

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390297** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.03.15

(51) Int. Cl. **A61K 31/4166** (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.07.13

(54) **КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНОМАЛЬНОГО РОСТА КЛЕТОК**

(31) **63/051,320**

(32) **2020.07.13**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/041439**

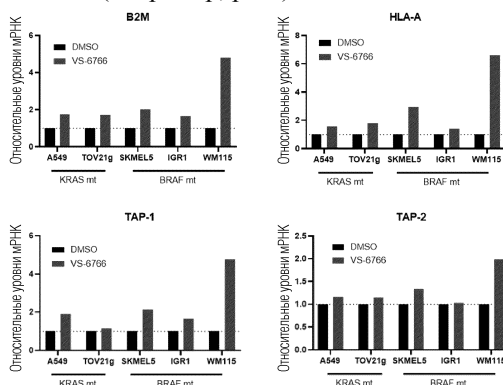
(87) **WO 2022/015736 2022.01.20**

(71) Заявитель:
БЕРАСТЭМ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Кома Сильвия, Пахтер Джонатан А.
(US)**

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

(57) Изобретение относится к способам, композициям и пероральным лекарственным формам двойного ингибитора RAF/MEK в комбинации с анти-PD-1-антителом или анти-PD-L1-антителом для лечения аномального роста клеток (например, рака).



Клеточная линия	Тип опухоли	Статус мутации RAS/RAF
A549	Lung	KRASmut G12S
TOV21g	Ovarian	KRASmut G13C
SKMEL5	Melanoma	BRAFmut V600E
IGR-1	Melanoma	BRAFmut V600E
WM115	Melanoma	BRAFmut V600E

A1

202390297

202390297

A1

**КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНОМАЛЬНОГО РОСТА
КЛЕТОК**Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США 63/051320, поданной 13 июля 2020 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Уровень техники

Компоненты пути передачи сигнала RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK) открывают возможности для лечения аномального роста клеток, например, рака. RAS и RAF часто мутируют при раковых заболеваниях человека. Эти мутанты приводят к конститутивно активному каскаду киназы MAPK, что приводит к пролиферации, дифференцировке, выживанию и миграции опухолевых клеток. Селективные ингибиторы определенных компонентов пути передачи сигнала RAS/RAF/MEK/ERK, таких как RAS, RAF, MEK и ERK, полезны при лечении аномального роста клеток, в частности рака, у млекопитающих.

Иммунные контрольные точки относятся к множеству ингибирующих путей, которые помогают поддерживать аутоотолерантность и модулировать продолжительность и амплитуду физиологических иммунных ответов в периферических тканях, чтобы минимизировать побочное повреждение тканей. Опухоли кооптируют определенные пути иммунных контрольных точек в качестве механизма иммунной резистентности, особенно против Т-клеток, специфичных для опухолевых антигенов. Разработка антител, блокирующих контрольные точки, например, ингибирующих рецепторов, которые нацелены или направлены против, например, рецептора программируемой смерти 1 (PD-1), может облегчить лечение аномального роста клеток. PD-1 может функционировать как негативные регуляторы и играть незаменимую роль в модулировании иммунных ответов. Они экспрессируются на опухолеспецифичных Т-клетках и могут приводить к нарушению активации и подавлению эффекторных функций, например, пролиферации, секреции цитокинов и лизису опухолевых клеток. PD-1 участвует в модулировании активности Т-клеток, например, в периферических тканях, например, посредством взаимодействия со своими лигандами, т.е. PD-L1 и PD-L2. Блокаторы пути иммунных контрольных точек могут усилить противоопухолевый иммунитет и предоставить возможности для лечения аномального роста клеток и обеспечить более эффективное лечение субъектов, страдающих раком.

Из-за тяжести и широты заболеваний и расстройств, связанных с аномальным ростом клеток, например, рака, существует потребность в эффективных терапевтических средствах и способах лечения. Соединения, комбинации соединений, композиции и способы, описанные в настоящем документе, направлены на достижение этой цели.

Сущность изобретения

В настоящем изобретении частично представлены способы лечения аномального

роста клеток (например, рака) у субъекта, нуждающегося в этом. Способы включают лечение субъекта, нуждающегося в этом, путем введения двойного ингибитора RAF/MEK (например, VS-6766) или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с дополнительным средством, описанным в настоящем документе (например, анти-PD-1-антитело или анти-PD-L1-антитело). Способы могут дополнительно включать введение субъекту ингибитора FAK (например, дефактиниб) или его фармацевтически приемлемой соли.

Таким образом, в одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту двойного ингибитора RAF/MEK или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с анти-PD-1-антителом, тем самым обеспечивая лечение субъекта.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту двойного ингибитора RAF/MEK или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с анти-PD-L1-антителом, тем самым обеспечивая лечение субъекта.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту двойного ингибитора RAF/MEK или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с анти-PD-1 антителом и ингибитором FAK, тем самым обеспечивая лечение субъекта.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту двойного ингибитора RAF/MEK или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с анти-PD-L1-антителом и ингибитором FAK, тем самым обеспечивая лечение субъекта.

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

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят по меньшей мере один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят два раза в неделю циклически в течение трех недель и затем одна неделя перерыва. В некоторых вариантах осуществления цикл повторяют по меньшей мере один раз.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе от примерно 0,8 мг до примерно 10 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе примерно 3,2 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе примерно 4 мг на введение.

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1-антитело выбрано из группы, состоящей из балстилимаба, камрелизумаба, цемиплимаба, достарлимаба, гептанолимаба, ниволумаба, пембролизумаба, пенпулимаба, пидилизумаба, пролголимаба, ретифанлимаба, сасанлимаба, серплюлимаба, серплюлимаба, синтилимаба, спартализумаба, сулитузумаба,

теботелимаба, терипалимаба, тислелизумаба, торипалимаба, торипалимаба, зимберелимаба, AMP-224 (MedImunne), AMP-514 (MedImunne), AT-16201 (AIMM Therapeutics BV), AVI-102 (AbVision Inc), BAT-1308 (Bio-Thera Solutions Ltd), BH-2950 (Beijing Hanmi Pharmaceutical Co Ltd), BSI-050K01 (Biosion Inc), CB-201 (Crescendo Biologics Ltd), CYTO-101 (Cytocom Inc), DB-004 (DotBio Pte Ltd), EX-105 (Excelmab Inc), EX-108 (Excelmab Inc), GNR-051 (Generium), HAB-21 (Suzhou Stainwei Biotech Inc), IBI-319 (Innovent Biologics Inc), IBI-321 (Innovent Biologics Inc), IKT-202 (Icell Kealex Therapeutics LLC), IMU-201 (Imugene Ltd), JS-201 (Shanghai Junshi Bioscience Co Ltd), LBL-006 (Leads Biolabs Inc), LBL-024 (Leads Biolabs Inc), LD-01 (Leidos Health Holdings LLC), LQ-005 (Shanghai Novamab Biopharmaceuticals Co Ltd), LQ-008 (Shanghai Novamab Biopharmaceuticals Co Ltd), MD-402 (MD Biosciences GmbH), OT-2 (OncoTrap Inc), PE-0105 (Shanghai Yunyi Health Technology Development Co Ltd), PF-07209960 (Pfizer Inc), PH-762 (Phio Pharmaceuticals Corp), REGN-PD-1/XX (Regeneron), RO7121661 (Genentech), SAUG-1 (Juvenescence UK Ltd), SCT-I10A (Sinocelltech), SG-001 (CSPC Pharmaceutical Group Ltd), SI-B003 (SystImmune), SL-279137 (Shattuck Labs), SSI-361 (Lyvgen Biopharma Ltd), STI-A1110 (Servier), STM-418 (Stcube Inc), Sym-021 (Symphogen A/S), TSR-075 (GlaxoSmithKline Plc), TY101 (Tayu Huaxia Biotech), Twist-PD-1 (Twist Bioscience), XmAb-TGF β R2 (Xencor), XmAb-YYCD28 (Xencor), XmAb20717 (Xencor), XmAb23104 (Xencor), YBL-006 (Y Biologics), YBL-019 (Y Biologics) и mDX-400 (Merck & Co Inc). В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1-антитело выбрано из группы, состоящей из цемиплимаба, ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, спартализумаба, камрелизумаба, синтилимаба, тислелизумаба, торипалимаба, достарлимаба, AMP-224, и AMP-514.

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1-антитело выбрано из группы, состоящей из атезолизумаба, авелумаба, дурвалумаба, энвафолимаба, соказолимаба, сугемалимаба, ABM-101 (Abeome Corp), AP-505 (AP Biosciences Inc), APL-801 (Apollomics Inc), ATG-101 (Antengene Corp Ltd), AVA-027 (Avacta Life Sciences Ltd), AUNP12 (Aurigene), B-1961 (AP Biosciences Inc), BH-3120 (Hanmi Pharmaceuticals Co Ltd), BMS-986189 (Bristol Myers Squibb), BPI-9220 (Beta Pharma Inc), BPI-9320 (Beta Pharma Inc), CA-170 (Curis Inc), CCX-559 (ChemoCentryx Inc), CK-301 (cosibelimab), CS-17938 (Shenzhen Chipscreen Biosciences Co Ltd), CTX-8371 (Compass Therapeutics Inc), CYTCDR-2 (CytImmune Sciences Inc), DB-003 (DotBio Pte Ltd), DF-002 (Suzhou Dingfu Target Biotechnology Co Ltd), DPDL-1E (Shanghai Hycharm Inc), DR-30207 (Zhejiang Doer Biologics Corp), DSP-105 (KAHR medical Ltd), DSP-502 (KAHR medical Ltd), EI-011 (Elixiron Immunotherapeutics Inc), EI-014 (Elixiron Immunotherapeutics Inc), EMB-08 (EpimAb Biotherapeutics Inc), ENN-101 (Ennovabio), ENN-102 (Ennovabio), GB-7003 (Shanghai GeneChem Co Ltd), Gensci-047 (GeneScience Pharmaceuticals Co Ltd), HB-0025 (Huabo Biopharm (Shanghai) Co Ltd), HB-0028 (Huabo Biopharm (Shanghai) Co Ltd), HB-0036 (Huabo Biopharm (Shanghai) Co Ltd), HBM-7015 (Harbour BioMed (Guangzhou) Co Ltd), IBI-327 (Innovent Biologics Inc), IGM-7354 (IGM Biosciences Inc), IKT-201 (Icell Kealex Therapeutics

LLC), IMC-2101 (ImmuneOncia Therapeutics LLC), IMC-2102 (ImmuneOncia Therapeutics LLC), IMGS-002 (Immunogenesis Inc), IMM-2510 (ImmuneOnco Biopharmaceuticals (Shanghai) Co Ltd), INBRX-105 (Elpiscience Biopharmaceutical Ltd), JBI-426 (Jubilant Therapeutics Inc), JNB-809 (JN Biosciences LLC), JNB-813 (JN Biosciences LLC), KN-052 (Alphamab Oncology), KY-1043 (Kymab Ltd), LP-008 (Lepu Biopharma Co Ltd), LQ-002 (Shanghai Novamab Biopharmaceuticals Co Ltd), LQ-004 (Shanghai Novamab Biopharmaceuticals Co Ltd), LVGN-1673 (Lyvgen Biopharma Ltd), LY-3434172 (Eli Lilly and Co), LYN-102 (LynkCell Inc), MCLA-145 (Merus NV), MEDI-7526 (AstraZeneca Plc), PH-790 (Phio Pharmaceuticals Corp), PM-1003 (Biotheus Inc), PRS-344 (Pieris Pharmaceuticals Inc), Q-1802 (QureBio), QL-301 (QLSF Biotherapeutics Inc), QLS31901 (Qilu Pharmaceutical), RC98 (RemeGen), SHR-1316 (Jiangsu Hengrui Medicine Co Ltd), SHR-1701 (Jiangsu Hengrui Medicine Co Ltd), SIM-236 (Jiangsu Simcere Pharmaceutical Co Ltd), SL-279252 (Shattuck Labs Inc), SL-279258 (Shattuck Labs Inc), SLSP-03 (Salspera LLC), SNA-02 (Oneness Biotech Co Ltd), STT-01 (Stcube Inc), TI-1007 (Timmune Biotech), TJ-L1C4 (I-Mab Biopharma), TJ-L1D5 (I-Mab Biopharma), TJ-L1H3 (I-Mab Biopharma), TJ-L1I7 (I-Mab Biopharma), TJL-14B (I-Mab Biopharma), TS1905 (Luye Pharma Group), TST-005 (Transcenta Holding Ltd), TTXsiPDL-1 (Transcode Therapeutics Inc), TXB-4BC3 (Ossianix Inc), VXM-10 (Vaximm AG), YBL-007 (Y-Biologics Inc), YBL-008 (Y-Biologics Inc), YBL-009 (Y-Biologics Inc), YBL-013 (Y-Biologics Inc), YBL-016 (Y-Biologics Inc), YBL-020 (Y-Biologics Inc). В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1-антитело выбрано из группы, состоящей из авелумаба, дурвалумаба, атезолизумаба, KN035, CK-301, AUNP12, CA-170 и BMS-986189.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK представляет собой дефактиниб.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, характеризующийся наличием мутации RAS. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, характеризующийся наличием мутации RAF. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, характеризующийся наличием мутации KRAS, NRAS, HRAS и/или BRAF.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой аденокарциному легкого, колоректальный рак, увеальную меланому, рак яичников, эндометриоидную карциному матки, уротелиальный рак мочевого пузыря, инвазивный дольковый рак молочной железы, плоскоклеточный рак шейки матки, меланому кожи, эндоцервикальную аденокарциному, гепатоцеллюлярную карциному, аденокарциному поджелудочной железы, двухфазную мезотелиому плевры, светлоклеточный рак почки, светлоклеточный рак почки, аденокарциному желудка, тубулярную аденокарциному желудка, карциносаркому матки или злокачественную смешанную опухоль Мюллера матки.

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

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показано, что VS-6766 активирует маркеры, связанные с презентацией

антигена.

На фиг. 2А показаны иллюстративные изменения объема опухоли в ксенотрансплантатах СТ26 после лечения VS-6766 и/или анти-PD-1-антителом.

На фиг. 2В показаны иллюстративные изменения объема опухоли у мышей с СТ26, получавших VS-6766 и/или анти-PD-1-антитело.

На фиг. 2С показана иллюстративная кривая выживания Каплана-Мейера для мышей с СТ26, получавших VS-6766 и/или анти-PD-1-антитело.

На фиг. 3А показана иммунная память в иллюстративной модели колоректального рака СТ26.

На фиг. 3В показан пример эффекторной памяти в клетках CD4 или CD8.

На фиг. 4А показаны иллюстративные противоопухолевые эффекты VS-6766+анти-PD-1 в комбинации с ингибитором FAK.

На фиг. 4В показаны иллюстративные противоопухолевые эффекты VS-6766+ингибитор FAK в комбинации с анти-PD-1.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

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

Определения

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

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

фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорасульфат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептаноат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, соль яблочной кислоты, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат, соль валериановой кислоты и тому подобное. Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, соли аммония и соли $N^+(C_{1-4}\text{алкил})_4$. Примеры солей щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и тому подобное. Другие фармацевтически приемлемые соли в необходимых случаях включают нетоксичные соли аммония, четверичные аммониевые соли и катионы аминов, которые образованы такими противоионами, как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, сульфат низшего алкила и арилсульфонат.

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

Используемый в настоящем документе термин «субъект», которому предполагается введение, включает, но не ограничивается ими, человека (т.е. мужчину или женщину любой возрастной группы, например, пациента детского возраста (например, младенца, ребенка, подростка) или взрослого субъекта (например, юношеского возраста, взрослый среднего возраста или пожилой взрослый)) и/или животное, отличное от человека, например, млекопитающее, такое как приматы (например, яванские макаки, макаки-резусы), крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, коз, грызунов, кошек и/или собак. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления субъектом является животное, отличное от человека. Термины «человек», «пациент» и «субъект» используются в настоящем описании взаимозаменяемо.

Заболевание, расстройство и состояние используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

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

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

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

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

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

Термин «пероральная лекарственная форма», используемый в настоящем документе, относится к композиции или среде, используемой для введения средства

субъекту. Как правило, пероральная лекарственная форма вводится через рот, однако «пероральная лекарственная форма» предназначена для обозначения любого вещества, которое вводится субъекту и всасывается через мембрану, например, слизистую оболочку, желудочно-кишечного тракта, включая, например, рот, пищевод, желудок, тонкий кишечник, толстый кишечник и толстую кишку. Например, «пероральная лекарственная форма» включает раствор, который вводят через зонд для питания в желудок.

«Мутация KRAS» представляет собой мутацию гена KRAS (т.е. мутацию нуклеиновой кислоты) или белка Kras (т.е. мутацию аминокислоты), которая приводит к aberrантной функции белка Kras, связанной с повышенной и/или конститутивной активностью за счет благоприятствования активному GTP-связанному состоянию белка Kras. Мутация может быть в консервативных сайтах, которые способствуют связыванию GTP и конститутивно активному белку Kras. В некоторых случаях мутация происходит в одном или нескольких кодонах 12, 13 и 16 гена KRAS. Например, мутация KRAS может быть в кодоне 12 гена KRAS, например, как точечная мутация в виде замены в кодоне 12 (т.е. мутация KRAS G12X) (например, мутация KRAS G12V возникает в результате замены одного нуклеотида (с.35G>T) и приводит к аминокислотной замене глицина (G) в положении 12 на валин (V)). Примеры мутаций KRAS G12X включают, но не ограничиваются ими, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C.

Способы лечения

Комбинации соединений, описанных в настоящем документе (например, двойной ингибитор RAF/MEK в комбинации с анти-PD-1-антителом или анти-PD-L1-антителом) и их фармацевтические композиции, как правило, применимы в способах лечения аномального роста клеток, такого как рак.

Таким образом, в одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту двойного ингибитора RAF/MEK или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с анти-PD-1-антителом, тем самым обеспечивая лечение субъекта.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту двойного ингибитора RAF/MEK или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с анти-PD-L1-антителом, тем самым обеспечивая лечение субъекта.

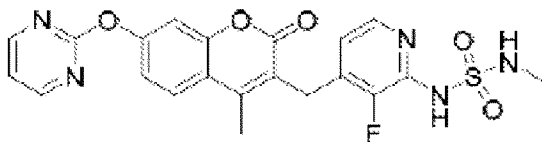
В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту двойного ингибитора RAF/MEK или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с анти-PD-1-антителом и ингибитором FAK, тем самым обеспечивая лечение субъекта.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту двойного ингибитора RAF/MEK или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с анти-PD-L1-антителом и ингибитором FAK, тем самым обеспечивая лечение субъекта.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, индуцируют иммунную память.

Двойные ингибиторы RAF/MEK

Примером двойного ингибитора RAF/MEK, описанного в настоящем документе, является VS-6766 (также обозначаемый как SKI27, CH5126766 или RO5126766), имеющий следующую структуру:



, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль VS-6766 представляет собой калиевую соль VS-6766.

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

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе от примерно 0,1 мг до примерно 100 мг, например, от примерно 0,1 мг до примерно 50 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 10 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 5 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 4 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 3 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 2 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 1 мг, от примерно 1 мг до примерно 10 мг, от примерно 1 мг до примерно 20 мг, от примерно 1 мг до примерно 40 мг, от примерно 1 мг до примерно 60 мг, от примерно 1 мг до примерно 80 мг, от примерно 1 мг до примерно 100 мг, от примерно 10 мг до примерно 100 мг, от примерно 20 мг до примерно 100 мг, от примерно 40 мг до примерно 100 мг, от примерно 60 мг до примерно 100 мг или от примерно 80 мг до примерно 100 мг. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе от примерно 0,5 мг до примерно 10 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе от примерно 0,8 мг до примерно 10 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе примерно 0,1 мг, 0,2 мг, 0,5 мг, 1 мг, 1,5 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг или 100 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе примерно 4 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе примерно 3,2 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят

перорально.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят циклически в течение трех недель и затем одна неделя перерыва. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе от примерно 0,8 мг до примерно 10 мг (например, примерно 4 мг или примерно 3,2 мг) на введение.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят два раза в неделю циклически в течение трех недель и затем одна неделя перерыва в дозе от примерно 0,8 мг до примерно 10 мг на введение (например, примерно 4 мг или примерно 3,2 мг на введение). В некоторых вариантах осуществления цикл (например, три недели приема и одна неделя перерыва) повторяют по меньшей мере один раз.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят три раза в неделю циклически в течение трех недель и затем одна неделя перерыва в дозе от примерно 0,8 мг до примерно 10 мг на введение (например, примерно 4 мг или примерно 3,2 мг на введение). В некоторых вариантах осуществления цикл (например, три недели приема и одна неделя перерыва) повторяют по меньшей мере один раз.

В альтернативных вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят непрерывно (т.е. без цикла три недели приема и одна неделя перерыва). В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе от примерно 0,8 мг до примерно 10 мг (например, примерно 4 мг или примерно 3,2 мг) на введение. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в течение по меньшей мере четырех недель. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в течение четырех недель.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят пациенту два раза в неделю в дозе от примерно 0,8 мг до примерно 10 мг на введение (например, примерно 4 мг или примерно 3,2 мг на введение), затем вводят циклически в течение трех недель и затем одна неделя перерыва, где цикл повторяют по меньшей мере один раз. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят два раза в неделю циклически в течение трех недель и затем одна неделя перерыва в дозе от примерно 0,8 мг до примерно 10 мг на введение (например, примерно 4 мг или примерно 3,2 мг на введение).

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят пациенту три раза в неделю в дозе от примерно 0,8 мг до примерно 10 мг на введение (например, примерно 4 мг или примерно 3,2 мг на введение), затем вводят циклически в течение трех недель и затем одна неделя перерыва, где цикл повторяют по меньшей мере один раз. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят три

раза в неделю циклически в течение трех недель и затем одна неделя перерыва в дозе от примерно 0,8 мг до примерно 10 мг на введение (например, примерно 4 мг или примерно 3,2 мг на введение).

Анти-PD-1-антитела/анти-PD-L1-антитела

Терапия антителами представляет собой белки антител, вырабатываемые иммунной системой и связывающиеся с антигеном-мишенью на поверхности клетки. Антитела обычно кодируются геном или генами иммуноглобулина или их фрагментами. В нормальной физиологии антитела используются иммунной системой для борьбы с патогенами. Каждое антитело специфично к одному или нескольким белкам, и используются те, которые связываются с раковыми антигенами, например, для лечения рака. Антитела способны специфически связывать антиген или эпитоп. (Fundamental Immunology, 3rd Edition, W.e., Paul, ed., Raven Press, N.Y. (1993). Специфическое связывание с соответствующим антигеном или эпитопом происходит даже в присутствии гетерогенной популяции белков и других биологических объектов. Специфическое связывание антитела указывает на то, что оно связывается со своим целевым антигеном или эпитопом с аффинностью, которая существенно выше, чем связывание с нерелевантными антигенами. Относительная разница в аффинности часто по меньшей мере на 25% больше, чаще по меньшей мере на 50% больше, чаще всего по меньшей мере на 100% больше. Относительная разница может быть больше по меньшей мере в 2, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 25 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 100 раз или по меньшей мере в 1000 раз, например.

Примеры типов антител включают, без ограничения, человеческие, гуманизированные, химерные, моноклональные, поликлональные, одноцепочечные, антителосвязывающие фрагменты и диатела. После связывания с раковым антигеном антитела могут индуцировать антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, активировать систему комплемента, предотвращать взаимодействие рецептора с его лигандом или доставлять полезную нагрузку химиотерапии или облучения, все это может привести к гибели клетки.

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1-антитело выбрано из группы, состоящей из балстилимаба, камрелизумаба, цемиплимаба, достарлимаба, гептанолимаба, ниволумаба, пембролизумаба, пенпулимаба, пидилизумаба, пролголимаба, ретифанлимаба, сасанлимаба, серплюлимаба, серплюлимаба, синтилимаба, спартализумаба, сулитузумаба, теботелимаба, терипалимаба, тислелизумаба, торипалимаба, торипалимаба, зимберелимаба, AMP-224 (MedImunne), AMP-514 (MedImunne), AT-16201 (AIMM Therapeutics BV), AVI-102 (AbVision Inc), BAT-1308 (Bio-Thera Solutions Ltd), BH-2950 (Beijing Hanmi Pharmaceutical Co Ltd), BSI-050K01 (Biosion Inc), CB-201 (Crescendo Biologics Ltd), CYTO-101 (Cytocom Inc), DB-004 (DotBio Pte Ltd), EX-105 (Excellmab Inc), EX-108 (Excellmab Inc), GNR-051 (Generium), HAB-21 (Suzhou Stainwei Biotech Inc), IBI-319 (Innovent Biologics Inc), IBI-321 (Innovent Biologics Inc), IKT-202 (Icell Kealex Therapeutics LLC), IMU-201 (Imugene Ltd), JS-201 (Shanghai Junshi Bioscience Co Ltd), LBL-006 (Leads

Biolabs Inc), LBL-024 (Leads Biolabs Inc), LD-01 (Leidos Health Holdings LLC), LQ-005 (Shanghai Novamab Biopharmaceuticals Co Ltd), LQ-008 (Shanghai Novamab Biopharmaceuticals Co Ltd), MD-402 (MD Biosciences GmbH), OT-2 (OncoTrap Inc), PE-0105 (Shanghai Yunyi Health Technology Development Co Ltd), PF-07209960 (Pfizer Inc), PH-762 (Phio Pharmaceuticals Corp), REGN-PD-1/XX (Regeneron), RO7121661 (Genentech), SAUG-1 (Juvenescence UK Ltd), SCT-I10A (Sinocelltech), SG-001 (CSPC Pharmaceutical Group Ltd), SI-B003 (SystImmune), SL-279137 (Shattuck Labs), SSI-361 (Lyvgen Biopharma Ltd), STI-A1110 (Servier), STM-418 (Stcube Inc), Sym-021 (Symphogen A/S), TSR-075 (GlaxoSmithKline Plc), TY101 (Tayu Huaxia Biotech), Twist-PD-1 (Twist Bioscience), XmAb-TGF β R2 (Xencor), XmAb-YYCD28 (Xencor), XmAb20717 (Xencor), XmAb23104 (Xencor), YBL-006 (Y Biologics), YBL-019 (Y Biologics) и mDX-400 (Merck & Co Inc). В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1-антитело выбрано из группы, состоящей из цемиплимаба, ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, спартализумаба, камрелизумаба, синтилимаба, тислелизумаба, торипалимаба, достарлимаба, AMP-224 (NCI) и AMP-514. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1-антитело представляет собой ниволумаб. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1-антитело представляет собой пембролизумаб.

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1-антитело вводят по меньшей мере один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1-антитело вводят один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1-антитело вводят два раза в неделю. В других вариантах осуществления анти-PD-1-антитело вводят каждые 2 недели. В других вариантах осуществления анти-PD-1-антитело вводят каждые 3 недели. В других вариантах осуществления анти-PD-1-антитело вводят каждые 4 недели. В других вариантах осуществления анти-PD-1-антитело вводят каждые 5 недель. В других вариантах осуществления анти-PD-1-антитело вводят каждые 6 недель.

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1-антитело вводят в дозе от примерно 100 мг до примерно 2000 мг, от примерно 100 мг до примерно 1500 мг, от примерно 100 мг до примерно 1000 мг, от примерно 100 мг до примерно 800 мг, от примерно 100 мг до примерно 500 мг, от примерно 200 мг до примерно 500 мг, (например, примерно 200 мг, 240 мг или примерно 480 мг) на введение.

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1-антитело вводят парентерально (например, внутривенная инфузия).

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-1-антитело выбрано из группы, состоящей из атезолизумаба, авелумаба, дурвалумаба, энвафолимаба, соказолимаба, сугемалимаба, ABM-101 (Abeome Corp), AP-505 (AP Biosciences Inc), APL-801 (Apollomics Inc), ATG-101 (Antengene Corp Ltd), AVA-027 (Avacta Life Sciences Ltd), AUNP12 (Aurigene), B-1961 (AP Biosciences Inc), BH-3120 (Hanmi Pharmaceuticals Co Ltd), BMS-986189 (Bristol Myers Squibb), BPI-9220 (Beta Pharma Inc), BPI-9320 (Beta Pharma Inc), CA-170 (Curis Inc), CCX-559 (ChemoCentryx Inc), CK-301 (cosibelimab), CS-17938 (Shenzhen Chipscreen Biosciences Co Ltd), CTX-8371 (Compass Therapeutics Inc), CYTCDR-2

(CytImmune Sciences Inc), DB-003 (DotBio Pte Ltd), DF-002 (Suzhou Dingfu Target Biotechnology Co Ltd), DPDL-1E (Shanghai Hycharm Inc), DR-30207 (Zhejiang Doer Biologics Corp), DSP-105 (KAHR medical Ltd), DSP-502 (KAHR medical Ltd), EI-011 (Elixiron Immunotherapeutics Inc), EI-014 (Elixiron Immunotherapeutics Inc), EMB-08 (EpimAb Biotherapeutics Inc), ENN-101 (Ennovabio), ENN-102 (Ennovabio), GB-7003 (Shanghai GeneChem Co Ltd), Gensci-047 (GeneScience Pharmaceuticals Co Ltd), HB-0025 (Huabo Biopharm (Shanghai) Co Ltd), HB-0028 (Huabo Biopharm (Shanghai) Co Ltd), HB-0036 (Huabo Biopharm (Shanghai) Co Ltd), HBM-7015 (Harbour BioMed (Guangzhou) Co Ltd), IBI-327 (Innovent Biologics Inc), IGM-7354 (IGM Biosciences Inc), IKT-201 (Icell Kealex Therapeutics LLC), IMC-2101 (ImmuneOncia Therapeutics LLC), IMC-2102 (ImmuneOncia Therapeutics LLC), IMGS-002 (Immunogenesis Inc), IMM-2510 (ImmuneOnco Biopharmaceuticals (Shanghai) Co Ltd), INBRX-105 (Elpiscience Biopharmaceutical Ltd), JBI-426 (Jubilant Therapeutics Inc), JNB-809 (JN Biosciences LLC), JNB-813 (JN Biosciences LLC), KN-052 (Alphamab Oncology), KY-1043 (Kymab Ltd), LP-008 (Lepu Biopharma Co Ltd), LQ-002 (Shanghai Novamab Biopharmaceuticals Co Ltd), LQ-004 (Shanghai Novamab Biopharmaceuticals Co Ltd), LVGN-1673 (Lyvgen Biopharma Ltd), LY-3434172 (Eli Lilly and Co), LYN-102 (LynkCell Inc), MCLA-145 (Merus NV), MEDI-7526 (AstraZeneca Plc), PH-790 (Phio Pharmaceuticals Corp), PM-1003 (Biotheus Inc), PRS-344 (Pieris Pharmaceuticals Inc), Q-1802 (QureBio), QL-301 (QLSF Biotherapeutics Inc), QLS31901 (Qilu Pharmaceutical), RC98 (RemeGen), SHR-1316 (Jiangsu Hengrui Medicine Co Ltd), SHR-1701 (Jiangsu Hengrui Medicine Co Ltd), SIM-236 (Jiangsu Simcere Pharmaceutical Co Ltd), SL-279252 (Shattuck Labs Inc), SL-279258 (Shattuck Labs Inc), SLSP-03 (Salspera LLC), SNA-02 (Oneness Biotech Co Ltd), STT-01 (Stcube Inc), TI-1007 (Timmune Biotech), TJ-L1C4 (I-Mab Biopharma), TJ-L1D5 (I-Mab Biopharma), TJ-L1H3 (I-Mab Biopharma), TJ-L1I7 (I-Mab Biopharma), TJL-14B (I-Mab Biopharma), TS1905 (Luye Pharma Group), TST-005 (Transcenta Holding Ltd), TTXsiPDL-1 (Transcode Therapeutics Inc), TXB-4BC3 (Ossianix Inc), VXM-10 (Vaximm AG), YBL-007 (Y-Biologics Inc), YBL-008 (Y-Biologics Inc), YBL-009 (Y-Biologics Inc), YBL-013 (Y-Biologics Inc), YBL-016 (Y-Biologics Inc) и YBL-020 (Y-Biologics Inc). В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1-антитело выбрано из группы, состоящей из авелумаба, дурвалумаба, атезолизумаба, KN035, CK-301, AUNP12, CA-170, и BMS-986189.

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1-антитело вводят по меньшей мере один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1-антитело вводят один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1-антитело вводят два раза в неделю. В других вариантах осуществления анти-PD-L1-антитело вводят каждые 2 недели. В других вариантах осуществления анти-PD-L1-антитело вводят каждые 3 недели. В других вариантах осуществления анти-PD-L1-антитело вводят каждые 4 недели. В других вариантах осуществления анти-PD-L1-антитело вводят каждые 5 недель. В других вариантах осуществления анти-PD-L1-антитело вводят каждые 6 недель.

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1-антитело вводят в дозе от примерно 100 мг до примерно 2000 мг, от примерно 100 мг до примерно 1500 мг, от

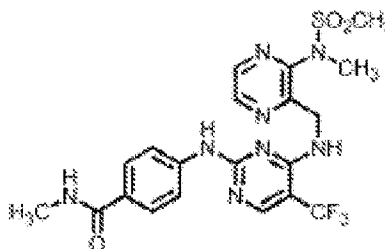
примерно 100 мг до примерно 1000 мг, от примерно 100 мг до примерно 800 мг, от примерно 100 мг до примерно 500 мг, от примерно 200 мг до примерно 500 мг, от примерно 500 мг до примерно 1500 мг, от примерно 500 мг до примерно 1200 мг, от примерно 800 мг до примерно 1200 мг, от примерно 800 мг до примерно 1500 мг, на введение. Например, анти-PD-L1-антитело можно вводить в дозе примерно 400 мг, примерно 800 мг или примерно 1200 мг на введение.

В некоторых вариантах осуществления анти-PD-L1-антитело вводят парентерально (например, внутривенная инфузия).

Ингибиторы FAK

Активные ингибиторы протеинтирозинкиназ FAK могут быть адаптированы для терапевтического применения в качестве антипролиферативных средств (например, противораковых), противоопухолевых (например, эффективных против солидных опухолей), антиангиогенных (например, останавливающих или предотвращающих пролиферацию кровеносных сосудов) у млекопитающих, в частности, у человека. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, дополнительно предусматривают введение субъекту ингибитора FAK, описанного в настоящем документе. Ингибиторы FAK могут быть полезны для профилактики и лечения негематологических злокачественных новообразований, различных гиперпролиферативных заболеваний человека, таких как злокачественные и доброкачественные опухоли печени, почек, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, яичников, толстой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легкого, вульвы, щитовидной железы, карциномы печени, саркомы, глиобластомы, опухоли головы и шеи и другие гиперпластические состояния, такие как доброкачественная гиперплазия кожи (например, псориаз) и доброкачественная гиперплазия предстательной железы (например, ВРН), а также в профилактике и лечении заболеваний, таких как мезотелиома. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, например, ингибиторы FAK, ингибируют протеинтирозинкиназу 2 (PYK2).

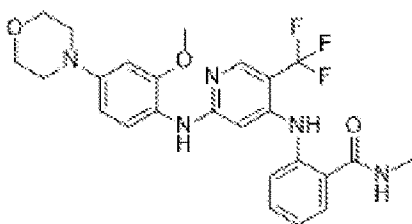
Иллюстративный ингибитор FAK включает, но не ограничивается этим, дефактиниб, имеющий следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемую соль.

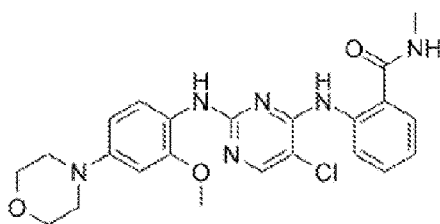
Дефактиниб также известен как VS-6063 (например, свободное основание VS-6063) или PF-04554878. VS-6063 и родственные соединения также раскрыты, например, в патенте США No. 7928109, содержание которого включено в настоящий документ в качестве ссылки. В некоторых вариантах осуществления VS-6063 может образовывать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

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



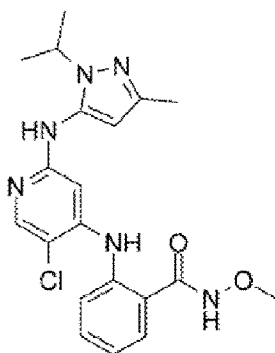
или его фармацевтически приемлемую соль.

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



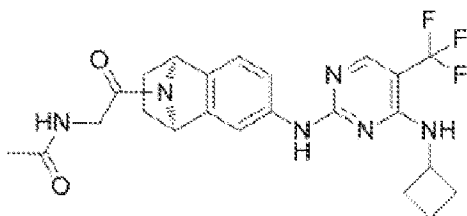
или его фармацевтически приемлемую соль.

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



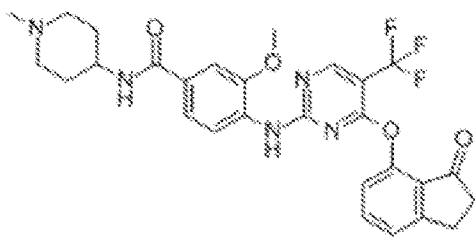
или его фармацевтически приемлемую соль.

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



или его фармацевтически приемлемую соль.

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



или его фармацевтически приемлемую соль.

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

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

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

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

Заболевания и расстройства

Аномальный рост клеток

Аномальный рост клеток, как используется в настоящем документе и если не

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

Неопластические заболевания

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

Примеры неопластических заболеваний включают: карциному, саркому, метастатические заболевания (например, опухоли, возникающие из предстательной железы, толстой кишки, легкого, молочной железы и печени), гемопозитические неопластические заболевания, например, лейкозы, метастатические опухоли. Лечение соединением может быть в количестве, эффективном для облегчения по меньшей мере одного симптома неопластического заболевания, например, снижения пролиферации клеток, уменьшения массы опухоли и тому подобное.

Рак

Способы по настоящему изобретению могут быть полезны для профилактики и лечения рака, включая, например, солидные опухоли, опухоли мягких тканей и их метастазы. Способы по настоящему изобретению также применимы при лечении несолидных видов рака. Примеры солидных опухолей включают злокачественные новообразования (например, саркомы, аденокарциномы и карциномы) различных систем органов, такие как опухоли легкого, молочной железы, лимфоидной ткани, желудочно-кишечного тракта (например, толстой кишки) и мочеполовой системы (например, опухоли почек, уротелия или яичек), глотки, предстательной железы и яичников. Типичные аденокарциномы включают колоректальный рак, почечно-клеточный рак, рак печени

(например, гепатоцеллюлярную карциному), немелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы (например, метастатическую аденокарциному поджелудочной железы) и рак тонкой кишки.

Рак может включать мезотелиому; нейрофиброматоз; например, нейрофиброматоз 2 типа, нейрофиброматоз 1 типа; рак почки; рак легкого, немелкоклеточный рак легкого; рак печени; рак щитовидной железы; рак яичника; рак молочной железы; опухоль нервной системы; шванному; менингиому; шванноматоз; акустическую невриному; аденокистозный рак; эпендимому; эпендимальные опухоли или любые другие опухоли, которые демонстрируют пониженную экспрессию мерлина и/или мутацию, и/или делецию, и/или промоторное гиперметилирование гена NF-2. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак почки.

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

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

Рак также может включать, например, эпителиальный рак, рак молочной железы, легкого, поджелудочной железы, колоректальный рак (например, метастатический колоректальный рак, например, метастатический KRAS-мутированный), рак предстательной железы, головы и шеи, меланому (например, местно-распространенная или метастатическая злокачественная меланома кожи с мутациями NRAS), острый миелогенный лейкоз и глиобластома. Примеры рака молочной железы включают трижды негативный рак молочной железы, базально-подобный рак молочной железы, рак молочной железы с низким содержанием клаудина, инвазивный, воспалительный, метапластический и прогрессирующий HER-2-положительный или ER-положительный рак, устойчивый к терапии.

В некоторых вариантах осуществления рак включает рак, характеризующийся наличием мутации RAS. Рак также может включать рак, характеризующийся наличием

мутации KRAS. Рак также может включать рак, характеризующийся наличием мутации NRAS. Рак также может включать рак, характеризующийся наличием мутации HRAS.

В некоторых вариантах осуществления рак также может включать рак, характеризующийся наличием мутации RAF. В некоторых вариантах осуществления рак также может включать рак, характеризующийся наличием мутации BRAF.

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

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой неоперабельную или метастатическую меланому, меланому с поражением лимфатических узлов или метастазами после полной резекции, метастатический немелкоклеточный рак легкого и прогрессирование во время или после химиотерапии на основе платины, метастатический мелкоклеточный рак легкого с прогрессированием после химиотерапии на основе платины и по меньшей мере одной другой линии терапии, распространенный почечно-клеточный рак, ранее подвергавшийся антиангиогенной терапии, распространенный почечно-клеточный рак, классическую лимфому Ходжкина, рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи с прогрессированием заболевания во время или после терапии препаратами платины, местно-распространенный или метастатический уротелиальный рак, метастатический колоректальный рак с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) или дефицитом репарации неспаренных оснований (dMMR) или гепатоцеллюлярную карциному.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой меланому, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточный рак головы и шеи, классическую лимфому Ходжкина, первичную медиастинальную В-крупноклеточную лимфому, уротелиальный рак, рак с высокой микросателлитной нестабильностью, рак желудка, рак пищевода, рак шейки матки, гепатоцеллюлярную карциному, карцинома из клеток Меркеля, почечно-клеточный рак или рак эндометрия.

Другие виды рака включают, но не ограничиваются ими, увеальную меланому, рак головного мозга, брюшной полости, пищевода, желудочно-кишечного тракта, глиому, рак печени, языка, нейробластому, остеосаркому, рак яичников, ретинобластому, опухоль Вильмса, множественную миелому, рак кожи, лимфому, рак крови и костного мозга (например, прогрессирующие гематологические злокачественные новообразования, лейкоз, например, острый миелоидный лейкоз (например, первичный или вторичный), острый лимфобластный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз, лейкемия, гематологические злокачественные новообразования, прогрессирующие

миелопролиферативные заболевания, миелодиспластический синдром, рецидивирующая или рефрактерная множественная миелома, прогрессирующие миелопролиферативные заболевания), рак сетчатки, мочевого пузыря, шейки матки, почки, эндометрия, менингиому, лимфому, рак кожи, матки, легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак носоглотки, нейробластому, солидную опухоль, гематологическую злокачественную опухоль, плоскоклеточный рак, рак яичек, щитовидной железы, мезотелиому, рак головного мозга вульвы, саркому, рак кишечника, ротовой полости, эндокринный, рак слюнных желез, сперматоцитов семинома, спорадическая медуллярная карцинома щитовидной железы, непролиферирующие клетки яичек, рак, связанный со злокачественными тучными клетками, неходжкинскую лимфому и диффузную крупноклеточная В-клеточную лимфому.

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

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

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого, CNSCLC), например, NSCLC с мутацией KRAS; метастатический рак), рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или интраокулярную меланому, рак матки, рак яичников (например, неоперабельный рак яичников низкой степени злокачественности, распространенный или метастатический рак яичников), рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак толстой кишки, рак молочной железы (например, трижды негативный рак молочной железы (например, рак молочной железы, который не экспрессирует гены рецептора эстрогена, рецептора прогестерона, и Her2/neu)), рак матки, рак фаллопиевых труб, рак эндометрия, рак шейки матки, рак влагалища, рак вульвы, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечника, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, рак предстательной железы, хронический или острый лейкоз, лимфоцитарные лимфомы, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно-клеточный рак, рак почечной

лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухоли оси позвоночника, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, мезотелиому (например, злокачественную мезотелиому плевры, например, хирургически резектабельную злокачественную мезотелиому плевры) или комбинацию одного или нескольких из вышеуказанных видов рака. В некоторых вариантах осуществления рак является метастатическим. В некоторых вариантах осуществления аномальный рост клеток является локально рецидивирующим (например, у субъекта имеется локально рецидивирующее заболевание, например, рак).

Дополнительные терапии

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

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

Химиотерапия

В некоторых вариантах осуществления комбинацию, описанную в настоящем документе, применяют с химиотерапией. Химиотерапия представляет собой лечение рака лекарственными средствами, способными разрушать раковые клетки. «Химиотерапия» обычно относится к цитотоксическим средствам, которые воздействуют на быстро делящиеся клетки в целом, в отличие от таргетной терапии. Химиотерапевтические лекарственные средства влияют на деление клеток различными возможными способами, например, с удвоением ДНК или разделением вновь образованных хромосом. Большинство форм химиотерапии направлены на все быстро делящиеся клетки и не являются специфичными для раковых клеток, хотя некоторая степень специфичности может быть обусловлена неспособностью многих раковых клеток восстанавливать повреждения ДНК, в то время как нормальные клетки, как правило, могут это делать.

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

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

Таргетная терапия

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

Таргетная терапия может также включать малые пептиды в качестве «устройств самонаведения», которые могут связывать рецепторы клеточной поверхности или пораженного внеклеточного матрикса, окружающего опухоль. Радионуклиды, присоединенные к этим пептидам (например, RGD), уничтожают раковую клетку, если нуклид распадается рядом с клеткой. Примером такой терапии является BEXXAR®.

Иммунотерапия

В некоторых вариантах осуществления комбинацию, описанную в настоящем документе, применяют с иммунотерапией. Иммунотерапия рака относится к разнообразным терапевтическим стратегиям, направленным на стимулирование собственной иммунной системы пациента для борьбы с опухолью.

Современные способы выработки иммунного ответа против опухолей включают внутривезикулярную БЦЖ-иммунотерапию при поверхностном раке мочевого пузыря и использование интерферонов и других цитокинов для индуцирования иммунного ответа у субъектов с почечно-клеточным раком и меланомой. Аллогенную трансплантацию

гемопоезических стволовых клеток можно рассматривать как форму иммунотерапии, поскольку иммунные клетки донора часто атакуют опухоль при эффекте «трансплантат против опухоли». В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтические средства можно использовать в сочетании с комбинацией, описанной в настоящем документе.

Гормональная терапия

В некоторых вариантах осуществления комбинацию, описанную в настоящем документе, применяют с гормональной терапией. Рост некоторых видов рака можно ингибировать, вводя или блокируя определенные гормоны. Распространенными примерами гормонально-чувствительных опухолей являются определенные типы рака молочной железы и рака предстательной железы. Удаление или блокирование эстрогена или тестостерона часто является важным дополнительным лечением. При определенных злокачественных новообразованиях применение агонистов гормонов, таких как прогестогены, может иметь терапевтически эффект. В некоторых вариантах осуществления средства гормональной терапии можно использовать в сочетании с комбинацией, описанной в настоящем документе.

Радикационная терапия

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

Хирургическое вмешательство

Комбинации, описанные в настоящем документе, можно использовать в сочетании

с хирургическим вмешательством, например, хирургическим исследованием, вмешательством, биопсией, для лечения пролиферативного заболевания, например рака, например рака, связанного с раковыми стволовыми клетками. Комбинации, описанные в настоящем документе, можно вводить субъекту одновременно или последовательно вместе с хирургическим вмешательством. Например, комбинации, описанные в настоящем документе, можно вводить до (до операции), во время или после (после операции) хирургического вмешательства или их комбинации. Хирургическое вмешательство может представлять собой биопсию, во время которой берут одну или несколько клеток для дальнейшего анализа. Биопсия может быть выполнена, например, скальпелем, иглой, катетером, эндоскопом, шпателем или ножницами. Биопсия может быть эксцизионной биопсией, инцизионной биопсией, кор-биопсией или пункционной биопсией, например, пункционной аспирационной биопсией. Хирургическое вмешательство может включать удаление локализованных тканей, подозреваемых или идентифицированных как раковые. Например, процедура может включать удаление ракового поражения, узла, полипа или родинки. Процедура может включать удаление большого количества тканей, таких как грудь, кости, кожа, жир или мышцы. Процедура может включать удаление части или всего органа или узла, например, легкого, горла, языка, мочевого пузыря, шейки матки, яичника, яичка, лимфатического узла, печени, поджелудочной железы, головного мозга, глаза, почки, желчного пузыря, желудка, толстой кишки, прямой кишки или кишечника. В одном варианте осуществления рак представляет собой рак молочной железы, например, трижды негативный рак молочной железы, и хирургическое вмешательство представляет собой мастэктомию или лампэктомию.

Противовоспалительные средства

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

Болеутоляющие средства

Анальгетики могут включать, но не ограничиваются ими, опиаты (например, морфин, кодеин, оксикодон, гидрокодон, дигидроморфин, петидин, бупренорфин,

трамадол, венлафаксин), парацетомол и нестероидные противовоспалительные средства (например, салицилаты (аспирин (ацетилсалициловая кислота), дифлунисал, салсалат), производные пропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен, фенопрофен, кетопрофен, флурбипрофен, оксапрозин, локсопрофен), производные уксусной кислоты (индометацин, сулиндак, этодолак, кеторолак, диклофенак, набуметон), производные эноловой кислоты (оксикам) (пироксикам, мелоксикам, теноксикам, дроксикам, ломоксикам, изоксикам), производные фенамовой кислоты (фенаматы) (мефенамовая кислота, меклофенамовая кислота, флуфенамовая кислота, толфенамовая кислота). Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) (целекоксиб), сульфонанилиды (нимесулид).

Противорвотные средства

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

Комбинации

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

В некоторых вариантах осуществления предоставление одного соединения или терапии все еще происходит, когда начинается предоставление второго, так что существует перекрытие с точки зрения введения. Это иногда называют "одновременной" или "параллельной доставкой". В других вариантах осуществления предоставление одного соединения или терапии заканчивается до того, как начинается предоставление другого соединения или терапии. В некоторых вариантах осуществления в любом случае лечение

(например, введение соединения, композиции или терапии) более эффективно благодаря комбинированному введению. Например, второе соединение или терапия более эффективны, например, эквивалентный эффект наблюдается при меньшем количестве второго соединения или терапии, или второе соединение или терапия уменьшает симптомы в большей степени, чем если бы второе соединение или терапия проводилась в отсутствие первого соединения или терапии, или аналогичная ситуация наблюдается с первым соединением или терапией. В некоторых вариантах осуществления доставка такова, что уменьшение симптома или другого параметра, связанного с расстройством, больше, чем то, которое наблюдалось бы при применении одного соединения или терапии в отсутствие другого. Доставка может быть такой, что первое соединение или терапия все еще обнаруживаются при доставке второго. Эффект двух соединений или терапий может быть частично аддитивным, полностью аддитивным или более чем аддитивным (например, синергидным). Доставка может быть такой, что первое доставляемое соединение или терапию все еще можно обнаружить при доставке второго.

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

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

Введение и дозировка

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

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят композицию (например, фармацевтическую композицию) перорально. В некоторых вариантах осуществления композицию (например, фармацевтическую композицию) вводят перорально в любой

приемлемой для перорального применения лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь этим, *liqui-gels* таблетки или капсулы, сиропы, эмульсии и водные суспензии. *Liqui-gels* могут включать желатины, пластификаторы и/или замутнители, необходимые для достижения подходящей консистенции, и могут быть покрыты энтеросолюбивыми покрытиями, одобренными для использования, например, шеллаками. Дополнительные загустители, например, камеди, например, ксантановая камедь, крахмалы, например, кукурузный крахмал, или глютен могут быть добавлены для достижения желаемой консистенции композиции (например, фармацевтической композиции) при использовании в качестве пероральной дозы. При желании могут быть добавлены определенные подсластители, и/или ароматизаторы, и/или красители.

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

Также предлагаются таблетки, содержащие активный или терапевтический ингредиент (например, соединение, как описано в настоящем документе). В дополнение к активным или терапевтическим ингредиентам таблетки могут содержать ряд инертных веществ, таких как носители. Фармацевтически приемлемые носители могут представлять собой стерильные жидкости, такие как вода и масла, включая масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, кунжутное масло и т.п. Солевые растворы и водная декстроза также могут быть использованы в качестве жидких наполнителей. Таким образом, пероральные лекарственные формы для применения в соответствии с настоящим изобретением могут быть составлены обычным образом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей, включающих эксципиенты и вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активных ингредиентов в препараты, которые можно использовать в фармацевтике. Эксципиенты могут придавать прессуемым материалам хорошие характеристики текучести порошка и сжатия. Примеры вспомогательных веществ описаны, например, в *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (5th edition), Edited by Raymond C Rowe, Paul J. Sheskey, and Sian C. Owen; Publisher: Pharmaceutical Press.

Для перорального введения активные ингредиенты, например, соединение, как описано в настоящем документе, могут быть легко сформулированы путем объединения

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

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

В некоторых вариантах осуществления цикл, используемый в настоящем документе в контексте цикла введения лекарственного средства, относится к периоду времени, в течение которого лекарственное средство вводят пациенту. Например, если лекарственное средство вводят циклом 21 день, периодическое введение, например, ежедневно или два раза в день, проводят в течение 21 дня. Лекарственное средство можно вводить более одного цикла. Периоды отдыха могут быть вставлены между циклами. Цикл отдыха может составлять 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 часа, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 дней или 1, 2, 3, 4 или более недель.

Лекарственные формы для перорального применения могут, при желании, быть представлены в упаковке или дозаторе, таком как одобренный FDA набор, который может содержать одну или несколько стандартных лекарственных форм, содержащих активный ингредиент. Упаковка может, например, состоять из металлической или пластиковой фольги, например, блистерная упаковка. Упаковка или дозирующее устройство могут сопровождаться инструкциями по применению. Упаковка или дозирующее устройство также могут сопровождаться уведомлением, связанным с контейнером, в форме, предписанной государственным органом, регулирующим производство, использование или продажу фармацевтических препаратов, которое отражает одобрение агентством формы

композиций или их применения человеком или ветеринаром. Такое уведомление, например, может быть маркировкой, одобренной U.S. Food and Drug Administration для рецептурных препаратов, или вкладышем в одобренный лекарственный препарат.

ПРИМЕРЫ

Для более полного понимания изобретения, описанного в данном документе, приведены нижеследующие примеры. Примеры, описанные в этой заявке, предлагаются для иллюстрации фармацевтических композиций и способов, представленных в настоящем документе, и никоим образом не должны рассматриваться как ограничивающие их объем.

Пример 1. Комбинированная терапия VS-6766 и анти-PD-1-антителом

Материалы и способы

Экстракция РНК и ПЦР в реальном времени qRT-PCR

Клетки высевали в чашки диаметром 6 см и после инкубации в течение ночи (17–22 часа) клетки обрабатывали VS-6766 в течение 48 часов в концентрации, обеспечивающей 80% жизнеспособность клеток (1 мкМ для A549, TOV21G и WM115 и 300 нМ для SKMEL5 и IGR-1). РНК экстрагировали с использованием набора RNeasy Plus Mini (Qiagen) и преобразовывали в кДНК с использованием кДНК с помощью набора для обратной транскрипции кДНК High-Capacity (Applied Biosystems). TaqMan qPCR проводили с использованием зондов HLA-A, B2M, TAP1 и TAP-2 от Applied Biosystems. Зонд VIC-GAPDH как ген домашнего хозяйства. Каждая реакция ПЦР проводится в трех лунках. Уровни экспрессии рассчитывали как разницу (Δ CT) между CT гена-мишени и CT GAPDH.

Исследования сингенных опухолей на мышах

Опухолевые клетки CT26 получали от ATCC и мышей Balb/c получали из Shanghai Lingchang Biotechnology. Заражение опухолью инициировали подкожной инокуляцией 3×10^5 суспензий опухолевых клеток CT26 в правый бок мышей-реципиентов. Размеры опухоли (мм³) измеряли и рассчитывали, как описано выше. Как только опухоли достигли среднего объема 50–80 мм³, мышей разделяли на 4 группы (n=10): носитель (5% DMSO, 10% HPCD в стерильной воде, пероральное введение (PO), один раз в день (QD), 28 дней) + изотипический контроль (60 мг/мышь внутривенно (IP) раз в две недели, 4 дозы; крысиный IgG2a клон 2A3, BioXcell), VS-6766 (0,5 мг/кг PO QD, 28 дней) + изотипический контроль, анти-PD-1 (60 мкг/мышь IP раз в две недели, 4 дозы; клон RMP1-14, BioXCell), и VS-6766+анти-PD-1. Опухоли и массу тела измеряли 3 раза в неделю на протяжении всего исследования. Во время рутинного наблюдения животных проверяли на предмет влияния роста опухоли и лечения на нормальное поведение, такое как подвижность, потребление пищи и воды (только на взгляд), увеличение/потеря массы тела, матовость глаз/волос и любые другие аномальные эффекты. Для анализа Каплана-Мейера событие определялось смертью или ростом опухоли более 2000 мм³.

В другом исследовании, когда средний объем опухолей достигал 50–80 мм³, мышей разделяли на 7 групп (n=10): носитель 1 (5% DMSO, 10% HPCD в стерильной воде, PO QD, 28 дней) + носитель 2 (0,5% СМС, 0,1% Tween 80 в стерильной воде, PO BID, 28 дней) + изотипический контроль (60 мг/мышь IP раз в две недели, 4 дозы; крысиный IgG2a клон

2A3, BioXcell); VS-6766 (0,5 мг/кг PO QD, 28 дней) + носитель 2+изотипический контроль; носитель 1+носитель 2+ анти-PD-1 (60 мкг/мышь IP раз в две недели, 4 дозы; клон RMP1-14, BioXCell); носитель 1+VS-4718 (50 мг/кг PO BID, 28 дней) + изотипический контроль; VS-6766+носитель 2+анти-PD-1; носитель 1+VS-4718+анти-PD-1; и VS-6766+VS-4718+анти-PD-1.

Исследования иммунной памяти

Мышам без опухолей вводили 6×10^5 опухолевых клеток CT26 в контралатеральный бок без дальнейшего лечения. “Наивных” мышей использовали в качестве положительного контроля для инокуляции опухолевых клеток. Размеры опухоли (мм³) измеряли и рассчитывали, как описано выше. Опухоли и массу тела измеряли 3 раза в неделю на протяжении всего исследования.

Через тридцать дней после повторного заражения опухолью собирали кровь и селезенку мышей, ранее получавших дувелисиб+анти-PD-1, и измеряли процент CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток памяти в крови и селезенке. “Наивных” мышей использовали в качестве контроля.

Результаты

В доклинических исследованиях было показано, что лечение VS-6766 увеличивает представление опухолевого антигена за счет повышения уровня экспрессии главного комплекса гистосовместимости класса I (MHC-I), включая бета-2-микроглобулин (β2M), человеческие лейкоцитарные антигены A (HLA-A), транспортер связанный с процессингом антигена 1 (TAP-1), и транспортер, связанный с процессингом антигена 2 (TAP-2), в нескольких линиях раковых клеток человека с мутациями KRAS/BRAF (фиг. 1). Ингибирование RAF/MEK с помощью VS-6766 в течение 48 часов приводило к повышению HLA-A, наряду с TAP1, TAP2 и β2M в линиях раковых клеток человека с мутациями KRAS/BRAF. MHC-I представляет антигенные пептиды опухолеспецифическим CD8⁺ Т-клеткам и необходим для CD8⁺ цитотоксических Т-клеточных иммунных ответов. Таким образом, сниженная презентация опухолевых антигенов на клеточной поверхности MHC-I является важным препятствием для эффективной иммунотерапии.

Эти эффекты на различные компоненты комплекса MHC-I делают VS-6766 хорошим кандидатом для комбинированной терапии с иммуноонкологическими средствами, включая ингибиторы контрольных точек (анти-PD-1 и анти-PD-L1). Действительно, на мышинной модели колоректального рака CT26 с мутацией KRAS(G12D) было показано, что хотя VS-6766 и PD-1 антитело (анти-PD-1) могут задерживать рост опухоли, комбинация VS-6766 и анти-PD-1-антитела приводила к повышенной противоопухолевой эффективности и увеличению выживаемости. На фиг. 2А показаны изменения объема опухоли в ксенотрансплантатах CT26 после обработки VS-6766 (0,5 мг/кг QD x28 дней), анти-PD-1-антителом (3 мг/кг BIW x 4 дозы), VS-6766+анти-PD-1 или носителем. На фиг. 2В показано изменение объемов опухоли у мышей CT26, получавших VS-6766, анти-PD-1 антитело, VS-6766+анти-PD-1 или носитель в течение 13 дней. На фиг. 2С показана кривая выживания Каплана-Мейера мышей CT26, получавших VS-6766, анти-PD-1 антитело, VS-

6766+анти-PD-1 или носитель.

Для определения способности VS-6766 индуцировать устойчивый противоопухолевый Т-клеточный ответ, мышей с опухолями CT26, у которых не было опухолей после предшествующего лечения комбинацией VS-6766+анти-PD-1 ($n=3$), впоследствии повторно заражали клетками CT26 без дальнейшего лечения. Все мыши без опухолей, ранее получавшие VS-6766+анти-PD-1, смогли отклонить повторное заражение опухолевыми клетками CT26 в течение 25 дней (фиг. 3A). Кроме того, в селезенке мышей без опухолей, ранее получавших VS-6766+анти-PD-1, наблюдалось повышенное количество Т-клеток памяти CD8 (CD8+CD44+CD62L-) и Т-клеток памяти CD4 (CD4+CD44+CD62L-) (фиг. 3B) по сравнению с оставленными без лечения “наивными” контрольными мышами. (На фиг. 3B показан процент CD4+ и CD8+ Т-клеток памяти в селезенке для не получавших лечение “наивных” мышей и мышей, ранее получавших комбинированное лечение VS-6766+анти-PD-1). Эти результаты показывают, что комбинация VS-6766+анти-PD-1 индуцирует специфический и стойкий противоопухолевый ответ иммунологической памяти у мышей без опухолей.

Мышей с опухолями толстой кишки CT26 рандомизировали, когда опухоли достигали 50-80 мм³, и лечили VS-6766, VS-4718, VS-6766+VS-4718, анти-PD-1, VS-6766+анти-PD-1 или VS-6766+VS-4718+анти-PD-1. Размеры опухоли (мм³) измеряли 3 раза в неделю в течение всего исследования. Противоопухолевый эффект VS-6766+анти-PD-1 в комбинации с ингибитором FAK (FAKi; VS-4718) оценивали на моделях колоректального рака CT26 с мутацией KRAS(G12D) у мышей (фиг. 4A и 4B). Было показано, что добавление FAKi повышает противоопухолевую эффективность комбинации VS-6766/анти-PD-1.

Эквиваленты и область применения

В формуле изобретения формы единственного числа могут означать один или более чем один, если не указано иное или иным образом не следует из контекста. Пункты формулы изобретения или описания, которые включают «или» между одним или несколькими членами группы, рассматриваются как исполненные, если один, более чем один или все из членов группы присутствуют в данном продукте или процессе, используются в нем или иным образом имеют отношение к нему, если только не оговорено противное или иное не следует из контекста. Изобретение включает варианты осуществления, в которых в данном продукте или процессе присутствует, используется в нем или имеет к нему отношение исключительно один член группы. Изобретение включает варианты осуществления, в которых более одного или все члены группы присутствуют, используются или иным образом имеют отношение к данному продукту или процессу.

Кроме того, изобретение охватывает все варианты, комбинации и перестановки, в которых одно или несколько ограничений, элементов, пунктов и описательных терминов из одного или нескольких перечисленных пунктов формулы изобретения вводят в другой пункт формулы изобретения. Например, любой пункт формулы изобретения, зависящий от другого пункта формулы изобретения, может быть изменен для включения одного или нескольких ограничений, обнаруженных в любом другом пункте формулы изобретения,

который зависит от того же основного пункта формулы. Если элементы представлены в виде перечислений, например, в формате группы Маркуша, каждая подгруппа элементов также является раскрытой, и любой элемент (элементы) может быть удален из группы. Следует понимать, что в целом, когда изобретение или аспекты изобретения упоминаются как содержащие определенные элементы и/или признаки, определенные варианты осуществления изобретения или аспекты изобретения состоят или состоят по существу из таких элементов и/или признаков. Для целей простоты эти варианты осуществления не были в каждом случае специально изложены здесь в буквальном выражении. Следует также отметить, что термины «включающий» и «содержащий» являются открытыми и допускают включение дополнительных элементов или стадий. Там, где указаны диапазоны, включены конечные точки. Кроме того, если не указано иное или иное не очевидно из контекста и понимания специалиста в данной области техники, значения, которые выражены в виде диапазонов, могут принимать любое конкретное значение или поддиапазон в пределах указанных диапазонов в различных вариантах осуществления изобретения, до десятых долей единицы нижнего предела диапазона, если из контекста явно не следует иное.

Настоящая заявка относится к различным выданным патентам, опубликованным патентным заявкам, журнальным статьям и другим публикациям, все из которых включены в настоящий документ посредством ссылки. В случае противоречия между любой из включенных ссылок и настоящей спецификацией, спецификация имеет преимущество. Кроме того, любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения, относящийся к известному уровню техники, может быть явно исключен из любого одного или нескольких пунктов формулы изобретения. Поскольку считается, что такие варианты осуществления известны специалистам в данной области техники, они могут быть исключены, даже если это исключение прямо не указано в настоящем документе. Любой конкретный вариант осуществления изобретения может быть исключен из формулы изобретения по любой причине, как связанной, так и не связанной с существованием известного уровня техники.

Специалисты в данной области узнают или смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления, описанных в настоящем документе. Объем настоящих вариантов осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, не ограничивается приведенным выше описанием, а является таким, как указано в прилагаемой формуле изобретения. Специалистам в данной области техники будет понятно, что в это описание могут быть внесены различные изменения и модификации без отклонения от сущности или объема настоящего изобретения, как определено в следующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту двойного ингибитора RAF/MEK или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с анти-PD-1-антителом, таким образом обеспечивая лечение субъекта.
2. Способ по п. 1, где двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой VS-6766 или его фармацевтически приемлемую соль.
3. Способ по п. 1 или 2, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят по меньшей мере один раз в неделю.
4. Способ по любому из п.п. 1-3, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят два раза в неделю.
5. Способ по п. 1 или 2, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят два раза в неделю циклически в течение трех недель и затем одна неделя перерыва.
6. Способ по п. 5, где цикл повторяют по меньшей мере один раз.
7. Способ по любому из п.п. 1-6, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе от примерно 0,8 мг до примерно 10 мг на введение.
8. Способ по любому из п.п. 1-7, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе примерно 3,2 мг на введение.
9. Способ по любому из п.п. 1-7, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе примерно 4 мг на введение.
10. Способ по любому из п.п. 1-9, где анти-PD-1-антитело выбрано из группы, состоящей из балстилимаба, камрелизумаба, цемиплимаба, достарлимаба, гептанолимаба, ниволумаба, пембролизумаба, пенпулимаба, пидилизумаба, пролголимаба, ретифанлимаба, сасанлимаба, серплюлимаба, серплюлимаба, синтилимаба, спартализумаба, сулитузумаба, теботелимаба, терипалимаба, тислелизумаба, торипалимаба, торипалимаба, зимберелимаба, AMP-224, AMP-514, AT-16201, AVI-102, BAT-1308, BH-2950, BSI-050K01, CB-201, CYTO-101, DB-004, EX-105, EX-108, GNR-051, HAB-21, IBI-319, IBI-321, IKT-202, IMU-201, JS-201, LBL-006, LBL-024, LD-01, LQ-005, LQ-008, MD-402, OT-2, PE-0105, PF-07209960, PH-762, REGN-PD-1/XX, RO7121661, SAUG-1, SCT-I10A, SG-001, SG001, SI-B003, SL-279137, SSI-361, STI-A1110, STM-418, Sym-021, TSR-075, TY101, Twist-PD-1, XmAb-TGF β R2, XmAb-YYCD28, XmAb20717, XmAb23104, YBL-006, YBL-019 и mDX-400.
11. Способ по любому из п.п. 1-10, где анти-PD-1-антитело вводят по меньшей мере один раз в неделю.
12. Способ по любому из п.п. 1-10, где анти-PD-1-антитело вводят один раз в две недели.
13. Способ по любому из п.п. 1-10, где анти-PD-1-антитело вводят один раз в три недели.
14. Способ по любому из п.п. 1-10, где анти-PD-1-антитело вводят один раз в четыре недели.
15. Способ по любому из п.п. 1-10, где анти-PD-1-антитело вводят один раз в шесть

недель.

16. Способ по любому из п.п. 1-15, где анти-PD-1-антитело вводят в дозе от примерно 100 мг до примерно 1000 мг на введение.

17. Способ по любому из п.п. 1-16, где анти-PD-1-антитело вводят парентерально.

18. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту двойного ингибитора RAF/MEK или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с анти-PD-L1-антителом, таким образом обеспечивая лечение субъекта.

19. Способ по п. 18, где двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой VS-6766 или его фармацевтически приемлемую соль.

20. Способ по п. 18 или 19, где анти-PD-L1-антитело выбрано из группы, состоящей из атезолизумаба, авелумаба, дурвалумаба, энвафолимаба, соказолимаба, сугемалимаба, ABM-101, AP-505, APL-801, ATG-101, AVA-027, AUNP12, B-1961, BH-3120, BMS-986189, BPI-9220, BPI-9320, CA-170, CCX-559, CK-301, CS-17938, CTX-8371, CYTCDR-2, DB-003, DPDL-1E, DR-30207, DSP-105, DSP-502, EI-011, EI-014, EMB-08, ENN-101, ENN-102, GB-7003, Gensci-047, HB-0025, HB-0028, HB-0036, HBM-7015, IBI-327, IGM-7354, IKT-201, IMC-2101, IMC-2102, IMGS-002, IMM-2510, INBRX-105, JBI-426, JNB-809, JNB-809, JNB-813, JNB-813, KN-052, KN035, KY-1043, LP-008, LQ-002, LQ-004, LVGN-1673, LY-3434172, LYN-102, MCLA-145, MEDI-7526, PH-790, PM-1003, PRS-344, Q-1802, QL-301, QLS31901, RC98, SHR-1316, SHR-1701, SIM-236, SL-279252, SL-279258, SLSP-03, SNA-02, STT-01, TI-1007, TJ-L1C4, TJ-L1D5, TJ-L1H3, TJ-L1I7, TJL-14B, TS1905, TST-005, TTXsiPDL-1, TXB-4BC3, VXM-10, YBL-007, YBL-008, YBL-009, YBL-013, YBL-016 и YBL-020.

21. Способ по любому из п.п. 18-20, где анти-PD-L1-антитело вводят парентерально.

22. Способ по любому из п.п. 18-21, где анти-PD-L1-антитело вводят один раз в две недели.

23. Способ по любому из п.п. 18-21, где анти-PD-L1-антитело вводят один раз в три недели.

24. Способ по любому из п.п. 18-21, где анти-PD-L1-антитело вводят один раз в четыре недели.

25. Способ по любому из п.п. 18-24, где анти-PD-L1-антитело вводят в дозе от примерно 100 мг до примерно 2000 мг на введение.

26. Способ по любому из п.п. 18-25, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят по меньшей мере один раз в неделю.

27. Способ по любому из п.п. 18-26, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят два раза в неделю.

28. Способ по любому из п.п. 18-25, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят два раза в неделю циклически в течение трех недель и затем одна неделя перерыва.

29. Способ по п. 28, где цикл повторяют по меньшей мере один раз.

30. Способ по любому из п.п. 18-29, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе от примерно 0,8 мг до примерно 10 мг на введение.

31. Способ по любому из п.п. 18-30, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе

примерно 3,2 мг на введение.

32. Способ по любому из п.п. 18-30, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе примерно 4 мг на введение.

33. Способ по любому из п.п. 1-32, где способ дополнительно включает введение субъекту ингибитора FAK или его фармацевтически приемлемой соли.

34. Способ по п. 33, где ингибитор FAK представляет собой дефактиниб.

35. Способ по п. 33 или 34, где ингибитор FAK вводят два раза в день.

36. Способ по п. 33 или 34, где ингибитор FAK вводят один раз в день.

37. Способ по любому из п.п. 33-36, где ингибитор FAK вводят в дозе от примерно 100 мг до примерно 1000 мг на введение.

38. Способ по любому из п.п. 33-37, где ингибитор FAK вводят в дозе от примерно 200 мг до примерно 400 мг на введение.

39. Способ по любому из п.п. 33-38, где ингибитор FAK вводят в дозе примерно 200 мг на введение.

40. Способ по любому из п.п. 33-38, где ингибитор FAK вводят в дозе примерно 400 мг на введение.

41. Способ по любому из п.п. 33-40, где ингибитор FAK вводят перорально.

42. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту двойного ингибитора RAF/MEK или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с анти-PD-1-антителом и ингибитором FAK, таким образом обеспечивая лечение субъекта.

43. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту двойного ингибитора RAF/MEK или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с анти-PD-L1-антителом и ингибитором FAK, таким образом обеспечивая лечение субъекта.

44. Способ по п. 42 или 43, где двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой VS-6766 или его фармацевтически приемлемую соль.

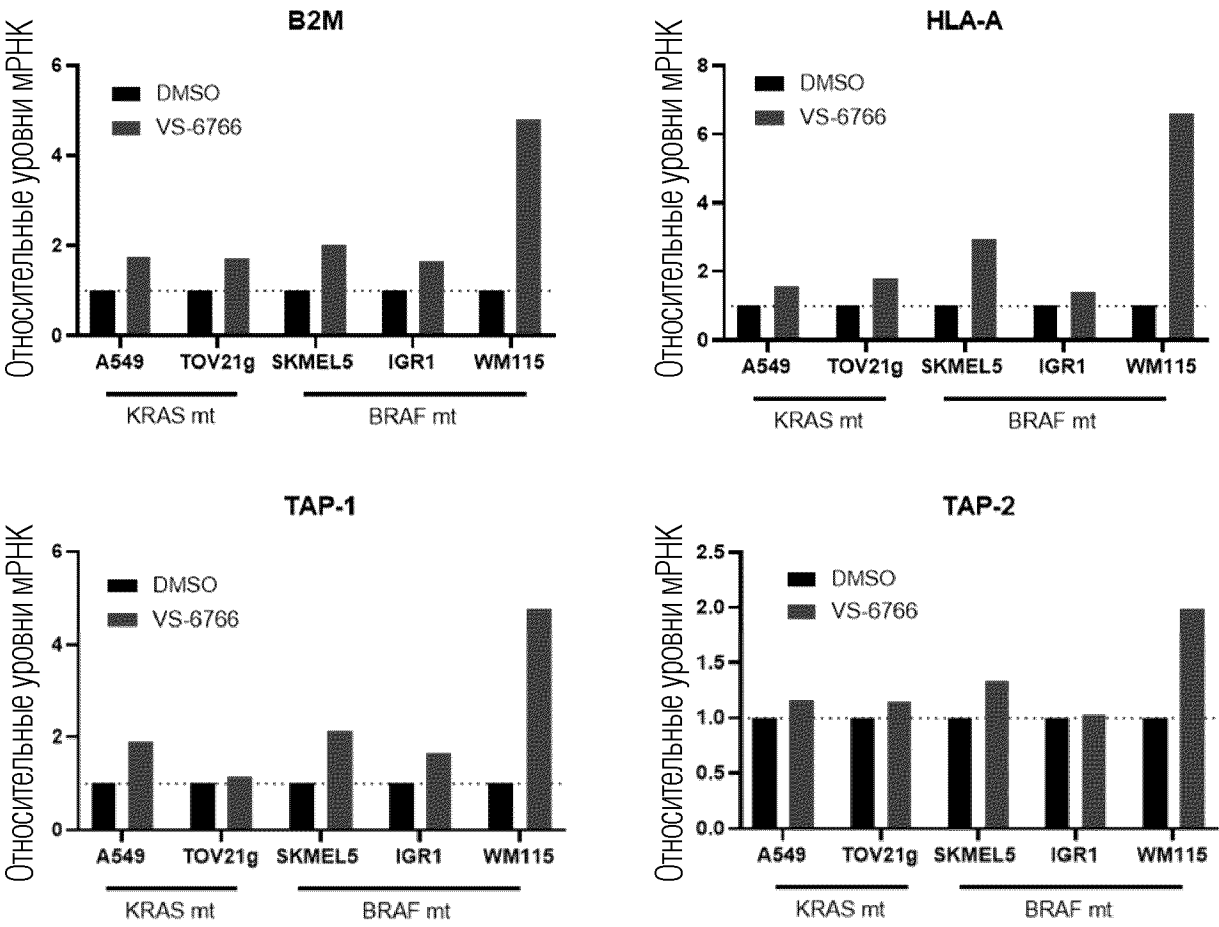
45. Способ по любому из п.п. 1-44, где рак представляет собой рак, характеризующийся наличием мутации RAS.

46. Способ по любому из п.п. 1-45, где рак представляет собой рак, характеризующийся наличием мутации RAF.

47. Способ по любому из п.п. 1-44, где рак представляет собой рак, характеризующийся наличием мутации KRAS, NRAS, HRAS и/или BRAF.

48. Способ по любому из п.п. 1-47, где рак представляет собой аденокарциному легкого, колоректальный рак, увеальную меланому, рак яичников, эндометриоидную карциному матки, уротелиальный рак мочевого пузыря, инвазивный дольковый рак молочной железы, плоскоклеточный рак шейки матки, меланому кожи, эндоцервикальную аденокарциному, гепатоцеллюлярную карциному, аденокарциному поджелудочной железы, двухфазную мезотелиому плевры, светлоклеточный рак почки, светлоклеточный рак почки, аденокарциному желудка, тубулярную аденокарциному желудка,

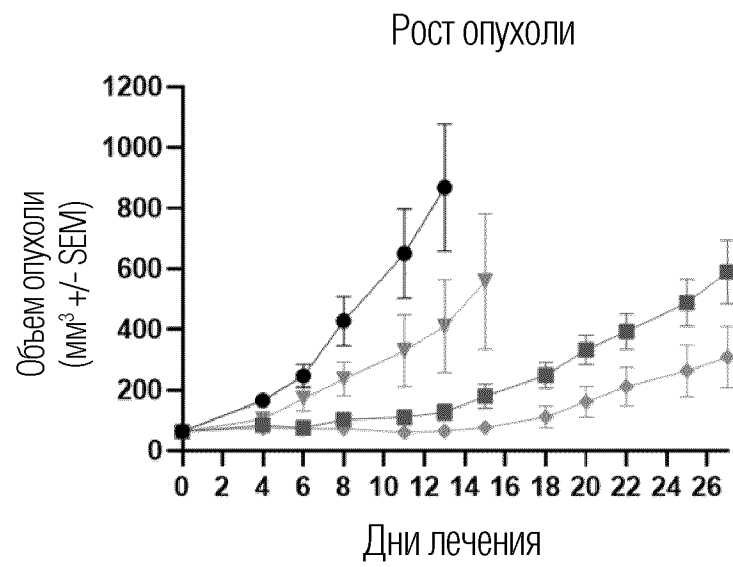
карциносаркому матки или злокачественную смешанную опухоль Мюллера матки.



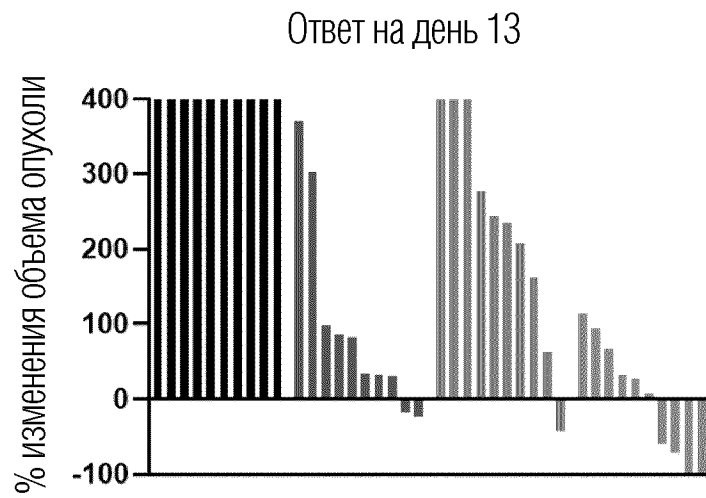
Клеточная линия	Тип опухоли	Статус мутации RAS/RAF
A549	Lung	KRASmut G12S
TOV21g	Ovarian	KRASmut G13C
SKMEL5	Melanoma	BRAFmut V600E
IGR-1	Melanoma	BRAFmut V600E
WM115	Melanoma	BRAFmut V600E

ФИГ. 1

2/5



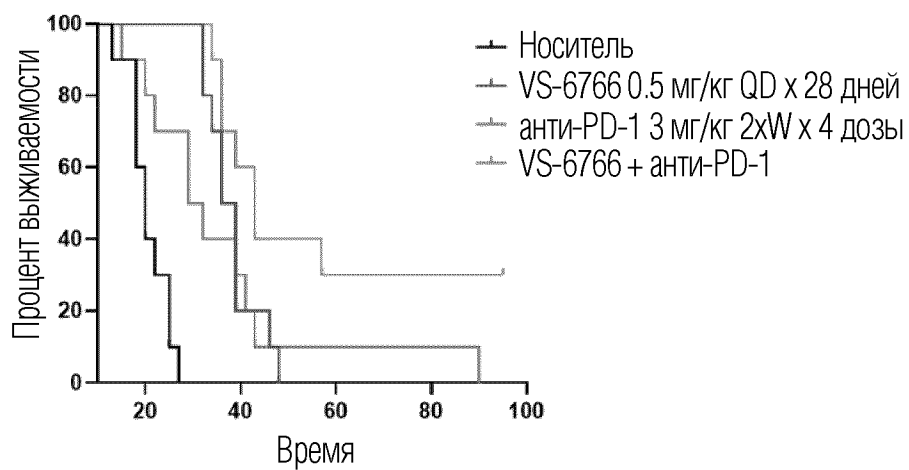
ФИГ. 2А



ФИГ. 2В

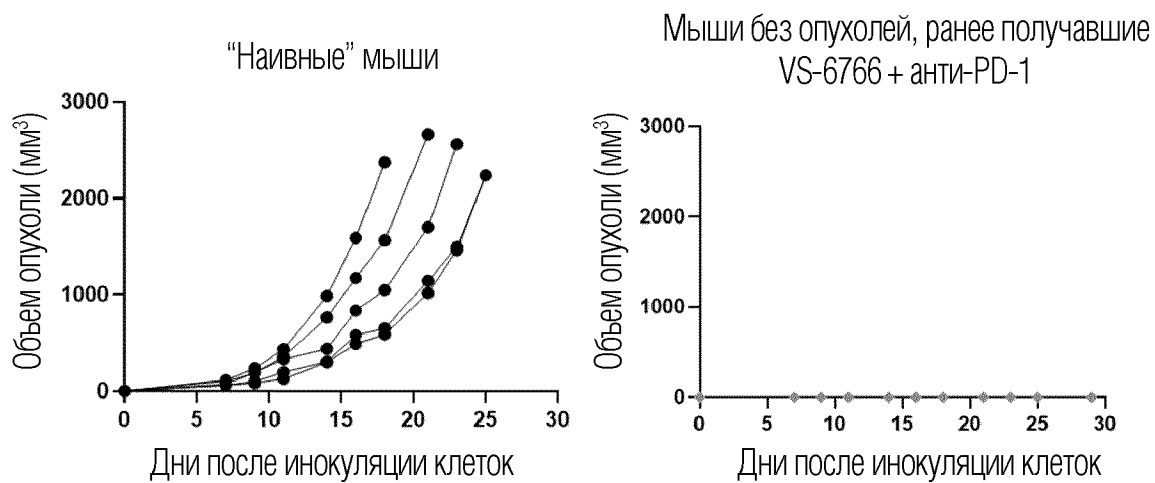
3/5

Выживаемость

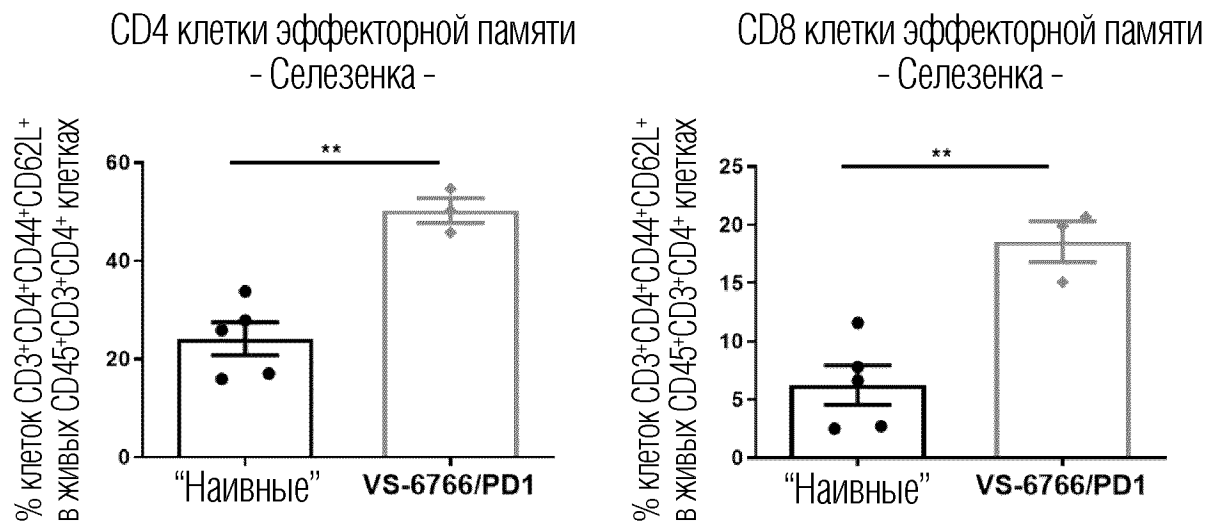


Группа	Медиана выживаемости (дни)	Мыши без опухолей (день 95)
Носитель	20	0/10
VS-6766	37.5	0/10
анти-PD-1	30.5	0/10
VS-6766 + анти-PD-1	43	3/10

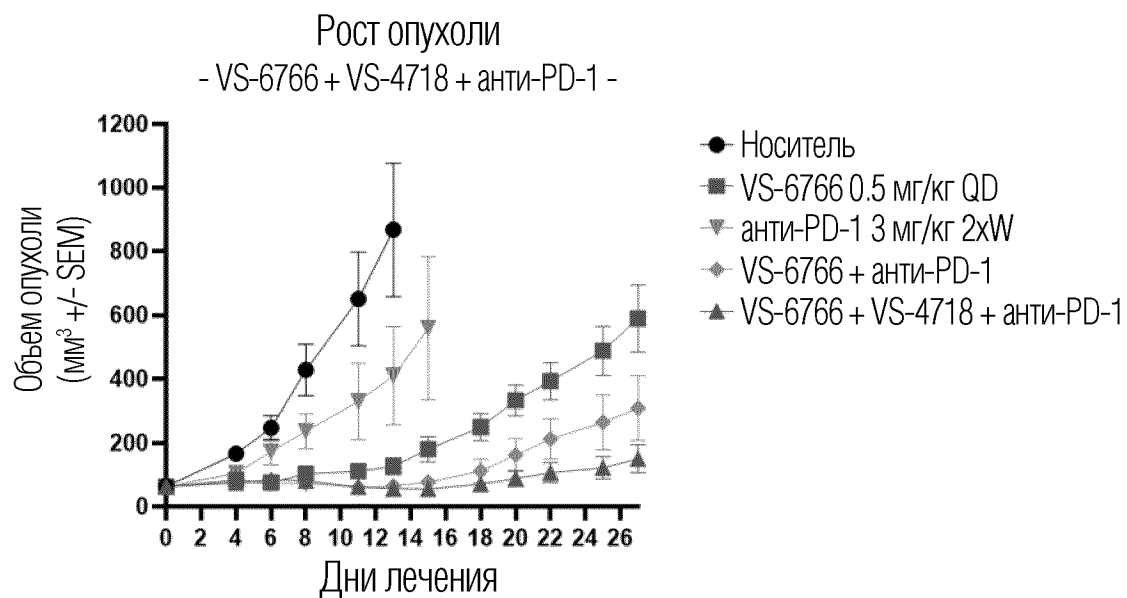
ФИГ. 2С



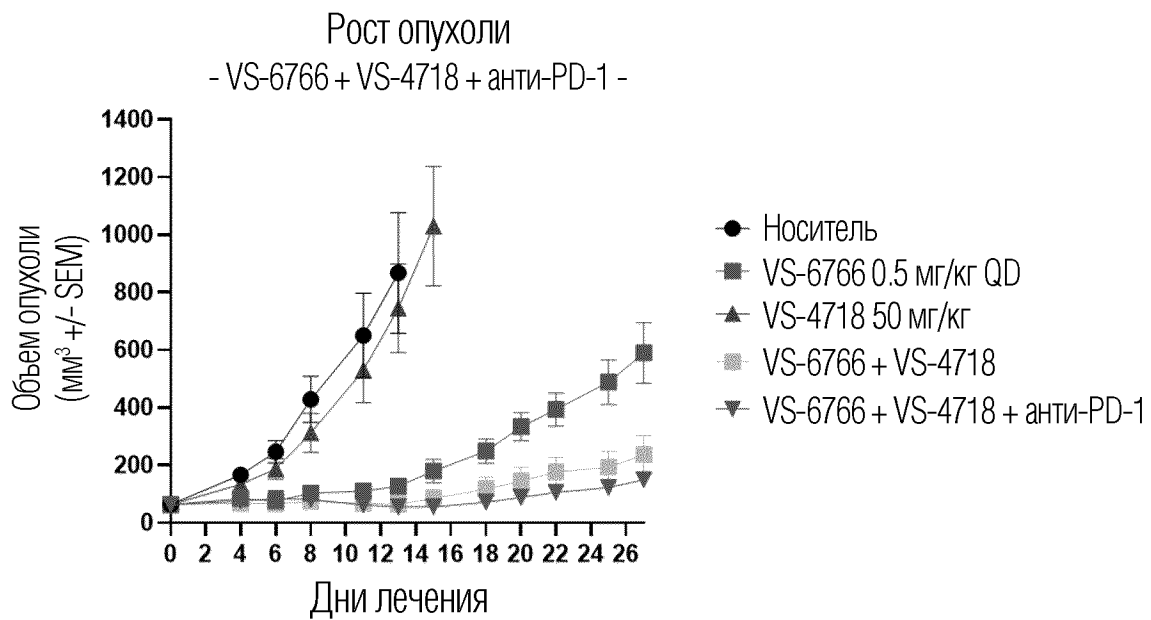
ФИГ. 3А



ФИГ. 3В



ФИГ. 4А



ФИГ. 4В