

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042997**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.04.14

(21) Номер заявки
201892581

(22) Дата подачи заявки
2017.05.11

(51) Int. Cl. *A61K 31/13* (2006.01)
A61K 39/21 (2006.01)
A61K 31/136 (2006.01)
C07K 14/16 (2006.01)
C12Q 1/68 (2006.01)
C12Q 1/70 (2006.01)

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ИНГИБИТОРОМ HDAC И ИНГИБИТОРОМ PD-L1

(31) **62/335,056**

(32) **2016.05.11**

(33) **US**

(43) **2019.06.28**

(86) **PCT/US2017/032200**

(87) **WO 2017/197140 2017.11.16**

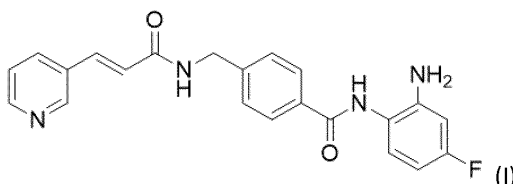
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ХЬЮЙАБАЙО ИНТЕРНЭШНЛ,
ЭлЭлСи (US)**

(72) Изобретатель:
**Биссоннетт Рид П., Ролланд Ален,
Джиллингс Мирей (US)**

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

(56) WO-A1-2016005508
WO-A1-2015157162
US-A1-20050054647

(57) В изобретении предложена комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество ингибиторного антитела к PD-L1 и терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, где указанная комбинация предназначена для введения субъекту, имеющему рак толстой кишки, который ранее лечили ингибитором PD-1, и где указанное соединение присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере около 5 мг. Кроме того, предложены фармацевтическая композиция и набор, содержащие указанную комбинацию, а также способ лечения рака, включающий введение терапевтически эффективного количества указанной комбинации пациенту, имеющему рак толстой кишки, который ранее лечили ингибитором PD-1.

**B1****042997****042997****B1**

Область техники

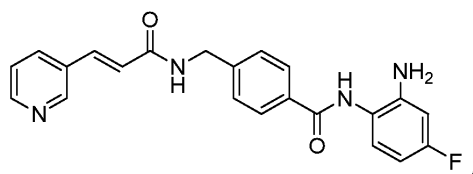
Изобретение относится к комбинации ингибитора HDAC и ингибитора PD-L1 и к применению такой комбинации для лечения рака.

Уровень техники

Рак является значительной причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Хотя стандарты лечения для многих разных типов рака значительно улучшились за последние годы, существующие стандарты лечения все еще не могут удовлетворить потребность в эффективных видах терапии для улучшения лечения рака. Клиническое применение иммуно-онкологических агентов, нацеленных на ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA-4) и рецептор запрограммированной гибели клеток-1 (PD-1) и его лиганд PD-L1, привели к улучшению в лечении многих типов рака по сравнению со стандартом лечения. Хотя эти ингибиторы контрольных точек привели к получению улучшенных клинических ответов при таких определенных типах рака, продолжительные клинические ответы возникают только приблизительно у 10-45% пациентов. Кроме того, значительное число опухолей либо резистентны, либо становятся рефрактерными. Эпигенетические модификаторы, такие как ингибиторы гистондеацетилазы (HDACi), демонстрировали успешные результаты в лечении некоторых гематологических злокачественных образований, но, несмотря на доклинические данные, демонстрирующие активность против солидных опухолей, этот результат не был транслирован в клиническое применение в виде монотерапии. Соответственно, в данной области существует необходимость в новых вариантах терапии, включая, например, варианты комбинированной терапии, для лечения рака. В данном документе предложены решения этих и других проблем в данной области техники.

Краткое описание сущности изобретения

Изобретение относится к комбинации, содержащей терапевтически эффективное количество ингибиторного антитела к PD-L1 и терапевтически эффективное количество соединения, представленного следующей формулой (I):



или его фармацевтически приемлемой соли,

где указанная комбинация предназначена для введения субъекту, имеющему рак толстой кишки, который ранее лечили ингибитором PD-1, и где указанное соединение присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере около 5 мг.

В предпочтительном варианте реализации изобретения комбинация содержит указанное соединение в количестве от около 5 мг до около 50 мг.

В предпочтительном варианте реализации изобретения указанное антитело включает дурвалумаб, авелумаб, атезолизумаб или BMS-936559.

В предпочтительном варианте реализации изобретения указанное ингибиторное антитело к PD-L1 присутствует в количестве от около 0,1 мг/кг до около 30 мг/кг массы тела пациента.

В предпочтительном варианте реализации изобретения указанное ингибиторное антитело к PD-L1 присутствует в количестве от около 0,5 мг/кг до около 15 мг/кг массы тела пациента.

В предпочтительном варианте реализации изобретения указанное ингибиторное антитело к PD-L1 присутствует в количестве, составляющем около: 0,1, 0,3, 1, 2, 3, 5, 10 или 20 мг/кг массы тела пациента.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей указанную выше комбинацию и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В ещё одном другом аспекте настоящее изобретение относится к набору, содержащему указанную выше комбинацию и индивидуальные контейнеры, где соединение указанной выше формулы I и ингибиторное антитело к PD-L1 в составе указанной комбинации упакованы в индивидуальные контейнеры в наборе, и где соединение формулы I приготовлено в форме для перорального введения, а ингибиторное антитело к PD-L1 приготовлено в форме для парентерального введения.

В ещё одном другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения рака, включающему введение терапевтически эффективного количества указанной выше комбинации нуждающемуся в этом пациенту, где указанная комбинация предназначена для введения пациенту, имеющему рак толстой кишки, который ранее лечили ингибитором PD-1.

В предпочтительном варианте реализации предложенного способа указанную комбинацию вводят указанному страдающему раком пациенту в качестве терапии третьей, четвертой, пятой или шестой линии.

В предпочтительном варианте реализации предложенного способа указанную комбинацию вводят указанному страдающему раком пациенту после лечения по меньшей мере одним вариантом противораковой терапии.

В предпочтительном варианте реализации предложенного способа указанная противораковая терапия включает химиотерапию, лучевую терапию, хирургическое вмешательство, нацеленную терапию, иммунотерапию или их комбинацию.

В предпочтительном варианте реализации предложенного способа указанный рак является резистентным по меньшей мере к одному противораковому агенту.

В предпочтительном варианте реализации предложенного способа указанное соединение и указанный ингибитор PD-L1 указанной комбинации вводят одновременно или последовательно.

В предпочтительном варианте реализации предложенного способа указанное соединение вводят 2-3 раза в неделю.

В предпочтительном варианте реализации предложенного способа указанное соединение вводят ежедневно.

В предпочтительном варианте реализации предложенного способа ингибитор PD-L1 и указанное соединение вводят одновременно на 1 сутки схемы введения.

В предпочтительном варианте реализации предложенного способа указанное ингибиторное антитело к PD-L1 включает дурвалумаб, авелумаб, атезолизумаб, BMS-936559, STI-A1010, STI-A1011, STI-A1012, STI-A1013, STI-A1014 или STI-A1015.

В предпочтительном варианте реализации предложенного способа указанную комбинацию вводят указанному пациенту по схеме.

В предпочтительном варианте реализации предложенного способа указанную схему повторяют до прогрессирования заболевания или проявления неприемлемой токсичности.

В предпочтительном варианте реализации предложенного способа указанная схема включает период отдыха, составляющий по меньшей мере 1 сутки, между последовательными периодами введения.

В предпочтительном варианте реализации предложенного способа указанное соединение указанной комбинации вводят 2-3 раза в неделю согласно указанной схеме, а указанное ингибиторное антитело к PD-L1 вводят каждые 2-3 недели.

В предпочтительном варианте реализации предложенного способа указанное соединение указанной комбинации вводят один раз в сутки в течение 21 суток согласно указанной схеме, а указанное ингибиторное антитело к PD-L1 вводят каждые 2-3 недели.

В предпочтительном варианте реализации предложенного способа указанный способ лечения рака ингибирует метастазы указанного рака у указанного пациента, снижает объем опухоли или опухолевую нагрузку у указанного пациента, ингибирует уже существующие метастазы указанного рака у указанного пациента, продлевает время до прогрессирования указанного рака у указанного пациента, продлевает время жизни указанного пациента, продлевает выживаемость указанного пациента без прогрессирования заболевания.

Описание графических материалов

Фиг. 1 иллюстрирует рост опухоли по группе в виде медианного объема опухоли (мм^3 , ось y) в течение времени (сутки, ось x) для всех групп в исследовании, описанном в примере 1 данного документа.

Фиг. 2 иллюстрирует рост опухоли по группе в виде медианного объема опухоли (мм^3 , ось y) в течение времени (сутки, ось x) для мышей, обработанных соединением (HBI-8000) в концентрации 50 мг/кг, в исследовании, описанном в примере 1 данного документа.

Фиг. 3 иллюстрирует выживаемость (по методу Каплана-Мейера) для всех групп, исследуемых в исследовании, описанном в примере 1 данного документа.

Фиг. 4 иллюстрирует выживаемость (по методу Каплана-Мейера) для мышей, обработанных соединением (HBI-8000) в концентрации 50 мг/кг, в исследовании, описанном в примере 1 данного документа.

Фиг. 5 иллюстрирует рост опухоли по группе в виде медианного объема опухоли (мм^3 , ось y) в течение времени (сутки, ось x) для всех групп в исследовании, описанном в примере 2 в данном документе.

Фиг. 6 иллюстрирует выживаемость (по методу Каплана-Мейера) для всех групп, исследуемых в исследовании, описанном в примере 2 данного документа.

Фиг. 7 иллюстрирует рост опухоли по группе в виде медианного объема опухоли (мм^3 , ось y) в течение времени (сутки, ось x) для всех групп в исследовании, описанном в примере 3 данного документа.

Фиг. 8 иллюстрирует выживаемость (по методу Каплана-Мейера) для всех групп, исследуемых в исследовании, описанном в примере 3 данного документа.

Подробное описание изобретения

Определения.

Все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации, цитируемые в данном документе, в полном объеме включены посредством ссылки. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют те же значения, которые обычно подразумеваются специалистами в области техники, к которой относится изобретение. Химические структуры и формулы, приведенные в данном документе, составлены в соответствии со стандартными правилами химической валентности, известными в области химии. В случае несоответствия между приведенной структурой и названием, данным этой структуре, приведенную структуру следует воспринимать, как имеющую больший вес. Если стереохимия структуры или части структуры не указана в приведенной структуре или час-

ти приведенной структуры, приводимую структуру следует интерпретировать как включающую все возможные стереоизомеры.

Любые способы, устройства и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в данном документе, можно использовать при практической реализации этого изобретения. Следующие определения приведены для облегчения понимания некоторых терминов, часто используемых в данном документе и не предназначены для ограничения объема данного изобретения. В случае наличия нескольких определений для заданного термина, преимущество имеют те, которые приведены в этом разделе, если не указано иное. Заголовки, используемые в данном документе, приведены только в целях упорядочения и никоим образом не ограничивают описанное в данном документе изобретение.

Термин "ингибитор PD-L1" относится к фрагменту (например, соединению, нуклеиновой кислоте, полипептиду, антителу), который снижает, ингибирует, блокирует, устраняет или препятствует активности, связыванию PD-L1 с его рецептором PD-1 или экспрессии PD-L1 (например, лиганда 1 запрограммированной гибели клеток, PD-L1 (CD274), GI: 30088843), включая варианты, изоформы, видовые гомологи человеческого PD-L1 (например, мышинные) и аналоги, которые имеют по меньшей мере один общий эпитоп с PD-L1. Ингибитор PD-L1 включает молекулы и макромолекулы, такие как, например, соединения (низкомолекулярные соединения), нуклеиновые кислоты, полипептиды, антитела, пептида, диатела, минитела, одноцепочечные вариабельные фрагменты (ScFv) и их фрагменты или варианты. Таким образом, в контексте данного документа ингибитор PD-L1 относится к любому фрагменту, который антагонизирует активность PD-L1, его связывание с PD-1 или его экспрессию. Эффективность ингибитора PD-L1 можно определять, например, по концентрации ингибитора при 50% (полумаксимальной концентрации ингибитора или IC₅₀). Ингибиторы PD-L1 включают типовые соединения и композиции, описанные в данном документе. Ингибиторное антитело к PD-L1 относится к ингибитору PD-L1, который представляет собой описанное в данном документе моноклональное или поликлональное антитело.

Термины "дурвалумаб", "авелумаб", "атезолизумаб", "BMS-936559", "STI-A1010", "STI-A1011", "STI-A1012", "STI-A1013", "STI-A1014" и "STI-A1015" используются в соответствии с их очевидным и общепринятым значением, понятным в данной области техники.

Термины "полипептид" и "белок" взаимозаменяемо используются в данном документе и относятся к любой молекуле, которая содержит по меньшей мере 2 или более аминокислот.

Термин "эффективное количество" относится к количеству терапевтического средства (например, предлагаемой в данном документе комбинации или другому активному агенту, такому как описанный в данном документе противораковый агент), которое является достаточным для достижения заявленной цели или иным способом достижения эффекта, для которого его вводят. Эффективное количество может быть достаточным для снижения и/или уменьшения прогрессирования, развития, повторного появления, тяжести и/или продолжительности данного заболевания, расстройства или патологического состояния и/или связанного с ним симптома или может быть достаточным для снижения уровня активности или связывания полипептида (например, PD-L1). Эффективным количеством может быть "терапевтически эффективное количество", которое относится к количеству, достаточному для обеспечения терапевтической пользы, такой как, например, снижение или уменьшение распространенности или прогрессирования данного заболевания, расстройства или патологического состояния, снижение или уменьшение повторного появления, развития или начала данного заболевания, расстройства или патологического состояния, и/или улучшение или усиление профилактического(их) или терапевтического(их) эффекта(ов) другого варианта терапии. Терапевтически эффективное количество описанной в данном документе композиции, может повышать терапевтическую эффективность другого терапевтического агента.

Термин "схема" относится к протоколу дозирования и расписанию введения одного или нескольких вариантов терапии (например, описанных в данном документе комбинаций или другого активного агента, такого как описанный в данном документе противораковый агент) для лечения описанного в данном документе заболевания, нарушения или патологического состояния. Схема может включать периоды активного введения и периоды отдыха, как известно в данной области техники. Активные периоды введения включают введение описанных в данном документе комбинаций и композиций и продолжительность времени эффективности таких комбинаций и композиций. Периоды отдыха описанных в данном документе схем включают период времени, в течение которого активное соединение не вводится активно и, в некоторых случаях, включают периоды времени, когда эффективность таких соединений может быть минимальной. Комбинация активного введения и отдыха в описанных в данном документе схемах может повышать эффективность и/или продолжительность введения описанных в данном документе комбинаций и композиций.

Термины "варианты терапии" и "терапия" относятся к любым протоколам, способам и/или агентам, которые можно применять при профилактике, лечении, контроле течения и/или облегчении заболевания, расстройства или патологического состояния, или одного или более их симптомов. В некоторых случаях этот термин относится к активным агентам, таким как описанный в данном документе противораковый агент. Термины "варианты терапии" и "терапия" могут относиться к противовирусной терапии, антибактериальной терапии, противогрибковой терапии, противораковой терапии, биологической терапии, поддерживающей терапии и/или другим вариантам терапии, применяемым для лечения, контроля течения,

предотвращения или облегчения заболевания, расстройства или патологического состояния или одного или более их симптомов, известных специалисту в данной области техники, например, специалисту-медику, такому как врач.

Термин "пациент" или "субъект" относится к млекопитающему, такому как человек, крупный рогатый скот, крыса, мышь, собака, мартишка, обезьяна, коза, овца, корова или олень. Обычно в контексте данного документа пациент является человеком.

Термины "ингибирование", "ингибировать" относятся к снижению активности, связывания или экспрессии полипептида или снижению или уменьшению заболевания, расстройства или патологического состояния или их симптома. В контексте данного документа ингибирование может включать частично или полностью блокирующую стимуляцию, снижение, предотвращение или замедление активации или связывания, или инактивацию, десенсибилизацию или понижающую регуляцию белка или ферментативной активности или связывания.

Термин "рак" относится к любому физиологическому состоянию у млекопитающих, характеризующему нерегулируемым ростом клеток. Описанные в данном документе виды рака включают солидные опухоли и гематологические (кроветворные) виды рака.

"Гематологический рак" относится к любому раку крови и включает, например, миеломы, лимфомы и лейкозы. "Солидная опухоль" или "опухоль" относится к поражению и росту и пролиферации неопластических клеток, злокачественных или доброкачественных, а также ко всем предраковым и раковым клеткам и тканям, приводящим к аномальному росту ткани. В контексте данного документа "неопластический" относится к любой форме неуправляемого или нерегулируемого роста клеток, злокачественного или доброкачественного, который приводит к аномальному росту ткани.

Термин "лечение" относится к любым показателям успеха или уменьшения прогрессирования, тяжести и/или продолжительности заболевания, патологии или патологического состояния, включая любые объективные или субъективные параметры, такие как смягчение; ремиссия; уменьшение симптомов или улучшение переносимости пациентом повреждения, патологии или патологического состояния; замедление скорости дегенерации или ухудшения здоровья; снижение тяжести протекания конечной фазы дегенерации; или улучшение физического или психического благополучия пациента.

Термин "усиливать" относится к повышению или улучшению функции или активности белка или клетки после введения или приведения в контакт с комбинацией, описанной в данном документе, по сравнению с белком или клеткой до такого введения или контакта.

Термин "введение" относится к акту доставки описанной в данном документе комбинации или композиции субъекту такими путями, как пероральное, мукозальное, местное, суппозиторное, внутривенное, парентеральное, внутрибрюшинное, внутримышечное, внутриочаговое, интратекальное, интраназальное или подкожное введение. Парентеральное введение включает внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, внутрикожное, подкожное, внутрибрюшинное, интравентрикулярное и внутричерепное введение. Введение обычно происходит после появления заболевания, расстройства или патологического состояния или его симптомов, но в некоторых случаях может происходить до появления заболевания, расстройства или патологического состояния или его симптомов (например, введение для пациентов, склонных к такому заболеванию, расстройству или патологическому состоянию).

Термин "совместное введение" относится к введению двух или более агентов (например, описанной в данном документе комбинации и другого активного агента, такого как описанный в данном документе противораковый агент). Расписание совместного введения частично зависит от вводимых комбинации и композиций и может включать введение в одно и то же время, незадолго до или сразу после введения одного или более дополнительных вариантов терапии, например, противораковой терапии, такой как химиотерапия, гормональная терапия, лучевая терапия или иммунотерапия. Соединение согласно изобретению можно вводить пациенту отдельно или можно вводить совместно. Совместное введение подразумевает одновременное или последовательное введение соединения, отдельно или в комбинации (более одного соединения или агента). Таким образом, препараты также можно комбинировать, когда это необходимо, с другими активными веществами (например, для снижения метаболической деградации). Описанные в данном документе соединения можно применять в комбинации друг с другом, с другими активными агентами, которые, как известно, применимы в лечении рака.

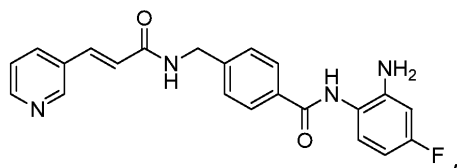
Термин "противораковый агент" используется в соответствии с его очевидным общепринятым значением и относится к композиции, имеющей антинеопластические свойства или способность ингибировать рост или пролиферацию клеток. В вариантах реализации изобретения противораковый агент представляет собой химиотерапевтическое средство. В вариантах реализации изобретения противораковый агент представляет собой определенный в данном документе агент, применимый в способах лечения рака. В вариантах реализации изобретения противораковый агент представляет собой агент, одобренный FDA или аналогичным регуляторным органом другой страны, помимо США, для лечения рака.

Термин "химиотерапевтическое средство" или "химиотерапевтический агент" используется в соответствии с его очевидным общепринятым значением и относится к химической композиции или химическому соединению, обладающим антинеопластическими свойствами или способностью ингибировать рост или пролиферацию клеток. "Химиотерапия" относится к терапии или схеме, которые включают вве-

дение описанного в данном документе химиотерапевтического или противоракового агента.

Композиции.

В данном документе предложена комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество ингибиторного антитела к PD-L1 и терапевтически эффективное количество соединения, представленного следующей формулой (I):



или его фармацевтически приемлемой соли,

где указанная комбинация предназначена для введения субъекту, имеющему рак толстой кишки, который ранее лечили ингибитором PD-1, и

где указанное соединение присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере около 5 мг.

В некоторых случаях комбинация содержит соединение формулы I (например, Ia), присутствующее в количестве, превышающем около: 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 85, 90, 100, 125, 150, 175 или 200 мг. Комбинация может содержать соединение формулы I, присутствующее в количестве, превышающем около: 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мг. В некоторых случаях соединение формулы I присутствует в количестве, превышающем около 5 мг или около 10 мг. Комбинация может содержать соединение формулы I, присутствующее в количестве, превышающем: от 5 мг до около 10 мг, от 5 мг до около 25 мг, от 5 мг до около 50 мг, от 10 мг до около 25 мг, от 10 мг до около 50 мг, от 50 мг до около 100 мг или от 100 мг до около 200 мг.

Комбинация может содержать соединение, присутствующее в количестве, составляющем по меньшей мере около: 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 85, 90, 100, 125, 150, 175 или 200 мг. Комбинация может содержать соединение формулы I, присутствующее в количестве, составляющем по меньшей мере около 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мг. В некоторых случаях соединение формулы I присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере около 5 мг или около 10 мг. Комбинация может содержать соединение формулы I, присутствующее в количестве, составляющем по меньшей мере: от около от 5 мг до около 10 мг, от 5 мг до около 25 мг, от 5 мг до около 50 мг, от 10 мг до около 25 мг, от 10 мг до около 50 мг, от 50 мг до около 100 мг или от 100 мг до около 200 мг.

Комбинация может содержать соединение, присутствующее в количестве, составляющем около: 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 85, 90, 100, 125, 150, 175 или 200 мг. Комбинация может содержать соединение формулы I, присутствующее в количестве, составляющем около 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мг. В некоторых случаях соединение формулы I присутствует в количестве, составляющем около 5 мг или около 10 мг. Комбинация может содержать соединение формулы I, присутствующее в количестве, составляющем: от 5 мг до около 10 мг, от 5 мг до около 25 мг, от 5 мг до около 50 мг, от 10 мг до около 25 мг, от 10 мг до около 50 мг, от 50 мг до около 100 мг или от 100 мг до около 200 мг.

Соединение формулы I может присутствовать в комбинациях, описанных в данном документе, в количестве относительно массы пациента (например, мг/кг). В некоторых случаях соединение формулы I присутствует в количестве, эквивалентном: от около 0,0001 мг/кг до около 200 мг/кг, от 0,001 мг/кг до около 200 мг/кг, от 0,01 мг/кг до около 200 мг/кг, от 0,01 до около 150 мг/кг, от 0,01 до 100 мг/кг, от 0,01 до 50 мг/кг, от 0,01 до 25 мг/кг, 0,01 мг/кг до около 10 мг/кг или от 0,01 мг/кг до около 5 мг/кг, от 0,05 до около 200 мг/кг, от 0,05 до 150 мг/кг, от 0,05 мг/кг до около 100 мг/кг, от 0,05 до 50 мг/кг, от 0,05 до около 25 мг/кг, от 0,05 до 10 мг/кг или от 0,05 до 5 мг/кг, 0,5 мг/кг до около 200 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 150 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 100 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 50 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 25 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 10 мг/кг или от 0,5 мг/кг до около 5 мг/кг. В других случаях соединение формулы I присутствует в количестве, эквивалентном: от около 1 мг/кг до около 200 мг/кг, от 1 мг/кг до около 150 мг/кг, от 1 мг/кг до около 100 мг/кг, от 1 мг/кг до около 50 мг/кг, от 1 мг/кг до около 25 мг/кг, от 1 мг/кг до около 10 мг/кг или от 1 мг/кг до около 5 мг/кг.

Ингибиторное антитело к PD-L1 может быть моноклональным или поликлональным антителом. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибиторное антитело к PD-L1 представляет собой моноклональное антитело.

В одном варианте реализации изобретения ингибиторное антитело к PD-L1 представляет собой человеческое антитело. В другом варианте реализации изобретения ингибиторное антитело к PD-L1 представляет собой мышиное антитело. В другом варианте реализации изобретения ингибиторное антитело к PD-L1 представляет собой химерное антитело. В другом варианте реализации изобретения ингибиторное антитело к PD-L1 представляет собой гуманизированное антитело. В другом варианте реализации изобретения ингибиторное антитело к PD-L1 представляет собой химерное гуманизированное антитело. Ингибиторное антитело к PD-L1 может представлять собой человеческое антитело или гуманизированное антитело. Ингибиторное антитело к PD-L1 может представлять собой дурвалумаб, авелумаб, атезолизумаб, BMS-936559, STI-A1010, STI-A1011, STI-A1012, STI-A1013, STI-A1014 или STI-A1015. В неко-

торых вариантах реализации изобретения два или более антител к PD-L1 вводят в комбинации с соединением формулы I, как описано в данном документе.

Ингибиторное антитело к PD-L1 может представлять собой дурвалумаб. Дурвалумаб является Fc-оптимизированным моноклональным антителом, направленным против PD-L1, с потенциальной ингибирующей иммунные контрольные точки активностью и антинеопластической активностью. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией считается, что дурвалумаб связывается с PD-L1, блокируя, таким образом, его связывание со своим рецептором PD-1 и активацию этого рецептора, который может экспрессироваться на активированных Т-клетках. Это может отменять инактивацию Т-клеток и активировать иммунную систему для осуществления ответа цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) против PD-L1-экспрессирующих опухолевых клеток. Fc-область дурвалумаба модифицирована так, что она не индуцирует антителозависимую цитотоксичность (АЗКЦ) или комплементзависимую цитотоксичность (КЗЦ).

Ингибиторное антитело к PD-L1 может представлять собой авелумаб. Авелумаб представляет собой моноклональное антитело в форме человеческого иммуноглобулина G1 (IgG1), направленное против PD-L1, с потенциальной ингибирующей иммунные контрольные точки активностью и антинеопластической активностью. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией считается, что авелумаб связывается с PD-L1 и предотвращает взаимодействие PD-L1 со своим рецептором PD-1. Это ингибирует активацию PD-1 и его последующих путей передачи сигнала. Это может восстанавливать иммунную функцию путем активации цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), нацеленных на опухолевые клетки с избыточной экспрессией PD-L1. Авелумаб, по-видимому, индуцирует антителозависимый клеточный цитотоксический (АЗКЦ) ответ против PD-L1-экспрессирующих опухолевых клеток.

Ингибиторное антитело к PD-L1 может представлять собой атезолизумаб. Атезолизумаб является человеческим, Fc-оптимизированным моноклональным антителом, направленным против белкового лиганда PD-L1, с потенциальной ингибирующей иммунные контрольные точки активностью и антинеопластической активностью. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией считается, что атезолизумаб связывается с PD-L1, блокируя его связывание со своим рецептором PD-1 и активацию этого рецептора, который экспрессируется на активированных Т-клетках, что может усиливать опосредованный Т-клетками иммунный ответ на новообразования и отменять инактивацию Т-клеток. Кроме того, посредством связывания с PD-L1, атезолизумаб также, по-видимому, предотвращает связывание PD-L1 с B7.1, экспрессируемым на активированных Т-клетках, что может дополнительно усиливать опосредованный Т-клетками иммунный ответ. Fc-область атезолизумаба модифицирована так, что она не индуцирует антителозависимую цитотоксичность (АЗКЦ) или комплементзависимую цитотоксичность (КЗЦ).

Ингибиторное антитело к PD-L1 может представлять собой BMS-936559. BMS-936559 представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG4, направленное против PD-L1, с потенциальной ингибирующей иммунные контрольные точки активностью. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией считается, что BMS-936559 связывается с PD-L1 и ингибирует его связывание с PD-1 и CD80.

Ингибиторное антитело к PD-L1 может представлять собой

STI-A1010, STI-A1011, STI-A1012, STI-A1013, STI-A1014 или STI-A1015. STI-A1010, STI-A1011, STI-A1012, STI-A1013, STI-A1014 и STI-A1015 (Sorrento Therapeutics)

являются полностью человеческими моноклональными антителами, каждое из которых направлено против PD-L1.

Ингибиторное антитело к PD-L1 может относиться к любому изотипу антител. Термин изотип относится к классу антитела, кодируемому генами константной области тяжелой цепи. Тяжелые цепи заданного антитела или функционального фрагмента определяют класс этого антитела или функционального фрагмента: IgM, IgG, IgA, IgD или IgE. Каждый класс может иметь либо κ либо λ легкие цепи. Термин подкласс относится к незначительным различиям в аминокислотных последовательностях тяжелых цепей, которые определяют подклассы. У людей существует два подкласса IgA (подклассы IgA1 и IgA2) и четыре подкласса IgG (подклассы IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4). Такие классы и подклассы хорошо известны специалистам в данной области техники.

Применимые антитела к PD-L1 связываются с PD-L1 с достаточной силой, чтобы ингибировать активность PD-L1. В контексте данного документа термин "связываться" относится к взаимодействию между молекулами с образованием комплекса. Взаимодействия могут представлять собой, например, нековалентные взаимодействия, включая водородные связи, ионные связи, гидрофобные взаимодействия и/или ван-дер-ваальсовы взаимодействия. Комплекс может также включать связывание двух или более молекул, удерживаемых вместе ковалентными или нековалентными связями, взаимодействиями или силами. Связывание антитела или его функционального фрагмента может быть обнаружено с помощью, например, ферментного иммуносорбентного анализа или любого из множества способов, которые хорошо известны специалистам в данной области техники.

Сила полного нековалентного взаимодействия между одним антигенсвязывающим участком ингибиторного антитела PD-L1 или функционального фрагмента и одним эпитопом молекулы-мишени, такой

как PD-L1, представляет аффинность антитела или функционального фрагмента в отношении этого эпитопа. Отношение ассоциации (k_1) к диссоциации (k_{-1}) антитела или его функционального фрагмента в отношении моновалентного антигена (k_1/k_{-1}) представляет константу ассоциации K , которая является мерой аффинности. Значение K варьируется для разных комплексов антител или функциональных фрагментов и антигенов и зависит как от k_1 , так и от k_{-1} . Константа ассоциации K для антитела или функционального фрагмента согласно изобретению может быть определена с помощью любого способа, приведенного в данном документе, или любого другого способа, хорошо известного специалистам в данной области техники.

Аффинность в одном участке связывания не всегда отражает истинную силу взаимодействия между антителом или функциональным фрагментом и антигеном. Когда комплексные антигены, содержащие некоторое количество повторяющихся антигенных детерминант, контактируют с антителами, содержащими некоторое количество участков связывания, взаимодействие такого антитела или функционального фрагмента с антигеном в одном участке увеличивает вероятность реакции во втором участке. Сила таких множественных взаимодействий между мультивалентным антителом и антигеном называется авидностью. Авидность антитела или функционального фрагмента может быть лучшей мерой его связывающей способности, чем аффинность его отдельных участков связывания. Например, высокая авидность может компенсировать низкую аффинность, которая иногда встречается у пентамерных антител IgM, которые могут иметь более низкую аффинность, чем IgG, но высокая авидность IgM, обусловленная его мультивалентностью, позволяет ему эффективно связывать антиген.

Специфичность ингибиторного антитела к PD-L1 или его функционального фрагмента относится к способности отдельного антитела или его функционального фрагмента взаимодействовать только с одним антигеном (например, одним эпитопом PD-L1). Антитело или функциональный фрагмент можно считать специфичным, когда они могут распознавать различия в первичной, вторичной или третичной структуре антигена или изомерных форм антигена.

Ингибиторное антитело к PD-L1 может присутствовать в количестве, определяемом с учетом массы нуждающегося в этом пациента. Например, ингибиторное антитело к PD-L1 может присутствовать в количестве, составляющем: от 0,1 мг/кг до около 50 мг/кг, от 0,1 мг/кг до около 40 мг/кг, от 0,1 мг/кг до около 30 мг/кг, от 0,1 мг/кг до около 25 мг/кг, от 0,1 мг/кг до около 20 мг/кг, от 0,1 мг/кг до около 15 мг/кг, от 0,1 мг/кг до около 10 мг/кг, от 0,1 мг/кг до около 7,5 мг/кг, от 0,1 мг/кг до около 5 мг/кг, от 0,1 мг/кг до около 2,5 мг/кг или от около 0,1 мг/кг до около 1 мг/кг. Ингибиторное антитело к PD-L1 может присутствовать в количестве, составляющем: от 0,5 мг/кг до около 50 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 40 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 30 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 25 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 20 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 15 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 10 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 7,5 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 5 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 2,5 мг/кг или от около 0,5 мг/кг до около 1 мг/кг. Ингибиторное антитело к PD-L1 может присутствовать в количестве, составляющем от около 0,5 мг/кг до около 5 мг/кг или от около 0,1 мг/кг до около 10 мг/кг. Ингибиторное антитело к PD-L1 может присутствовать в количестве, составляющем от около 0,1 мг/кг до около 20 мг/кг или от около 0,1 мг/кг до около 30 мг/кг.

В других вариантах реализации изобретения ингибиторное антитело к PD-L1 может присутствовать в количестве, составляющем около: 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 или 50 мг/кг. Ингибиторное антитело к PD-L1 может присутствовать в количестве, составляющем около: 1, 2, 3, 5, 10, 15, 20, 25 или 30 мг/кг. Ингибиторное антитело к PD-L1 может присутствовать в количестве, составляющем около: 3, 10, 20 или 30 мг/кг.

Ингибиторное антитело к PD-L1 может присутствовать в комбинации в количестве, составляющем около: 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 90, 100, 150 или 200 мг. Ингибиторное антитело к PD-L1 может присутствовать в комбинации в количестве, составляющем около: 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 или 2000 мг. Ингибиторное антитело к PD-L1 может присутствовать в комбинации в количестве, составляющем от около 1000 мг до около 2000 мг. Ингибиторное антитело к PD-L1 может присутствовать в комбинации в количестве, составляющем: от около 1 мг до около 10 мг, от 10 мг до около 20 мг, от 25 мг до около 50 мг, от 30 мг до около 60 мг, от 40 мг до около 50 мг, от 50 мг до около 100 мг, от 75 мг до около 150 мг, от 100 мг до около 200 мг, от 200 мг до около 500 мг, от 500 мг до 1000 мг, от 1000 мг до 1200 мг, от 1000 мг до 1500 мг, от 1200 мг до 1500 мг или от 1500 до около 2000 мг.

Ингибиторное антитело к PD-L1 может присутствовать в комбинации в количестве, составляющем около 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 400 или 500 мг/мл. В одном варианте реализации изобретения ингибиторное антитело к PD-L1 присутствует в комбинации в количестве, составляющем: от 1 мг/мл до около 10 мг/мл, от 5 мг/мл до около 10 мг/мл, от 5 мг/мл до около 15 мг/мл, от 10 мг/мл до около 25 мг/мл; от 20 мг/мл до около 30 мг/мл; от 25 мг/мл до около 50 мг/мл или от 50 мг/мл до около 100 мг/мл.

В некоторых случаях терапевтически эффективное количество ингибиторного антитела к PD-L1 определяется как количество, указанное на вкладыше упаковки, поставляемому вместе с ингибиторным антителом к PD-L1. Термин "вкладыш" относится к инструкции, обычно включенной в коммерческие упаковки лекарственных средств, одобренных FDA или аналогичным регуляторным органом другой

страны, помимо США, которая содержит информацию, например, о применении, дозировке, введении, противопоказаниях и/или предупреждениях относительно применения таких лекарственных средств.

Описанные в данном документе соединения формулы I могут быть предоставлены в количествах, которые являются синергическими с количеством ингибитора PD-L1. Термин синергический относится к описанной в данном документе комбинации (например, соединения формулы I и ингибитора PD-L1, включая совместное введение с другим активным агентом, таким как описанный в данном документе противораковый агент) или комбинации схем, таких как описанные в данном документе, которые являются более эффективными, чем аддитивный эффект каждого отдельного варианта терапии или схемы.

Синергический эффект комбинации, описанной в данном документе, может позволить использовать более низкие дозировки одного или более компонентов комбинации (например, соединения формулы I или ингибитора PD-L1). Синергический эффект может позволить осуществлять менее частое применение по меньшей мере одного варианта применяемой терапии (например, соединения формулы I или ингибитора PD-L1) субъекту с заболеванием, расстройством или патологическим состоянием, описанным в данном документе. Такие более низкие дозировки и снижение частоты введения могут снижать токсичность, связанную с применением по меньшей мере одного варианта терапии (например, соединения формулы I или ингибитора PD-L1) у субъекта, не снижая эффективность лечения. Описанный в данном документе синергический эффект позволяет избежать или уменьшить неблагоприятные или нежелательные побочные явления, связанные с применением любого варианта терапии.

Фармацевтические композиции.

Описанные в данном документе комбинации могут быть предоставлены в виде фармацевтической композиции, подходящей для введения описанному в данном документе пациенту любым способом, включая, но не ограничиваясь этим: пероральное, мукозальное (например, назальное, ингаляционное, легочное, подъязычное, вагинальное, буккальное или ректальное), парентеральное (например, подкожное, внутривенное, посредством болюсной инъекции, внутримышечное или внутриартериальное), местное (например, глазные капли или другие офтальмологические препараты), трансдермальное или чрескожное введение пациенту.

Примеры дозированных форм включают: таблетки; каплеты; капсулы (например, желатиновые капсулы); крахмальные капсулы; пастилки; суппозитории; порошки; гели; жидкие дозированные формы, подходящие для парентерального введения пациенту; и стерильные твердые вещества (например, кристаллические или аморфные твердые вещества), которые могут быть восстановлены с получением жидких дозированных форм, подходящих для парентерального введения пациенту.

Описанные в данном документе фармацевтические композиции и лекарственные формы обычно содержат одно или более вспомогательных веществ. Подходящие вспомогательные вещества хорошо известны специалистам в области фармации. Подходит ли конкретное вспомогательное вещество для включения в фармацевтическую композицию или дозированную форму, зависит от множества факторов, таких как, например, предполагаемый путь введения пациенту. Описанные в данном документе фармацевтические композиции могут содержать другие агенты, такие как стабилизаторы, лубриканты, буферы и разрыхлители, которые могут снижать скорость, с которой активный ингредиент может разлагаться в конкретной композиции.

Описанные в данном документе фармацевтические композиции могут в некоторых случаях содержать дополнительные активные агенты, отличные от присутствующих в описанных в данном документе комбинациях (например, противораковый агент, такой как описанные в данном документе), в количестве, предложенном в данном документе.

В одном варианте реализации изобретения соединение формулы I предоставлено в пероральной дозированной форме, такой как таблетка или капсула. В другом варианте реализации изобретения соединение формулы I предоставлено в виде порошка (например, лиофилизированного порошка), который можно ресуспендировать в жидкости, подходящей для парентерального введения.

Описанные в данном документе ингибиторы PD-L1 могут быть предоставлены в формах, удобных для введения пациенту или облегчающих его. Например, когда ингибитор PD-L1 является ингибиторным антителом к PD-L1, как описано в данном документе, ингибитор PD-L1 может быть приготовлен в виде готового к применению раствора для парентерального введения. В других примерах ингибитор PD-L1, включая, например, ингибиторное антитело к PD-L1, может быть приготовлен в виде порошка (например, лиофилизированного порошка), который можно ресуспендировать в жидкости, подходящей для парентерального введения. В одном варианте реализации изобретения комбинация содержит ингибиторное антитело к PD-L1, приготовленное в форме для внутривенного введения. В другом варианте реализации изобретения комбинация содержит соединение формулы I, приготовленное в виде пероральной дозированной формы (например, таблетки или капсулы), и ингибитор PD-L1, приготовленный в форме для внутривенного введения.

Описанные в данном документе комбинации могут быть предоставлены в виде фармацевтических продуктов с контролируемым высвобождением, целью которых является улучшение лекарственной терапии по сравнению с результатами, достигаемыми при применении их аналогов с неконтролируемым высвобождением. Составы с контролируемым высвобождением могут продлевать активность лекарст-

венного препарата, снижать частоту дозирования и повышать соблюдение субъектом режима лечения. Кроме того, составы с контролируемым высвобождением можно применять, чтобы повлиять на время начала действия или другие характеристики, такие как уровни лекарственного препарата в крови, и, таким образом, повлиять на появление побочных (например, неблагоприятных) явлений.

Наборы.

Описанные в данном документе комбинации и фармацевтические композиции могут быть предоставлены в виде части набора. Такие наборы могут, например, улучшать соблюдение пациентом режима лечения или повышать точность или легкость приготовления для введения комбинации. Набор содержит соединение формулы I, при этом соединение предоставляется в описанной в данном документе готовой форме. Набор также содержит описанный в данном документе ингибитор PD-L1. В некоторых вариантах реализации изобретения набор содержит ингибитор PD-L1, такой как CA-170 (Curis). В некоторых вариантах реализации изобретения набор содержит описанное в данном документе ингибиторное антитело к PD-L1, такое как, например, дурвалумаб, авелумаб, атезолизумаб, BMS-936559, STI-A1010, STI-A1011, STI-A1012, STI-A1013, STI-A1014 или STI-A1015. Набор может содержать упаковочный вкладыш или другую информацию (например, информацию о назначении), полезную для введения комбинации нуждающемуся в этом пациенту, такому как описанный в данном документе больной раком пациент.

Наборы согласно изобретению могут содержать описанные в данном документе комбинации (например, соединения формулы I и ингибиторного антитела к PD-L1), имеющие одинаковые или разные составы. Каждый компонент описанной в данном документе комбинации в наборе может предоставляться в отдельном, индивидуальном контейнере. В альтернативном или дополнительном варианте компоненты описанных в данном документе комбинаций могут предоставляться в одном контейнере. В таких случаях контейнер может представлять собой контейнер, готовый для введения нуждающемуся в этом пациенту, такой как, например, В/В пакет, ампула или шприц. В одном варианте реализации изобретения соединение формулы I в наборе приготовлено в форме для перорального введения (например, в виде таблетки, капсулы или саше). Ингибитор PD-L1 может предоставляться, например, в виде порошка (например, лиофилизированного порошка) или в виде раствора для парентерального введения. В некоторых случаях ингибитор PD-L1 представляет собой описанное в данном документе ингибиторное антитело к PD-L1, приготовленное в форме для парентерального введения, например, внутривенного введения.

Содержимое описанных в данном документе комплектов может быть предоставлено в стерильной форме. Набор и его содержимое могут быть предоставлены в форме, которая готова для введения нуждающемуся в этом субъекту. В таких случаях компоненты комбинации набора предоставляются в виде состава и, необязательно, в устройстве для введения, поэтому введение требует от пользователя минимум каких-либо дополнительных действий или не требует вообще. В тех случаях, когда наборы содержат устройства для введения, такие устройства включают устройства, известные и понятные специалистам в данной области техники для описанных в данном документе путей введения, такие как, без ограничений, шприцы, насосы, пакеты, чашки, ингаляторы, капельницы, пластыри, кремы или инъекторы.

Способы.

Описанные в данном документе комбинации, фармацевтические композиции и наборы применимы для лечения заболеваний, расстройств или облегчения или устранения симптомов заболеваний и расстройств, таких как, рак. Следует понимать, что описанные в данном документе способы относятся к введению описанных в данном документе комбинаций и фармацевтических композиций, а такие комбинации и фармацевтические композиции могут быть предоставлены в форме набора, как описано в данном документе. В данном документе предложен способ лечения рака толстой кишки путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации нуждающемуся в этом пациенту.

Следует понимать, что соединение формулы I и ингибитор PD-L1, составляющие комбинацию для применения в предложенном способе, включают каждый терапевтический агент в количествах, описанных в данном документе, и вводятся, как описано в данном документе. Например, соединение формулы I может присутствовать в комбинации, вводимой нуждающемуся в этом пациенту, в количестве, составляющем от около 5 мг до около 50 мг или от около 5 мг до около 100 мг. В качестве другого примера, ингибитор PD-L1 может представлять собой ингибиторное антитело к PD-L1, присутствующее в количестве, составляющем, например, от около 0,1 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 20 мг/кг, или от около 0,1 мг/кг до около 30 мг/кг. В другом примере ингибитор PD-L1 представляет собой ингибиторное антитело к PD-L1, присутствующее в количестве, составляющем, например, от около 1000 мг до 2000 мг. Эти количества являются просто иллюстративными и никоим образом не ограничивают количество каждого терапевтического агента, которое может присутствовать в описанной в данном документе комбинации.

Также понятно, что комбинация для применения в описанных в данном документе способах может быть предоставлена в виде набора, приведенного выше. Такие наборы содержат каждый компонент описанной в данном документе комбинации и, необязательно, дополнительные компоненты набора, включая, например, контейнеры и устройства для введения, такие как описаны выше.

Рак представляет собой солидную опухоль, такую, как рак толстой кишки.

Описанные в данном документе комбинации можно вводить больному раком пациенту в любое время после постановки диагноза.

Например, больной раком пациент мог не проходить ранее лечение (например, не получать противораковую терапию против диагностированного рака). Больной раком пациент мог не проходить ранее лечение одного вида рака, но у него могут быть диагностированы один или более другие виды рака, вызванные, например, метастазами или злокачественными образованиями. Больной раком пациент может быть наивным в отношении иммунных контрольных точек одного или более видов рака. Больной раком пациент может иметь рак, который является рефрактерным. В некоторых случаях описанные в данном документе комбинации вводят в качестве терапии первой линии (например, первого варианта терапии, вводимого пациенту, ранее не проходившему лечение) нуждающемуся в этом пациенту.

Способы лечения раковых заболеваний согласно данному документу включают лечение субъектов, которые проходили лечение ингибитором контрольных точек PD-1 и не демонстрировали никакого ответа на лечение или демонстрировали частичный ответ или стабильное заболевание, но затем у них развилась резистентность к лечению с прогрессированием заболевания, или которые демонстрировали полный ответ на лечение, но затем у них развилась резистентность к лечению с прогрессированием заболевания (по определению RECIST или по другим критериям). Резистентность определяется как прогрессирование заболевания во время лечения или отсутствие ответа на лечение. Такое неудачное лечение ингибиторным антителом к PD-1 можно компенсировать лечением PD-L1 в комбинации с ингибитором HDAC, таким как, без ограничений, HBI-8000 или ингибитор HDAC, который ингибирует ассоциированный с раком HDAC класса I, выбранный из одного или более из HDAC1, HDAC2 или HDAC3. В некоторых случаях ингибитор HDAC также ингибирует HDAC1 класса IIb. Сообщалось, что HBI-8000 ингибирует HDAC в 1, 2, 3 и 10 низких наномолярных концентрациях (см. Zhi-Qiang Ning et al., *Cancer Chemother Pharmacol* (2012) 69:901-909). Он также обладает активностью в отношении HDAC 8 и 11. Ning et al. также сообщают, что HBI-8000 более активен, чем Entinostat в отношении HDAC 1, 2, 3, 8, 10 и 11. Кроме того, HBI-8000 обладает благоприятным фармакокинетическим профилем и профилем безопасности, которые позволяют проводить непрерывное дозирование в виде перорального введения рК ($t_{1/2}$ около 17 ч).

Критерии ответа RECIST.

RECIST - это набор установленных критериев или стандартов, признанных на международном уровне, для оценки ответа, стабильности и прогрессирования у пациентов в клинических исследованиях и в клинической практике. Первоначально опубликованный в 2000 г. и пересмотренный в 2009 г. (Eisenhauer E.A. et al.; *New response criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*; *Eur. J. Cancer* 2009; 45:228-47) объединенными усилиями Европейской организации по исследованию и лечению рака, Национального института рака Соединенных Штатов и Национального института рака клинической исследовательской группы Канады, RECIST традиционно используется при оценке ответа на химиотерапию.

Оценка целевых поражений.

Полный ответ (ПО): исчезновение всех целевых поражений; частичный ответ (ЧО): по меньшей мере 30% уменьшение суммарного НД (наибольшего диаметра) целевых поражений, принимая за точку отсчета исходный суммарный НД; стабильное заболевание (СЗ): отсутствие как существенного уменьшения для того, чтобы считаться ЧО, так и достаточного увеличения, чтобы считаться ПЗ, принимая за точку отсчета наименьший суммарный НД с момента начала лечения; прогрессирующее заболевание (ПЗ): по меньшей мере 20% увеличение суммарного НД целевых поражений, принимая за точку отсчета наименьший суммарный НД, зарегистрированный с момента начала лечения, или появление одного или более новых поражений.

Оценка нецелевых поражений.

Полный ответ (ПО): исчезновение всех нецелевых поражений и нормализация уровня опухолевых маркеров; неполный ответ/стабильное заболевание (СЗ): персистенция одного или более нецелевых поражений или/и сохранение уровней опухолевых маркеров выше нормальных пределов; прогрессирующее заболевание (ПЗ): появление одного или более новых поражений и/или однозначное прогрессирование существующих нецелевых поражений.

Другие критерии ответа.

Другие критерии ответа включают иммуно-зависимые критерии ответа или iRECIST, определенные Wolchok et al., in 2009 (Wolchok J.D. et al.; *Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria*. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15(23):7412-20), и пересмотренные критерии ответа Международной рабочей группы (Cheson B.D. et al., *Revised response criteria for malignant lymphoma*. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25:579-586).

Способ лечения рака, предложенный в настоящем изобретении, включает введение терапевтически эффективного количества указанной выше комбинации нуждающемуся в этом пациенту, где указанная комбинация предназначена предназначена для введения пациенту, имеющему рак толстой кишки, который ранее лечили ингибитором PD-1.

Согласно предложенному способу указанную комбинацию можно вводить указанному страдающему раком пациенту в качестве терапии третьей, четвертой, пятой или шестой линии.

Согласно предложенному способу указанную комбинацию можно вводить указанному страдающему раком пациенту после лечения по меньшей мере одним вариантом противораковой терапии.

Предложенная противораковая терапия включает химиотерапию, лучевую терапию, хирургическое вмешательство, нацеленную терапию, иммунотерапию или их комбинацию.

Согласно предложенному способу указанный рак является резистентным по меньшей мере к одному противораковому агенту.

Согласно предложенному способу указанное соединение и указанный ингибитор PD-L1 указанной комбинации можно вводить одновременно или последовательно.

Согласно предложенному способу указанное соединение можно вводить 2-3 раза в неделю.

Согласно предложенному способу указанное соединение можно вводить ежедневно.

Согласно предложенному способу ингибиторное антитело к PD-L1 и указанное соединение вводят одновременно на 1 сутки схемы введения.

Согласно предложенному способу указанное ингибиторное антитело к PD-L1 включает дурвалумаб, авелумаб, атезолизумаб, BMS-936559, STI-A1010, STI-A1011, STI-A1012, STI-A1013, STI-A1014 или STI-A1015.

Согласно предложенному способу указанную комбинацию вводят указанному пациенту по схеме.

Согласно предложенному способу указанную схему повторяют до прогрессирования заболевания или проявления неприемлемой токсичности.

Согласно предложенному способу указанная схема включает период отдыха, составляющий по меньшей мере 1 сутки, между последовательными периодами введения.

Согласно предложенному способу указанное соединение указанной комбинации вводят 2-3 раза в неделю согласно указанной схеме, а указанное ингибиторное антитело к PD-L1 вводят каждые 2-3 недели.

Согласно предложенному способу указанное соединение указанной комбинации вводят один раз в сутки в течение 21 суток согласно указанной схеме, а указанное ингибиторное антитело к PD-L1 вводят каждые 2-3 недели.

Предложенный способ лечения рака ингибирует метастазы указанного рака у указанного пациента, снижает объем опухоли или опухолевую нагрузку у указанного пациента, ингибирует уже существующие метастазы указанного рака у указанного пациента, продлевает время до прогрессирования указанного рака у указанного пациента, продлевает время жизни указанного пациента, продлевает выживаемость указанного пациента без прогрессирования заболевания.

Описанные в данном документе комбинации могут включать введение каждого варианта терапии (например, соединения формулы I и ингибитора PD-L1), при этом введение проводят одновременно или последовательно (в любом порядке). В одном варианте реализации изобретения соединение формулы I и ингибитор PD-L1 вводят одновременно (например, в пределах по меньшей мере 1-5 мин относительно друг друга). В другом варианте реализации изобретения соединение формулы I и ингибитор PD-L1 вводят последовательно (например, в течение по меньшей мере 10, 15, 30 мин, 1, 2, 5, 10, 12 ч, 1, 2, 5, 7, 14 или 21 суток относительно друг друга).

В одном примере соединение формулы I вводят одновременно с ингибиторным антителом к PD-L1, выбранным из дурвалумаба, авелумаба, атезолизумаба, BMS-936559 или STI-A1010, STI-A1011, STI-A1012, STI-A1013, STI-A1014 или STI-A1015. В другом примере соединение формулы I можно вводить до введения дурвалумаба. В другом примере соединение формулы I можно вводить до введения авелумаба. В другом примере соединение формулы I можно вводить до введения атезолизумаба. В другом примере соединение формулы I можно вводить до введения BMS-936559. В другом примере соединение формулы I можно вводить до введения STI-A1010, STI-A1011, STI-A1012, STI-A1013, STI-A1014 или STI-A1015. В другом примере соединение формулы I можно вводить после введения дурвалумаба. В другом примере соединение формулы I можно вводить после введения авелумаба. В другом примере соединение формулы I можно вводить после введения атезолизумаба. В другом примере соединение формулы I можно вводить после введения BMS-936559. В другом примере соединение формулы I можно вводить после введения STI-A1010, STI-A1011, STI-A1012, STI-A1013, STI-A1014 или STI-A1015.

Соединение формулы I можно вводить, например, один раз в сутки (р/с), два раза в сутки (д/с), один раз в неделю (р/нд), два раза в неделю (д/нд), три раза в неделю (т/нд) или один раз в месяц (р/м) регулярно на непрерывном основании или периодически, например, д/нд в течение 3 месяцев, а затем возобновлять введение месяц спустя. Например, соединение формулы I можно вводить два раза в сутки. Соединение формулы I можно вводить три раза в неделю. В некоторых случаях соединение формулы I вводят 2-3 раза в неделю. В другом варианте реализации изобретения соединение формулы I вводят один раз в сутки. Соединение можно вводить один раз в сутки в течение от около 1 суток до около 7 суток, от 1 суток до около 14 суток, от 1 суток до около 21 суток, от 1 суток до около 28 суток или ежедневно до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Введение соединения формулы I может, частично, зависеть от толерантности пациента, когда большая толерантность может позволить осуществлять введение в больших дозах или более частое введение. В альтернативном варианте, в случае, когда пациент проявляет слабую толерантность к соединению формулы I, можно осуществлять введение

20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175 или 200 мг/кг. Введение соединения формулы I может быть непрерывным. Введение соединения формулы I может быть периодическим.

Например, соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем: от 1 мг/кг до около 200 мг/кг, от 1 мг/кг до около 150 мг/кг, от 1 мг/кг до около 100 мг/кг, от 1 мг/кг до около 50 мг/кг, от 1 мг/кг до около 25 мг/кг, от 1 мг/кг до около 10 мг/кг или от 1 мг/кг до около 5 мг/кг, один раз в сутки. Например, соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем: от 1 мг/кг до около 200 мг/кг, от 1 мг/кг до около 150 мг/кг, от 1 мг/кг до около 100 мг/кг, от 1 мг/кг до около 50 мг/кг, от 1 мг/кг до около 25 мг/кг, от 1 мг/кг до около 10 мг/кг или от 1 мг/кг до около 5 мг/кг, два раза в неделю. Например, соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем: от 1 мг/кг до около 200 мг/кг, от 1 мг/кг до около 150 мг/кг, от 1 мг/кг до около 100 мг/кг, от 1 мг/кг до около 50 мг/кг, от 1 мг/кг до около 25 мг/кг, от 1 мг/кг до около 10 мг/кг или от 1 мг/кг до около 5 мг/кг, три раза в неделю. Например, соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем: от 1 мг/кг до около 200 мг/кг, от 1 мг/кг до около 150 мг/кг, от 1 мг/кг до около 100 мг/кг, от 1 мг/кг до около 50 мг/кг, от 1 мг/кг до около 25 мг/кг, от 1 мг/кг до около 10 мг/кг или от 1 мг/кг до около 5 мг/кг, один раз в неделю. Например, соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем: от 1 мг/кг до около 200 мг/кг, от 1 мг/кг до около 150 мг/кг, от 1 мг/кг до около 100 мг/кг, от 1 мг/кг до около 50 мг/кг, от 1 мг/кг до около 25 мг/кг, от 1 мг/кг до около 10 мг/кг или от 1 мг/кг до около 5 мг/кг, один раз в 2 недели. В одном примере соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем от около 15 мг/кг до около 75 мг/кг, один раз в сутки. В другом примере соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем от около 20 мг/кг до около 50 мг/кг. В другом примере соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем около 0,001, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175 или 200 мг/кг. Введение соединения формулы I может быть непрерывным. Введение соединения формулы I может быть периодическим.

В контексте данного документа термин "ежесуточно" означает, что терапевтическое соединение описанной в данном документе комбинации, такое как соединение формулы I, вводят один или более раз в сутки в течение определенного периода времени. Термин "непрерывный" означает, что терапевтическое соединение описанной в данном документе комбинации, такое как соединение формулы I, вводят ежесуточно в течение непрерывного периода, составляющего по меньшей мере от 10 суток до 52 недель. В контексте данного документа подразумевается, что термин периодический или периодически означает прекращение и начало введения с регулярными или нерегулярными интервалами. Например, периодическое введение терапевтического соединения описанной в данном документе комбинации, такого как соединение формулы I, включает введение в течение от одних до шести суток в неделю (например, 2-3 раза в неделю или один раз в сутки), введение циклами (например, ежесуточное введение в течение двух-восьми последовательных недель, затем период отдыха без введения, составляющий по меньшей мере одни сутки) или, например, введение через сутки.

Когда ингибитор PD-L1 представляет собой ингибиторное антитело к PD-L1, его можно вводить в соответствии с установленными схемами, такими как предложены на вкладыше упаковки. Ингибиторное антитело к PD-L1 можно вводить в описанном в данном документе количестве и его можно вводить один раз в неделю (р/нд), один раз в 2 недели (р/2 нд), один раз в 3 недели (р/3 нд) или один раз в 4 недели (р/4 нд). В одном варианте реализации изобретения ингибиторное антитело к PD-L1 вводят один раз в 2 недели или один раз в 4 недели. В другом варианте реализации изобретения ингибиторное антитело к PD-L1 вводят один раз в 2 недели. В другом варианте реализации изобретения ингибиторное антитело к PD-L1 вводят один раз в 3 недели. В другом варианте реализации изобретения ингибиторное антитело к PD-L1 вводят два раза в неделю в течение по меньшей мере 3 недель. В другом варианте реализации изобретения ингибиторное антитело к PD-L1 вводят один раз в 4 недели.

Например, дурвалумаб можно вводить в количестве, составляющем от около 0,1 мг/кг до около 30 мг/кг (включая, например, 0,1, 0,3, 0,5, 0,7, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 15, 20, 25, 30 мг/кг), один раз в неделю. Например, дурвалумаб можно вводить в количестве, составляющем от около 0,1 мг/кг до около 30 мг/кг (включая, например, 0,1, 0,3, 0,5, 0,7, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 15, 20, 25, 30 мг/кг), один раз в 2 недели. Например, дурвалумаб можно вводить в количестве, составляющем от около 0,1 мг/кг до около 30 мг/кг (включая, например, 0,1, 0,3, 0,5, 0,7, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 15, 20, 25, 30 мг/кг), один раз в 4 недели. Например, дурвалумаб можно вводить в количестве, составляющем от около 0,1 мг/кг до около 30 мг/кг (включая, например, 0,1, 0,3, 0,5, 0,7, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 15, 20, 25, 30 мг/кг), два раза каждые 4 недели (2р/4нд). Например, дурвалумаб можно вводить в количестве, составляющем от около 0,1 мг/кг до около 30 мг/кг (включая, например, 0,1, 0,3, 0,5, 0,7, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 15, 20, 25, 30 мг/кг), один раз в 3 недели. Например, дурвалумаб можно вводить в количестве, составляющем от около 1000 мг до около 2000 мг (включая, например, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600 мг), один раз в 2 недели. Например, дурвалумаб можно вводить в количестве, составляющем от около 1000 мг до около 2000 мг (включая, например, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600 мг), один раз в 3 недели. Например, дурвалумаб можно вводить в количестве, составляющем от около 1000 мг до около 2000 мг (включая, например, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600 мг), один раз в 4 недели. Введение дурвалумаба может быть непрерывным. Введение дурвалумаба может быть периодическим.

или более минут. BMS-936559 можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 мин один раз в 1, 2, 3, 4, 5 или более недель. BMS-936559 можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 мин один раз в две недели. BMS-936559 можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 мин два раза в три недели. BMS-936559 можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 мин три раза в шесть недель. Введение BMS-936559 может быть непрерывным. Введение BMS-936559 может быть периодическим.

Например,

STI-A1010, STI-A1011, STI-A1012, STI-A1013

или STI-A1010, STI-A1011, STI-A1012, STI-A1013, STI-A1014 и STI-A1015 (Sorrento Therapeutics)

можно независимо вводить в количестве, составляющем от около 0,1 мг/кг до около 30 мг/кг (включая, например, 0,1, 0,3, 0,5, 0,7, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30 мг/кг), один раз в неделю.

Например,

STI-A1010, STI-A1011, STI-A1012, STI-

A1013 или STI-A1010, STI-A1011, STI-A1012, STI-A1013, STI-A1014

или STI-A1015

можно независимо вводить в количестве, составляющем от около 0,1 мг/кг до около 30 мг/кг (включая, например, 0,1, 0,3, 0,5, 0,7, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30 мг/кг), один раз в 2 недели.

Например,

STI-A1010, STI-A1011, STI-A1012, STI-A1013 или STI-

A1010, STI-A1011, STI-A1012, STI-A1013, STI-A1014 или STI-A1015

можно независимо вводить в количестве, составляющем от около 0,1 мг/кг до около 30 мг/кг (включая, например, 0,1, 0,3, 0,5, 0,7, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30 мг/кг), один раз в 3 недели.

Например,

STI-A1010,

STI-A1011, STI-A1012, STI-A1013 или STI-A1010, STI-A1011, STI-

A1012, STI-A1013, STI-A1014 или STI-A1015

можно независимо вводить в количестве, составляющем от около 0,1 мг/кг до около 30 мг/кг (включая, например, 0,1, 0,3, 0,5, 0,7, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30 мг/кг), один раз в 4 недели.

Введение

STI-A1010, STI-A1011, STI-A1012,

STI-A1013 или STI-A1010, STI-A1011, STI-A1012, STI-A1013, STI-

A1014 или STI-A1015

может быть непрерывным. Введение

STI-A1010,

STI-A1011, STI-A1012, STI-A1013 или STI-A1010, STI-A1011, STI-

A1012, STI-A1013, STI-A1014 или STI-A1015

может быть периодическим.

STI-A1010, STI-A1011, STI-A1012, STI-A1013 или STI-

A1010, STI-A1011, STI-A1012, STI-A1013, STI-A1014 или STI-A1015

можно независимо вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 10, 20, 30, 40, 50 или 60 или более минут.

STI-A1010, STI-

A1011, STI-A1012, STI-A1013 или STI-A1010, STI-A1011, STI-A1012,

STI-A1013, STI-A1014 или STI-A1015

можно независимо вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 мин один раз в 1, 2, 3, 4, 5 или более недель.

STI-A1010, STI-A1011, STI-A1012, STI-A1013

или STI-A1010, STI-A1011, STI-A1012, STI-A1013, STI-A1014 или STI-

A1015

можно независимо вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 мин один раз в две недели.

STI-A1010, STI-

A1011, STI-A1012, STI-A1013 или STI-A1010, STI-A1011, STI-A1012,

STI-A1013, STI-A1014 или STI-A1015

можно независимо вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 мин два раза в три недели.

STI-A1010, STI-A1011, STI-A1012, STI-A1013 или STI-A1010,
STI-A1011, STI-A1012, STI-A1013, STI-A1014 или STI-A1015
можно независимо вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 мин три раза в шесть недель. Введение

STI-A1010, STI-A1011, STI-A1012, STI-A1013 или STI-A1010, STI-A1011, STI-A1012, STI-A1013,
STI-A1014 или STI-A1015
может быть непрерывным. Введение

STI-A1010, STI-A1011, STI-A1012, STI-A1013 или STI-A1010, STI-A1011,
STI-A1012, STI-A1013, STI-A1014 или STI-A1015
может быть периодическим.

Описанные в данном документе комбинации можно вводить согласно схеме. Схема может быть спланирована так, чтобы обеспечивать терапевтически эффективные количества соединения формулы I и ингибитора PD-L1, такого как ингибиторное антитело к PD-L1, в течение заданного периода времени (например, времени введения). Схема может быть спланирована так, чтобы ограничивать или предотвращать побочные явления или нежелательные осложнения, связанные с каждым из компонентов описанной в данном документе комбинации. Схема может быть спланирована таким образом, который приводит к повышению эффекта обоих вариантов терапии в комбинации (например, синергии). Схемы, применимые для лечения рака, могут включать любое количество суток введения, что можно повторять при необходимости. Периоды введения могут прерываться периодом отдыха, который исключает введение по меньшей мере одного варианта терапии. Например, схема может включать периоды введения, которые включают 2, 3, 5, 7, 10, 15, 21, 28 или более суток. Эти периоды можно повторять. Например, схема может включать определенное количество суток, как было описано ранее, при этом схему повторяют 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 и более раз.

Схемы могут включать период отдыха, составляющий по меньшей мере 1, 2, 3, 5, 7, 10 или более суток, когда по меньшей мере один вариант терапии пациенту не вводят. Период отдыха можно определить, например, путем отслеживания реакции пациента на лекарственный препарат или путем определения эффективности лечения. Период отдыха может быть применим к одному варианту терапии так, чтобы в течение периода отдыха прерывать введение только одного варианта терапии из описанной в данном документе комбинации, при этом другой(ие) вариант(ы) терапии продолжают вводить. Периоды отдыха могут быть применимы ко всем вариантам терапии, вводимым субъекту, так, что субъект не получает терапию в течение определенного периода во время периода отдыха.

Применение описанных в данном документе схем для лечения рака с помощью описанных в данном документе комбинаций можно продолжать до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Схемы для введения описанных в данном документе комбинаций включают, например, введение соединения формулы I два раза в неделю или три раза в неделю и введение ингибитора PD-L1. Например, соединение формулы I можно вводить один раз в сутки в течение около 21 суток, а описанное в данном документе ингибиторное антитело к PD-L1 можно вводить один раз в 2 недели или один раз в 4 недели. Например, соединение формулы I можно вводить два раза в неделю или три раза в неделю, а описанное в данном документе ингибиторное антитело к PD-L1 можно вводить один раз в 2 недели. В другой типовой схеме соединение формулы I можно вводить два раза в неделю или три раза в неделю, а ингибиторное антитело к PD-L1 можно вводить два раза в неделю в течение 2 или 3 недель. В другой типовой схеме соединение формулы I можно вводить два раза в неделю или три раза в неделю, а ингибиторное антитело к PD-L1 можно вводить один раз в 4 недели. В другой типовой схеме соединение формулы I можно вводить два раза в неделю, а описанное в данном документе ингибиторное антитело к PD-L1 можно вводить один раз в 2 недели, один раз в 3 недели или один раз в 4 недели. В некоторых случаях такие схемы включают введение ингибиторного антитела к PD-L1 один раз в 2 недели, один раз в 3 недели или один раз в 4 недели. В другой типовой схеме соединение формулы I можно вводить три раза в неделю, а описанное в данном документе ингибиторное антитело к PD-L1 можно вводить один раз в 2 недели, один раз в 3 недели или один раз в 4 недели. В некоторых случаях такие схемы включают введение ингибиторного антитела к PD-L1 один раз в 2 недели, один раз в 3 недели или один раз в 4 недели. В некоторых случаях такие схемы включают введение соединения формулы I один раз в сутки. В некоторых случаях такие режимы включают введение соединения формулы I один раз в сутки в течение по меньшей мере 21 суток. В другой типовой схеме соединение формулы I можно вводить один раз в сутки или один раз в неделю, а ингибитор PD-L1 (например, ингибиторное антитело к PD-L1) вводят один раз в 2 недели, один раз в 3 недели или один раз в 4 недели.

Схема может представлять собой схему для введения авелумаба с соединением формулы I, описанным в данном документе. В одной типовой схеме, включающей авелумаб, соединение формулы I можно

5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и более раз).

Следует также понимать, что описанные в данном документе комбинации для лечения рака можно вводить совместно с другими активными агентами, отличными от тех, которые присутствуют в описанных в данном документе комбинациях (например, противораковыми агентами). Схемы для введения описанной в данном документе комбинации, включая типовые схемы, приведенные выше, можно модифицировать по мере необходимости, чтобы включить введение таких активных агентов. Введение таких активных агентов, например противораковых агентов, можно проводить один раз в сутки, один раз в неделю, один раз в месяц, два раза в сутки, два раза в неделю, три раза в неделю, один раз в 2 недели, один раз в 3 недели или один раз в 4 недели или в соответствии с информацией по применению таких противораковых агентов, приведенной, например, на вкладыше упаковки. Типовые противораковые агенты включают, но не ограничиваются этим: абраксан; абиратерон; асе-11; акларубицин; ацивирин; акодазола гидрохлорид; акронин; актиномицин; ацилфульвен; аденипенон; адозелезин; адриамицин; алдеслейкин; полностью транс-ретиноевую кислоту (ATRA); альтретамин; амбамустин; амбомицин; аметантронацетат; амидокс; амифостин; аминоклотедин; аминоклевулиновую кислоту; амрубицин; амсакрин; анагрелид; анастрозол; андрографолид; антареликс; антрамицин; афидиколлин глицинат; апуриновую кислоту; ара-CDP-DL-PTBA; аргининдезаминазу; ARRY-162; ARRY-300; ARRY-142266; AS703026; аспарагиназу; асперлин; асулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатиоприн; азацитидин; AZD8330; азетепу; азотимицин; баланол; батимастат; BAY 11-7082; BAY 43-9006; BAY 869766; бендамустин; бензохлорин; бензодепу; бензоилстауропорин; бета-алетин; бетакламицин В; бетулиновую кислоту; ингибитор b-FGF; бикалутамид; бизантрин; бисазиридинилспермин; биснафид; биснафид-димезилат; бистратен А; бисантрин гидрохлорид; блеомицин; блеомицинсульфат; бусульфид; бизелезин; брелат; бортезомиб; бреквинар натрия; бропиримин; будотитан; бутионин сульфоксимин; бриостатин; кактиномицин; калустерон; кальцитетриол; кальфостин С; производные камптотецина; капецитабин; карбоксамид-амино-триазол; карбоксиамидотриазол; CaRest M3; CARN 700; карацемид; карбетимер; карбоплатин; кармустин; пиридин гидрохлорид; карзелезин; кастаноспермин; цекропин В; седефингол; цекоксид; цетрореликс; хлорины; хлорохиноксалинсульфонамид; цикапрост; хлорамбуцил; хлорфузин; циролемицин; цисплатин; CI-1040; цис-порфирин; кладрибин; аналоги кломифена; клотримазол; коллимицин А; коллимицин В; комбретастантин А4; аналог комбретастантина; конагенин; крамбесцидин 816; криснатол; криснатол мезилат; криптофицин 8; производные криптофизина А; курацин А; циклопентантрахиноны; циклоплатин; ципемидин; циклофосфамид; цитарабин; цитарабин-оксифосфат; цитолитический фактор; цитостатин; дакарбазин; дактиномицин; даунорубин; даунорубин гидрохлорид; декарбазин; дакликсимаб; дазатиниб; децитабин; дегидродидемнин В; деслорелин; дексаметазон; дексифосфамид; дексразоксан; дексверапамил; дексормаплатин; дезагуанин; дезагуанин мезилат; диазиквон; дидемнин В; дидокс; диэтилнорспермин; дигидро-5-азацитидин; дигидротаксол; 9-диоксимицин; дифенилпиромустин; докозанол; доласетрон; доцетаксел; доксорубин; доксорубин гидрохлорид; доксифуридин; дролоксифен; дролоксифенцитрат; дромостанол пропионат; дронобинол; дузомицин; дуокармицин SA; эбселен; экомустин; эдельфозин; эдрекломаб; эдатрексат; эфлорнитин гидрохлорид; эфлорнитин; элемен; эмтефур; элсамитруцин; энлоплатин; энпромад; эпипропидин; эпирубицин; эпирубицин гидрохлорид; эпиритерид; эрбулозол; эрибулин; эзрубицин гидрохлорид; эстрамустин; эстрамустин натрий фосфат; этанидазол; этопозид; этопозидфосфат; этоприн; экземестан; фадрозол; фадрозол гидрохлорид; фазарабин; фенретинид; филграстит; финастерид; флавопиридол; флелеастин; фластерон; флоксуридин; флударабин фосфат; флударабин; фтороунорубицин гидрохлорид; форфенимекс; форместан; фторурацил; флоксуридин; флуоритабин; фосквидон; фостриecin натрий; фостриecin; фотемустин; гадолиний-тексафин; нитрат галлия; галоцитабин; ганиреликс; ингибиторы желатиназы; гемцитабин; гелданамицин; госсифол; GDC-0973; 63K1120212/траметиниб; герцептин; гидроксимочевину; гепсульфам; херегулин; гексаметилен бисацетамид; гиперин; ибандроновую кислоту; ибрутиниб; идарубин; идарубин гидрохлорид; ифосфамид; канфосфамид; илмофозин; ипроплатин; идоксифен; идрамантон; илмофозин; иломастат; имидазоакридоны; иматиниб (например, ГЛИ-ВЕК); имиквимод; йобенгуан; йододоксорибицин; ипомеанол; иринотекан; иринотекан гидрохлорид; ирсогладин; изобенгазол; изогомоаликондрин В; итасетрон; иимозин; интерлейкин IL (включая рекомбинантный интерлейкин IL-2 или rIL2); интерферон альфа-2a; интерферон альфа-2b; интерферон альфа-n1; интерферон альфа-n3; интерферон бета-1a; интерферон гамма-1b; джасплакинолид; кахалалид F; ламелларин N триацетат; ланреотид; лейнамицин; ленограстин; лантинансульфат; лептолстатин; летрозол; лейпрорелин; левамизол; лиарозол; лиссоклинамид 7; лобоплатин; ломбрицин; лометрексол; лонидамин; лозоксантрон; ловастатин; локсорибин; луртотекан; лутеций-тексафин; лизофиллин; ланреотид ацетат; лапатиниб; летрозол; лейковорин; лейпролид ацетат; лиарозол гидрохлорид; лометрексол натрий; ломустин; леналидомид; ленватиниб; лозоксантрон гидрохлорид; LY294002; помалидомид; майтанзин; маннотатин А; маримастат; мазопрокол; маспин; ингибиторы матрилизина; меногарил; мербарон; метерелин; метиониназу; метоклопрамид; ингибитор MIF; мифепристон; милтефозин; миримостин; митогуазон; митолактол; митонафид; митоксантрон; мофаротен; молграмостин; мопидамол; микапероксид В; мириапорон; майтанзин; мехлорэтамин гидрохлорид; мегестролацетат; меленгестролацетат; мелфалан; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрия; метоприн; метуредепу; митиндомид; митокар-

цин; митокромин; митогиллин; митомальцин; митомицин; митоспер; митотан; митоксантрон гидрохлорид; микофенольную кислоту; нафарелин; нагрестип; напавин; нафтерпин; нартограстим; недаплатин; неморубицин; неридную кислоту; нилютамид; низамицин; модуляторы оксида азота; нитроксильный антиоксидант; нитруллин; нокодазол; ногаламицин; облимерсен (ГЕНАСЕНС); октреотид; окисенон; олигонуклеотиды; онапристон; ондансетрон; ондансетрон; орацин; пероральный цитокиновый индуктор; ормаплатин; оксисуран; оксалоплатин; осатерон; оксалиплатин; оксауномицин; палауамин; пальмитоил-ризоксин; памидроновую кислоту; панацитриол; паномифен; парабактин; пазеллиптин; пегаспаргаз; пелдезин; пентозанполисульфат натрия; пентостатин; пентрозол; перфлуброн; перфосфамид; периллиловый спирт; феназиномицин; фенилацетата; ингибиторы фосфатазы; пицибанил; пилокарпин гидрохлорид; пирарубицин; пиритрексим; плацетин А; плацетин В; порфирамицин; преднизолон; простагландин J2; пиразолоакридин; паклитаксел; PD035901; PD184352; PD318026; PD98059; пелиомицин; пентамустин; сульфат пепломицина; РКС412; пипоброман; пипосульфат; пироксантрон гидрохлорид; пликамицин; пломестан; подофиллотоксин; полифенол Е; порфимер натрия; порфирамицин; преднимустин; прокарбазин; прокарбазин гидрохлорид; пуромицин; пуромицин гидрохлорид; пиразофури; ралтитрексед; рамосетрон; ретеллиптин деметилированный; ризоксин; ритуксимаб; RII ретинамид; роглетимид; рохитукин; ромуртид; рохинимекс; рубигинон В1; рубоксил; рибоприн; ромидепсин; сафингол; сафингол гидрохлорид; саинтопин; саркофитол А; сарграмостим; семустин; сизофиран; собузоксан; борокапнат натрия; фенилацетат натрия; солверол; сонермин; сорафениб; сунитиниб; спарфозовую кислоту; спикамицин D; спироустин; спленопентин; спонгистатин 1; спонгистатин 2; спонгистатин 3; спонгистатин 4; спонгистатин 5; спонгистатин 6; спонгистатин 7; спонгистатин 8; и спонгистатин 9; скваламин; стипиамид; ингибиторы стромелизина; сульфинозин; сурадисту; сурамин; свайнсонин; SB239063; селуметиниб; AZD6244; симтразен; SP600125; сарфозат натрия; спарсомицин; спирогерманий гидрохлорид; спироплатин; стрептонигрин; стрептозоцин; сулофенур; таллимустин; тамоксифен метиодид; тауромустин; тазаротен; текогалан натрия; тегафур; теллурапирилий; темопорфин; темозоламид; тенипозид; тетрахлордекаоксид; тетразомин; талибластин; тиокоралин; тромбозетин; тималфазин; агонист рецептора тимопоэтина; тимотринан; тирапазамин; титаноцен бихлорид; топсентин; торемифен; третиноин; триацетилауридин; трицирибин; триметрексам; трипторелин; трописетрон; туростерид; тирфостин; талисомицин; ТАК-733; таксотер; тегафур; телоксантрон гидрохлорид; тероксирон; тестолактон; тиамиприн; тиогуанин; тиотеп; тиазофури; тирапазамин; торемифенцитрат; трастузумаб; трестолон ацетат; трицирибинфосфат; триметрексам; триметрексам глюкуронат; трипторелин; тубулозол гидрохлорид; родственный фактору некроза опухоли лиганд, индуцирующий апоптоз (TRAIL); ингибиторы UBC; убенимекс; U0126; урациловый иприт; уредепу; вапреотид; вариолин В; веларесол; верамин; вертепорфин; винорелбин; винксалтин; витаксин; винбластин; винбластинсульфат; винкрестинсульфат; виндезин; виндезинсульфат; винепидинсульфат; вининатсульфат; винелеуринсульфат; винорелбинтартрат; винирозидинсульфат; винзалидинсульфат; ворозол; вортманнин; XL518; занотерон; зениплатин; зиласкорб; цитостатин; циностатин; и зорубицин гидрохлорид.

Другие типовые противораковые агенты включают эрбулозол (например, R-55104); доластатин 10 (например, DLS-10 и NSC-376128); мивобулин изетионат (например, CI-980); NSC-639829; дискодермолит (например, NVP-XX-A-296); ABT-751 (Abbott; например, E-7010); альториртин А; альториртин С; цемадотин гидрохлорид (например, LU-103793 и NSC-D-669356); эпотилон А; эпотилон В; эпотилон С; эпотилон D; эпотилон Е; эпотилон F; эпотилон В N-оксид; эпотилон А N-оксид; 16-аза-эпотилон В; 21-аминоэпотилон В; 21-гидроксиэпотилон D; 26-фторэпотилон; ауристатин PE (например, NSC-654663); соблидотин (например, TZT-1027); LS-4559-P (Pharmacia; например, LS-4577); LS-4578 (Pharmacia; например, LS-477-P); LS-4477 (Pharmacia); LS-4559 (Pharmacia); RPR-112378 (Aventis); DZ-3358 (Daiichi); FR-182877 (Fujisawa; например, WS-9265B); GS-164 (Takeda); GS-198 (Takeda); KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences); BSF-223651 (BASF; например, ILX-651 и LU-223651); SAH-49960 (Lilly/Novartis); SDZ-268970 (Lilly/Novartis); AM-97 (Armad/Kyowa Hakko); AM-132 (Armad); AM-138 (Armad/Kyowa Hakko); IDN-5005 (Indena); криптофицин 52 (например, LY-355703); AC-7739 (Ajinomoto; например, AVE-8063A и CS-39.HCl); AC-7700 (Ajinomoto; например, AVE-8062; AVE-8062A; CS-39-L-Ser.HCl; и RPR-258062A); витилеуамид; тубулизин А; канадензол; CA-170 (Curis, Inc.); центауреидин (например, NSC-106969); T-138067 (Tularik; например, T-67; TL-138067 и TI-138067); COBRA-1 (Parker Hughes Institute; например, DDE-261 и WHI-261); H10 (Kansas State University); H16 (Kansas State University); онкоцидин A1 (например, BTO-956 и DIME); DDE-313 (Parker Hughes Institute); фиджианолид В; лаулималид; SPA-2 (Parker Hughes Institute); SPA-1 (Parker Hughes Institute; например, SPIKET-P); 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine; например, MF-569); наркозин (например, NSC-5366); наскапин; D-24851 (Asta Medica); A-105972 (Abbott); гемиастерлин; 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine; например, MF-191); TMPN (Arizona State University); ванадоцен ацетилацетонат; T-138026 (Tularik); монсатрол; инанонин (например, NSC-698666); 3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine); A-204197 (Abbott); T-607 (Tularik; например, T-900607); RPR-115781 (Aventis); элеутеробины (например, десметилэлеутеробин; дезаэтилэлеутеробин; изоэлеутеробин А; и Z-элеутеробин); карибазолин; галихондрин В; D-64131 (Asta Medica); D-68144 (Asta Medica); диазоламид А; A-293620 (Abbott); NPI-2350 (Nereus); таккалонолид А; TUB-245 (Aventis); A-259754 (Abbott); диозостатин; (-)-фенилагистин (напри-

мер, NSCL-96F037); D-62638 (Asta Medica); D-62636 (Asta Medica); миосеврин В; D-43411 (Zentaris; например, D-81862); A-289099 (Abbott); A-318315 (Abbott); HTI-286 (например, SPA-110; трифторацетат) (Wyeth); D-82317 (Zentaris); D-82318 (Zentaris); SC-12983 (NCI); натриевую соль фосфата ресверастатина; BPR-OY-007 (National Health Research Institutes); и SSR-250411 (Sanofi); гозерелин; лейпролид; триптолид; гомогаррингтонин; топотекан; итраконазол; дезоксиаденозин; сертралин; питаваастатин; клофазимин; 5-нонилокситриптамиин; вемурафениб; дабрафениб; гефитиниб (ИРЕССА); эрлотиниб (ТАРЦЕВА); цетуксимаб (ЭРБИТУКС); лапатиниб (ТАЙКЕРБ); панитумумаб (ВЕКТИБИКС); вандетаниб (КАПРЕСЛА); афатиниб/BIBW992; CI-1033/канертиниб; нератиниб/НКИ-272; CP-724714; TAK-285; AST-1306; ARRY334543; ARRY-380; AG-1478; дакомитиниб/PF299804; OSI-420/десметил-эрлотиниб; AZD8931; AEE726; пелитиниб/EKB-569; CUDC-101; WZ8040; WZ4002; WZ3146; AG-490; XL647; PD153035; 5-азатиоприн; 5-аза-2'-дезоксцитидин; 17-N-аллиламино-17-деметоксигельданамицин (17-AAG); 20-эпи-1,25 дигидроксивитамин D3; 5 этилиурацил; и BMS-599626.

В некоторых вариантах реализации изобретения описанные в данном документе комбинации вводят совместно с противораковым агентом, описанным выше, при этом противораковый агент обладает известной активностью против конкретного вида рака (например, гемцитабин, вводимый с описанной в данном документе комбинацией, для лечения рака поджелудочной железы). Приведенные выше противораковые агенты могут быть утверждены для применения при лечении определенных показаний (например, определенных видов рака) в концентрациях, количествах и с использованием схем лечения, известных в данной области техники.

Понятно, что модификации, которые существенно не влияют на активность различных вариантов реализации этого изобретения, также включены в определение представленного в данном документе изобретения. Соответственно, следующие примеры предназначены для иллюстрации, но не ограничивают данное изобретение.

Примеры

Пример 1.

В примере 1 исследовали HBI-8000 в двух дозах в качестве монотерапии и в двух дозах в комбинации с ингибиторным антителом к PD-L1 в концентрации 5 мг/кг. Эксперимент включал группу, обработанную базовым раствором, и группу монотерапии ингибиторным антителом к PD-L1, которые служили контрольными группами для анализа эффективности. Опухоли измеряли два раза в неделю до завершения исследования на 47 сутки. Каждое животное умерщвляли, когда опухоль достигла конечного объема 1000 мм³, или на последние сутки исследования, в зависимости от того, что происходило первым, и рассчитывали время до конечной точки (ВДКТ) для каждой мыши. Ответ на обработку определяли по анализу процента замедления роста опухоли (%ЗРО), определяемого как процент увеличения медианного времени до конечной точки (ВДКТ) для обработанных и контрольных мышей; и по логранговой значимости разницы в выживаемости среди групп и регрессионных ответах.

Мыши: возраст самок мышей C57BL/6 (Charles River Laboratories) составлял восемь недель, а масса тела (MT) - от 15,4 до 22,0 г на 1 сутки исследования. Животным давали воду ad libitum (обратный осмос, 1 м. д. Cl) и держали на модифицированном и облученном рационе Lab Diet® NIH 31, состоящем из 18,0% сырого белка, 5,0% сырого жира и 5,0% сырого волокна. Мышей содержали на облученных подстилках для лабораторных животных Enrich-o'-cobs™ в стационарных микроизоляторах с 12-часовым световым циклом при 20-22°C (68-72°F) и влажности 40-60%.

Культивирование опухолевых клеток: клетки карциномы толстой кишки мышей MC38 поддерживались в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (DMEM), дополненной 10% фетальной бычьей сыворотки и 2 mM глутамин, 100 единиц/мл пенициллина G натрия, 100 мкг/мл стрептомицина сульфата и 25 мкг/мл гентамицина. Культуры клеток поддерживали в колбах для тканевой культуры в увлажненном инкубаторе при 37°C в атмосфере 5% CO₂ и 95% воздуха. Имплантация опухоли: клетки собирали во время экспоненциального роста и ресуспендировали в холодном DMEM. Каждую мышь инокулировали подкожно в правый бок 1×10⁶ клеток (0,1 мл клеточной суспензии). Опухоли измеряли в двух измерениях для отслеживания роста, когда их средний объем приближался к необходимому диапазону 100-150 мм³. Опухолевую нагрузку рассчитывали по формуле

$$\text{Объем опухоли (мм}^3\text{)} = \frac{w^2 \times l}{2}$$

где w - ширина; и

l - длина опухоли в мм.

Массу опухоли можно оценить, исходя из предположения, что 1 мг эквивалентен 1 мм³ объема опухоли. Через четырнадцать суток после суток имплантации опухоли, которые были обозначены как 1 сутки исследования, животных с индивидуальными объемами опухолей от 75 до 221 мм³ рассортировывали по одиннадцати группам (n=10/группа) со средним объемом опухоли по группе 130-133 мм³.

Исследуемые препараты: HUYA Bioscience International предоставила HBI-8000 (партия № 1384:0033). Анти-PDL-1 10F.9G2 (анти-PDL-1, партия № 5786-7-8/0815) был приобретен у Bio X cell (West Lebanon, NH). Все агенты были приготовлены в соответствии с инструкциями протокола.

Растворы для дозирования: НВІ-8000 готовили путем разведения 0,2% КМЦ: 0,1% Твин 80 с получением 5 мг/мл раствора для дозирования. Ежедневно готовили свежие растворы для дозирования и хранили при 4°C. Раствор для дозирования с антителами против PDL-1 готовили путем разведения аликвоты исходного раствора (5,37 мг/мл) до 0,5 мг/мл в стерильном ФСБ. Раствор для дозирования с анти-PDL-1 антителами готовили два раза в неделю и хранили при 4°C.

Мышей C57BL/6 дозировали в соответствии с протоколом MC38-e063, приведенным в табл. 2. Все дозы были приготовлены, как описано выше. НВІ-8000 вводили перорально (п/о) один раз в сутки в течение двадцати одних суток (р/с×21). Дозировку корректировали с учетом массы тела животного. Все схемы с применением антител вводили в концентрации 5 мг/кг внутривенно (в/б), два раза в неделю в течение трех недель (д/нд×3), а дозировку корректировали с учетом массы тела животного.

Таблица 2

Группа	Обработка	Частота
Группа 1	Базовый раствор (2% КМЦ: 0,1% Твин 80)	п/о, р/с × 21
Группа 2	НВІ-8000 при 20 мг/кг	п/о, р/с × 21
Группа 3	НВІ-8000 при 50 мг/кг	п/о, р/с × 21
Группа 4	Ингибиторное антитело к PD-L1 при 5 мг/кг	в/б, д/нд × 3
Группа 5	НВІ-8000 при 20 мг/кг плюс Ингибиторное антитело к PD-L1 при 5 мг/кг	п/о, р/с × 21 в/б, д/нд × 3
Группа 6	НВІ-8000 при 50 мг/кг плюс Ингибиторное антитело к PD-L1 при 5 мг/кг	п/о, р/с × 21 в/б, д/нд × 3

Замедление роста опухоли: опухоли измеряли с помощью штангенциркуля два раза в неделю, и умерщвляли каждое животное, когда опухоль достигла объема 1000 мм³ или в конце исследования (С47), в зависимости от того, что происходило раньше. Животных, которые выбыли из исследования в связи с достижением конечной точки роста опухоли, записывали как умерщвленных в связи с прогрессированием опухоли (ПО) с указанием даты умерщвления. Время до конечной точки (ВДКТ) для анализа рассчитывали для каждой мыши по следующему уравнению:

$$ВДКТ = \frac{\log_{10}(\text{конечный объем}) - b}{m}$$

где ВДКТ выражено в сутках, конечный объем выражен в мм³,

b - отсекаемый отрезок; a

m - наклон линии, полученной с помощью линейной регрессии логарифмически преобразованного набора данных по росту опухоли.

Набор данных состоял из первого результата наблюдений, который превышал конечный объем, используемый в анализе, и результатов трех последовательных наблюдений, которые непосредственно предшествовали достижению этого конечного объема. Рассчитанное ВДКТ обычно меньше, чем дата ПО, сутки, когда животное умерщвляли в связи с опухолевой нагрузкой. Животным с опухолями, которые не достигли конечного объема, приписывали значение ВДКТ, соответствующее последним суткам исследования. В случаях, когда логарифмически преобразованное расчетное ВДКТ предшествовало суткам до достижения конечной точки или превышало сутки достижения конечного объема опухоли, для аппроксимации ВДКТ проводили линейную интерполяцию. Любое животное, классифицированное как умершее от НСО (не связанных с обработкой) причин из-за несчастного случая (НСОнс) или вследствие неизвестной этиологии (НСОнэ), исключали из расчетов ВДКТ (и дальнейшего анализа). Животным, классифицированным как умершим от ПО (связанного с обработкой) или НСОм (смерть, не связанная с обработкой, вследствие метастазов), приписывали значение ВДКТ, соответствующее дню смерти.

Результат обработки: результат обработки оценивали по замедлению роста опухоли (ЗРО), которое определяется как увеличение медианного времени до конечной точки (ВДКТ) в обработанной группе по сравнению с контрольной группой

$$ЗРО = T - C,$$

выраженное в сутках или в процентах от медианного ВДКТ для контрольной группы

$$\%ЗРО = \frac{T - C}{C} \times 100$$

где T - медианное ВДКТ для обработанной группы; a

C - медианное ВДКТ для назначенной контрольной группы.

Эффективность обработки: эффективность обработки можно определять по объему опухолей животных, остающихся в исследовании в последние сутки. МОО (n) определяли как медианный объем опухоли в последние сутки исследования у оставшихся животных (n), опухоли которых не достигли конечного объема. Эффективность обработки также можно определять по частоте и величине регрессионных ответов, наблюдаемых во время исследования. Обработка может вызвать частичную регрессию (ЧР) или полную регрессию (ПР) опухоли у животного. При ответе ЧР объем опухоли составлял 50% или менее от

объема на 1-е сутки при трех последовательных измерениях в течение исследования и был равен или превышал 13,5 мм³ в одном или более из этих трех измерений. При ответе ПР объем опухоли составлял менее 13,5 мм³ при трех последовательных измерениях в течение исследования. Животное с ПР-ответом при завершении исследования дополнительно классифицируется как выжившее без опухоли (ВБО). Животных наблюдали в отношении регрессионных ответов.

Статистика: для графического представления и статистического анализа использовали Prism (GraphPad) для Windows 6.07. Логранговый критерий, по которому оценивается общая выживаемость, использовали для анализа значимости разницы между значениями ВДКТ для двух групп. Логранговый анализ включает данные для всех животных в группе, за исключением случаев НСО-смертей. Двусторонний статистический анализ проводили при уровне значимости $P=0,05$. Строили графики медианного объема опухолей по группам в виде функции от времени. Когда животное выбывало из исследования из-за опухолевой нагрузки, конечный объем опухоли, зарегистрированный для животного, включали в данные, используемые для расчета медианного объема в последующие моменты времени. Графики Каплана-Мейера иллюстрируют процент оставшихся в исследовании животных в каждой группе в зависимости от времени.

Животных в примере 1 обрабатывали в соответствии с протоколом, описанным в табл. 1. На фиг. 1 приведены кривые медианного роста опухоли для всех исследуемых групп, а на фиг. 2 приведены кривые медианного объема опухоли для комбинации HBI-8000 при 50 мг/кг с ингибиторным антителом к PD-L1 по сравнению с контролями в виде одного агента и базового раствора. На фиг. 3 приведены графики Каплана-Мейера для всех групп, а на фиг. 4 приведены графики Каплана-Мейера для комбинации HBI-8000 при 50 мг/кг с ингибиторным антителом к PD-L1 по сравнению с контролем в виде одного агента. В табл. 2.1 приведены значения, рассчитанные для ВДКТ и %ЗРО для каждой обработанной группы.

Таблица 2.1. Медианные значения ВДКТ и %ЗРО

Группа	n	Схема обработки		Медианное значение ВДКТ	%ЗРО
		Агент 1	Агент 2		
1	10	базовый раствор	–	20,5	–
2	10	HBI-8000 (20 мг/кг)	–	18,9	–8
3	10	HBI-8000 (50 мг/кг)	–	22,8	11
4	10	анти-PDL-1	–	21,7	6
5	10	HBI-8000 (20 мг/кг)	анти-PDL-1	25,5	24
6	10	HBI-8000 (50 мг/кг)	анти-PDL-1	33,2	62

Пример 2.

В данном примере исследовали HBI-8000 в качестве монотерапии и в комбинации с ингибиторным антителом к PD-L1 при 5 мг/кг. Эксперимент включал группу, обработанную базовым раствором, и группу монотерапии ингибиторным антителом к PD-L1, которые служили контрольными группами для анализа эффективности. Опухоли измеряли два раза в неделю до завершения исследования на 50-е сутки. Каждое животное умерщвляли, когда опухоль достигла конечного объема 1000 мм³, или на последние сутки исследования, в зависимости от того, что происходило первым, и рассчитывали время до конечной точки (ВДКТ) для каждой мыши. Ответ на обработку определяли по анализу процента замедления роста опухоли (%ЗРО), определяемого как процент увеличения медианного времени до конечной точки (ВДКТ) для обработанных и контрольных мышей; и по логранговой значимости разницы в выживаемости среди групп и регрессионных ответов.

Мыши: данные о животных, используемых в этом примере, можно найти в описании выше.

Культура опухолевых клеток: данные по опухолевым клеткам, используемым в этом примере, можно найти в описании выше.

Имплантация и измерение опухоли: данные по имплантации опухоли и измерению роста опухоли, используемые в этом примере, можно найти в описании выше.

В этом примере каждую мышь подкожно инокулировали в правый бок 5×10^5 клеток (0,1 мл клеточной суспензии).

Исследуемые препараты: данные по исследуемым препаратам, используемым в этом примере, можно найти в описании выше.

Растворы для дозирования: данные по растворам для дозирования, используемым в данном примере, можно найти в описании выше.

Обработка: четыре группы мышей C57BL/6 (n=10) дозировали в соответствии с протоколом в табл. 3. Дозирование начинали на 1-е сутки, если не указано иное. HBI-8000 вводили п/о при 50 мг/кг. Ингибиторное антитело к PD-1 и анти-PDL-1 вводили в/б при 5 мг/кг. Базовый раствор (0,2% карбоксиметилцеллюлоза; 0,1% Твин 80 в деионизированной воде) вводили п/о. Все агенты вводили в объеме дозирования 10 мл/кг, скорректированном с учетом массы тела отдельных животных.

Таблица 3

Группа	Обработка	Частота
Группа 1	Базовый раствор (2% КМЦ: 0,1% Твин 80)	п/о, р/с x 21
Группа 2	НБИ-8000 при 50 мг/кг	п/о, р/с x 21
Группа 3	Ингибиторное антитело к PD-L1 при 5 мг/кг	в/б, д/нд x 3
Группа 4	НБИ-8000 при 50 мг/кг плюс Ингибиторное антитело к PD-L1 при 5 мг/кг	п/о, р/с x 21 в/б, д/нд x 3

Замедление роста опухоли: данные по измерениям и расчетам замедления роста опухоли можно найти в описании выше.

Результат обработки: данные по измерениям и расчетам результатов обработки можно найти в описании выше.

Эффективность обработки: данные по измерениям эффективности и расчетам эффективности обработки можно найти в описании выше.

Статистика: данные по статистике и программному обеспечению, используемым в этом исследовании, можно найти в описании выше. На фиг. 5 приведены измерения медианного объема опухоли для всех групп, а на фиг. 6 приведен график Каплана-Мейера, иллюстрирующий процент животных в каждой группе, остающихся в исследовании, в зависимости от времени. В табл. 3.2 приведены значения, рассчитанные для ВДКТ и %ЗРО для каждой обработанной группы.

Таблица 3.1. ВДКТ и %ЗРО

Группа	n	Агент	График	Агент	График	Медианное значение ВДКТ	%ЗРО
1	10	базовый раствор	р/с x 21	–	–	17,5	–
2	10	НБИ-8000	р/с x 21	–	–	28,4	62
4	10	анти-PDL-1	д/нд x 3	–	–	25,7	47
6	10	НБИ-8000	р/с x 21	анти-PDL-1	д/нд x 3	48,8	179

Пример 3.

В этой модели часть животных, обработанных 1-й линией терапии ингибиторным антителом к контрольным точкам PD-1, демонстрирует полную регрессию опухоли. Однако такая же часть животных, обработанных 1-й линией терапии ингибиторным антителом к PD-1, демонстрирует быстрое прогрессирование опухоли. Оставшиеся животные, обработанные таким образом, демонстрируют медленное прогрессирование опухоли или стабильное заболевание, что является результатом, который приближается к ситуации у большого числа большого раком пациентов-людей, получающих терапию ингибиторным антителом к PD-1, т. е. они демонстрируют временный частичный ответ, включая стабильное заболевание, но затем у них развивается резистентность и начинается быстрое прогрессирование, что соответствует неудачной терапии ингибиторным антителом к PD-1. В этом примере оценивали эффективность НБИ-8000 (DZ1) в качестве терапии второй линии, отдельно и в комбинации с ингибиторным антителом к PDL-1 10F.9G2 (анти-PDL-1), в отношении способности вызывать замедление роста опухоли (ЗРО) у животных, у которых опухоли прогрессировали после первой линии терапии ингибиторным антителом к PD-1, в сингенной модели карциномы толстой кишки мышей MC38 у иммунокомпетентных мышей C57BL/6. Таким образом, это связано с необходимостью в клинической терапии для пациентов после неудачной терапии ингибиторным антителом к PD-1.

Самок C57BL/6, несущих подкожные опухоли MC38 (средний объем опухоли: 114 мм³ в момент начала обработки) обрабатывали первой линией терапии ингибиторным антителом к PD-1, вводимым внутривенно (в/в) в дозе 5 мг/кг, два раза в неделю в течение двух недель (д/нд x2). Когда опухоли соответствовали критериям неудачи и демонстрировали два последовательных увеличения объема опухоли, а объем опухоли составлял <500 мм³, их после этого повторно включали в исследование эффективности второй линии терапии, которое состояло из шести групп (n=10 на группу) мышей (исследования MC38-e094 - e099). Дозирование начинали с C1, которые представляли сутки включения и варьировались среди мышей (эти данные нормализовали для каждой группы). Варианты терапии второй линии были следующими. Базовый раствор вводили перорально (п/о). НБИ-8000 вводили п/о при 50 мг/кг. Ингибиторное антитело к PDL-1 и анти-PDL-1 вводили внутривенно (в/в) при 5 мг/кг. Мыши из группы 1 служили в качестве контроля и получали 0,2% карбоксиметилцеллюлозу: 0,1% Твин 80 в деионизированной воде (базовый раствор) один раз в сутки в течение двадцати одних суток (р/с x21). Группа 2 получала НБИ-8000 р/с x21. Группа 3 получала второй курс ингибиторного антитела к PD-1 д/нд x2. Группа 4 получала НБИ-8000 р/с x21 и ингибиторное антитело к PD-1 д/нд x2. Группа 5 получала анти-PDL-1 д/нд x2. Группа 6 получала НБИ-8000 р/с x21 и анти-PDL-1 д/нд x2. Конечной точкой исследования был

объем опухоли 1500 мм³ или 45 сутки, в зависимости от того, что происходило раньше. Измерения опухолей проводили два раза в неделю до С44, при этом отдельные животные выбывали из исследования при достижении конечного объема опухоли.

Мыши: в начале первичной обработки ингибиторным антителом к PD-1 возраст самок мышей C57BL/6 (Charles River) составлял 8 недель, а диапазон МТ составлял 18,1-24,1 г. Животным давали воду ad libitum (обратный осмос, 1 м. д. Cl) и держали на модифицированном и облученном рационе Lab Diet® NIH 31, состоящем из 18,0% сырого белка, 5,0% сырого жира и 5,0% сырого волокна. Мышей содержали на облученных подстилках Enrich-o'cobs™ в стационарных микроизоляторах с 12-часовым световым циклом при 20-22°C (68-72°F) и влажности 40-60%.

Имплантация и измерение опухоли: данные по имплантации опухоли и измерению роста опухоли, используемые в этом примере, можно найти в описании выше. В этом примере каждую мышь подкожно инокулировали в правый бок 5×10^5 клеток (0,1 мл клеточной суспензии).

Исследуемые препараты: HUYA Bioscience International предоставила HBI-8000 (партия № 1384:0033). Ингибиторное антитело к PD-1 RMPI-14 (партия № 5611-10/0615) и антитело к PDL-1 10F.9G2 (анти-PDL-1, партия № 5786-7-8/0815) были приобретены у Bio X cell (West Lebanon, NH). Все агенты были приготовлены в соответствии с инструкциями протокола.

HBI-8000 готовили путем разведения 0,2% КМЦ: 0,1% Твин 80 с получением 5 мг/мл раствора для дозирования. Ежедневно готовили свежие растворы для дозирования и хранили при 4°C. Раствор для дозирования с ингибиторными антителами к PD-1 готовили путем разведения аликвоты исходного раствора (8,62 мг/мл) до 0,5 мг/мл в стерильном ФСБ. Раствор для дозирования готовили два раза в неделю и хранили при 4°C. Раствор для дозирования с антителами против PDL-1 готовили путем разведения аликвоты исходного раствора (5,37 мг/мл) до 0,5 мг/мл в стерильном ФСБ. Раствор для дозирования с анти-PDL-1 антителами готовили два раза в неделю и хранили при 4°C.

Обработка: на начальной стадии этого исследования с неудачной терапией ингибиторным антителом к PD-1 120 мышей C57BL/6 дозировали в/б ингибиторным антителом к PD-1 первой линии при 5 мг/кг, д/нд $\times 2$. Животные, отвечающие критериям повторного включения, входили в исследование эффективности; оно включало животных с двумя последовательными увеличениями объема опухоли и объемами опухолей менее 500 мм³. Первых шестьдесят животных, которые стали доступными, последовательно размещали по шести группам исследования эффективности до заполнения групп; это происходило через шестнадцать или двадцать двое суток после инициации первой линии дозирования. Для исследования эффективности шесть групп мышей C57BL/6 (n=10) дозировали в соответствии с протоколом в табл. 4. Терапию второй линии начинали на 1 сутки, которые были сутками включения каждого отдельного животного.

Таблица 4

Группа	Обработка	Частота
Группа 1	Базовый раствор (2% КМЦ: 0,1% Твин 80)	п/о, р/с $\times 21$
Группа 2	HBI-8000 при 50 мг/кг	п/о, р/с $\times 21$
Группа 3	Ингибиторное антитело к PD-1 при 5 мг/кг	в/б, д/нд $\times 3$
Группа 4	HBI-8000 при 50 мг/кг плюс Ингибиторное антитело к PD-1 при 5 мг/кг	п/о, р/с $\times 21$ в/б, д/нд $\times 3$
Группа 5	Ингибиторное антитело к PD-L1 при 5 мг/кг	в/б, д/нд $\times 3$
Группа 6	HBI-8000 при 50 мг/кг плюс Ингибиторное антитело к PD-L1 при 5 мг/кг	п/о, р/с $\times 21$ в/б, д/нд $\times 3$

Замедление роста опухоли: данные по измерениям и расчетам замедления роста опухоли можно найти в описании выше.

Результат обработки: данные по измерениям и расчетам результатов обработки можно найти в описании выше.

Эффективность обработки: данные по измерениям эффективности и расчетам эффективности обработки можно найти в описании выше.

Статистика: данные по статистике и программному обеспечению, используемым в этом исследовании, можно найти в описании выше. В табл. 7 приведены ответы каждой группы, классифицированные как отсутствие ответа (ОО), частичный ответ (ЧО) и полный ответ (ПО) на применяемую терапию. На фиг. 7 приведены измерения среднего объема опухоли для всех групп, а на фиг. 8 приведен график Каплана-Мейера, иллюстрирующий процент животных в каждой группе, остающихся в исследовании, в зависимости от времени.

Таблица 5. Уровни ответа на разные варианты обработки у мышей, несущих прогрессирующие опухоли MC38 после неудачной начальной терапии ингибиторным антителом к PD-1 в примере 3

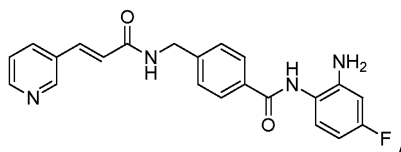
	Базовый раствор	HBI-8000	PD-1	PD-1+HBI-8000	PD-L1	PD-L1+HBI-8000
ОО	100%	40%	60%	13%	33%	30%
ЧО	0%	40%	30%	88%	44%	20%
ПО	0%	20%	10%	0%	22%	50%

Пример 4. Анализ ингибирования фермента HDAC Анализ избирательности и эффективности ингибирования изотипов HDAC проводили, используя человеческие рекомбинантные белки HDAC и как описано в Ning et al. Все ферментативные реакции инкубировали в течение 17 ч при комнатной температуре в 50 мкл реакционной смеси, содержащей аналитический буфер HDAC (номер каталога BPS 50031), 5 мкг БСА, субстрат HDAC, очищенный рекомбинантный фермент HDAC и исследуемое соединение в заданной концентрации. После проведения ферментативных реакций в каждую лунку добавляли 50 мкл 29 HDAC Developer (номер каталога BPS 50030) и инкубировали планшет при комнатной температуре еще в течение 20 мин. Интенсивность флуоресценции измеряли при возбуждении на 360 нм и испускании на 460 нм, используя микропланшетный ридер Synergy™ 2 от BioTek (Winooski, VT, USA). Каждую концентрацию соединения исследовали в дубликate. Значения IC₅₀ определяли путем анализа кривых ингибирования концентрация-ответ.

Хотя изобретение было описано со ссылкой на приведенные варианты реализации, специалисты в данной области техники легко поймут, что конкретные примеры и исследования, подробно описанные выше, являются исключительно иллюстративными в отношении изобретения. Следует понимать, что можно осуществлять различные модификации, не отступая от сущности изобретения. Соответственно, изобретение ограничивается только следующей формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество ингибиторного антитела к PD-L1 и терапевтически эффективное количество соединения, представленного следующей формулой (I):



или его фармацевтически приемлемой соли,
где указанная комбинация предназначена для введения субъекту, имеющему рак толстой кишки, который ранее лечили ингибитором PD-1, и

где указанное соединение присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере около 5 мг.

2. Комбинация по п.1, отличающаяся тем, что указанное соединение присутствует в количестве от около 5 мг до около 50 мг.

3. Комбинация по п.1, отличающаяся тем, что указанное антитело включает дурвалумаб, авелумаб, атезолизумаб или BMS-936559.

4. Комбинация по п.3, отличающаяся тем, что указанное ингибиторное антитело к PD-L1 присутствует в количестве от около 0,1 мг/кг до около 30 мг/кг массы тела пациента.

5. Комбинация по п.3, отличающаяся тем, что указанное ингибиторное антитело к PD-L1 присутствует в количестве от около 0,5 мг/кг до около 15 мг/кг массы тела пациента.

6. Комбинация по п.3, отличающаяся тем, что указанное ингибиторное антитело к PD-L1 присутствует в количестве, составляющем около: 0,1, 0,3, 1, 2, 3, 5, 10 или 20 мг/кг массы тела пациента.

7. Фармацевтическая композиция, содержащая комбинацию по любому из пп.1-6 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

8. Набор, содержащий комбинацию по любому из пп.1-6 и индивидуальные контейнеры, где соединение формулы I и ингибиторное антитело к PD-L1 в указанной комбинации упакованы в индивидуальные контейнеры в наборе и где соединение формулы I приготовлено в форме для перорального введения, а ингибиторное антитело к PD-L1 приготовлено в форме для парентерального введения.

9. Способ лечения рака, включающий введение терапевтически эффективного количества комбинации по п.1 нуждающемуся в этом пациенту, где указанная комбинация предназначена для введения пациенту, имеющему рак толстой кишки, который ранее лечили ингибитором PD-1.

10. Способ по п.9, отличающийся тем, что указанную комбинацию вводят указанному страдающему раком пациенту в качестве терапии третьей, четвертой, пятой или шестой линии.

11. Способ по п.9, отличающийся тем, что указанную комбинацию вводят указанному страдающему раком пациенту после лечения по меньшей мере одним вариантом противораковой терапии.

12. Способ по п.11, отличающийся тем, что указанная противораковая терапия включает химиоте-

рапию, лучевую терапию, хирургическое вмешательство, нацеленную терапию, иммунотерапию или их комбинацию.

13. Способ по п.9, отличающийся тем, что указанный рак является резистентным по меньшей мере к одному противораковому агенту.

14. Способ по п.9, отличающийся тем, что указанное соединение и указанный ингибитор PD-L1 указанной комбинации вводят одновременно или последовательно.

15. Способ по п.9, отличающийся тем, что указанное соединение вводят 2-3 раза в неделю.

16. Способ по п.9, отличающийся тем, что указанное соединение вводят ежедневно.

17. Способ по п.9, отличающийся тем, что ингибитор PD-L1 и указанное соединение вводят одновременно на 1-е сутки схемы введения.

18. Способ по п.9, отличающийся тем, что указанное ингибиторное антитело к PD-L1 включает дурвалумаб, авелумаб, атезолизумаб, BMS-936559, STI-A1010, STI-A1011, STI-A1012, STI-A1013, STI-A1014 или STI-A1015.

19. Способ по п.9, отличающийся тем, что указанную комбинацию вводят указанному пациенту по схеме.

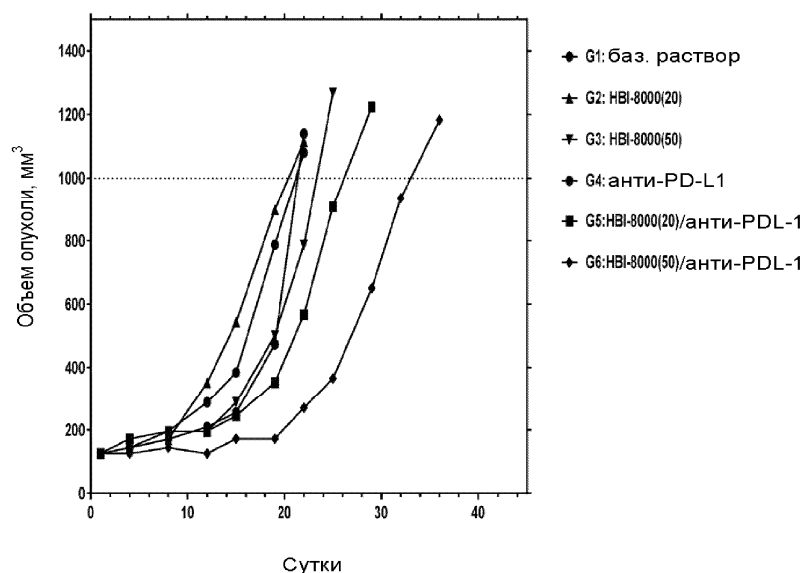
20. Способ по п.19, отличающийся тем, что указанную схему повторяют до прогрессирования заболевания или проявления неприемлемой токсичности.

21. Способ по п.19, отличающийся тем, что указанная схема включает период отдыха, составляющий по меньшей мере 1 сутки, между последовательными периодами введения.

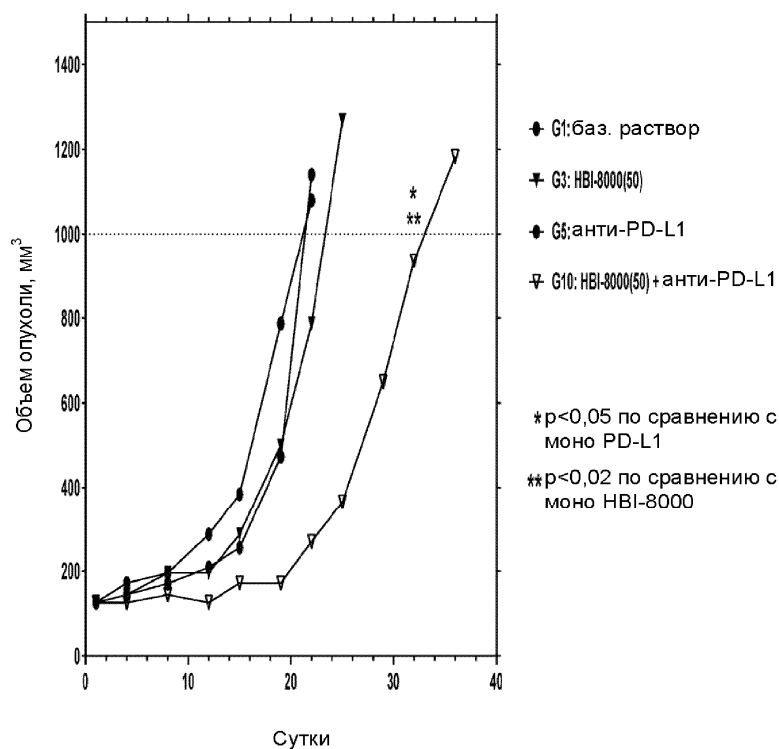
22. Способ по п.19, отличающийся тем, что указанное соединение указанной комбинации вводят 2-3 раза в неделю согласно указанной схеме, а указанное ингибиторное антитело к PD-L1 вводят каждые 2-3 недели.

23. Способ по п.19, отличающийся тем, что указанное соединение указанной комбинации вводят один раз в сутки в течение 21 суток согласно указанной схеме, а указанное ингибиторное антитело к PD-L1 вводят каждые 2-3 недели.

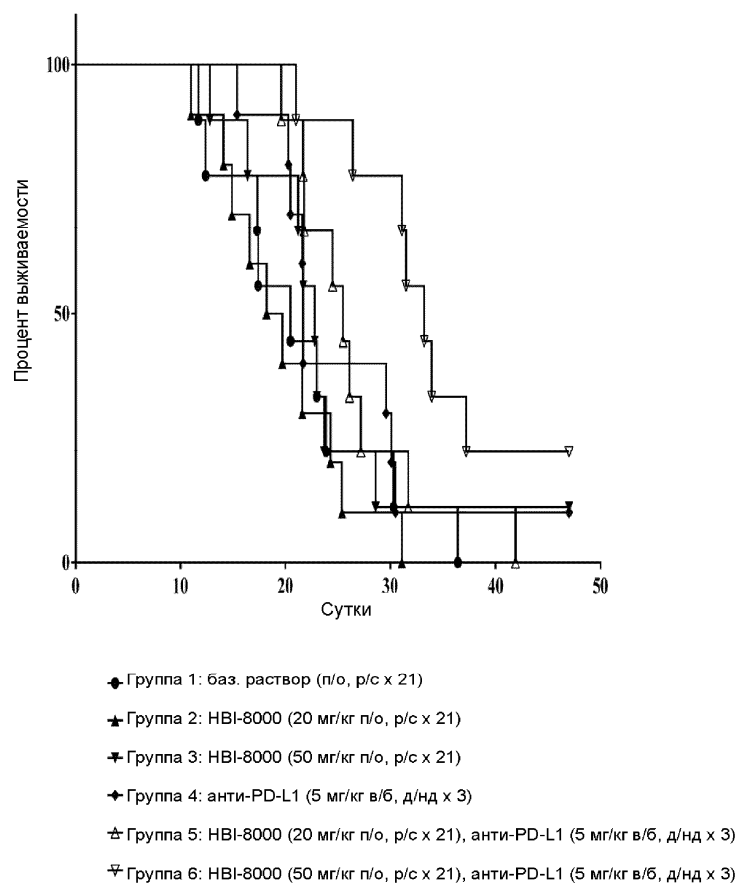
24. Способ по любому из пп.20-23, отличающийся тем, что указанный способ лечения рака ингибирует метастазы указанного рака у указанного пациента, снижает объем опухоли или опухолевую нагрузку у указанного пациента, ингибирует уже существующие метастазы указанного рака у указанного пациента, продлевает время до прогрессирования указанного рака у указанного пациента, продлевает время жизни указанного пациента, продлевает выживаемость указанного пациента без прогрессирования заболевания.



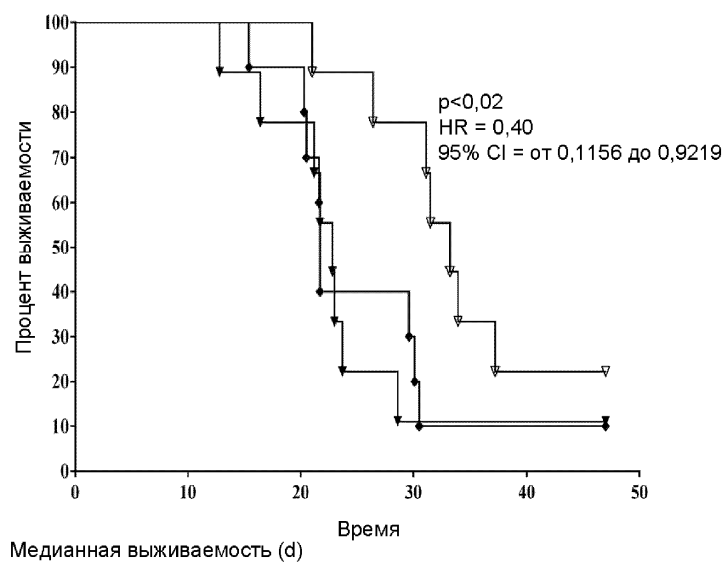
Фиг. 1. Медианный объем опухолей



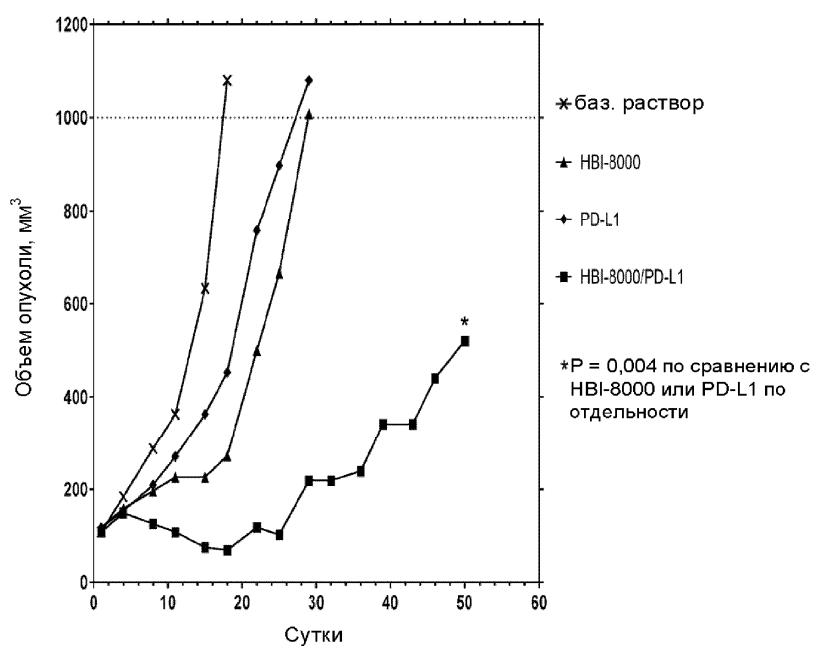
Фиг. 2. Медианный объем опухолей (пример 1, HBI-8000, группы 50 мг/кг)



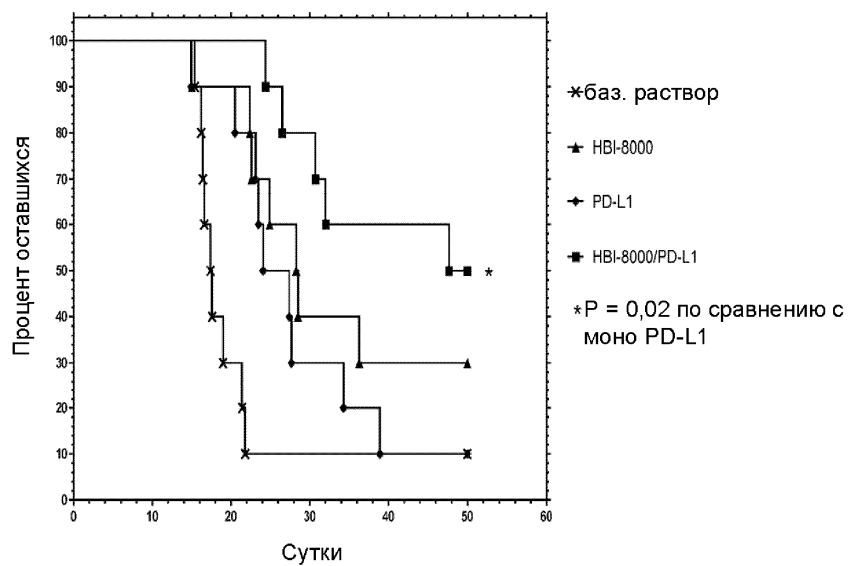
Фиг. 3. График выживаемости Каплана-Мейера (пример 1, все группы)



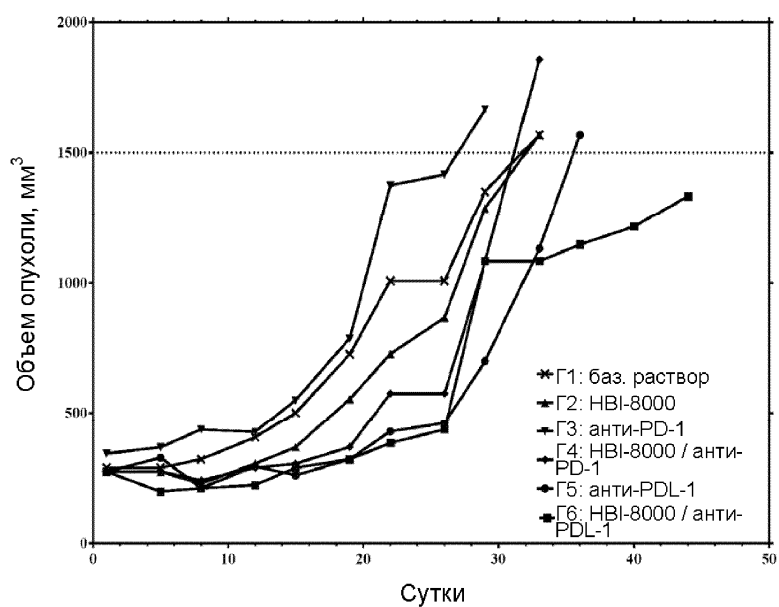
Фиг. 4. График выживаемости Каплана-Мейера (пример 1, HBI-8000, группы 50 мг/кг)



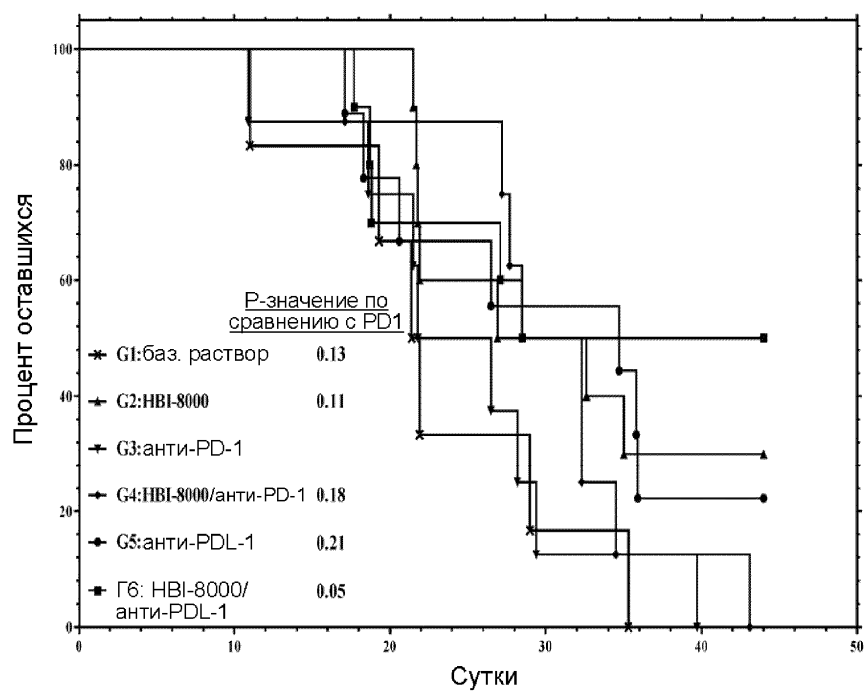
Фиг. 5. Измерения медианного объема опухолей для примера 2



Фиг. 6. График выживаемости Каплана-Мейера для примера 2



Фиг. 7. Измерения медианного объема опухолей для примера 3



Фиг. 8. График выживаемости Каплана-Мейера для примера 3



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2