишку и ободочную кишку. Так, например, «пероральная лекарственная форма» включает раствор, который вводят через зонд для питания в желудок.

«Мутация KRAS» представляет собой мутацию гена KRAS (то есть, мутацию нуклеиновой кислоты) или белка Kras (то есть, аминокислотную мутацию), которая приводит к нарушению функции белка Kras, связанной с повышенной и/или конститутивной активностью, что благоприятствует активному GTP-связанному состоянию белка Kras. Мутация может находиться в консервативных сайтах, которые благоприятствуют связыванию GTP и конститутивного активного белка Kras. В некоторых случаях, мутация происходит в одном или нескольких кодонах 12, 13 и 16 гена KRAS. Так, например, мутация KRAS может присутствовать в кодоне 12 гена KRAS, например, в виде точковой мутации с заменой в кодоне 12 (то есть, мутации KRAS G12X) (например, мутация KRAS G12V возникает в результате замены одного нуклеотида (с.35G>T) и приводит к замене аминокислоты глицина (G) в положении 12 на валин (V)). Примеры мутаций KRAS G12X включают, но не ограничиваются ими, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C.

Способы лечения

Способы, раскрытые в настоящей заявке, предусматривают лечение индивидуума,

у которого была выявлена мутация KRAS (например, мутация KRAS G12X (например, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C)), путем введения индивидууму эффективного количества ингибитора MEK (например, двойного ингибитора RAF/MEK) отдельно или в комбинации с дополнительным агентом (например, ингибитором FAK).

В одном своем аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения рака у индивидуума, у которого была идентифицирована мутация KRAS G12V, где указанный способ включает введение индивидууму эффективного количества ингибитора MEK, и тем самым лечение указанного индивидуума.

В одном своем аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения рака у индивидуума, у которого была идентифицирована мутация KRAS G12D, где указанный способ включает введение индивидууму эффективного количества ингибитора MEK, и тем самым лечение указанного индивидуума.

В одном своем аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения рака, характеризующегося наличием мутации KRAS G12V у индивидуума, нуждающегося в этом, где указанный способ включает введение индивидууму эффективного количества ингибитора MEK, и тем самым лечение указанного индивидуума.

В одном своем аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения рака, характеризующегося наличием мутации KRAS G12D у индивидуума, нуждающегося в этом, где указанный способ включает введение индивидууму эффективного количества ингибитора MEK, и тем самым лечение указанного индивидуума.

В одном своем аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения рака у индивидуума, нуждающегося в этом, где указанный способ включает введение индивидууму эффективного количества ингибитора MEK, где указанный индивидуум ранее был идентифицирован как имеющий мутацию KRAS (например, мутацию KRAS G12X (например, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C)).

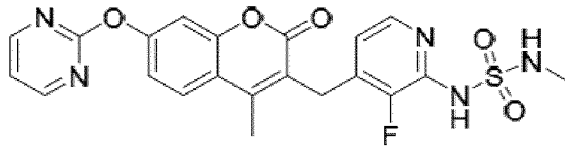
В одном своем аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения рака у индивидуума, нуждающегося в этом, где указанный способ включает стадию отбора индивидуума с раком, имеющим мутацию KRAS (например, мутацию KRAS G12X (например, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C)) в опухоли индивидуума; и лечение индивидуума эффективным количеством ингибитора MEK.

Ингибиторы MEK

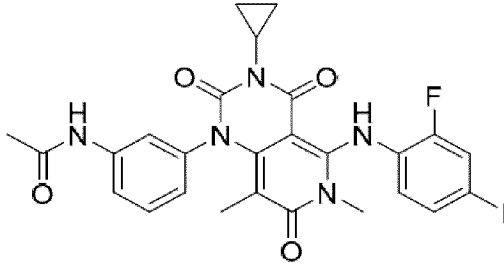
Ингибитор MEK может представлять собой низкомолекулярный или биологический ингибитор активируемых митогеном протеинкиназных ферментов (MAPK) MEK1 и/или MEK2 (например, пути MAPK/ERK).

Примерами ингибиторов MEK являются, но не ограничиваются ими:

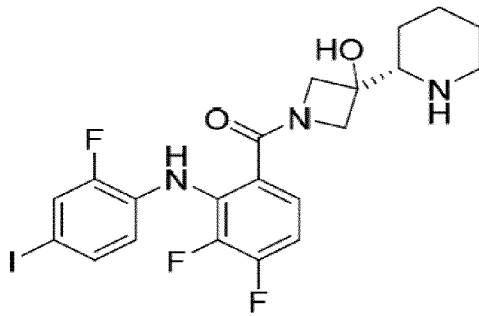
CH5126766 (также известный как RO5126766 или SKI27; а также описанный здесь как VS-6766), имеющий следующую структуру:



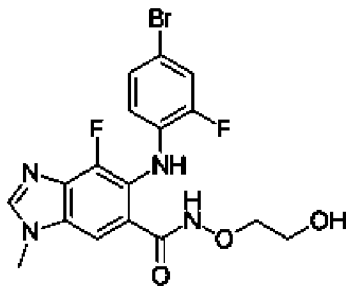
Траметиниб (также известный как Мекинст, GSK1120212), имеющий следующую структуру:



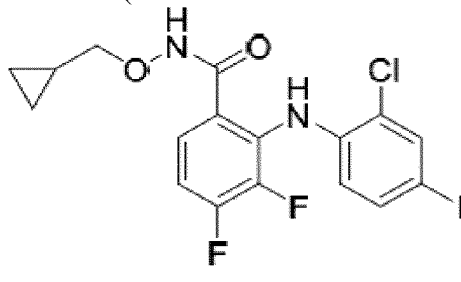
Кобиметиниб (также известный как GDC-0973, XL518), имеющий следующую структуру:



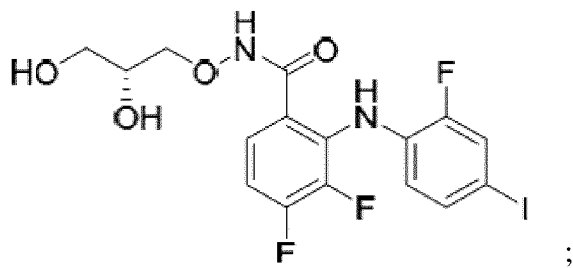
Биниметиниб, имеющий следующую структуру:



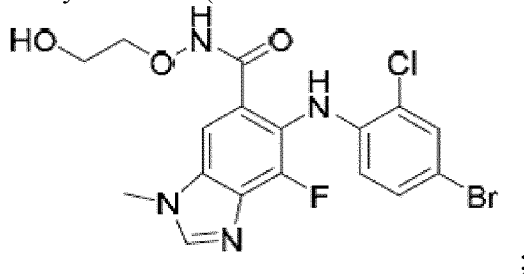
CI-1040 (также известный как PD184352), имеющий следующую структуру:



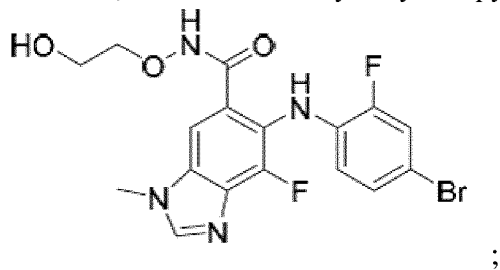
PD-325901, имеющий следующую структуру:



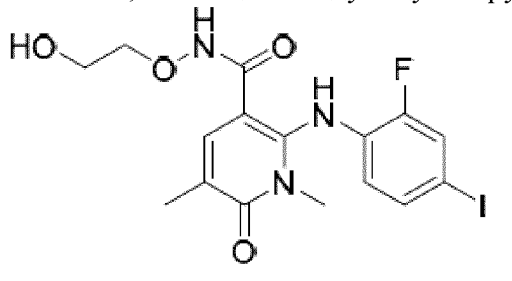
Селуметиниб (также известный как AZD6244), имеющий следующую структуру:



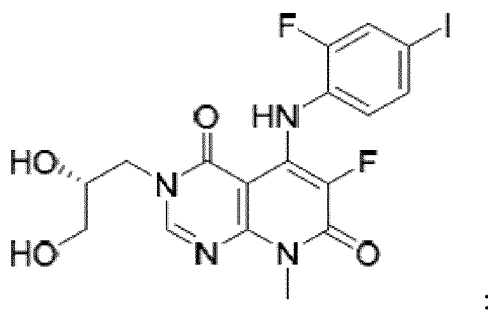
МЕК162, имеющий следующую структуру:



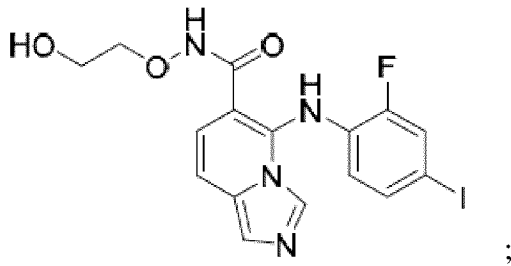
AZD8330, имеющий следующую структуру:



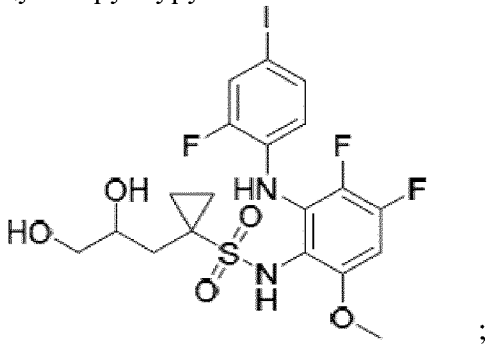
ТАК-733, имеющий следующую структуру:



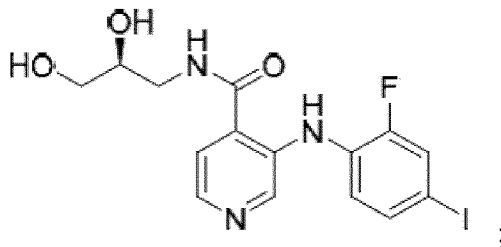
GDC-0623, имеющий следующую структуру: 11



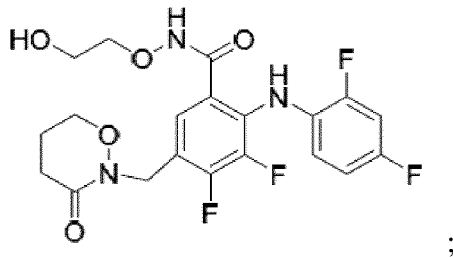
Рефаметиниб (также известный как RDEA119; BAY 869766), имеющий следующую структуру:



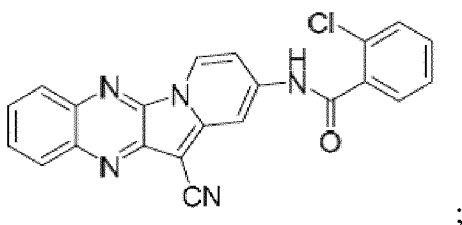
Пимасертиб (также известный как AS4987655), имеющий следующую структуру:



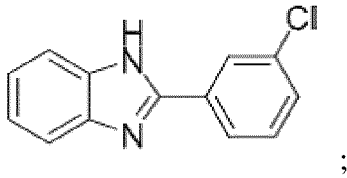
RO4987655 (также известный как CH4987655), имеющий следующую структуру:



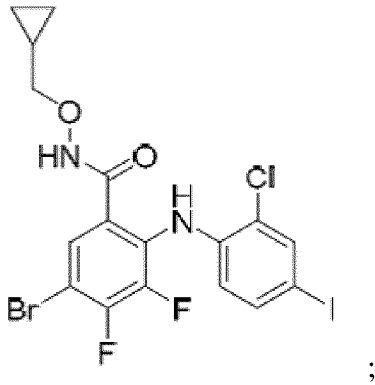
CInQ-03, имеющий следующую структуру:



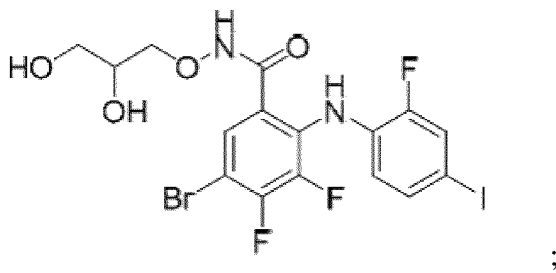
G-573, имеющий следующую структуру:



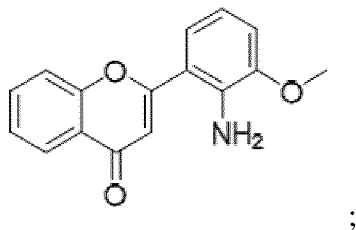
PD184161, имеющий следующую структуру:



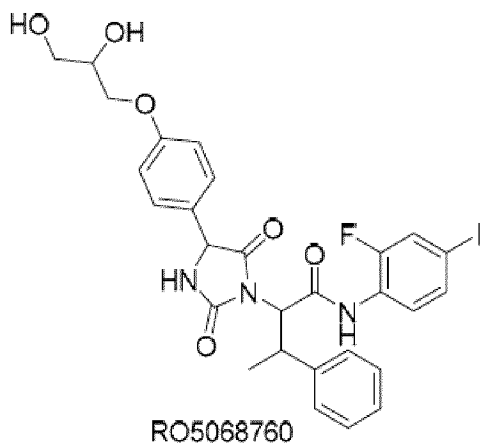
PD318088, имеющий следующую структуру:



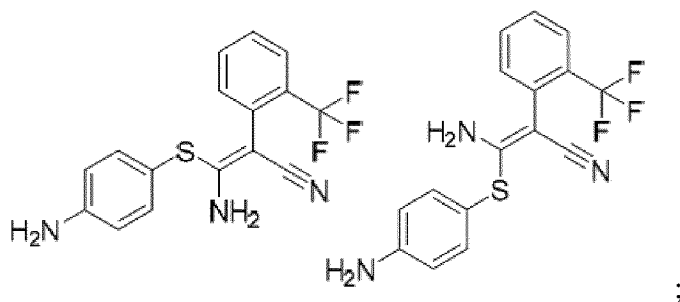
PD98059, имеющий следующую структуру:



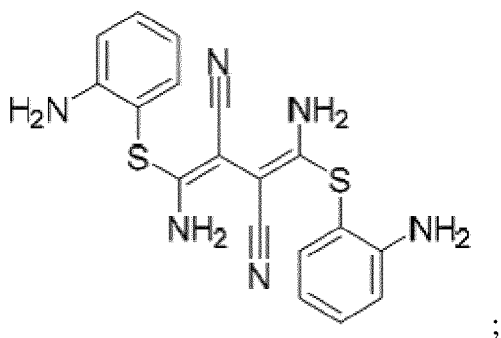
RO5068760, имеющий следующую структуру:



SL327, имеющий следующую структуру:



U0126, имеющий следующую структуру:



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

В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор МЕК выбран из группы, состоящей из траметиниба, кобиметиниба, биниметиниба, селуметиниба, PD-325901, CI-1040, VS-6766, 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.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор МЕК вводят в дозе 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 изобретения, ингибитор МЕК вводят в дозе один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор МЕК вводят в дозе два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор МЕК вводят в дозе один раз в день. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор МЕК вводят в дозе два раза в день. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор МЕК вводят в дозе в течение по меньшей мере трех недель. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор МЕК вводят в дозе циклами (например, в течение цикла, включающего введение ингибитора МЕК в течение трех недель, а затем прекращение введения ингибитора МЕК в течение одной недели).

В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор МЕК вводят в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 100 мг, например, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 5 мг, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 4 мг, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 3 мг, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 2 мг, от приблизительно 0,1 мг до

приблизительно 1 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 40 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 60 мг до приблизительно 100 мг или от приблизительно 80 мг до приблизительно 100 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор MEK вводят в дозе от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 10 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор MEK вводят в дозе приблизительно 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 изобретения, ингибитор MEK вводят в дозе приблизительно 4 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор MEK вводят в дозе приблизительно 3,2 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор MEK вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор MEK представляет собой двойной ингибитор RAF/MEK. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор MEK представляет собой VS-6766 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления изобретения, фармацевтически приемлемая соль VS-6766 представляет собой калиевую соль VS-6766. В некоторых вариантах осуществления изобретения, дозу двойного ингибитора 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 изобретения, дозу двойного ингибитора RAF/MEK вводят один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления изобретения, дозу двойного ингибитора RAF/MEK вводят два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления изобретения, дозу двойного ингибитора RAF/MEK вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления изобретения, дозу двойного ингибитора RAF/MEK вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления изобретения, доза двойного ингибитора RAF/MEK составляет от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 100 мг, например, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 5 мг, приблизительно 0,1 мг до приблизительно 4 мг, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 3 мг, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 2 мг, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 1 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 60 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 мг до

приблизительно 100 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 40 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 60 мг до приблизительно 100 мг или от приблизительно 80 мг до приблизительно 100 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор MEK вводят в дозе от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 10 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения, доза двойного ингибитора RAF/MEK составляет приблизительно 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 изобретения, доза двойного ингибитора RAF/MEK составляет приблизительно 4 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения, доза двойного ингибитора RAF/MEK составляет приблизительно 3,2 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения, двойной ингибитор RAF/MEK вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор MEK (например, двойной ингибитор RAF/MEK (например, VS-6766 или его фармацевтически приемлемую соль)) вводят циклами (например, цикла, включающего введение ингибитора MEK в течение трех недель, а затем прекращение введения ингибитора MEK в течение одной недели). В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор MEK (например, двойной ингибитор RAF/MEK (например, VS-6766 или его фармацевтически приемлемую соль)) вводят два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор MEK (например, двойной ингибитор RAF/MEK (например, VS-6766 или его фармацевтически приемлемую соль)) вводят в дозе от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 10 мг (например, приблизительно 4 мг или приблизительно 3,2 мг).

Альтернативно, способы могут включать лечение индивидуума, у которого была выявлена мутация KRAS (например, мутация KRAS G12X (например, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C)), путем введения эффективного количества ингибитора всех RAF отдельно или в комбинации с дополнительным агентом, описанным в настоящей заявке.

В одном из своих аспектов, настоящее изобретение относится к способу лечения рака у индивидуума, у которого была идентифицирована мутация KRAS G12V, где указанный способ включает введение индивидууму эффективного количества ингибитора всех RAF, и тем самым лечение указанного индивидуума.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения рака у индивидуума, у которого была идентифицирована мутация KRAS G12D, где указанный способ включает введение индивидууму эффективного количества ингибитора всех RAF, и тем самым лечение указанного индивидуума.

Заболевания и расстройства

Описанные здесь способы рассматриваются как подходящие для лечения рака, характеризующегося наличием мутации KRAS (например, мутации KRAS G12X (например, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C)). Так, например, рак может представлять собой, но не ограничивается ими, рак

яичников, немелкоклеточный рак легкого (например, аденокарциному NSCLC), эндометриоидную карциному матки, аденокарциному поджелудочной железы, аденокарциному прямой и ободочной кишки или аденокарциному легкого. В некоторых вариантах осуществления изобретения, рак представляет собой NSCLC (например, NSCLC с мутацией KRAS G12V).

Аномальный рост клеток

Используемый здесь термин «аномальный рост клеток», если это не оговорено особо, относится к клеточному росту, который не зависит от нормальных механизмов регуляции (например, потери контактного ингибирования). Этот термин включает аномальный рост: (1) опухолевых клеток (опухолей), которые пролиферируются, например, за счет экспрессии мутированной тирозинкиназы или сверхэкспрессии рецепторной тирозинкиназы; (2) доброкачественных и злокачественных клеток при других пролиферативных заболеваниях, например, при которых наблюдается аномальная активация тирозинкиназы; (3) любых опухолей, которые пролиферируются, например, посредством рецепторных тирозинкиназ; (4) любых опухолей, которые могут пролиферироваться, например, за счет аномальной активации серин/треонинкиназы; и (5) доброкачественных и злокачественных клеток при других пролиферативных заболеваниях, при которых, например, происходит аномальная активация серин/треонинкиназы. Аномальный рост клеток может относиться к росту эпителиальных клеток (например, в карциномах, аденокарциномах): мезенхимальных клеток (например, в саркомах (например, в лейомиосаркоме, саркоме Юинга)); гемопозитических клеток (например, в лимфомах, лейкозах, миелодисплазии (например, в предраковых клетках)); или других клеток (например, в меланоме, мезотелиоме и в других опухолях неизвестного происхождения).

Опухолевые новообразования

Аномальный рост клеток может относиться к опухолевому новообразованию. «Опухолевое новообразование» представляет собой заболевание 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 «новообразований» может быть доброкачественной, предраковой (карцинома *in situ*) или злокачественной (рак).

Примеры опухолевых новообразований включают: карциному, саркому, метастазирующие заболевания (например, опухоли, возникающие в предстательной железе, в толстой кишке, в легких, в молочной железе и в печени), гемопозитические опухолевые новообразования, например, лейкозы, метастазирующие опухоли. Лечение с использованием соединения может быть осуществлено в количестве, эффективном для ослабления по меньшей мере одного симптома опухолевого новообразования, например, снижения пролиферации клеток, уменьшения массы опухоли и т.п.

Рак

Способы согласно изобретению могут быть подходящими для профилактики и лечения рака, включая, например, солидные опухоли, опухоли мягких тканей и их метастазы. Раскрытые здесь способы могут быть также применены для лечения несолидных раковых опухолей. Примеры солидных опухолей включают злокачественные новообразования (например, саркомы, аденокарциномы и карциномы) различных систем органов, такие как опухоли легких, молочной железы, лимфоидной ткани, желудочно-кишечного тракта (например, толстой кишки) и мочеполовой системы (например, опухоли почек, уротелия или яичек), глотки, предстательной железы и яичников. Типичные аденокарциномы включают рак прямой и ободочной кишки, почечно-клеточную карциному, рак печени (например, гепатоцеллюлярную карциному), немелкоклеточную карциному легких, рак поджелудочной железы (например, метастазирующую аденокарциному поджелудочной железы) и рак тонкой кишки.

Рак может включать мезотелиому; нейрофиброматоз; например, нейрофиброматоз 2 типа, нейрофиброматоз 1 типа; рак почек; рак легких, немелкоклеточный рак легких; рак печени; рак щитовидной железы; рак яичника; рак молочной железы; опухоль нервной системы; шванному; менингиому; шванноматоз; слуховую неврому; аденоиднокистозную карциному; эпендимому; эпендимальные опухоли или любые другие опухоли, которые демонстрируют пониженную экспрессию мерлина и/или мутацию, и/или делецию, и/или гиперметилирование промотора гена NF-2.

Рак может включать виды рака, характеризующиеся тем, что они содержат раковые стволовые клетки, ассоциированные с раком мезенхимальные клетки или раковые клетки, инициирующие развитие опухоли. Рак может включать рак, который был охарактеризован как обогащенный раковыми стволовыми клетками, ассоциированными с раком мезенхимальными клетками или раковыми клетками, инициирующими опухоль (например, опухоль, обогащенную клетками, претерпевшими эпителиально-мезенхимальный переход, или метастазирующую опухоль).

Рак может представлять собой первичную опухоль, то есть, локализоваться в анатомическом участке инициации опухолевого роста. Рак также может быть метастазирующим, то есть, появляющимся, по меньшей мере, во втором анатомическом участке, отличающемся от анатомического участка инициации роста опухоли. Рак может представлять собой рецидивирующий рак, то есть, рак, который возвращается после лечения и после периода времени, в течение которого рак не поддавался обнаружению. Рецидивирующий рак может быть анатомически локализован в каком-либо участке по отношению к исходной опухоли, например, анатомически рядом с исходной опухолью; регионально по отношению к исходной опухоли, например, в лимфатическом узле, расположенном рядом с исходной опухолью; или удаленно от исходной опухоли, например, в анатомическом участке, удаленном от исходной опухоли.

Рак также может включать, но не ограничивается ими, например, эпителиальный рак, рак молочной железы, рак легких, рак поджелудочной железы, рак прямой и ободочной кишки (например, метастазирующий рак прямой и ободочной кишки,

например, метастазирующий рак с мутацией KRAS), рак предстательной железы, рак головы и шеи, меланому (например, NRAS-мутированную локально прогрессирующую или метастазирующую злокачественную кожную меланому), острый миелогенный лейкоз и глиобластому. Примеры рака молочной железы включают негативный по трем факторам рак молочной железы, базальноподобный рак молочной железы, рак молочной железы с низким содержанием клаудина, инвазивный рак, воспалительный, метастазирующий и прогрессирующий HER-2-позитивный или ER-позитивный рак, резистентный к терапии.

Рак также может включать аденокарциному легких, рак прямой и ободочной кишки, эндометриоидную карциному матки, уротелиальную карциному мочевого пузыря, инвазивную дольковую карциному молочной железы, плоскоклеточный рак шейки матки, меланому кожи, эндоцервикальную аденокарциному, гепатоцеллюлярную карциному, аденокарциному поджелудочной железы, двухфазную мезотелиому плевры, почечную светлоклеточную карциному, аденокарциному желудка, тубулярную аденокарциному желудка, карциносаркому матки или злокачественную смешанную мюллеровскую опухоль матки.

Другие виды рака включают, но не ограничиваются ими, увеальную меланому, рак головного мозга, рак брюшной полости, рак пищевода, рак желудочно-кишечного тракта, глиому, рак печени, рак языка, нейробластому, остеосаркому, рак яичников, ретинобластому, опухоль Вильмса, множественную миелому, рак кожи, лимфому, рак крови и костного мозга (например, прогрессирующие гематологические злокачественные новообразования, лейкоз, например, острый миелоидный лейкоз (например, первичный или вторичный), острый лимфобластный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз, гематологические злокачественные новообразования, прогрессирующие миелопролиферативные заболевания, миелодиспластический синдром, рецидивирующую или рефрактерную множественную миелому, прогрессирующие миелопролиферативные заболевания), рак сетчатки, рак мочевого пузыря, рак шейки матки, рак почек, рак эндометрия, менингиому, лимфому, рак кожи, рак матки, рак легких, немелкоклеточный рак легких, носоглоточную карциному, нейробластому, солидную опухоль, гематологические злокачественные новообразования, плоскоклеточную карциному, рак яичек, рак щитовидной железы, мезотелиому, рак вульвы, рак головного мозга, саркому, рак кишечника, рак ротовой полости, рак эндокринной системы, рак слюнных желез, семиному сперматоцитов, спорадическую медуллярную карциному щитовидной железы, непролиферирующий рак яичек, рак, ассоциированный со злокачественными тучными клетками, неходжкинскую лимфому и диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, опухоль представляет собой солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления изобретения, солидная опухоль является локально прогрессирующей или метастазирующей. В некоторых вариантах осуществления изобретения, солидная опухоль не поддается лечению посредством стандартной терапии (например, является резистентной к такой терапии).

Описанные здесь способы могут способствовать уменьшению, ослаблению или полному устранению расстройства и/или ассоциированных с ним симптомов, предотвращению ухудшения состояния, замедлению скорости прогрессирования или сведению к минимуму частоты рецидивов расстройства после того, как оно было первоначально устранено (то есть, во избежание рецидива). Подходящая доза и терапевтический режим могут варьироваться в зависимости от конкретно используемых соединений, комбинаций и/или фармацевтических композиций и способа доставки соединений, комбинаций и/или фармацевтических композиций. В некоторых вариантах осуществления изобретения, такой способ увеличивает среднюю продолжительность жизни, увеличивает среднюю продолжительность жизни без прогрессирования заболевания и/или снижает частоту рецидивов у индивидуумов, получавших лечение комбинациями, описанными в настоящей заявке, статистически значимым образом.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, рак представляет собой рак легких (например, немелкоклеточный рак легких (NSCLC), например, NSCLC с мутацией KRAS (например, NSCLC с мутацией KRAS G12V); метастазирующий рак), рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы и шеи, кожную или внутриглазную меланому, рак матки, рак яичников (например, неоперируемый рак яичников с низкой степенью злокачественности, прогрессирующий или метастазирующий рак яичников), рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак толстой кишки, рак молочной железы (например, негативный по трем факторам рак молочной железы (например, рак молочной железы, который не экспрессирует гены рецептора эстрогена, гены рецептора прогестерона и Her2/neu)), рак матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному 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 пениса, рак предстательной железы, хронический или острый лейкоз, лимфоцитарные лимфомы, рак мочевого пузыря, рак почек или мочеточника, почечно-клеточный рак, карциному почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухоли позвоночника, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, мезотелиому (например, злокачественную плевральную мезотелиому, например, хирургически операбельную злокачественную мезотелиому плевры) или комбинацию одного или нескольких из вышеуказанных видов рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения, рак является метастазирующим. В некоторых вариантах осуществления изобретения, аномальный рост клеток является локально рецидивирующим (например, у индивидуума имеется локально рецидивирующее заболевание, например, рак).

Дополнительные способы лечения

В некоторых вариантах осуществления изобретения, способы и композиции, описанные в настоящей заявке, могут быть применены вместе с дополнительным средством или дополнительной терапией (например, лечением рака). В одном варианте

осуществления изобретения, смесь одного или нескольких соединений или фармацевтических композиций может быть введена в комбинации, описанной в настоящей заявке, индивидууму, нуждающемуся в этом. В еще одном варианте осуществления изобретения, одно или несколько соединений или одна или несколько композиций (например, фармацевтических композиций) могут быть введены в комбинации, описанной в настоящей заявке, для лечения или профилактики различных заболеваний, включая, например, рак, диабет, нейродегенеративные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания, ассоциированные с нарушением свертывания крови, воспаление, гиперемия, ожирение, старение, стресс и т.п. В различных вариантах осуществления изобретения, комбинированная терапия, включающая введение соединения или фармацевтической композиции, описанных в настоящей заявке, может включать: (1) введение фармацевтических композиций, которые содержат одно или несколько соединений в сочетании с описанной здесь комбинацией; и (2) совместное введение описанных здесь одного или нескольких соединений или фармацевтических композиций, в сочетании с комбинацией, описанной в настоящей заявке, где соединение или фармацевтическая композиция, описанные в настоящей заявке, не были включены в состав одних и тех же композиций. В некоторых вариантах осуществления изобретения, комбинации, описанные в настоящей заявке, вводят вместе с дополнительным лечением (например, дополнительным лечением рака). В некоторых вариантах осуществления изобретения, дополнительное лечение (например, дополнительное лечение рака) может быть проведено одновременно (например, в одно и то же время) путем введения одних и тех же композиций отдельно или последовательно. Последовательное введение означает проведение одной процедуры (например, непосредственно 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, вторичного лечения (например, введения соединения или проведения терапии). Порядок введения первого и второго соединения или терапии также может быть обратным.

Так, например, дополнительный агент может представлять собой ингибитор FAK. Сильные ингибиторы протеинтирозинкиназ FAK могут быть адаптированы для их терапевтического применения в качестве антипролиферативных средств (например, противораковых), противоопухолевых средств (например, эффективных против солидных опухолей), средств против ангиогенеза (например, останавливающих или предотвращающих пролиферацию кровеносных сосудов) у млекопитающих, а в частности, у человека. Соединения, описанные в настоящей заявке, например, ингибиторы FAK, могут быть подходящими для профилактики и лечения заболевания или расстройства, описанного в настоящей заявке (например, заболевания, ассоциированного с аномальным ростом клеток, например, рака (например, рака, описанного в настоящей заявке)).

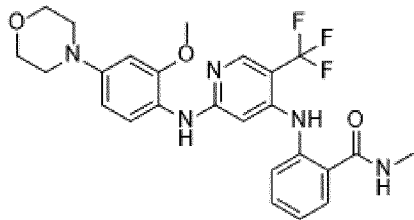
Репрезентативный ингибитор FAK включает, но не ограничивается им,

дефактиниб, имеющий следующую структуру:



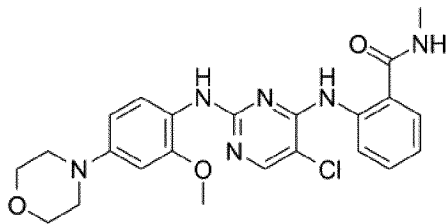
или его фармацевтически приемлемую соль. Дефактиниб также известен как VS-6063 (например, свободное основание VS-6063) или PF-04554878. VS-6063 и родственные соединения также описаны, например, в патенте США № 7928109, содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления изобретения, VS-6063 может образовывать фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлорид VS-6063).

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



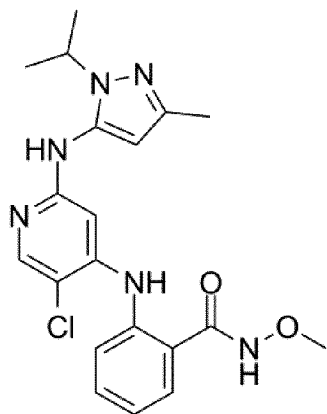
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор ФАК представляет собой ТАЕ226, имеющий следующую структуру:



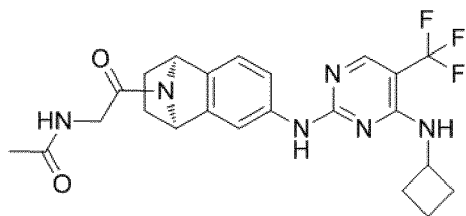
или его фармацевтически приемлемую соль.

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



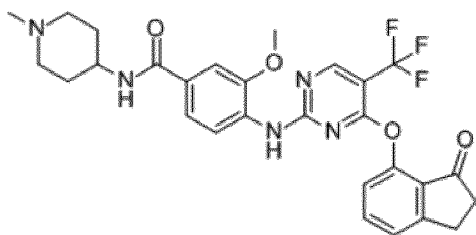
или его фармацевтически приемлемую соль.

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



или его фармацевтически приемлемую соль.

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



или его фармацевтически приемлемую соль.

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

Pharma Group).

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

В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор FAK вводят в дозе по меньшей мере один раз в день. Так, например, в некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор FAK вводят в дозе два раза в день. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор FAK вводят в дозе один раз в день. Так, например, суточная доза ингибитора FAK может составлять от приблизительно 400 мг до приблизительно 800 мг (например, от приблизительно 200 мг до приблизительно 400 мг два раза в день).

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

В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор MEK (например, VS-6766 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят циклами в течение трех недель, а затем делают перерыв на одну неделю.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор MEK (например, VS-6766 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с дополнительным агентом. В некоторых вариантах осуществления изобретения,

дополнительный агент вводят перед введением ингибитора МЕК. В некоторых вариантах осуществления изобретения, дополнительный агент вводят одновременно с ингибитором МЕК. В некоторых вариантах осуществления изобретения, дополнительный агент вводят после ингибитора МЕК. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе два раза в день. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе один раз в день. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе от приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе от приблизительно 200 мг до приблизительно 400 мг (например, приблизительно 200 мг или приблизительно 400 мг). В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят два раза в день в дозе от приблизительно 200 мг до приблизительно 400 мг (например, приблизительно 200 мг или приблизительно 400 мг). В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят ежедневно в дозе от приблизительно 400 мг до приблизительно 800 мг (например, приблизительно 200 мг или приблизительно 400 мг два раза в день).

В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор МЕК (например, VS-6766 или его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят циклами (например, циклами, включающими введение ингибитора МЕК и ингибитора FAK в течение трех недель, а затем прекращение введения ингибитора МЕК и ингибитора FAK в течение одной недели).

В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор МЕК (например, VS-6766 или его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят независимо циклами. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор МЕК (например, VS-6766 или его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят одновременно циклами.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор МЕК (например, VS-6766 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 10 мг, а ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе от приблизительно 200 мг до приблизительно 400 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор МЕК (например, VS-6766 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе приблизительно 4 мг два раза в неделю, а ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе приблизительно 200 мг два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор МЕК (например, VS-6766 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе приблизительно 3,2 мг два раза в неделю, а ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе приблизительно 200 мг два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор МЕК (например, VS-6766 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе приблизительно 4 мг два раза в неделю, а ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе приблизительно 400 мг два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибитор МЕК (например, VS-6766 или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе приблизительно 3,2 мг два раза в неделю, а ингибитор FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе приблизительно 400 мг два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, дополнительная терапия представляет собой лечение рака. Примеры лечения рака включают, например, химиотерапию, методы нацеленной терапии, такие как лечение антителами, иммунотерапия и гормональная терапия. Ниже приведены примеры каждого из этих методов лечения.

Химиотерапия

В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанную здесь комбинацию вводят вместе с проведением химиотерапии. Химиотерапия представляет собой лечение рака препаратами, которые могут разрушать раковые клетки. В «химиотерапии» обычно используются цитотоксические препараты, которые воздействуют на быстро делящиеся клетки в целом, в отличие от нацеленной терапии. Химиотерапевтические препараты воздействуют на деление клеток различными возможными способами, например, посредством удвоения ДНК или разделения 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 репарировать повреждение ДНК, в то время как нормальные клетки обычно могут осуществлять такую функцию.

Примерами химиотерапевтических средств, используемых в терапии рака, являются, например, антиметаболиты (например, производные фолиевой кислоты, пурина и пиримидина) и алкилирующие агенты (например, азотные аналоги горчичного газа, нитрозомочевины, платина, алкилсульфонаты, гидразины, триазены, азиридины, ядовитые вещества веретенообразных клеток, цитотоксические агенты, ингибиторы топоизомеразы и другие средства). Типичными средствами являются акларубицин, актиномицин, алитретинон, алтретамин, аминоптерин, аминолевулиновая кислота, амрубицин, амсакрин, анагрелид, триоксид мышьяка, аспарагиназа, атразентан, белотекан, бексаротен, эндамустин, блеомицин, бортезомиб, бусульфан, камптотнецин, капецитабин, карбоплатин, карбоквон, кармофур, кармустин, целекоксиб, хлорамбуцил, хлорметин, цисплатин, кладрибин, клофарабин, кризантаспаза, циклофосфамид, цитарабин,

дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, децитабин, демеколцин, доцетаксел, доксорубицин, эфапроксирал, элескломол, эльсамитруцин, эноцитин, эстратоглуцитабин, эпирубицин, эпирубицин, флоксуридин, флударабин, фторурацил (5-FU), фотемустин, гемцитабин, имплантаты на основе глиадела, гидроксикарбамид, гидроксимочевина, идарубицин, ифосфамид, иринотекан, ирофульвен, иксабепилон, ларотаксел, лейковорин, липосомный доксорубицин, липосомный даунорубицин, лонидамин, ломустин, лукантон, манносульфан, масопрокол, мелфалан, меркаптопурин, месна, метотрексат, метиламинолевулинат, митобронитол, митогуазон, митотан, митомицин, митоксантрон, недаплатин, нимустин, облимерсен, омацетаксин, ортатаксел, оксалиплатин, паклитаксел, пегаспаргаза, пеметрексед, пентостатин, пирарубицин, пиксанрон, пликамицин, порфимер-натрий, преднимустин, прокарбазин, ралтитрексет, ранимустин, рубитекан, сапацитабин, семустин, ситимаген-цераденовек, стратаплатин, стрептозоцин, талапорфим, тегафур-урацил, темопорфин, темозоломид, тенипозид, тезетаксел, тестолактон, тетранитрат, тиотепа, тиазофурин, тиогуанин, типифарниб, топотекан, трабектин, триазиквон, триэтиленмеламин, триэтиленмеламин, триплатин, третиноин, треосульфат, трофосфамид, урамустин, валрубицин, вертепорфин, винбластин, винкристин, виндезин, винфлунин, винорелбин, вориностат, зорубицин и другие описанные здесь цитостатические или цитотоксические средства.

Поскольку некоторые препараты лучше действуют вместе, чем по отдельности, то два или более препаратов часто назначаются для введения одновременно или последовательно. В большинстве случаев, два или более химиотерапевтических средства используются в виде комбинированной химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления изобретения, химиотерапевтические агенты (включая комбинированную химиотерапию) могут быть введены в сочетании с комбинацией, описанной в настоящей заявке.

Нацеленная терапия

В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанную в настоящей заявке комбинацию вводят вместе с проведением нацеленной терапии. Нацеленная терапия представляет собой использование агентов, специфичных для deregulированных белков раковых клеток. Низкомолекулярные терапевтические препараты для нацеленной терапии обычно представляют собой ингибиторы ферментативных доменов мутированных, сверхэкспрессированных или каких-либо других важных белков в раковой клетке. Яркими примерами являются ингибиторы тирозинкиназы, такие как акситиниб, бозутиниб, цедираниб, дезатиниб, эротиниб, иматиниб, гефитиниб, лапатиниб, лестауртиниб, нилотиниб, семаксаниб, сорафениб, сунитиниб и вандетаниб, а также ингибиторы циклинзависимой киназы, такие как алвоцидиб и селициклиб. Терапия моноклональными антителами представляет собой другую стратегию, при которой терапевтическим агентом является антитело, которое специфически связывается с белком на поверхности раковых клеток. Примерами таких антител являются антитело трастузумаб против HER2/neu (ГЕРЦЕПТИН®), обычно используемое при раке молочной

железы, и антитело против CD20, а именно, ритуксимаб и тозитумомаб, обычно используемые для лечения различных В-клеточных злокачественных опухолей. Другие репрезентативными антителами являются цетуксимаб, панитумумаб, трастузумаб, алемтузумаб, бевацизумаб, эдреколомаб и гемтузумаб. Примерами слитых белков являются афлиберцепт и денилейкин-дифтитокс. В некоторых вариантах осуществления изобретения, нацеленная терапия может быть применена в сочетании с комбинацией, описанной в настоящей заявке.

Нацеленная терапия может также включать введение небольших пептидов в качестве «средств для хоминга», которые могут связываться с рецепторами клеточной поверхности или с пораженным внеклеточным матриксом, окружающим опухоль. Радионуклиды, присоединенные к этим пептидам (например, RGD), в конечном итоге убивают раковую клетку, если нуклид распадается вблизи клетки. Примером такой терапии является BEXXAR®.

Иммунотерапия

В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанную в настоящей заявке комбинацию вводят вместе с проведением иммунотерапии. Иммунотерапия рака относится к разнообразному набору терапевтических стратегий, направленных на стимуляцию собственной иммунной системы пациента для борьбы с опухолью.

Современные методы выработки иммунного ответа против опухолей включают интравезикулярную БЦЖ-иммунотерапию при поверхностном раке мочевого пузыря и использование интерферонов и других цитокинов для индуцирования иммунного ответа у индивидуумов с почечно-клеточной карциномой 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 изобретения, иммунотерапевтические агенты могут быть использованы в сочетании с комбинацией, описанной в настоящей заявке.

Гормональная терапия

В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанную комбинацию вводят вместе с гормональной терапией. Рост некоторых видов раковых клеток можно ингибировать путем удаления или блокирования определенных гормонов. Общими примерами гормоночувствительных опухолей включают некоторые виды рака молочной железы и предстательной железы. Удаление или блокирование эстрогена или тестостерона часто является важным дополнительным лечением. При некоторых видах рака, введение агонистов гормонов, таких как прогестогены, может быть терапевтически полезным. В некоторых вариантах осуществления изобретения, гормональные терапевтические агенты могут быть использованы в сочетании с комбинацией, описанной в настоящей заявке.

Лучевая терапия

Комбинации, описанные в настоящей заявке, могут быть использованы в сочетании с направленной подачей энергии или лечением частицами или радиоизотопами, например,

лучевой терапией, например, лучевой онкологией, для лечения пролиферативного заболевания, например, рака, например, рака, ассоциированного с раковыми стволовыми клетками. Комбинации, описанные в настоящей заявке, могут быть введены индивидууму одновременно или последовательно вместе с лечением путем подачи направленной энергии, лечением с использованием частиц или радиоизотопов. Так, например, описанные здесь комбинации могут быть введены до, во время или после лечения путем подачи направленной энергии, лечения с использованием частиц или радиоизотопов или их комбинации. Терапия путем подачи направленной энергии или терапия с использованием частиц 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. Такая терапия может включать дистанционную лучевую терапию, телетерапию, брахитерапию, лучевую терапию с закрытым источником, системную радиоизотопную терапию или лучевую терапию с открытым источником. Терапия может включать прием вовнутрь или размещение вблизи радиоактивного изотопа, например, радиоактивного йода, кобальта, цезия, калия, брома, фтора, углерода. Внешнее излучение 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-излучения фотонов). Излучение может быть направлено на любую часть тела индивидуума, нуждающегося в лечении.

Хирургия

Комбинации, описанные в настоящей заявке, могут быть использованы в сочетании с хирургическим вмешательством, например, хирургическим обследованием, операцией и биопсией для лечения пролиферативного заболевания, например, рака, например, рака, ассоциированного с раковыми стволовыми клетками. Описанные здесь комбинации могут быть введены индивидууму одновременно или последовательно во время операции. Так, например, комбинации, описанные в настоящей заявке, могут быть введены до, во время или после операции или в виде их комбинаций. Операция может представлять собой биопсию, во время которой берут одну или несколько клеток для дальнейшего анализа. Биопсия может быть осуществлена, например, скальпелем, иглой, катетером, эндоскопом, шпателем или ножницами. Биопсия может представлять собой эксцизионную биопсию, инцизионную биопсию, тонкоигольную биопсию или пункционную биопсию, например, пункционную аспирационную биопсию. Операция может включать удаление локализованных тканей с подозрением на рак или идентифицированных как раковые. Так, например, операция может включать удаление ракового поражения, припухлости, полипа или родинки. Операция может включать удаление большого количества ткани, такой как молочная железа, кости, кожа, жир или мышцы. Операция может включать удаление части или всего органа или узла, например, легкого, горла, языка, мочевого пузыря, шейки матки, яичника, яичек, лимфатического узла, печени, поджелудочной железы, головного

мозга, глаза, почки, желчного пузыря, желудка, толстой кишки, прямой кишки или кишечника. В одном варианте осуществления изобретения, рак представляет собой рак молочной железы, например, негативный по трем факторам рак молочной железы, а хирургическое вмешательство представляет собой мастэктомию или лампэктомию.

Противовоспалительные средства

Описанная здесь комбинация может быть введена вместе с противовоспалительным средством. Противовоспалительными средствами являются, но не ограничиваются ими, нестероидные противовоспалительные средства (например, салицилаты (аспирин (ацетилсалициловая кислота), дифлунизал, сальсалат), 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, ацетат дезоксикортикостерона, альдостерон).

Анальгетики

Анальгетиками могут быть, но не ограничиваются ими, опиаты (например, морфин, кодеин, оксикодон, гидрокодон, дигидроморфин, петидин, бупренорфин, трамадол, венлафаксин), парацетомальные и нестероидные противовоспалительные средства (например, салицилаты (аспирин (ацетилсалициловая кислота), дифлунизал, сальсалат), 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

Описанная здесь комбинация может быть введена вместе с противорвотным средством. Противорвотными средствами могут быть, но не ограничиваются ими, антагонисты рецепторов 5-HT₃ (доласетрон (анзет), гранисетрон (китрил, санкузо), ондансетрон (зофран), трописетрон (навобан), палоносетрон (алокси), миртазапин (ремерон)), антагонисты допамина (домперидон, оланзапин, дроперидол, галоперидол, хлорпромазин, прометазин, прохлорперазин, метоклопрамид (реглан), ализаприд, прохлорперазин (компазин, стемзин, букастем, стеметил, фенотил), антагонисты рецепторов NK₁ (апрепитант (эменд), антигистаминовые препараты (циклизин,

дифенгидрамин (бенадрил), дименгидринат (гравол, драмамин), меклозин (бонин, антиверт), прометазин (пентазин, фенерган, промакот, гидроксизин), бензодиазапины (лоразепам, мидазолам), антихолинергические средства (гиосцин), стероиды (дексаметазон).

Словосочетание «в комбинации с ...» и термины «совместное введение», «совместное применение» или «одновременное введение», используемые в настоящей заявке в контексте введения описанного здесь соединения или описанной здесь терапии, означает, что два (или более) различных соединения или терапевтических средства вводят индивидууму во время заболевания или расстройства (например, заболевания или расстройства, описанного в настоящей заявке, например, рака), например, два (или более) различных соединения или терапевтических средства вводят индивидууму после того, как у него было диагностировано заболевание или расстройство (например, заболевание или расстройство, описанное в настоящей заявке, например, рак) и до того, как заболевание или расстройство было излечено или устранено или лечение было прекращено по другим причинам.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, введение одного соединения или терапевтического средства все еще осуществляют, когда начинают вводить второе средство, так, чтобы эти введения были перекрывающимися. Иногда это упоминается здесь как «одновременное» или «конкурентное введение». В других вариантах осуществления изобретения, введение одного соединения или терапевтического средства заканчивается до того, как начинается введение другого соединения или терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления изобретения, в любом случае, лечение (например, введение соединения, композиции или проведение терапии) является более эффективным благодаря комбинированному введению. Так, например, второе соединение или вторая терапия являются более эффективными, например, эквивалентный эффект наблюдается при меньшем количестве второго соединения или терапевтического средства, или второе соединение или терапевтическое средство уменьшают симптомы в большей степени, чем если бы второе соединение или второе терапевтическое средство было введено в отсутствие первого соединения или терапевтического средства, или если аналогичная ситуация наблюдается с первым соединением или терапевтическим средством. В некоторых вариантах осуществления изобретения, введение осуществляют таким образом, что уменьшение симптома или другого параметра, связанного с расстройством, является большим, чем то, которое наблюдалось бы при введении одного соединения или терапевтического средства в отсутствие другого. Эффект двух соединений или терапевтических средств может быть частично аддитивным, полностью аддитивным или более, чем аддитивным (например, синергическим). Введение может быть осуществлено так, чтобы первое вводимое соединение или терапевтическое средство все еще можно было бы обнаружить при введении второго.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, первое соединение или терапевтическое средство и второе соединение или терапевтическое средство могут быть

введены 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 терапевтического средства 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) введения дополнительного, например, второго соединения или терапевтического средства. Порядок введения первого и второго соединения или терапевтического средства также может быть обратным.

Комбинации, описанные в настоящей заявке, могут представлять собой терапию первой линии при аномальном росте клеток, например, при раке, то есть, они могут быть введены пациенту, которому ранее не вводили другое лекарственное средство, предназначенное для лечения рака; терапию рака второй линии, то есть, которую применяют для индивидуума, которому ранее было введено другое лекарственное средство, предназначенное для лечения рака; терапию рака третьей или четвертой линии, то есть, которую применяют для индивидуума, которому ранее вводили два или три других лекарственных средства, предназначенных для лечения рака.

Пероральные лекарственные формы и составы

Соединения согласно изобретению могут быть введены перорально. В некоторых вариантах осуществления изобретения, композицию (например, фармацевтическую композицию) вводят перорально в любой лекарственной форме, приемлемой для перорального введения, включая, но не ограничиваясь ими, жидкие гелевые таблетки или капсулы, сиропы, эмульсии и водные суспензии. Жидкие гели могут включать желатины, пластификаторы и/или агенты, придающие мутность и необходимые для достижения подходящей консистенции, и могут быть покрыты энтеросолюбильными покрытиями, одобренными для их 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 ее использовании в качестве пероральной лекарственной формы. При желании могут быть добавлены определенные подсластители, и/или ароматизаторы, и/или красители.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, индивидууму 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 представлять собой унифицированную лекарственную форму, пригодную для однократного введения точных доз. Фармацевтические композиции могут содержать, в дополнение к соединению, описанному в настоящей заявке, фармацевтически приемлемый носитель и могут, но необязательно, дополнительно содержать один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, таких как, например, стабилизаторы, разбавители, связующие

вещества и лубриканты. Кроме того, таблетка может включать другие лекарственные или фармацевтические средства, носители и/или адъюванты. Примерами фармацевтических композиций являются спрессованные таблетки (например, таблетки, полученные путем прямого прессования).

Также рассматриваются таблетки, содержащие активный или терапевтический ингредиент (например, соединение, описанное в настоящей заявке). В дополнение к активным или терапевтическим ингредиентам, таблетки могут содержать 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 т.п. Физиологические растворы и водная декстроза также могут быть использованы в качестве жидких реагентов. Таким образом, пероральные лекарственные формы для применения в соответствии с настоящим изобретением могут быть приготовлены обычным образом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей, включающих эксципиенты и вспомогательные вещества, которые облегчают превращение активных ингредиентов в препараты, которые могут быть использованы в фармацевтике. Эксципиенты могут придавать прессуемым веществам хорошие характеристики текучести порошка и сжатия. Примеры эксципиентов описаны, например, в руководстве *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (5-е издание) под редакцией Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey и Sian C. Owen; Publisher: Pharmaceutical Press.

Для перорального введения, активные ингредиенты, например, описанное здесь соединение, могут быть легко приготовлены путем комбинирования активных ингредиентов с фармацевтически приемлемыми носителями, хорошо известными специалистам в данной области. Такие носители позволяют изготавливать активные ингредиенты согласно изобретению в виде таблеток, пилюль, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, порошков или гранул, суспензий или растворов в воде или безводных средах и т.п. для перорального приема пациентом. Фармакологические препараты для перорального применения могут быть изготовлены с использованием твердого эксципиента, путем, но необязательно, измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул после добавления, при желании, подходящих вспомогательных веществ с получением, например, таблеток. При этом, могут оказаться желательными подходящие эксципиенты, такие как разбавители, связующие или разрыхлители.

Дозы могут варьироваться в зависимости от используемой лекарственной формы и способы введения. Точный состав, способ введения и дозы могут быть выбраны врачом в зависимости от состояния пациента (см., например, Fingl, et al., 1975, «*Pharmacological Basis of Therapeutics*»). Могут потребоваться более низкие или более высокие дозы, чем дозы, указанные выше. Конкретные дозы и схемы лечения для каждого конкретного индивидуума будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, режим

питания, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, тяжесть и течение заболевания, состояния или симптомов, предрасположенность индивидуума к заболеванию, состоянию или симптомам и мнение лечащего врача. Курс терапии может включать одно или несколько отдельных введений соединения, как описано в настоящей заявке. Курс терапии может включать один или несколько циклов введения соединения, как описано в настоящей заявке.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, цикл, используемый здесь в контексте введения лекарственного средства, относится к периоду времени, в течение которого лекарственное средство вводят пациенту. Так, например, если лекарственное средство вводят циклами из 21 дня, то периодическое введение, например, ежедневно или два раза в день, проводят в течение 21 дня. Лекарственное средство может быть введено за более, чем один цикл. Между циклами могут быть сделаны перерывы. Перерыв между циклами 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.

Лекарственные формы для перорального введения могут, при желании, быть представлены в упаковке или в дозаторе, таком как одобренный FDA набор, который может содержать одну или несколько унифицированных лекарственных форм, содержащих активный ингредиент. Упаковка может, например, содержать металлическую или пластиковую фольгу, такую как блистерная упаковка. Упаковка или дозирующее устройство могут сопровождаться инструкциями по их применению. Упаковка или дозатор также могут сопровождаться уведомлением, вложенным в контейнер, в форме, предписанной Государственным органом, регулирующим производство, применение или продажу фармацевтических препаратов, где указано, что такой препарат одобрен Регуляторными органами как препарат в форме композиции для его применения в медицине или ветеринарии. Такое уведомление, например, может представлять собой маркировку, одобренную Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США для отпускаемых по рецепту лекарственных средств, или листок-вкладыш, содержащий информацию об этом продукте.

Скрининг

Способы, представленные в настоящей заявке, также охватывают способы скрининга или выявления индивидуумов с раком, подходящим для лечения ингибитором MEK (например, двойным ингибитором RAF/MEK) (альтернативно, ингибитором всех RAF) отдельно или в комбинации с дополнительным агентом (например, ингибитором FAK). Так, например, такие способы предусматривают выявление индивидуума, который, вероятно, будет реагировать на лечение рака, описанное в настоящей заявке. Также описаны способы оптимизации терапевтической эффективности лечения индивидуума, страдающего раком, где такое лечение включает введение ингибитора MEK (например, двойного ингибитора RAF/MEK) или его фармацевтически приемлемой соли (альтернативно, ингибитора всех RAF) отдельно или в сочетании с дополнительным агентом (например, ингибитором FAK).

В одном из своих аспектов, настоящее изобретение относится к способу обнаружения наличия мутации гена KRAS у индивидуума, страдающего раком, где указанный способ включает:

- (a) взятие биологического образца у индивидуума; и
- (b) проведение анализа для выявления мутаций в образце.

В одном своем аспекте, настоящее изобретение относится к способу выявления у индивидуума рака с мутацией гена KRAS, где указанный способ включает:

- (a) взятие биологического образца у индивидуума; и
- (b) проведение анализа для выявления мутаций в образце.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, мутация гена KRAS представляет собой G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V или G13D.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, способы дополнительно включают введение индивидууму, у которого был выявлен рак с мутацией KRAS (например, с мутацией KRAS G12X (например, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C)), эффективного количества описанного здесь ингибитора MEK (например, двойного ингибитора RAF/MEK) или его фармацевтически приемлемой соли отдельно или в комбинации с дополнительным агентом (например, ингибитором FAK).

В альтернативных вариантах осуществления изобретения, способы могут дополнительно включать введение индивидууму, у которого был выявлен рак с мутацией KRAS (например, с мутацией KRAS G12X (например, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C)), эффективного количества ингибитора всех RAF отдельно или в комбинации с дополнительным агентом (например, ингибитором FAK).

Образцами являются, но не ограничиваются ими, образцы ткани (например, образцы опухолевой ткани), первичные или культивированные клетки или клеточные линии, клеточные супернатанты, клеточные лизаты, тромбоциты, сыворотка, плазма, стекловидное тело, лимфатическая жидкость, синовиальная жидкость, фолликулярная жидкость, семенная жидкость, амниотическая жидкость, молоко, цельная кровь, клетки крови, моча, спинномозговая жидкость, слюна, мокрота, слезы, пот, слизь, лизаты опухолей и среда для культивирования тканей, экстракты тканей, такие как гомогенизированная ткань, опухоль ткани, клеточные экстракты и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления изобретения, образец представляет собой сыворотку, кровь, мочу или плазму.

Идентификация конкретного статуса мутации гена KRAS в образце, взятом у индивидуума, может быть осуществлена любым из ряда способов, хорошо известных специалистам в данной области. Так, например, идентификация мутации может быть осуществлена путем клонирования гена KRAS или его части и его секвенирования с применением методов, хорошо известных специалистам в данной области. Альтернативно, последовательности генов могут быть амплифицированы из геномной

ДНК, например, с помощью ПЦР, и последующим секвенированием продукта. В некоторых вариантах осуществления изобретения, анализ включает такое секвенирование. В некоторых вариантах осуществления изобретения, анализ включает полимеразную цепную реакцию (ПЦР). Репрезентативный анализ включает, но не ограничивается ими, секвенирование нуклеиновых кислот (дидезокси- и пиросеквенирование), ПЦР в реальном времени с анализом кривой плавления и аллель-специфическую ПЦР с различными режимами, используемыми для отличия мутантных последовательностей от последовательностей дикого типа. Анализ может также включать количественное или полуколичественное определение степени мутации в неклочной ДНК (нкДНК) в образце.

ПРИМЕРЫ

Для лучшего понимания изобретения, описанного в настоящей заявке, ниже приводятся следующие примеры. Примеры, описанные в настоящей заявке, представлены лишь для иллюстрации фармацевтических композиций и способов, описанных в настоящей заявке, и никоим образом не должны рассматриваться как ограничение объема изобретения.

Пример 1. Клиническая активность дискретных вариантов кодона 12 KRAS с дефактинибом и VS-6766

В этом исследовании, VS-6766 вводили два раза в неделю, а дефактиниб вводили два раза в день (BID) в течение 3 недель 4-недельного цикла (то есть, оба этих препарата вводили в течение 3 недель с перерывом в 1 неделю; 1 цикл=4 недели). VS-6766 вводили в количестве 3,2 мг или 4,0 мг на дозу; дефактиниб вводили в количестве 200 мг или 400 мг на дозу. VS-6766 и дефактиниб вводили перорально. В приведенной ниже Таблице 1 показана клиническая активность дефактиниба и VS-6766 при раке яичников и легких с мутацией KRAS.

Таблица 1.

| Тип опухоли | | G12V | G12D | G12A | G12C |
|-------------|---------------------|----------|----------|----------|----------|
| Яичников | Число пациентов | 3 | 3 | 1 | 0 |
| | PR | 2 (67%) | 2 (67%) | 1 (100%) | |
| | Лечение заболевания | 3 (100%) | 3 (100%) | 1 (100%) | |
| | ≥6 месяцев терапии | 2 (67%) | 2 (67%) | 1 (100%) | |
| Легкого | Число пациентов | 1 | 5 | 1 | 2 |
| | PR | 1 (100%) | 1 (20%)* | 0 (0%) | 0 (0%) |
| | Лечение заболевания | 1 (100%) | 4 (80%) | 1 (100%) | 2 (100%) |
| | ≥6 месяцев терапии | 1 (100%) | 4 (80%) | 1 (100%) | 2 (100%) |

* 22% снижение и продолжение лечения

Пример 2. Эффект VS-6766 и дефактиниба при лечении опухолей с KRAS

G12V

Эффект монотерапии VS-6766 (Martinez-Garcia, M. et al., Clin. Cancer Res. 2012) сравнивали с эффектом комбинированной терапии VS-6766 и дефактинибом при лечении опухолей с KRAS G12V. Комбинацию VS-6766 и дефактиниба вводили, как описано в Примере 1. На фиг. 1 показан наилучший ответ по критериям оценки ответа при лечении солидных опухолей (RECIST), а именно, NSCLC с KRAS G12V, на монотерапию VS-6766 и комбинированную терапию VS-6766 и дефактинибом при NSCLC с KRAS G12V. Все частичные ответы (PR) были подтверждены последующим сканированием по RECIST. На фиг. 2 показано время лечения NSCLC с KRAS G12V. Комбинированная терапия VS-6766 и дефактинибом имеет 57% общую частоту ответа (ORR) при NSCLC KRAS G12V. На фиг. 3 и фиг. 4 показан наилучший ответ по RECIST при опухолях с KRAS G12V (опухолях эндометрия, NSCLC и яичников) и время лечения, соответственно. Полученные данные показали, что комбинированная терапия VS-6766 и дефактинибом имеет 58% ORR в опухолях с KRAS G12V.

Эквиваленты и объем изобретения

В настоящей заявке, артикли «a» и «an» и «the», употребляемые с существительными в формах единственного числа, могут также относиться и к существительным во множественном числе, если из контекста описания не следует иное. Притязания или описания, которые включают союз «или» между одним или несколькими членами группы, считаются удовлетворенными, если присутствуют один, более, чем один, или все члены группы, которые используются или каким-либо иным образом имеют отношение к данному продукту или способу, если это не оговорено особо, или не очевидно из контекста. Настоящее изобретение включает варианты осуществления изобретения, в которых только один член группы присутствует, используется или иным образом имеет отношение к данному продукту или способу. Настоящее изобретение включает варианты осуществления изобретения, в которых более, чем один член или все члены группы присутствуют, используются или иным образом относятся к данному продукту или способу.

Кроме того, настоящее изобретение охватывает все варианты, комбинации и перестановки, в которых одно или несколько ограничений, элементов, пунктов и описательных терминов из одного или нескольких перечисленных пунктов формулы изобретения вводятся в другую формулу изобретения. Так, например, любой пункт формулы изобретения, зависящий от другого пункта формулы изобретения, может быть изменен для включения одного или нескольких ограничений, имеющихся в любом другом пункте формулы изобретения, который зависит от того же базового пункта. Если элементы представлены в виде списков, например, в форме группы Маркуша, то также раскрывается каждая подгруппа элементов, и любой(ые) элемент(ы) может(могут) быть удален(ы) из этой группы. Следует отметить, что, в целом, если изобретение или аспекты изобретения упоминаются здесь как содержащие определенные элементы и/или признаки, то это означает, что определенные варианты осуществления изобретения или его аспекты

состоят или по существу состоят из таких элементов и/или признаков. Для простоты, эти варианты осуществления изобретения не были конкретно изложены в настоящей заявке *в общих чертах*. Также следует отметить, что термины «включающий» и «содержащий» носят эксклюзивный характер и допускают включение дополнительных элементов или стадий. Если в описании указаны диапазоны, то эти диапазоны включают конечные точки. Кроме того, если это не оговорено особо, или не очевидно из контекста изобретения и не входит в компетенцию специалиста в данной области, то значения, которые выражены в виде диапазонов, могут принимать любое конкретное значение или поддиапазон в пределах указанных диапазонов в различных вариантах осуществления изобретения вплоть до десятой доли единицы нижнего предела диапазона, если из контекста явно не следует иное.

В настоящей заявке имеются ссылки на различные выданные патенты, опубликованные патентные заявки, журнальные статьи и другие публикации, которые включены в настоящее описание посредством ссылки. В случае возникновения разночтений между любой из включенных ссылок и настоящим описанием, следует отдать предпочтение информации, имеющейся в настоящей заявке. Кроме того, любой конкретный вариант осуществления изобретения, относящийся к известному уровню техники, может быть полностью исключен из любого одного или нескольких пунктов формулы изобретения. Поскольку считается, что такие варианты осуществления изобретения известны специалистам в данной области, то они могут быть исключены, даже если это исключение прямо не указано в настоящей заявке. Любой конкретный вариант осуществления изобретения может быть исключен из формулы изобретения по любой причине, независимо от того, связано ли это с наличием предшествующего уровня техники или нет.

Специалистам в данной области известно, либо они могут установить с помощью не более, чем рутинных экспериментов, многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления изобретения, описанных в настоящей заявке. Объем описанных здесь вариантов осуществления изобретения не рассматривается как ограничение вышеприведенного описания, а просто изложен в прилагаемой формуле изобретения. Специалистам в данной области будет очевидно, что в настоящее описание могут быть внесены различные изменения и модификации, не выходящие за рамки существа или объема настоящего изобретения, изложенного в нижеследующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у индивидуума, у которого была идентифицирована мутация KRAS G12V, где указанный способ включает введение индивидууму эффективного количества ингибитора MEK, и тем самым лечение индивидуума.
2. Способ лечения рака у индивидуума, у которого была идентифицирована мутация KRAS G12D, где указанный способ включает введение индивидууму эффективного количества ингибитора MEK, и тем самым лечение индивидуума.
3. Способ лечения рака, характеризующегося наличием мутации KRAS G12V у индивидуума, нуждающегося в этом, где указанный способ включает введение индивидууму эффективного количества ингибитора MEK, и тем самым лечение индивидуума.
4. Способ лечения рака, характеризующегося наличием мутации KRAS G12D у индивидуума, нуждающегося в этом, где указанный способ включает введение индивидууму эффективного количества ингибитора MEK, и тем самым лечение индивидуума.
5. Способ лечения рака у индивидуума, нуждающегося в этом, где указанный способ включает введение индивидууму эффективного количества ингибитора MEK, где у индивидуума ранее была идентифицирована мутация KRAS G12V.
6. Способ лечения рака у индивидуума, нуждающегося в этом, где указанный способ включает введение индивидууму эффективного количества ингибитора MEK, где у индивидуума ранее была идентифицирована мутация KRAS G12D.
7. Способ лечения рака у индивидуума, нуждающегося в этом, где указанный способ включает отбор индивидуума с раком, имеющим мутацию KRAS G12V в опухоли; и лечение индивидуума эффективным количеством ингибитора MEK.
8. Способ лечения рака у индивидуума, нуждающегося в этом, где указанный способ включает отбор индивидуума с раком, имеющим мутацию KRAS G12D в опухоли; и лечение индивидуума эффективным количеством ингибитора MEK.
9. Способ по любому из пп. 1-8, где ингибитор MEK выбран из группы, состоящей из траметиниба, кобиметиниба, биниметиниба, селуметиниба, PD-325901, CI-1040, VS-6766, MEK162, AZD8330, GDC-0623, рефаметиниба, пимасертиба, WX-554, HL-085, CN4987655, TAK-733, CInQ-03, G-573, PD184161, PD318088, PD98059, RO5068760, U0126 и SL327, или их фармацевтически приемлемой соли.
10. Способ по любому из пп. 1-9, где ингибитор MEK представляет собой двойной ингибитор RAF/MEK.
11. Способ по любому из пп.1-10, где ингибитор MEK представляет собой VS-6766 или его фармацевтически приемлемую соль.
12. Способ по любому из пп. 1-11, где дозу ингибитора MEK вводят один раз в неделю.
13. Способ по любому из пп. 1-11, где дозу ингибитора MEK вводят два раза в неделю.

14. Способ по любому из пп. 1-11, где дозу ингибитора МЕК вводят один раз в день.
15. Способ по любому из пп. 1-11, где дозу ингибитора МЕК вводят два раза в день.
16. Способ по любому из пп. 1-15, где дозу ингибитора МЕК вводят в течение по меньшей мере трех недель.
17. Способ по любому из пп. 1-16, где дозу ингибитора МЕК вводят циклами, где цикл включает введение ингибитора МЕК в течение трех недель, а затем прекращение введения ингибитора МЕК на одну неделю.
18. Способ по любому из пп. 1-17, где ингибитор МЕК вводят в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 100 мг.
19. Способ по любому из пп. 1-18, где ингибитор МЕК вводят в дозе от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 10 мг.
20. Способ по любому из пп. 1-19, где доза ингибитора МЕК составляет приблизительно 4 мг.
21. Способ по любому из пп. 1-19, где доза ингибитора МЕК составляет приблизительно 3,2 мг.
22. Способ по любому из пп. 1-21, где ингибитор МЕК вводят перорально.
23. Способ по любому из пп. 1-22, дополнительно включающий введение индивидууму дополнительного агента.
24. Способ по п. 23, где дополнительный агент вводят перед введением ингибитора МЕК.
25. Способ по п. 23, где дополнительный агент вводят одновременно с ингибитором МЕК.
26. Способ по п. 23, где дополнительный агент вводят после ингибитора МЕК.
27. Способ по любому из пп. 23-26, где дополнительный агент представляет собой ингибитор ФАК.
28. Способ по п. 27, где ингибитор ФАК выбран из группы, состоящей из дефактиниба, ТАЕ226, ВІ-853520 (ІN10018), GSK2256098, РF-03814735, ВІ-4464, VS-4718 и АРG-2449 или его фармацевтически приемлемой соли.
29. Способ по п. 27 или 28, где ингибитором ФАК является дефактиниб или его фармацевтически приемлемая соль.
30. Способ по любому из пп. 27-29, где дозу ингибитора ФАК вводят два раза в день.
31. Способ по любому из пп. 27-29, где дозу ингибитора ФАК вводят один раз в день.
32. Способ по любому из пп. 27-31, где доза ингибитора ФАК составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг.
33. Способ по любому из пп. 27-32, где доза ингибитора ФАК составляет от приблизительно 200 мг до приблизительно 400 мг.

34. Способ по любому из пп. 27-33, где доза ингибитора FAK составляет приблизительно 200 мг.

35. Способ по любому из пп. 27-33, где доза ингибитора FAK составляет приблизительно 400 мг.

36. Способ по любому из пп. 27-35, где ингибитор FAK вводят перорально.

37. Способ по любому из пп. 1-36, где рак представляет собой рак яичников, немелкоклеточный рак легких (например, аденокарциному NSCLC), эндометриоидную карциному матки, аденокарциному поджелудочной железы, аденокарциному прямой и ободочной кишки или аденокарциному легких.

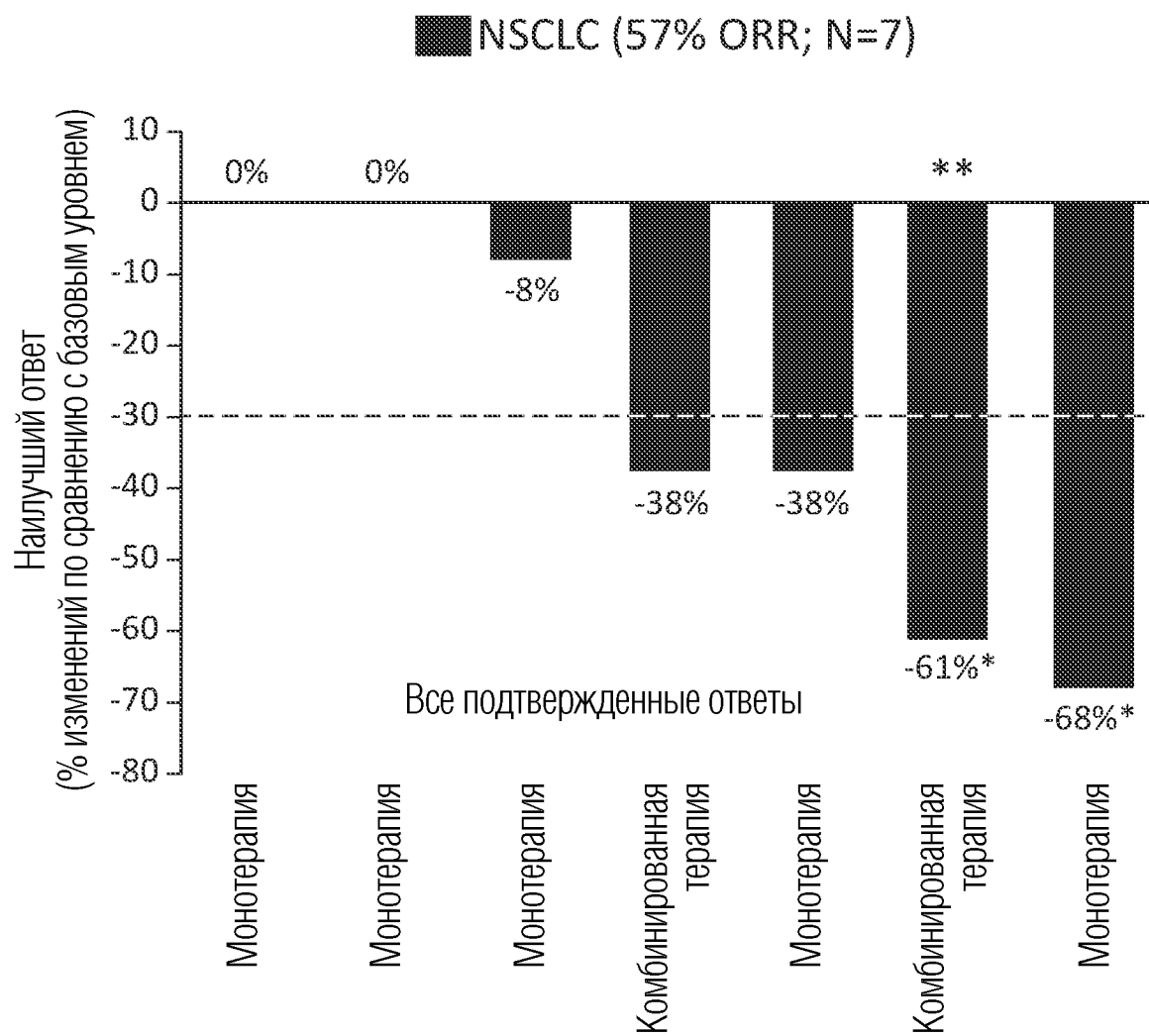
38. Способ по любому из пп. 1-37, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легких.

39. Способ лечения рака у индивидуума, у которого была идентифицирована мутация KRAS G12V, где указанный способ включает введение индивидууму эффективного количества ингибитора всех RAF, и тем самым лечение индивидуума.

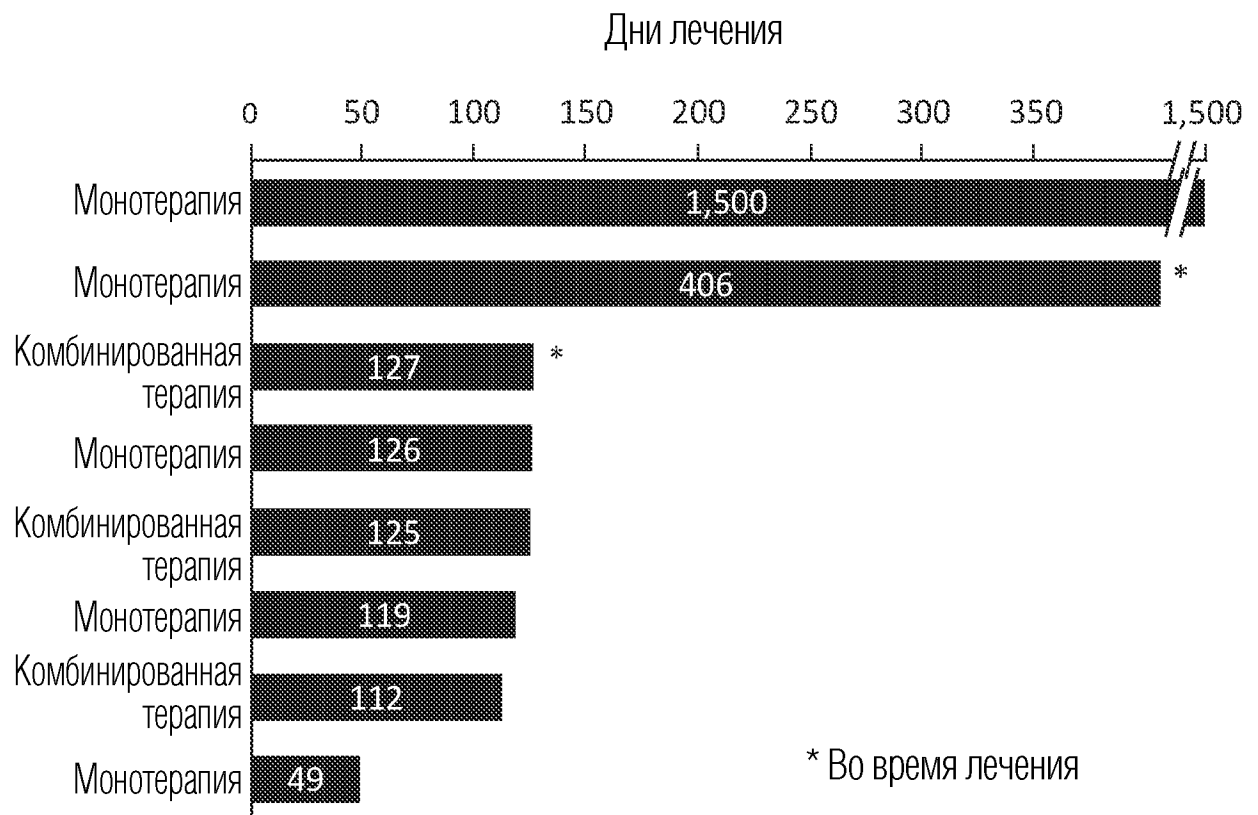
40. Способ лечения рака у индивидуума, у которого была идентифицирована мутация KRAS G12D, где указанный способ включает введение индивидууму эффективного количества ингибитора всех RAF, и тем самым лечение индивидуума.

По доверенности

1/4

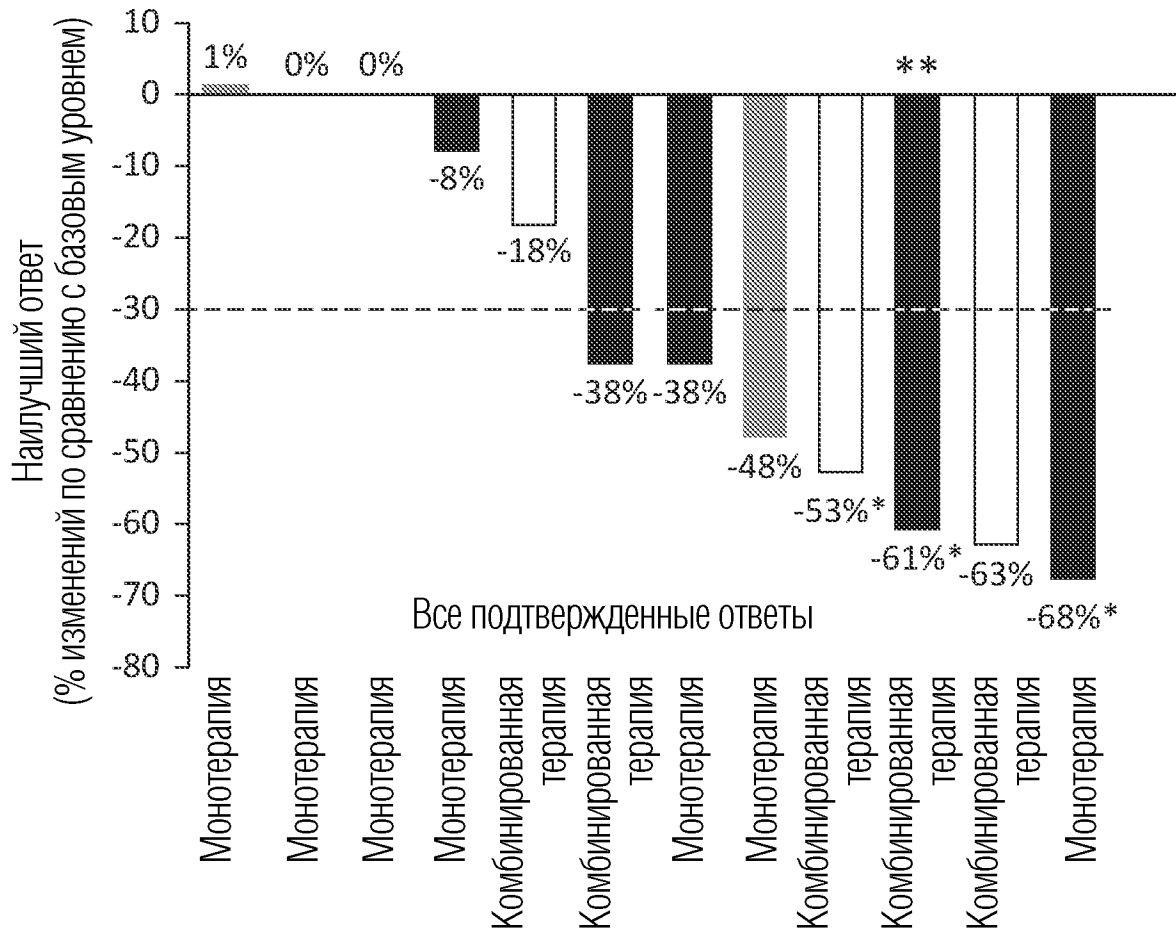


ФИГ. 1

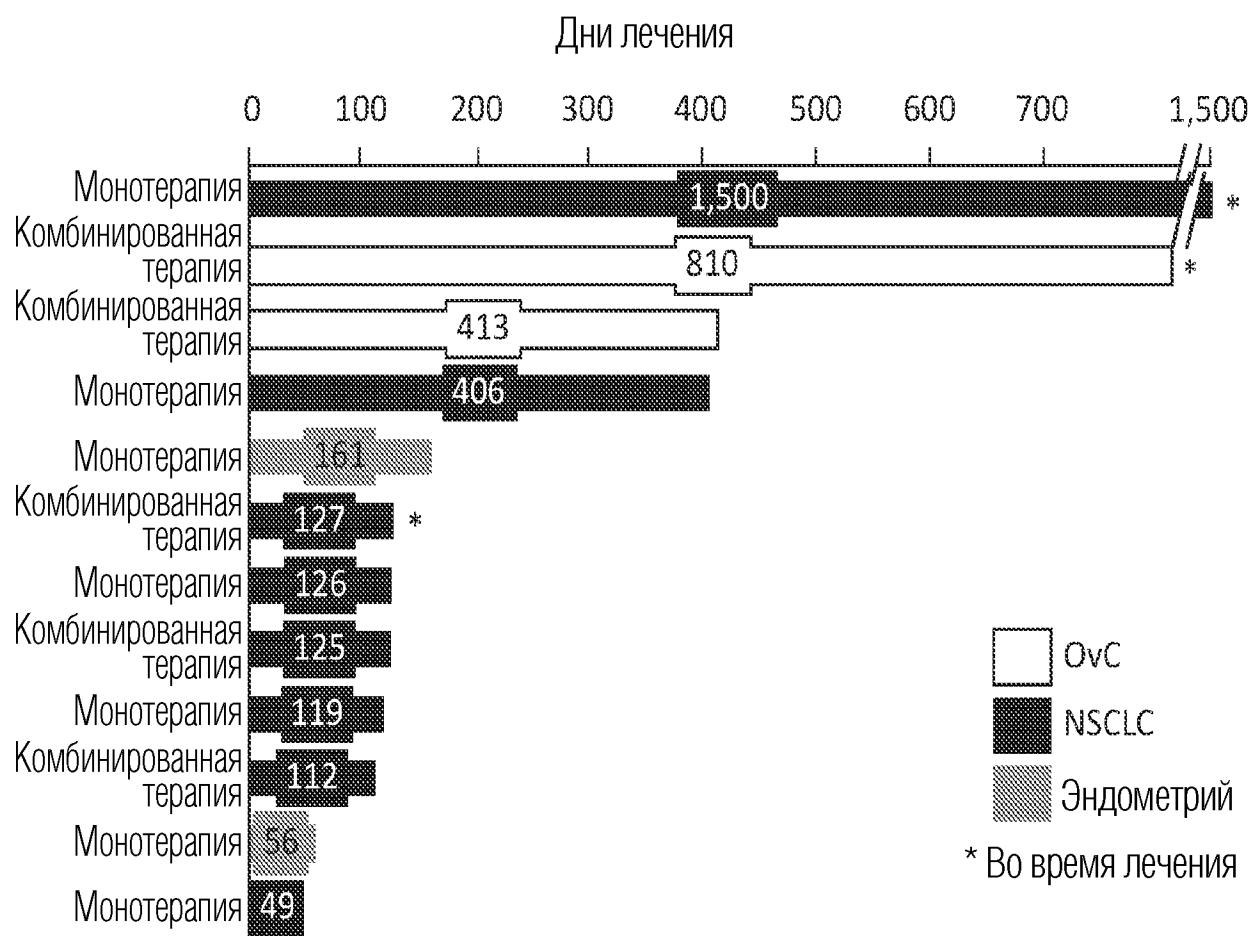


ФИГ. 2

Эндометрий (50%; N=2)
 NSCLC (57% ORR; N=7)
 OvC (66% ORR; N=3)



ФИГ. 3



ФИГ. 4