



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122207** (13) **C2**
(51) МПК (2020.01)

A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
A61K 38/06 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

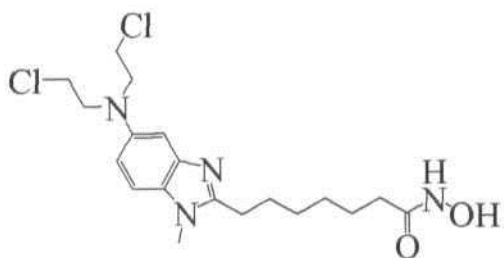
(21) Номер заявки: а 2016 13398	(72) Винахідник(и): Мерлінг Томас Йорг (CH), Осіо Енріке Марія (ES)
(22) Дата подання заявки: 26.05.2015	(73) Володілець (володільці): ЕРО-СЕЛТІК С.А., 1, rue Jean Piret, L-2350 Luxembourg, Luxembourg (LU)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 13.10.2020	(74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції: 1409471.8	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2013/113838 A1, 08.08.2013 WO 2010/085377 A2, 29.07.2010 WO 2013/040286 A2, 21.03.2013
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції: 28.05.2014	
(33) Код держави-учасниці Парижської конвенції, до якої подано попередню заявку: GB	
(41) Публікація відомостей про заявку: 26.06.2017, Бюл.№ 12	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 12.10.2020, Бюл.№ 19	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2015/061571, 26.05.2015	

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ІНГІБІТОРА ПРОТЕАСОМ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується комбінації, що містить інгібітор протеасом, вибраний з бортезомібу, карфілзомібу і LU-102, і сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль:

UA 122207 C2



фармацевтичної композиції і набору, що містить вказану комбінацію, для застосування в лікуванні злоякісного новоутворення і способу лікування злоякісного новоутворення у пацієнта, який потребує цього, що включає введення вказаному пацієнту ефективної кількості вказаної комбінації, композиції або набору.

Галузь техніки

Даний винахід стосується комбінацій і композицій, застосовних в лікуванні злоякісного новоутворення, наприклад, в лікуванні раку молочної залози або гемобластозів, такої як множинна мієлома, лімфома або лейкоз.

5 Рівень техніки

Злоякісні новоутворення є одними з найбільш небезпечних для життя захворювань. Злоякісні новоутворення є станами, при яких клітини в частині тіла виходять з-під контролю росту. Згідно з останніми даними American Cancer Society, в 2014 році в США з'явилося 1,67 мільйонів нових випадків злоякісних новоутворень. Злоякісні новоутворення є другою з основних причин загибелі в США (після захворювань серця) і в 2014 році вони забрали більше 585000 життів. Фактично, за наявними оцінками у 50% всіх чоловіків і 33% всіх жінок, які проживають в США, буде розвиватися який-небудь тип злоякісного новоутворення протягом їх життя. Таким чином, в США злоякісні новоутворення являють собою основний тягар для охорони здоров'я і значні витрати. Ці цифри знаходять відображення в більшості країн по всьому світу, хоча типи злоякісних новоутворень і відносні частки популяції, у яких розвиваються злоякісні новоутворення, будуть залежати від множини різних чинників, включаючи генетику і харчування.

Протягом десятиріч хірургічне лікування, хіміотерапія і опромінення були загальноприйнятими способами лікування різних злоякісних новоутворень. Пацієнти, як правило, отримують комбінацію цих способів лікування залежно від типу і ступеню їх захворювання. Але хіміотерапія є найбільш важливим варіантом для пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, коли хірургічне лікування (тобто видалення ураженої тканини) неможливе. У той час як хірургічне втручання іноді є ефективним у видаленні пухлин, локалізованих в конкретних ділянках, наприклад, в молочної залозі, товстому кишечнику і шкірі, його не можна використовувати ні в лікуванні пухлин, локалізованих в інших областях, таких як скелет, ні в лікуванні дисемінованих гемобластозів, включаючи злоякісні новоутворення крові і кровотворних тканин (таких як кістковий мозок). Вони включають множинну мієлому, лімфому і лейкоз. Променева терапія включає піддавання живої тканини впливу іонізуючого випромінювання, що викликає загибель або пошкодження підданих впливу клітин. Побічні ефекти променевої терапії можуть бути гострими і тимчасовими, в той час як інші можуть бути необоротними. Хіміотерапія включає порушення реплікації або метаболізму клітини. Частіше за все її використовують в лікуванні раку молочної залози, легень і яєчка. Однією з основних причин невдачі цього лікування злоякісного новоутворення є розвиток лікарської стійкості у злоякісних клітин, серйозної проблеми, яка може приводити до рецидивування захворювання або навіть загибелі. Таким чином, необхідне більш ефективне лікування злоякісних новоутворень.

Множинна мієлома є значною і все зростаючою проблемою. Вона є злоякісним новоутворенням, що походить з плазматичних клітин. Нормальні плазматичні клітини продукують імуноглобуліни для боротьби з інфекцією. При мієломі плазматичні клітини стають аномальними, безконтрольно діляться і вивільняють тільки один тип антитіл, відомий як парапротеїн, що не має корисної функції. Він має тенденцію накопичуватися в кістковому мозку і циркулювати в крові, і його також можна визначати в сечі. Мієлома вражає множину ділянок в організмі (таким чином будучи "множинною" мієломою), в яких кістковий мозок в нормі у дорослих є активним. Основними формами множинної мієломи (що також позначається як мієлома) є активна мієлома, плазмоцитома, хвороба легких ланцюгів і несекреторна мієлома. Кількість нових випадків мієломи в США в 2011 році становила 6,1 на 100000 населення на рік, і процент п'ятирічної виживаності становив 45%. За наявними оцінками кількість нових випадків в США в 2014 році буде складати більше 24000 (1,4% всіх випадків злоякісних новоутворень), в той час як кількість смертей в 2014 році буде складати більше 11000 (1,9% всіх випадків злоякісних новоутворень).

У WO-A-2010/085377 показано, що сполука формули I має виняткову активність *in vitro* відносно ліній клітин множинної мієломи з активністю в діапазоні в 35-100 разів більшою, ніж активність, показана бендамустином.

Лейкоз є типом злоякісного новоутворення крові або кісткового мозку, який відрізняється аномальним підвищенням незрілих лейкоцитів, що називаються "бластами". Замість продукування нормальних, функціонуючих лейкоцитів для боротьби з інфекцією, організм продукує великі кількості цих нефункціональних бластів. Лейкоз є широким терміном, що охоплює спектр захворювань. У свою чергу, він є частиною навіть більш широкої групи захворювань, що вражають кров, кістковий мозок і лімфоїдну систему, всі з яких відомі як гематологічні неоплазії. Найбільш поширеними формами є гострий лімфобластний лейкоз

(ALL), хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL), гострий мієлолейкоз (AML) і хронічний мієлолейкоз (CML), при цьому менш поширені форми включають волосатоклітинний лейкоз (HCL), Т-клітинний пролімфоцитарний лейкоз (T-PLL), Т-клітинний лейкоз з великих зернистих лімфоцитів і Т-клітинний гострий лімфобластний лейкоз. За наявними оцінками кількість нових випадків в США в 2014 році буде становити 52000 (3,1% всіх нових випадків злоякісних захворювань в США) з більше 24000 смертей (4,1% всіх смертей від злоякісних новоутворень в США). У цей час процент п'ятирічної виживаності становить 57,2%, ця цифра значно нижча, ніж у багатьох інших видів злоякісних новоутворень, при цьому п'ятирічна виживаність у випадку гострого мієлолейкозу є особливо низькою, лише 20%.

Лімфома є злоякісним новоутворенням лімфатичної системи. Існує два основні типи лімфоми, а саме лімфома Ходжкіна і неходжкінська лімфома.

Неходжкінська лімфома є більш поширеною формою лімфоми. Лімфатична система розподілена по всьому організму, і, таким чином, майже у всіх його частинах можна знайти неходжкінську лімфому. У пацієнтів з неходжкінською лімфомою деякі з лейкоцитів (лімфоцитів) діляться аномально. У них немає якого-небудь часу спокою, як у нормальних клітин, і вони починають безперервно ділитися, таким чином, що їх утворюється дуже багато. Вони не гинуть так, як робили б в нормі. Ці клітини починають ділитися до повного дозрівання і, таким чином, вони не можуть боротися з інфекцією, як нормальні лейкоцити. Всі аномальні лімфоцити починають збиратися в лімфовузлах або інших місцях, таких як кістковий мозок або селезінка. Потім вони можуть рости в пухлині і починати викликати проблеми в лімфатичній системі або органі, в якому вони ростуть. Наприклад, якщо лімфома починається в щитовидній залозі, вона може впливати на нормальну продукцію гормонів щитовидної залози. Існує велика кількість різних типів неходжкінської лімфоми. Їх можна класифікувати декількома способами. Одним з них є класифікація по типу уражених клітин. При неходжкінській лімфомі можуть вражатися два типи лімфоцитів: В-клітини і Т-клітини. Їх класифікують як В-клітинну лімфому або Т-клітинну лімфому. Більшість людей з неходжкінською лімфомою мають В-клітинні лімфоми. Т-клітинні лімфоми більш поширені серед підлітків і молоді.

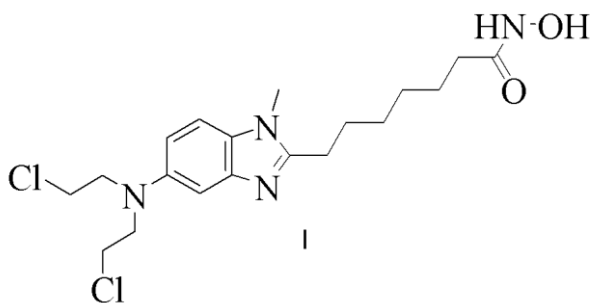
Клітини лімфоми Ходжкіна мають конкретний зовнішній вигляд під мікроскопом. Ці клітини називають клітинами Рід-Штернберга. Неходжкінські лімфоми не мають клітин Рід-Штернберга. Для лікарів важливо бути в змозі розпізнати різницю між клітинами лімфоми Ходжкіна і неходжкінської лімфоми, оскільки вони є двома різними захворюваннями. При лімфомі Ходжкіна в лімфовузлах є клітини, які стають злоякісними.

% виживаності протягом 5 років в 2009 році для пацієнтів з неходжкінською лімфомою становив 63%, в той час як виживаність для пацієнтів з лімфомою Ходжкіна за той же період становила 83%.

Рак молочної залози є злоякісним новоутворенням, що утворюється в тканинах молочної залози. Найбільш поширеним типом раку молочної залози є протокова карцинома, що починається у вистілці молочних протоків (тонких трубочок, по яких молоко проходить від часточок молочної залози до соска). Іншим типом раку молочної залози є лобулярна карцинома, що починається в часточках (молочних залозах) молочної залози. Раки молочної залози можна класифікувати на підгрупи як пухлини з низькою експресією клаудину, базальні пухлини, пухлини, позитивні по рецептору епідермального фактора росту 2 (HER2) людини, люмінальні пухлини типу А і люмінальні пухлини типу В. Інвазивний рак молочної залози є раком молочної залози, який поширюється від місця початку в протоках або часточках молочної залози в оточуючу нормальну тканину. Рак молочної залози зустрічається у чоловіків і жінок, хоча рак молочної залози у чоловіків є рідкісним. За наявними оцінками в 2014 році було приблизно 23300 нових випадків у жінок і 2400 у чоловіків з 4000 смертями серед жінок і трохи більше 400 смертями серед чоловіків.

Приблизно 15 з кожних 100 жінок з раком молочної залози мають тричі негативний рак молочної залози, тобто який є естроген-негативним, прогестерон-негативним і HER2-негативним. Рецидивуючий тричі негативний рак молочної залози є станом, асоційованим зі значною незадоволеною потребою в сфері медицини внаслідок його агресивної біології, швидкого розвитку лікарської стійкості і відсутності молекулярних мішеней. До цього часу хіміотерапія залишається стандартом лікування для тричі негативного раку молочної залози на пізній стадії з поганою середньою загальною виживаністю.

У WO-A-2010/085377 описують представлену нижче сполуку формули I. Вона є першою в класі, біфункціональною, алкілюючою HDACі злиною молекулою, яка потужно інгібує шлях HDAC.

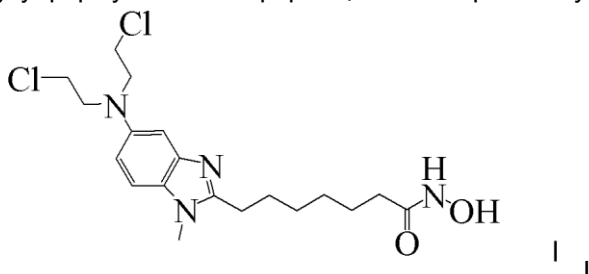


Біологічні аналізи показали, що сполука формули I потужно інгібує фермент HDAC (IC₅₀ HDAC1 9 нМ), і показано, що вона має виняткову активність *in vitro* відносно ліній клітин множинної мієломи.

Існує потреба в більш ефективних способах лікування злоякісних новоутворень, включаючи лікування раку молочної залози і гемобластозів, таких як множинна мієлома, лімфома або лейкоз. У цей час ці стани вражають багатьох людей, і прогноз від середнього до віддаленого не є сприятливим для багатьох з цих станів.

Суть винаходу

Перший аспект даного винаходу стосується комбінації, яка містить інгібітор протеасом і сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль:



Несподівано виявили, що комбінації сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі і інгібітору протеасом, такого як карфілзоміб або бортезоміб, є особливо ефективними в лікуванні злоякісних новоутворень, включаючи гемобластози, такі як множинна мієлома, лімфома і лейкоз, і рак молочної залози, таким чином, що вони дуже перспективні в спробах розв'язання проблеми пошуку більш ефективних способів лікування злоякісних новоутворень. Комбінації можуть необов'язково додатково містити глюкокортикоїд, такий як дексаметазон. Ці додаткові комбінації також є особливо ефективними в лікуванні злоякісного новоутворення.

Другий аспект даного винаходу стосується фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний розріджувач або носій і комбінацію по першому аспекту даного винаходу.

Третій аспект даного винаходу стосується набору, що містить комбінацію по першому аспекту даного винаходу і, необов'язково, інструкції по лікуванню пацієнта.

Четвертий аспект даного винаходу стосується комбінації, композиції або набору по першому, другому або третьому аспектах даного винаходу для застосування в лікуванні злоякісного новоутворення.

П'ятий аспект даного винаходу стосується способу лікування злоякісного новоутворення у пацієнта, який потребує цього, який включає введення вказаному пацієнту комбінації, композиції або набору по першому, другому або третьому аспектах даного винаходу.

Шостий аспект даного винаходу стосується сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для застосування в лікуванні рецидивуючої/рефрактерної множинної мієломи. У одному з варіантів здійснення сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль призначені для застосування в лікуванні рецидивуючої/рефрактерної множинної мієломи в комбінації з інгібітором протеасом і, необов'язково, додатково в комбінації з глюкокортикоїдом.

Сьомий аспект даного винаходу стосується способу лікування рецидивуючої/рефрактерної множинної мієломи у пацієнта, який потребує цього, що включає введення вказаному пацієнту сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. У одному з варіантів здійснення сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль вводять в комбінації з інгібітором протеасом і її також можна необов'язково додатково вводити в комбінації з глюкокортикоїдом.

Короткий опис креслень

Фігура 1 є графіком % in vitro клітин множинної мієломи MM1S, які вижили, у вигляді % контролю відносно концентрації для різних тестованих сполук після інкубації протягом 48 годин, для окремих сполук і у вигляді комбінацій (подвійних і потрійних);

5 Фігура 2 є графіком % in vitro клітин множинної мієломи MM1S, які вижили, у вигляді % контролю відносно концентрації для різних тестованих сполук після інкубації протягом 72 годин, для окремих сполук і комбінацій (подвійних і потрійних);

Фігура 3 є графіком росту пухлини (мм³) відносно кількості днів дослідження для різних тестованих сполук у разі мишей CB17-SCID, підшкірно інокульованих в правий бік з використанням 3×10⁶ клітин MM1S, для окремих сполук і комбінацій;

10 Фігура 4 є графіком % in vitro клітин множинної мієломи RPMI8226, які вижили, у вигляді % контролю відносно концентрації для різних тестованих сполук після інкубації протягом 48 годин для окремих сполук і комбінацій (подвійних);

15 Фігура 5 є графіком % in vitro клітин множинної мієломи 2013-10-16 MTS AMO abzb, які вижили, у вигляді % контролю відносно концентрації для різних тестованих сполук після інкубації протягом 48 годин для окремих сполук і комбінацій (подвійних);

Фігура 6 є графіком % in vitro клітин мантийної зони 2014-01-15 MTS Jeko лімфоми, які вижили, у вигляді % контролю відносно концентрації для різних тестованих сполук після інкубації протягом 48 годин для окремих сполук і комбінацій (подвійних);

20 Фігура 7 є графіком % in vitro клітин мантийної зони 2014-01-15 MTS Granta лімфоми, які вижили, у вигляді % контролю відносно концентрації для різних тестованих сполук після інкубації протягом 48 годин для окремих сполук і комбінацій (подвійних);

Фігура 8 є графіком % in vitro клітин базального раку молочної залози 2014-02-21 MTS MDA-MB468, які вижили, у вигляді % контролю відносно концентрації для різних тестованих сполук після інкубації протягом 48 годин для окремих сполук і комбінацій (подвійних);

25 Фігура 9 є графіком % in vitro клітин промієлоцитарного лейкозу MTS HL-60, які вижили, у вигляді % контролю відносно концентрації для різних тестованих сполук після інкубації протягом 48 годин для окремих сполук і комбінацій (подвійних);

30 Фігура 10 є графіком % in vitro клітин гострого мієлолейкозу MTS U937, які вижили, у вигляді % контролю відносно концентрації для різних тестованих сполук після інкубації протягом 48 годин для окремих сполук і комбінацій (подвійних);

Фігура 11 є графіком % in vitro клітин В-клітинної лімфоми BJAB (лінії клітин зародкового центра), що вижили, у вигляді % контролю відносно концентрації для різних тестованих сполук після інкубації протягом 48 годин для окремих сполук і комбінацій (подвійних);

35 Фігура 12 є графіком % in vitro клітин В-клітинної лімфоми OciLy3 (типу ABC), що вижили, у вигляді % контролю відносно концентрації для різних тестованих сполук після інкубації протягом 48 годин для окремих сполук і комбінацій (подвійних);

Фігура 13 є графіком % in vitro клітин В-клітинної лімфоми TMD8 (типу ABC), що вижили, у вигляді % контролю відносно концентрації для різних тестованих сполук після інкубації протягом 48 годин для окремих сполук і комбінацій (подвійних);

40 Фігура 14 є графіком % in vitro клітин тричі негативного раку молочної залози BT-549, які вижили, у вигляді % контролю відносно концентрації для різних тестованих сполук після інкубації протягом 48 годин для окремих сполук і комбінацій (подвійних); і

45 Фігура 15 є графіком % фракції in vitro ліній клітин гліобластома T98G, U251MG і U87MG, яка вижила, відносно дози променевої терапії (Гр) в комбінації з двома різними концентраціями сполуки формули I (EDO-S101) відносно контролю тільки з променевою терапією.

Детальний опис винаходу

У даній заявці використовують ряд загальних термінів і фраз, які потрібно інтерпретувати таким чином.

50 Термін "тварина" включає людей, ссавців, які не належать до людини (наприклад, собак, кішок, кроликів, верблюдів, коней, овець, кіз, свиней, оленів і т.п.), і не ссавців (наприклад, птахів і т.п.).

55 Термін "фармацевтично прийнятні солі" означає солі сполук за даним винаходом, які є фармацевтично прийнятними, як визначено вище, і які мають бажану фармацевтичну активність. Такі солі включають кислі солі приєднання, утворені неорганічними кислотами або органічними кислотами. Фармацевтично прийнятні солі також включають основні солі приєднання, які можуть утворюватися, коли присутні протони кислоти здатні реагувати з неорганічними або органічними основами. Як правило, такі солі, наприклад, отримують за допомогою реакції вільних кислотних або основних форм цих сполук зі стехіометричною кількістю відповідної основи або кислоти у воді або в органічному розчиннику або в їх суміші. Як
60 правило, неводні середовища, подібні до простого ефіру, етилацетату, етанолу, ізопропанолу

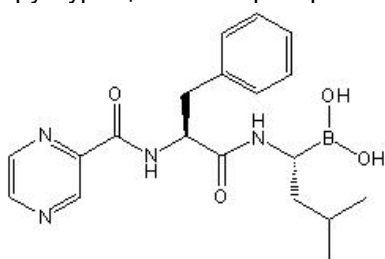
або ацетонітрилу, є переважними. Приклади кислих солей приєднання включають солі приєднання неорганічних кислот, такі як, наприклад, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, сульфат, бісульфати, сульфамат, нітрат, фосфат, і солі приєднання органічних кислот, такі як, наприклад, ацетат, трифторацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тарtrat, саліцилат, тозилат, лактат, нафталінсульфонат, малат, манделат, метансульфонат і р-толуолсульфонат. Приклади лужних солей приєднання включають неорганічні солі, такі як, наприклад, солі натрію, калію, кальцію і амонію, і органічні лужні солі, такі як, наприклад, солі етилендіаміну, етаноламіну, N,N-діалкіленетаноламіну, триетаноламіну і основних амінокислот.

Несподівано виявили, що комбінації сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі і інгібітору протеасом, такого як карфілзоміб або бортезоміб, є особливо ефективними в лікуванні злоякісних новоутворень, включаючи гемобластози, такі як множинна мієлома, лейкоз і лімфома, і рак молочної залози таким чином, що вони дуже перспективні в спробах розв'язання проблеми пошуку більш ефективних способів лікування злоякісного новоутворення. Комбінації необов'язково можуть додатково містити глюкокортикоїд, такий як дексаметазон. Ці додаткові комбінації також є особливо ефективними в лікуванні злоякісного новоутворення.

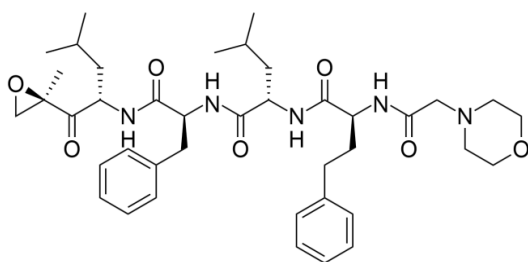
У комбінації за даним винаходом фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули I переважно може бути гідрохлоридом, гідробромідом, гідройодидом, сульфатом, бісульфатами, сульфаматом, нітратом, фосфатом, цитратом, метансульфонатом, трифторацетатом, глутаматом, глюкуронатом, глутаратом, малатом, малеатом, сукцинатом, фумаратом, тарtratом, тозилатом, саліцилатом, лактатом, нафталінсульфонатом або ацетатом, і більш переважно - ацетатом.

У комбінації за даним винаходом інгібітор протеасом переважно можна вибирати з групи, яка складається з бортезомібу, карфілзомібу, маризомібу, деланзомібу (CEP-18770), опрозомібу (ONX 0912), іксазомібу (MLN-9708) і LU-102 або їх фармацевтично прийнятної солі. Особливо переважно, інгібітор протеасом можна вибирати з бортезомібу, карфілзомібу і LU-102.

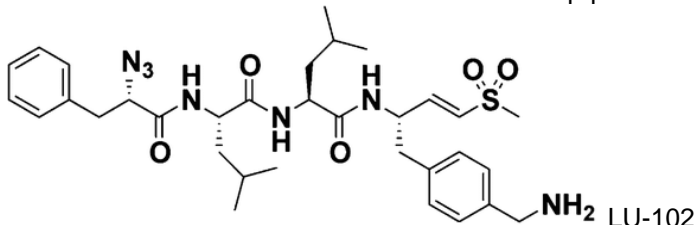
Структури цих інгібіторів протеасом є наступними:

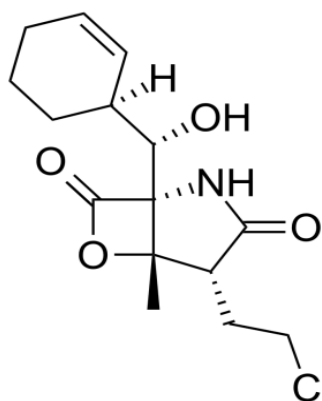


Бортезоміб

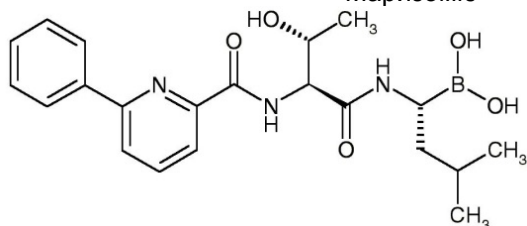


Карфілзоміб

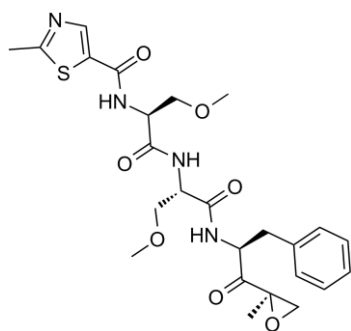




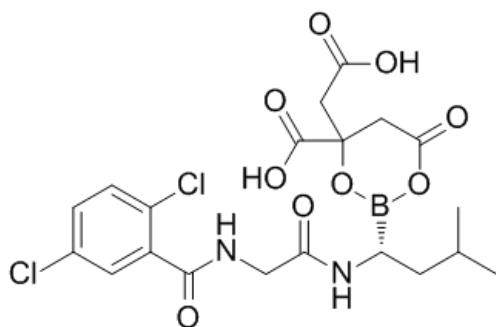
Маризоміб



Деланзоміб



Опрозоміб



Іксазоміб

5 Комбінація за даним винаходом може додатково містити глюкокортикоїд. У цьому варіанті здійснення комбінації за даним винаходом глюкокортикоїд переважно можна вибирати з групи, яка складається з дексаметазону, флуоцинолону ацетоніду і преднізону, і найбільш переважним є дексаметазон.

10 У додатковій переважній комбінації за даним винаходом, яка містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, інгібітор протеасом і, необов'язково, глюкокортикоїд, вказана комбінація може додатково містити один або декілька додаткових фармацевтично активних засобів. Особливо прийнятними фармацевтично активними засобами є протипухлинні засоби, які мають механізм дії, відмінний від такого у сполуку формули I або її фармацевтично прийнятної солі, інгібітору протеасом і глюкокортикоїду, наприклад, алкілувальні засоби, такі як

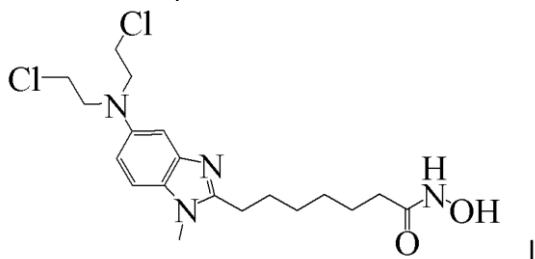
15 нітрососечовини, етиленіміни, алкілсульфонати, гідразини і триазини і засоби на основі платини; рослинні алкалоїди, таксани, алкалоїди барвінку; протипухлинні антибіотики, такі як хромоміцини, антрацикліни, і різні антибіотики, такі як мітоміцин і блеоміцин; антиметаболіти, такі як антагоністи фолієвої кислоти, антагоністи піримідину, антагоністи пурину і інгібітори аденозиндезамінази; інгібітори топоізомераз, такі як інгібітори топоізомерази I, інгібітори

20 топоізомерази II, різні протипухлинні засоби, такі як інгібітори рибонуклеотидредуктази, інгібітор адренкортикостероїдів, інгібітори мікротрубочок і ретиноїди; протеїнкінази; білки теплового

шоку, полі-(АДФ (аденозин дифосфат)-рибоза)-полімераза (PARP), гіпоксія-індуковані фактори (HIF), протеасома, сигнальні білки Wnt/Hedgehog/Notch, ФНО, матрична металопротеїназа, фарнезилтрансфераза, шлях апоптозу, гістондеацетилази (HDAC), гістонацетилтрансферази (HAT) і метилтрансфераза; способи гормональної терапії, засіб, що руйнує судини, генотерапія, терапія злоякісних новоутворень на основі РНКі, хемопротективні засоби, кон'югат антитіл, імунотерапія злоякісних новоутворень, таких як інтерлейкін-2, протиракові вакцини або моноклональні антитіла; і, переважно, засоби, що ушкоджують ДНК, антиметаболіти, інгібітори топоізомераз, інгібітори мікротрубочок, інгібітори EGFR, інгібітори HER2, інгібітори VEGFR2, інгібітори BRAF, інгібітори Bcr-Abl, інгібітори PDGFR, інгібітори ALK, інгібітори PLK, інгібітори MET, епігенетичні засоби, інгібітори HSP90, інгібітори PARP, інгібітори CHK, інгібітор ароматази, антагоніст естрогенового рецептора і антитіла проти VEGF, HER2, EGFR, CD50, CD20, CD30, CD33 і т. д.

У одному з переважних варіантів здійснення комбінації за даним винаходом інгібітор протеасом, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль і, при наявності, глюкокортикоїд адаптують для одночасного, послідовного або окремого введення. Переважно, інгібітор протеасом, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль і, при наявності, глюкокортикоїд адаптують для одночасного введення.

У одному з переважних варіантів здійснення комбінації за даним винаходом інгібітор протеасом вибраний з бортезомібу, карфілзомібу і LU-102, і сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль являє собою



або його ацетатну сіль. У одному з варіантів здійснення цієї комбінації вона може додатково містити глюкокортикоїд, де вказаний глюкокортикоїд є дексаметазоном.

У одному з переважних варіантів здійснення комбінації за даним винаходом молярне відношення інгібітору протеасом до сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі у вказаній комбінації складає від 1:1000 до 1000:1. Переважно, молярне відношення інгібітору протеасом до сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі у вказаній комбінації складає від 1:1000 до 10:1, більш переважно - від 1:800 до 1:200 або від 1:5 до 1:0,5, і найбільш переважно - від 1:700 до 1:400 або від 1:3 до 1:0,5, наприклад, 1:1000, 1:900, 1:800, 1:700, 1:600, 1:500, 1:400, 1:10, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1 або 1:0,5.

Одна особливо переважна комбінація за даним винаходом містить сполуку формули I або її ацетатну сіль і інгібітор протеасом, вибраний з бортезомібу і карфілзомібу, де молярне відношення інгібітору протеасом, вибраного з бортезомібу і карфілзомібу, до сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі у вказаній комбінації складає від 1:700 до 1:400, наприклад, 1:700, 1:600, 1:500 або 1:400. Інша особливо переважна комбінація по першому аспекту даного винаходу містить сполуку формули I або її ацетатну сіль і інгібітор протеасом, вибраний з LU-102, де молярне відношення LU-102 до сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі у вказаній комбінації складає від 1:3 до 1:0,5, наприклад, 1:3, 1:2, 1:1 або 1:0,5.

Несподівано виявляли, що комбінації, які містять інгібітор протеасом і сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, є синергічними комбінаціями. Іншими словами, вимірювали активність комбінацій з використанням програмного забезпечення Calcsyn (biosoft, Ferguson, MO, USA), оснований на способі Chou Talay (Chou et al., Adv. Enzyme Regul., 22, 27-55 (1984)), за допомогою якого обчислюють індекс комбінації (CI) з наступною інтерпретацією:

CI > 1: антагоністичний ефект, CI = 1: адитивний ефект і CI < 1: синергічна дія.

У даній роботі виявляли, що у разі багатьох подвійних комбінацій за винаходом, які містять інгібітор протеасом і сполуку формули I або фармацевтично прийнятну сіль, CI становить менше 1, що свідчить про синергію.

Інший переважний варіант здійснення комбінації за даним винаходом додатково містить глюкокортикоїд в доповнення до інгібітору протеасом і сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, де молярне відношення інгібітору протеасом до сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі до глюкокортикоїду у вказаній комбінації складає від 1:1000:20 до 1000:1:20. Переважно, молярне відношення інгібітору протеасом до сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі до глюкокортикоїду у вказаній комбінації складає від 1:1000:10

до 1:100:2. Переважно, молярне відношення інгібітору протеасом до сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі до глюкокортикоїду, що використовується у вказаній комбінації, складає від 1:1000:5 до 1:200:2, більш переважно - від 1:700:4 до 1:400:3, наприклад, 1:1000:5, 1:900:5, 1:800:4, 1:700:4, 1:600:4, 1:500:3 або 1:400:3.

5 Одна особливо переважна комбінація за даним винаходом містить інгібітор протеасом, вибраний з бортезомібу і карфілзомібу, сполуку формули I або її ацетатну сіль і дексаметазон, де молярне відношення інгібітору протеасом, вибраного з бортезомібу і карфілзомібу, до сполуки формули I або її ацетатної солі до дексаметазону у вказаній комбінації складає від 1:700:4 до 1:400:3, наприклад, 1:700:4, 1:700:3, 1:600:4, 1:600:3, 1:500:3 або 1:400:3. Інша
10 особливо переважна комбінація по першому аспекту даного винаходу містить інгібітор протеасом, вибраний з LU-102, сполуку формули I або її ацетатну сіль і дексаметазон, де молярне відношення LU-102 до сполуки формули I або її ацетатної солі до дексаметазону у вказаній комбінації складає від 1:3:4 до 1:0,5:3, наприклад, 1:3:4, 1:3:3, 1:2:4, 1:2:3, 1:1,4:3, 1:1:3 або 1:0,5:3.

15 Також несподівано виявляли, що багато які з потрібних комбінацій за даним винаходом, які містять інгібітор протеасом, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль і глюкокортикоїд, також є синергічними комбінаціями, тобто виявляли, що індекс комбінації CI становить менше 1.

Фармацевтична композиція по другому аспекту даного винаходу містить фармацевтично
20 прийнятний розріджувач або носій і комбінацію по першому аспекту даного винаходу. Переважні композиції по другому аспекту даного винаходу включають композиції, що містять переважні комбінації за даним винаходом, описані вище. Фармацевтично прийнятний розріджувач або носій з фармацевтичної композиції по другому аспекту даного винаходу може бути будь-яким прийнятним дисперсантом, ексципієнтом, допоміжним засобом або іншим матеріалом, який діє
25 як носій для активних засобів з комбінації за даним винаходом і не протидіє активним засобам, присутнім у вказаній комбінації. Приклади типових фармацевтично прийнятних носіїв і розріджувачів можна знайти в "Remington's Pharmaceutical Sciences" E. W. Martin, і вони включають воду, фізіологічний розчин, розчин декстрази, розчин сироватки, розчин Рінгера, поліетиленгліколь (наприклад, PEG400), поверхнево-активну речовину (наприклад, кремофор),
30 циклополісахарид (наприклад, гідроксипропіл- β -циклодекстрин або сульфобутиловий простий ефір β -циклодекстринів), полімер, ліпосому, міцелу, наносферу і т. д.

Третій аспект за даним винаходом стосується набору, що містить комбінацію по першому аспекту даного винаходу і, необов'язково, інструкції по лікуванню пацієнта. Як правило, набір може містити сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, інгібітор протеасом і
35 глюкокортикоїд разом з інструкціями по лікуванню пацієнта. Кожний активний засіб можна надавати у відповідному контейнері. Набір може додатково містити систему доставки, наприклад, для сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, інгібітору протеасом або глюкокортикоїду або будь-якої їх комбінації.

У інструкціях можуть бути рекомендації по одночасному, послідовному або окремому
40 введенню інгібітору протеасом, сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі і, при наявності, глюкокортикоїду з комбінації відповідно до таких параметрів, як конкретний стан, що підлягає лікуванню, ступінь стану, активність конкретних використовуваних сполук; конкретна використовувана комбінація; вік, маса тіла, загальний стан здоров'я, стать і харчування пацієнта; час введення, шлях введення і швидкість екскреції конкретних використовуваних
45 сполук; тривалість лікування; лікарські засоби, що використовуються в комбінації або одночасно з конкретними використовуваними сполуками; і подібні фактори, добре відомі в сфері медицини. Переважні набори по третьому аспекту даного винаходу включають набори, що містять переважні комбінації за даним винаходом, як описано вище.

Четвертий аспект даного винаходу стосується комбінації, композиції або набору по
50 першому, другому або третьому аспектах даного винаходу для застосування в лікуванні злоякісного новоутворення.

П'ятий аспект даного винаходу стосується способу лікування злоякісного новоутворення у пацієнта, який потребує цього, що включає введення вказаному пацієнту комбінації, композиції або набору по першому, другому або третьому аспектах даного винаходу.

55 Виявляли, що комбінації, композиції і набори за даним винаходом є високоактивними *in vitro* і *in vivo* відносно широкого спектра типів клітин пухлин. Протипухлинна активність, продемонстрована подвійними і потрібними комбінаціями за даним винаходом і комбінаціями в композиціях і наборах за даним винаходом, в багатьох випадках є більш ніж просто адитивною, демонструючи індекси комбінацій CI значно менші 1, що свідчить про синергію у разі цих

комбінацій. Цей несподіваний результат є додатковим підтвердженням особливої ефективності комбінацій, композицій і наборів за даним винаходом в лікуванні злоякісного новоутворення.

Приклади злоякісних новоутворень, що підлягають лікуванню за допомогою комбінацій, композицій і наборів за даним винаходом, включають гемобластози, такі як множинна мієлома, лімфома і лейкоз, рак молочної залози, рак легень, колоректальний рак, рак передміхурової залози, рак яєчка, рак підшлункової залози, рак печінки, рак шлунка, рак жовчних протоків, рак стравоходу, шлунково-кишкові стромальні пухлини, рак шийки матки, рак яєчників, рак матки, злоякісна пухлина нирки, меланома, базально-клітинна карцинома, плоскоклітинна карцинома, рак сечового міхура, саркома, мезотеліома, тимома, мієлодиспластичний синдром, гліобластома і мієлопроліферативне захворювання. Зокрема, комбінації, композиції і набори за даним винаходом є ефективними відносно гемобластозу, такого як множинна мієлома, лімфома і лейкоз, і рак молочної залози.

У одному з варіантів здійснення комбінації, композиція або набір для застосування в лікуванні злоякісного новоутворення по четвертому аспекту даного винаходу або спосіб лікування по п'ятому аспекту даного винаходу, злоякісне новоутворення вибране з гемобластозу і раку молочної залози.

Якщо комбінація, композиція або набір за даним винаходом призначені для застосування в лікуванні гемобластозу, переважно, його можна вибирати з множинної мієломи (наприклад, активної мієломи, плазмочитоми, хвороби легких ланцюгів або несекреторної мієломи, при цьому всі форми підлягають лікуванню на всіх стадіях, включаючи рецидивуючі і рефрактерні фази), лімфоми (наприклад, лімфоми Ходжкіна або неходжкінської лімфоми) і лейкозу [гострого лімфобластного лейкозу (ALL), хронічного лімфоцитарного лейкозу (CLL), гострого мієлолейкозу (AML, включаючи мієлобластний лейкоз, гострий промієлоцитарний лейкоз, гострий мієломоніцитарний лейкоз, гострий моноцитарний лейкоз, гострий еритролейкоз і гострий мегакариоцитарний лейкоз, при цьому всі форми підлягають лікуванню на всіх стадіях, включаючи рецидивуючі і рефрактерні стадії), хронічного мієлолейкозу (CML), волосатоклітинного лейкозу (HCL), Т-клітинного пролімфоцитарного лейкозу (T-PLL), лейкозу з великих зернистих лімфоцитів або Т-клітинного гострого лімфобластного лейкозу].

Якщо комбінація, композиція або набір за даним винаходом призначені для застосування в лікуванні раку молочної залози, рак молочної залози, як правило, можна вибирати з пухлин з низькою експресією клаудину, базальних пухлин, пухлин, позитивних по рецептору епідермального фактора росту 2 (HER2) людини, люмінальних пухлин типу А і люмінальних пухлин типу В, і, переважно, він є тричі негативним раком молочної залози.

У одному з переважних варіантів здійснення комбінації, композиції або набору для застосування в лікуванні злоякісного новоутворення за даним винаходом і способу лікування злоякісного новоутворення за даним винаходом інгібітор протеасом, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль і, при наявності, глюкокортикоїд вводять одночасно, послідовно або окремо. Більш переважно, інгібітор протеасом, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль і, при наявності, глюкокортикоїд вводять одночасно.

У комбінації для застосування в лікуванні злоякісного новоутворення і способі лікування злоякісного новоутворення відповідно до даного винаходу сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, як правило, вводять пацієнту, який потребує цього, в діапазоні доз від 10 до 100 мг/кг маси тіла пацієнта, і переважно - в діапазоні доз від 40 до 80 мг/кг маси тіла пацієнта. Як правило, інгібітор протеасом вводять пацієнту, який потребує цього, в діапазоні доз від 0,01 до 0,3 мг/кг маси тіла пацієнта, більш переважно - в діапазоні доз від 0,05 до 0,15 мг/кг маси тіла пацієнта. Якщо глюкокортикоїд також вводять в комбінації, глюкокортикоїд, як правило, вводять в діапазоні доз від 0,1 до 1 мг/кг маси тіла пацієнта. Переважно, його вводять в діапазоні доз від 0,3 до 0,5 мг/кг маси тіла пацієнта.

Терапевтично ефективна кількість комбінації, композиції або набору за даним винаходом є кількістю комбінації, композиції або набору, яка має терапевтичний ефект по четвертому і п'ятому аспектах за даним винаходом відносно індивідуума, що піддається лікуванню, при розумному співвідношенні користі/ризик, застосовному до будь-якого способу лікування. Терапевтичний ефект може бути об'єктивним (тобто, що вимірюється за допомогою якого-небудь тесту або маркера) або суб'єктивним (тобто індивідуум має ознаку або відчуває ефект). Вважають, що ефективна кількість комбінації, композиції або набору за даним винаходом є кількістю, при якій сполуку формули I або її сіль включають в комбінацію в діапазоні доз від 10 до 100 мг/кг маси тіла пацієнта (наприклад, від 40 до 80 мг/кг маси тіла, такого як 40, 50, 60, 70 або 80 мг/кг маси тіла), інгібітор протеасом включають в діапазоні доз від 0,01 до 0,3 мг/кг маси тіла пацієнта (наприклад, від 0,1 до 1 мг/кг, такого як 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 або 0,5 мг/кг маси тіла) і

глюкокортикоїд включають в діапазоні доз від 0,03 до 1 мг/кг маси тіла пацієнта (наприклад, від 0,3 до 0,5 мг/кг маси тіла пацієнта, такого як 0,3, 0,4 або 0,5 мг/кг маси тіла пацієнта).

Ефективні дози будуть варіюватися залежно від шляху введення, а також можливості спільного використання з іншими активними коштами. Однак потрібно розуміти, що загальне добове використання комбінацій, композицій і наборів за даним винаходом буде визначати лікуючий лікар в межах медичних показань. Конкретний рівень терапевтично ефективної дози для будь-якого конкретного пацієнта буде залежати від множини чинників, включаючи порушення, що піддається лікуванню, і тяжкість порушення; активність конкретної використовуваної сполуки; конкретної використовуваної композиції; віку, маси тіла, загального стану здоров'я, статі і харчування пацієнта; часу введення, шляху введення, і швидкості екскреції конкретної використовуваної сполуки; тривалість лікування; лікарських використовуваних засобів в комбінації або одночасно з конкретною використовуваною сполукою; і подібних чинників, добре відомих в сфері медицини.

Даний винахід також стосується застосування комбінації, композиції або набору по першому, другому або третьому аспектах даного винаходу у виробництві лікарського засобу для лікування злоякісного новоутворення, наприклад, для лікування гемобластозу або раку молочної залози.

Прийнятні приклади форми введення комбінації, композиції або набору за даним винаходом включають, як необмежувальні приклади, пероральні, місцеві, парентеральні, сублінгвальні, ректальні, вагінальні, очні і інтраназальні. Парентеральне введення включає підшкірні ін'єкції, внутрішньовенні, внутрішньом'язові, інтратермальні ін'єкції або способи інфузії. Переважно, комбінації, композиції і набори вводять парентерально. Комбінації і композиції за винаходом можна складати так, щоб дозволити комбінації або композиції за даним винаходом бути біодоступною після введення комбінації або композиції тварині, переважно - людині. Композиції можуть мати форму однієї або декількох одиниць дозування, де, наприклад, таблетка може бути одиницею дозування для однократного введення, і контейнер комбінації або композиції за даним винаходом в аерозольній формі може містити множину одиниць дозування.

Переважно, комбінації за даним винаходом надають в формі наборів. Як правило, набір включає інгібітор протеасом, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль і, необов'язково, глюкокортикоїд. У певних варіантах здійснення набір може включати одну або декілька систем доставки, наприклад, інгібітор протеасом, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль і, необов'язково, глюкокортикоїд, або будь-яку їх комбінацію, і посібник по використанню набору (наприклад, інструкції по лікуванню індивідуума). У цьому посібнику/інструкції можуть бути рекомендації по одночасному, послідовному або окремому введенню інгібітору протеасом, сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі і, при наявності, глюкокортикоїду з комбінації відповідно до таких показників, як конкретний стан, що підлягає лікуванню, стадія цього стану, активність конкретних використовуваних сполук; конкретна використовувана комбінація; вік, маса тіла, загальний стан здоров'я, стать і харчування пацієнта; час введення, шлях введення і швидкість екскреції конкретних використовуваних сполук; тривалість лікування; лікарські засоби, що використовуються в комбінації або одночасно з конкретними використовуваними сполуками; і подібними чинниками, добре відомими в сфері медицини.

Фармацевтично прийнятний розріджувач або носій може знаходитися в формі твердих частинок, таким чином, що композиції, наприклад, знаходяться в формі таблетки або порошку. Носії можуть бути рідкими, при цьому комбінації, композиції або набори є, наприклад, пероральним сиропом або ін'єктованою рідиною. Крім того, носії можуть бути газоподібними, таким чином, що отримують аерозольну композицію, застосовну, наприклад, в інгаляційному введенні. Такі фармацевтичні носії можуть бути рідинами, такими як вода і масла, включаючи масла з нафтопродуктів, масла тваринного, рослинного або синтетичного походження, такі як арахісова олія, соєва олія, мінеральне масло, кунжутна олія і т. п. Носіями можуть бути фізіологічний розчин, гуміарабік, желатин, крохмальна паста, тальк, кератин, колоїдний діоксид кремнію, сечовина, і т. п. Крім того, можна використовувати допоміжний засіб, стабілізатор, загусник, мастильний засіб і барвники. У одному з варіантів здійснення при введенні тварині, комбінація, композиція або набір за даним винаходом і фармацевтично прийнятні носії є стерильними. Вода є переважним носієм при внутрішньовенному введенні комбінації або композиції за даним винаходом. Фізіологічні розчини і водні розчини декстрази і гліцерину також можна використовувати як рідкі носії, зокрема, для ін'єктованих розчинів. Прийнятні фармацевтичні носії також включають ексципієнти, такі як крохмаль, глюкоза, лактоза, сахароза, желатин, мальтоза, рисовий крохмаль, борошно, крейда, силікагель, стеарат натрію, моностеарат гліцерину, тальк, хлорид натрію, сухе знежирене молоко, гліцерин,

пропіленгліколь, вода, етанол і т. п. Композиції за даним винаходом, при бажанні, також можуть містити незначні кількості зволожувачів, або емульгаторів, або рН-буферних засобів.

У разі перорального введення, комбінація, композиція або набір можуть знаходитися в твердій або рідкій формі, при цьому напівтверді, напіврідкі, суспензійні і гелеві форми включені в форми, що розглядаються в даному описі як тверді або рідкі.

Як тверда композиція для перорального введення, комбінацію, композицію або набір можна скласти в порошку, гранулі, пресованій таблетці, пілюлі, капсулі, жувальній гумці, пластинці або подібній формі. Така тверда композиція, як правило, містить один або декілька інертних розріджувачів у вигляді окремої таблетки, що містить всі активні засоби або у вигляді ряду окремих твердих композицій, кожна з яких містить один активний засіб з комбінації за даним винаходом (у разі набору). Крім того, може бути присутнім одне або декілька з наступного: зв'язувальних засобів, таких як карбоксиметилцелюлоза, етилцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза або желатин; ексципієнтів, таких як крохмаль, лактоза або декстрини, речовин для поліпшення крихкості, таких як альгінова кислота, альгінат натрію, кукурудзяний крохмаль і т. п.; мастильних засобів, таких як стеарат магнію; глідантів, таких як колоїдний діоксид кремнію; підсолоджувачів, таких як сахароза або сахарин; ароматизаторів, таких як м'ятна олія, метилсаліцилат або апельсиновий ароматизатор; і барвник.

Якщо комбінація або композиція знаходиться в формі капсули (наприклад, желатинової капсули), вона може містити, в доповнення до матеріалів вказаного вище типу, рідкий носій, такий як поліетиленгліколь, циклодекстрин або жирне масло.

Комбінація, композиція або набір можуть знаходитися в формі рідини, наприклад, еліксиру, сиропу, розчину, емульсії або суспензій. Рідина може бути застосовна для перорального введення або для доставки за допомогою ін'єкції. У разі перорального введення комбінація, композиція або набір може містити один або декілька з підсолоджувача, консервантів, барвника і підсилювача смаку і запаху. У комбінації або композиції для введення за допомогою ін'єкції також можна включати один або декілька з поверхнево-активної речовини, консерванту, зволожувача, диспергуючого засобу, суспендувального засобу, буфера, стабілізатора і ізотонічного засобу. У наборі за даним винаходом рідкі компоненти, що містять один або декілька з активних засобів з композиції, можна комбінувати до введення і вводити одночасно, або кожний активний засіб можна вводити послідовно або окремо.

Переважаючим шляхом введення є парентеральне введення, включаючи, як необмежувальні приклади, внутрішньошкірне, внутрішньом'язове, інтраперитонеальне, внутрішньовенне, підшкірне, інтраназальне, епідуральне, інтраназальне, інтрацеребральне, внутрішньошлуночкове, інтратекальне, внутрішньовагінальне або трансдермальне введення. Переважний спосіб введення залишається на розсуд практикуючого лікаря і буде частково залежати від вогнища медичного стану (такого як ділянка злоякісного новоутворення). У більш переважному варіанті здійснення комбінації, композиції і набори за даним винаходом вводять внутрішньовенно.

Рідкі комбінації, композиції і набори за винаходом, чи є вони розчинами, суспензіями або т. п., також можуть включати одне або декілька з наступного: стерильних розріджувачів, таких як вода для ін'єкцій, фізіологічний розчин, переважно, фізіологічний розчин, розчин Рінгера, ізотонічний хлорид натрію, жирних масел, такі як синтетичні моно- або дигліцериди, поліетиленгліколі, гліцерин або інші розчинники; антибактеріальних засобів, таких як бензиловий спирт або метилпарабен; і засобів для регуляції тоничності, таких як хлорид натрію або декстроза. Парентеральну комбінацію або композицію можна вміщувати в ампулу, одноразовий шприц або посудину для багаторазового використання, виготовлену зі скла, пластику або іншого матеріалу. Фізіологічний розчин є переважною допоміжною речовиною.

У разі введення (наприклад, внутрішньовенного) комбінація, композиція або набір, як правило, можуть містити сполуку формули I або її сіль в діапазоні доз від 10 до 100 мг/кг маси тіла пацієнта, інгібітор протеасом в діапазоні доз від 0,01 до 0,3 мг/кг маси тіла пацієнта і глюкокортикоїд в діапазоні доз від 0,03 до 1 мг/кг маси тіла пацієнта. Більш переважно, комбінація, композиція або набір, як правило, можуть містити сполуку формули I або її сіль в діапазоні доз від 40 до 80 мг/кг маси тіла пацієнта, інгібітор протеасом в діапазоні доз від 0,05 до 0,15 мг/кг маси тіла пацієнта і глюкокортикоїд в діапазоні доз від 0,3 до 0,5 мг/кг маси тіла пацієнта.

Комбінації за винаходом можна скласти таким чином, що інгібітор протеасом, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль і, при наявності, необов'язковий глюкокортикоїд з комбінації адаптують для одночасного, послідовного або окремого введення. Переважно, їх вводять одночасно.

Комбінацію, композицію або набір за даним винаходом можна вводити будь-яким зручним шляхом, наприклад, за допомогою інфузії або болюсної ін'єкції, за допомогою абсорбції через епітеліальні або слизові вистілки.

У конкретних варіантах здійснення бажаним може бути введення однієї або декількох комбінацій, композицій або наборів за даним винаходом або комбінацій, композицій або наборів місцево в ділянку, яка потребує лікування. У одному з варіантів здійснення введення можна здійснювати за допомогою прямої ін'єкції в ділянку (або колишню ділянку) злоякісного новоутворення, пухлини або неопластичної або пренеопластичної тканини.

Також можна використовувати легеневе введення, наприклад, з використанням інгалятора або небулайзера і складу з аерозольним засобом або за допомогою перфузії у фторвуглеці або синтетичному легеневому сурфактанті. У певних варіантах здійснення комбінацію, композицію або набір за даним винаходом або композиції можна складати у вигляді супозиторію із загальноприйнятими зв'язувальними засобами і носіями, такими як тригліцериди.

Комбінація, композиція або набір за даним винаходом можуть мати форму розчинів, суспензій, емульсій, таблеток, пілюль, пелет, капсул, що містять рідини, порошоків, складів з уповільненим вивільненням, супозиторіїв, емульсій, аерозолів, спреїв, суспензій або будь-яких інших форм, придатних для використання. Інші приклади прийнятних фармацевтичних носіїв описує E. W. Martin в "Remington's Pharmaceutical Sciences".

Фармацевтичні комбінації, композиції і набори можна отримувати з використанням методології, добре відомої в сфері фармацевтики. Наприклад, композицію, призначену для введення за допомогою ін'єкції, можна отримувати за допомогою комбінування компонентів набору за даним винаходом з водою для отримання розчину. Можна додавати поверхнево-активну речовину для полегшення утворення гомогенного розчину або суспензії.

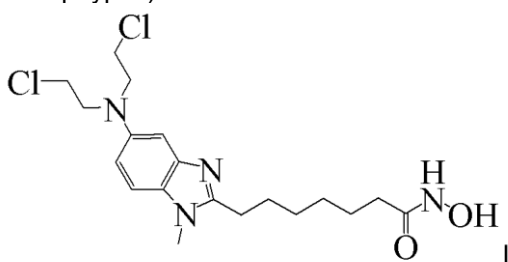
Комбінації, композиції і набори за даним винаходом є особливо ефективними в лікуванні злоякісного новоутворення.

Показано, що комбінації за даним винаходом мають виняткову активність відносно широкого спектра типів пухлинних клітин *in vitro* і *in vivo*, що робить їх особливо цікавими для розробки для застосування в лікуванні злоякісного новоутворення, наприклад, гемобластозу і раку молочної залози.

У даній роботі також виявлено, що сполуку формули I або її сіль можна вводити в комбінації з променевою терапією в лікуванні гліобластоми. Дослідження *in vitro* і *in vivo* показали, що комбінація сполуку формули I або її солі разом з променевою терапією була набагато більш ефективною, ніж променева терапія окремо. На сучасному рівні техніки в WO 2013/113838 існує опис даних для сполуки формули I, яка тестується на лініях клітин злоякісного новоутворення ЦНС (гліоми) SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75 і U-251. Це дозволяє передбачати активність сполуки формули I при її використанні відносно гліобластоми.

Приклади

У наступних прикладах сполуку, яка має наступну формулу I, позначають як EDO-S101 (або EDO на фігурах):



Приклад 1. Комбінації EDO-S101 *in vitro* - лінія клітин множинної мієломи MM1S

EDO-S101 комбінували *in vitro* з бортезомібом і дексаметазоном в лінії клітин множинної мієломи MM1S, люб'язно наданій Steven Rosen з Northwestern University, Chicago, IL, USA. Активність вимірювали за допомогою аналізу MTT, оснований на метаболічному відновленні броміду з 3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразолу (MTT), продукowanego мітохондріальним ферментом сукцинатдегідрогеназою, що перетворюється в сполуку синього кольору під назвою формазан. Потім визначають функціональність мітохондрій оброблених клітин. Цей спосіб інтенсивно використовують для вимірювання клітинної проліферації і ступеня виживаності. Живі клітини, які залишилися, пропорційні кількості продукowanego формазану.

У короткому викладі, спосіб був наступним:

- 30000 клітин MM1S на ямку висівали на 96-ямкові планшети для мікротитрування.

• Отримували розведення EDO-S101 і PI в DMSO і дексаметазону в етанолі і додавали в ямку до кінцевих концентрацій, вказаних в експерименті.

• Планшети інкубували протягом 24-48-72 годин в інкубаторі при 37°C у вологій атмосфері в присутності 5% CO₂/95% повітря.

5 • Після інкубації додавали 10 мкл розчину МТТ в кожну ямку і інкубували протягом 2 годин, щоб зробити можливим утворення кристалів формазану.

• Додавали 100 мкл розчину суміші з SDS і HCl (10 мкл HCl на кожні 12 мл SDS) для розчинення кристалів формазану.

10 • Зчитували поглинання при 570 нм OD і використовували референсну довжину хвилі 650 нм.

• Життєздатність клітин (процентну частку) отримували таким чином: % життєздатність=OD оброблених клітин × 100/OD контрольних клітин.

• Кожну дозу тестували в чотирьох повторях і кожний експеримент здійснювали, щонайменше, двічі.

15 Концентрації у разі різних лікарських засобів мали постійне співвідношення для всіх експериментів. EDO-S101 в концентрації 500 нМ, 1 мкМ, 2,5 мкМ; дексаметазон в концентрації 2,5 нМ; 5 нМ; 10 нМ; і бортезоміб в концентрації 0,75 нМ, 1,5 нМ, 3 нМ.

Результати представлені нижче в таблиці 1 і на фігурі 1.

Таблиця 1

48 год.

CI для експериментальних значень				
Дексаметазон, 48 год. (нМ)		EDO, 48 год. (нМ)	Fa	CI
2,5		500	0,43453	0,851
5		1000	0,56838	0,761
10		2000	0,683802	0,765
CI для експериментальних значень				
Бортезоміб, 48 год. (нМ)		EDO, 48 год. (нМ)	Fa	CI
0,75		500	0,247333	1,087
1,5		1000	0,452958	1,230
3		2000	0,918526	0,627
CI для експериментальних значень		DOBLE		
Дексаметазон, 48 год. (нМ)		Бортезоміб, 48 год. (нМ)	Fa	CI
2,5		0,75	0,419131	1,105
5		1,5	0,620757	0,879
10		3	0,935984	0,494
CI для експериментальних значень				
Дексаметазон, 48 год. (нМ)	Бортезоміб, 48 год. (нМ)	EDO, 48 год. (нМ)	Fa	CI
2,5	0,75	150	0,455868	0,958
5	1,5	300	0,673133	0,789
10	3	600	0,962173	0,404

20

Активність комбінації кількісно аналізували з використанням програмного забезпечення Calcsyn (biosoft, Ferguson, MO, USA), оснований на способі Chou Talay (Chou et al., Adv. Enzyme Regul., 22, 27-55 (1984)), за допомогою якого обчислюють індекс комбінації (CI) з наступною інтерпретацією:

25

CI 1 >1: антагоністичний ефект, CI=1: адитивний ефект і CI<1: синергічна дія.

На фігурі 1 можна бачити і з викладеного вище виходить, що EDO-S101 демонструє синергію з бортезомібом, а також синергію в потрійній комбінації з бортезомібом і дексаметазоном.

30

У додатковому варіанті ту ть 4ж постійну дозу цих лікарських засобів інкубували протягом 72 годин замість 48 годин. Результати представлені в таблиці 2 нижче і фігура 2

Таблиця 2

72 год.

CI для експериментальних значень				
Дексаметазон (нМ)		EDO (нМ)	Fa	CI
2,5		500	0,576413	0,682
5		1000	0,69365	0,836
10		2000	0,828332	0,829
CI для експериментальних значень				
Бортезоміб (нМ)		EDO (нМ)	Fa	CI
0,75		500	0,310537	1,336
1,5		1000	0,780181	1,166
3		2000	0,999302	0,489
CI для експериментальних значень		DOBLE		
Дексаметазон (нМ)		Бортезоміб (нМ)	Fa	CI
2,5		0,75	0,411026	1,441
5		1,5	0,865318	0,876
10		3	1	0,017
CI для експериментальних значень				
Дексаметазон	Бортезоміб (нМ)	EDO (нМ)	Fa	CI
2,5	0,75	500	0,607118	1,115
5	1,5	1000	0,923936	0,845
10	3	2000	1	0,017

І знову, на фігурі 2 і з представлених вище результатів в таблиці 2 можна бачити, що EDO-S101 демонструє синергію з бортезомібом, а також синергію в потрійній комбінації з бортезомібом і дексаметазоном.

Приклад 2. Комбінації EDO-S101 in vivo проти ксенотрансплантата підшкірної плазмодитомі Мишей CB17-SCID (отриманих з The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) підшкірно інокулювали в правий бік з використанням 3×10^6 клітин множинної мієломи MM1S, люб'язно наданих Steven Rosen з Northwestern University, Chicago, IL, USA, в 100 мкл середовища RPMI 1640 і 100 мкл Matrigel (BD Biosciences). Коли пухлини ставали пальпованими, мишей випадковим чином розподіляли по 8 досліджуваних групах з 5 мишами в кожній.

Групи були наступними:

- Контроль (група, якій вводили тільки наповнювач)
- 1 мг/кг бортезомібу двічі на тиждень інтраперитонеально протягом трьох тижнів
- 0,5 мг дексаметазону двічі на тиждень внутрішньовенно протягом трьох тижнів
- EDO-S101 внутрішньовенно в дозах 30 мг/кг один раз на тиждень протягом 3 доз
- Бортезоміб і дексаметазон
- Бортезоміб і EDO-S101
- EDO-S101 і дексаметазон
- Потрійна комбінація EDO-S101 з бортезомібом і дексаметазоном

Кавернометрію діаметрів пухлин здійснювали кожний день і оцінювали об'єм пухлини, як об'єм еліпса за наступною формулою: $V = 4/3 \pi \times (a/2) \times (b/2)^2$, де "a" і "b" відповідають найбільшому і найменшому діаметру, відповідно.

Результати оцінки росту пухлини представлені на фігурі 3 на графіку росту пухлини (мм³) відносно кількості днів дослідження. Можна бачити, що комбінація EDO-S101 і бортезомібу приводить до більш низьких об'ємів пухлин, ніж спостережувані при використанні будь-якого засобу окремо, в той час як потрійна комбінація EDO-S101, бортезомібу і дексаметазону демонструє набагато більш низькі об'єми пухлин до кінця дослідження, ніж будь-який з активних засобів окремо.

Приклад 3. Комбінації EDO-S101 in vitro - лінія клітин множинної мієломи RPMI 8226

Використовуючи той же спосіб тестування, як описано в прикладі 1, але з використанням лінії клітин множинної мієломи RPMI 8226 (отриманої з DMSZ) замість лінії клітин MM1S, комбінації EDO-S101 з бортезомібом, карфілзомібом і LU-102 тестували на активність. Концентрації різних лікарських засобів мали постійне співвідношення для всіх експериментів. EDO-S101 в концентрації 0, 2, 4, 8 мкМ; кожний з бортезомібу і карфілзомібу в концентрації 0, 5,

10, 20 нМ; і LU-102 в концентрації 0, 1, 3,3, 10 мкМ. Також отримували контролі з використанням бендамустину.

Вимірювали життєздатність клітин у вигляді процентної частки необробленого контролю, і результати представлені на фігурі 4. На фігурі показана чітка синергія для кожної з трьох комбінацій з EDO-S101 *in vitro* відносно клітин множинної мієломи RPMI 8226. CI при 4 мкМ EDO-S101 і 20 нМ карфілзомібу становив 0,019, і CI при 4 мкМ EDO-S101 і 3 мкМ LU-102 становив 0,109.

Приклад 4. Комбінації EDO-S101 *in vitro* - лінія клітин множинної мієломи 2013-10-16 MTS AMO abzb

Використовуючи той же спосіб тестування, як описано в прикладі 1, але з використанням бортезоміб-стійкої лінії клітин множинної мієломи 2013-10-16 MTS AMO abzb (отриманої в Department of Oncology and Hematology of the Kantonsspital St. Gallen by Prof. Dr. med. C. Driessen) замість лінії клітин MM1S, комбінації EDO-S101 з бортезомібом, карфілзомібом і LU-102 тестували на активність. Концентрації різних лікарських засобів мали постійне співвідношення і становили 0, 2, 4, 8 мкМ для EDO-S101; 0, 1,25, 2,5, 5, 10, 20 нМ для кожного з бортезомібу і карфілзомібу; і 0, 1, 3,3, 10 для LU-102.

Вимірювали життєздатність клітин у вигляді процентної частки необробленого контролю, і результати представлені на фігурі 5. На фігурі показана чітка синергія для комбінацій карфілзомібу і LU-102 з EDO-S101 *in vitro* відносно бортезоміб-стійких клітин множинної мієломи 2013-10-16 MTS AMO abzb. CI для комбінацій EDO-S101 і карфілзомібу відносно цієї лінії клітин становив 0,11 і для EDO-S101 і LU-102 становив 0,25.

Приклад 5. Комбінації EDO-S101 *in vitro* - лінія лімфомних клітин мантийної зони 2014-01-15 MTS Jeko

Використовуючи той же спосіб тестування, як описано в прикладі 1, але з використанням лінії лімфомних клітин мантийної зони 2014-01-15 MTS Jeko (отриманих з LGC Standards S.a.r.l., 6, rue Alfred Kastler, BP 83076, F-67123 Molsheim Cedex, France) замість лінії клітин MM1S, комбінації EDO-S101 з бортезомібом, карфілзомібом і LU-102 тестували на активність. Концентрації різних лікарських засобів мали постійне співвідношення для всіх експериментів і були тими ж, що і в прикладі 3.

Вимірювали життєздатність клітин у вигляді процентної частки необробленого контролю, і результати представлені на фігурі 6. На фігурі показана чітка синергія для кожної з трьох комбінацій з EDO-S101 *in vitro* відносно лінії лімфомних клітин мантийної зони 2014-01-15 MTS Jeko. CI при 2 мкМ EDO-S101 і 20 нМ бортезомібу становив 0,292; CI при 2 мкМ EDO-S101 і 20 нМ карфілзомібу становив 0,206; і CI при 2 мкМ EDO-S101 і 10 мкМ LU-102 становив 0,204.

Приклад 6. Комбінації EDO-S101 *in vitro* - лінія лімфомних клітин мантийної зони 2014-01-15 MTS Granta

Використовуючи той же спосіб тестування, як описано в прикладі 1, але з використанням лінії лімфомних клітин мантийної зони 2014-01-15 MTS Granta (отриманої з LGC Standards S.a.r.l., 6, rue Alfred Kastler, BP 83076, F-67123 Molsheim Cedex, France) замість лінії клітин MM1S, комбінації EDO-S101 з бортезомібом, карфілзомібом і LU-102 тестували на активність. Концентрації різних лікарських засобів мали постійне співвідношення для всіх експериментів і були тими ж, що і в прикладі 3.

Вимірювали життєздатність клітин у вигляді процентної частки необробленого контролю, і результати представлені на фігурі 7. На фігурі показана чітка синергія для кожної з трьох комбінацій з EDO-S101 *in vitro* відносно лінії лімфомних клітин мантийної зони 2014-01-15 MTS Granta. CI при 0,5 мкМ EDO-S101 і 8 нМ бортезомібу становив 0,025; CI при 0,5 мкМ EDO-S101 і 8 нМ карфілзомібу становив 0,089; і CI при 1 мкМ EDO-S101 і 3 мкМ LU-102 становив 0,078.

Приклад 7. Комбінації EDO-S101 *in vitro* - Лінія клітин базального раку молочної залози MTS MDA-MB468

Використовуючи той же спосіб тестування, як описано в прикладі 1, але з використанням лінії клітин базального раку молочної залози MTS MDA-MB468 (отриманої з LGC Standards S.a.r.l., 6, rue Alfred Kastler, BP 83076, F-67123 Molsheim Cedex, France) замість лінії клітин MM1S, комбінації EDO-S101 з бортезомібом, карфілзомібом і LU-102 тестували на активність. Концентрації різних лікарських засобів мали постійне співвідношення для всіх експериментів і становили 0, 2, 4, 8 і 16 мкМ для EDO-S101; 0, 8, 16 і 32 нМ для кожного з бортезомібу і карфілзомібу; і 0, 1, 3,3 і 10 мкМ для LU-102.

Вимірювали життєздатність клітин у вигляді процентної частки необробленого контролю, і результати представлені на фігурі 8. На фігурі показана чітка синергія для кожної з трьох комбінацій з EDO-S101 *in vitro* відносно лінії клітин тричі негативного раку молочної залози MTS MDA-MB468.

Приклад 8. Комбінації EDO-S101 in vitro - Лінія клітин промієлоцитарного лейкозу HL-60

Використовуючи той же спосіб тестування, як описано в прикладі 1, але з використанням лінії клітин промієлоцитарного лейкозу HL-60 (отриманої з LGC Standards S.a.r.l., 6, rue Alfred Kastler, BP 83076, F-67123 Molsheim Cedex, France) замість лінії клітин MM1S, комбінації EDO-S101 з бортезомібом, карфілзомібом і LU-102 тестували на активність. Концентрації різних лікарських засобів мали постійне співвідношення для всіх експериментів і становили 0, 1, 2 і 4 мкМ для EDO-S101; 0, 5, 10, 20 нМ для бортезомібу і карфілзомібу; і LU-102 для 0, 1, 3,3, 10 мкМ.

Вимірювали життєздатність клітин у вигляді процентної частки необробленого контролю, і результати представлені на фігурі 9. На фігурі показана чітка синергія для кожної з трьох комбінацій з EDO-S101 in vitro відносно лінії клітин промієлоцитарного лейкозу HL-60. CI при 1 мкМ EDO-S101 і 20 нМ бортезомібу становив 0,051; CI при 1 мкМ EDO-S101 і 20 нМ карфілзомібу становив 0,073; і CI при 1 мкМ EDO-S101 і 3 мкМ LU-102 становив 0,387.

Приклад 9. Комбінації EDO-S101 in vitro - Лінія клітин гострого мієлолейкозу U937

Використовуючи той же спосіб тестування, як описано в прикладі 1, але з використанням лінії клітин гострого мієлолейкозу U937 (отриманої з LGC Standards S.a.r.l., 6, rue Alfred Kastler, BP 83076, F-67123 Molsheim Cedex, France) замість лінії клітин MM1S, комбінації EDO-S101 з бортезомібом, карфілзомібом і LU-102 тестували на активність. Концентрації різних лікарських засобів мали постійне співвідношення для всіх експериментів і були тими ж, що і в прикладі 8.

Вимірювали життєздатність клітин у вигляді процентної частки необробленого контролю, і результати представлені на фігурі 10. На фігурі показана чітка синергія для кожної з трьох комбінацій з EDO-S101 in vitro відносно лінії клітин гострого мієлолейкозу U937. CI при 2 мкМ EDO-S101 і 10 нМ бортезомібу становив 0,285; CI при 2 мкМ EDO-S101 і 10 нМ карфілзомібу становив 0,272; і CI при 2 мкМ EDO-S101 і 3 мкМ LU-102 становив 0,095.

Приклад 10. Комбінації EDO-S101 in vitro - Лінія клітин В-клітинної лімфоми BJAB

Використовуючи той же спосіб тестування, як описано в прикладі 1, але з використанням лінії клітин В-клітинної лімфоми BJAB (лінії клітин зародкового центра) (отриманої з LGC Standards S.a.r.l., 6, rue Alfred Kastler, BP 83076, F-67123 Molsheim Cedex, France) замість лінії клітин MM1S, комбінації EDO-S101 з бортезомібом, карфілзомібом і LU-102 тестували на активність. Концентрації різних лікарських засобів мали постійне співвідношення для всіх експериментів і були тими ж, що і в прикладі 8.

Вимірювали життєздатність клітин у вигляді процентної частки необробленого контролю, і результати представлені на фігурі 11. На фігурі показана сильна синергія для комбінації EDO-S101 і карфілзомібу, зокрема, in vitro відносно лінії клітин В-клітинної лімфоми BJAB (лінія клітин зародкового центра), в той час як комбінація EDO-S101 і бортезомібу також демонструвала синергію. CI для комбінації EDO-S101 і карфілзомібу становив 0,09, в той час як CI для комбінації EDO-S101 і бортезомібу становив 0,62.

Приклад 11. Комбінації EDO-S101 in vitro - лінія клітин В-клітинної лімфоми OciLy3

Використовуючи той же спосіб тестування, як описано в прикладі 1, але з використанням лінії клітин В-клітинної лімфоми OciLy3 (типу ABC) (отриманої з LGC Standards S.a.r.l., 6, rue Alfred Kastler, BP 83076, F-67123 Molsheim Cedex, France) замість лінії клітин MM1S, комбінації EDO-S101 з бортезомібом, карфілзомібом і LU-102 тестували на активність. Концентрації різних лікарських засобів мали постійне співвідношення для всіх експериментів і становили 0, 0,5, 1 і 2 мкМ для EDO-S101, 0, 5, 10 і 20 нМ для бортезомібу і карфілзомібу і 0, 1, 3,3 і 10 мкМ для LU-102.

Вимірювали життєздатність клітин у вигляді процентної частки необробленого контролю, і результати представлені на фігурі 12. На фігурі показана сильна синергія для комбінації EDO-S101 і бортезомібу, зокрема, in vitro відносно лінії клітин В-клітинної лімфоми OciLy3 (типу ABC), в той час як комбінація EDO-S101 і карфілзомібу також демонструвала синергію. CI для комбінації EDO-S101 і карфілзомібу становив 0,59, в той час як CI для комбінації EDO-S101 і бортезомібу становив 0,21.

Приклад 12. Комбінації EDO-S101 in vitro - лінія клітин В-клітинної лімфоми TMD8

Використовуючи той же спосіб тестування, як описано в прикладі 1, але з використанням лінії клітин В-клітинної лімфоми TMD8 (типу ABC) (отриманої з LGC Standards S.a.r.l., 6, rue Alfred Kastler, BP 83076, F-67123 Molsheim Cedex, France) замість лінії клітин MM1S, комбінації EDO-S101 з бортезомібом, карфілзомібом і LU-102 тестували на активність. Концентрації різних лікарських засобів мали постійне співвідношення для всіх експериментів і були тими ж, що і в прикладі 11.

Вимірювали життєздатність клітин у вигляді процентної частки необробленого контролю, і результати представлені на фігурі 13. На фігурі показана сильна синергія для всіх комбінацій,

що тестуються EDO-S101 і інгібітору протеасом. CI для комбінації EDO-S101 і карфілзомібу становив 0,17, CI для комбінації EDO-S101 і бортезоміб становив 0,14, і CI для комбінації EDO-S101 і LU-102 становив 0,63.

5 Приклад 13. Комбінації EDO-S101 *in vitro* - лінія клітин тричі негативного раку молочної залози BT-549

Використовуючи той же спосіб тестування, як описано в прикладі 1, але з використанням лінії клітин тричі негативного раку молочної залози BT-549 (отриманої з LGC Standards S.a.r.l., 6, rue Alfred Kastler, BP 83076, F-67123 Molsheim Cedex, France) замість лінії клітин MM1S, комбінації EDO-S101 з бортезомібом, карфілзомібом і LU-102 тестували на активність. Концентрації різних лікарських засобів мали постійне співвідношення для всіх експериментів і становили 0, 1, 2 і 4 мкМ для EDO-S101; 0, 5, 10 і 20 нМ для кожного з бортезомібу і карфілзомібу; і 0, 1, 3,3 і 10 мкМ для LU-102.

Вимірювали життєздатність клітин у вигляді процентної частки необробленого контролю, і результати представлені на фігурі 14. На фігурі показана чітка синергія для кожної з трьох комбінацій з EDO-S101 *in vitro* відносно лінії клітин тричі негативного раку молочної залози BT-549. CI для комбінації EDO-S101 і бортезомібу становив 0,14, CI для комбінації EDO-S101 і карфілзомібу становив 0,05, і CI для комбінації EDO-S101 і LU-102 становив 0,38.

Приклад 14. Комбінації променевої терапії і EDO-S101 відносно лінії клітин гліобластоми *in vitro*

20 У разі лінії клітин гліобластоми U251MG для EDO-S101 вимірювали IC₅₀, яка дорівнює 6,60 мкМ (в порівнянні з 30 мкМ для бендамустину і 20 для темозоломід).

У разі лінії клітин гліобластоми U87G для EDO-S101 вимірювали IC₅₀, яка дорівнює 1,36 мкМ (в порівнянні з 50 мкМ для бендамустину і 20 для темозоломід).

25 У разі лінії клітин гліобластоми T98G для EDO-S101 вимірювали IC₅₀, яка дорівнює 7,70 мкМ (в порівнянні з 52 мкМ для бендамустину і >100 для темозоломід).

Як видно на фігурі 15, % виживаності для клітин гліобластоми був значно знижений при використанні променевої терапії в комбінації з дозою EDO-S101 (5 мкМ або 10 мкМ) в порівнянні з променевою терапією окремо.

30 Приклад 15. Комбінації променевої терапії і EDO-S101 відносно Лінії клітин гліобластоми *in vivo*

U87MG, U251MG і T98G

Підшкірно інюкульовані ксенотрансплантати

Лікування і дози

• Наповнювач (контроль)

35 • Променева терапія (2 Гр/5 послідовних днів)

• Темозоломід (16 мг/кг протягом 5 послідовних днів, po)

• Темозоломід+променева терапія

• EDO-S101 (60 мг/кг на день 1, 8 і 15 кожні 28 днів, iv)

• EDO-S101+променева терапія

40 Виявляли, що час до прогресування пухлин підвищувався з приблизно 17-18 днів у разі контролю для моделі ксенотрансплантата U251MG миші до 42 днів при використанні комбінації променевої терапії і темозоломід, до більше 50 днів у випадку EDO-S101 окремо (значущість P=0,924), до значуще більше 50 днів для комбінації EDO-S101 і променевої терапії (значущість P=0,0359).

45 Виявляли, що час до прогресування пухлин підвищувався з приблизно 15 днів у разі контролю для моделі ксенотрансплантата миші U87MG до 35 днів при використанні комбінації променевої терапії і темозоломід, до 40 днів у випадку EDO-S101 окремо (значущість P=2372), до значуще більше 50 днів для комбінації EDO-S101 і променевої терапії (значущість P=0,0001).

50 Приклад 16. Активність EDO-S101 відносно моделей рецидивуючої/рефрактерної множинної мієломи

Генетичне реаранжування локусу MYC, що приводить до нерегульованої експресії MYC, є найбільш поширеною мутацією при множинній мієломі людини. Генетично сконструйована модель миші Vk*MYC основана на дисрегуляції MYC і значною мірою підтверджена як клінічно і біологічно достовірна модель непідданої лікуванню множинної мієломи. Повідомляється про дев'ять лікарських засобів або класи лікарських засобів (ДНК-алкілувальні засоби, глюкокортикоїди, інгібітори протеасом, IMiD, наб-паклітаксел, інгібітори гістондеацетилаз, TACI-Ig, перифосин і SNS-032, інгібітор CDK2.7.9) з часткою пацієнтів з частковою відповіддю більше 20% в Vk*MYC MM. Серед них перші п'ять також мають більше 20% PR у пацієнтів з множинною мієломою для позитивної прогностичної значущості 56%.

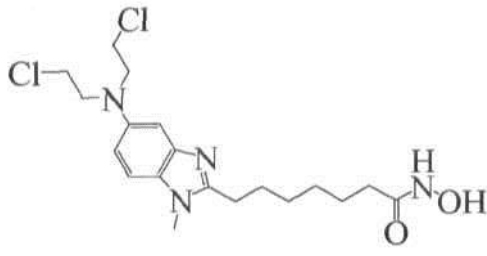
EDO-S101 індукував високий ступінь відповіді при множинній мієломі Vκ*MYC, що підтримується протягом більше ніж трьох місяців у мишей, яким вводили лише дві дози з різницею в один тиждень. Примітно, що EDO-S101 є єдиним лікарським засобом, який ідентифікували як такий, що має монотерапевтичну активність в моделі трансплантата Vκ12653
 5 дуже агресивної рецидивуючої/рефрактерної множинної мієломи з множинною лікарською стійкістю.

На закінчення, можна бачити, що сполука формули I (EDO-S101) демонструє виняткову активність в комбінації з інгібіторами протеасом *in vitro* і *in vivo* відносно широкого спектра ліній клітин мієломи, лімфоми, лейкозу і раку молочної залози. Крім того, можна бачити, що активність багатьох з цих комбінацій несподівано є синергічною і, в багатьох випадках, до дуже значного ступеня. Крім того, як можна бачити в прикладах 1 і 2, потрійних комбінаціях, що містять сполуку формули I, інгібітор протеасом і глюкокортикоїд, такий як дексаметазон, демонстрували особливо сильну синергію.

У результаті очікують, що комбінації сполуки формули I за даним винаходом з інгібітором протеасом, необов'язково, що містять глюкокортикоїд, будуть придатні в лікуванні злоякісного новоутворення, зокрема, гемобластозів і раку молочної залози.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Комбінація, яка містить інгібітор протеасом і сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль:



де інгібітор протеасом вибраний з бортезомібу, карфілзомібу і LU-102.

2. Комбінація за п. 1, де фармацевтично прийнятною сіллю сполуки формули I є гідрохлоридна, гідробромідна, гідройодидна, сульфатна, бісульфатна, сульфаматна, нітратна, фосфатна, цитратна, метансульфонатна, трифторацетатна, глутаматна, глюкуронатна, глутаратна, малатна, малеатна, сукцинатна, фумаратна, тартратна, тозилатна, саліцилатна, лактатна, нафталінсульфонатна або ацетатна сіль.

3. Комбінація за п. 1 або 2, яка додатково містить глюкокортикоїд.

4. Комбінація за п. 3, де глюкокортикоїд вибраний з групи, яка складається з дексаметазону, флуоцинолону ацетоніду і преднізону.

5. Комбінація за будь-яким з пп. 1-4, де молярне відношення інгібітора протеасом до сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі у вказаній комбінації складає від 1:1000 до 1000:1, 1:1000 до 10:1 або від 1:5 до 1:0,5.

6. Комбінація за будь-яким з пп. 1-5, яка додатково містить глюкокортикоїд, де молярне відношення інгібітора протеасом до сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі у вказаній комбінації та глюкокортикоїда складає від 1:1000:10 до 1000:1:20 або від 1:3:4 до 1:0,5:3.

7. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний розріджувач або носій і комбінацію за будь-яким з пп. 1-6.

8. Набір, що містить комбінацію за будь-яким з пп. 1-6 і, необов'язково, інструкції по лікуванню пацієнта.

9. Застосування комбінації за будь-яким з пп. 1-6, композиції за п. 7 або набору за п. 8 для лікування злоякісного новоутворення.

10. Застосування за п. 9, де вказане злоякісне новоутворення вибране з раку молочної залози, множинної мієломи, лімфоми і лейкозу.

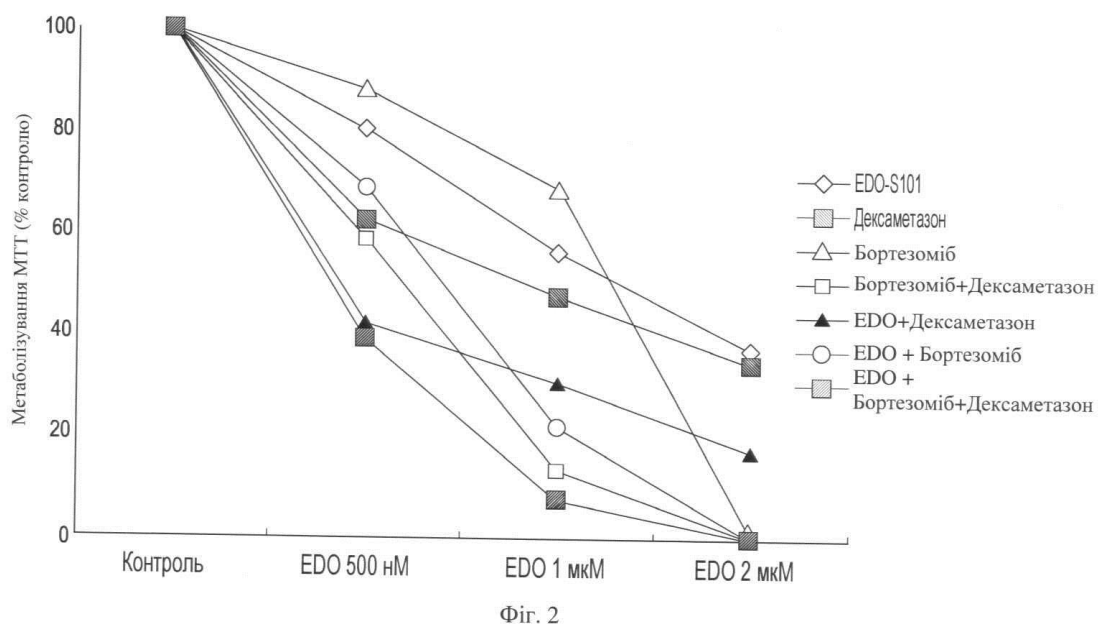
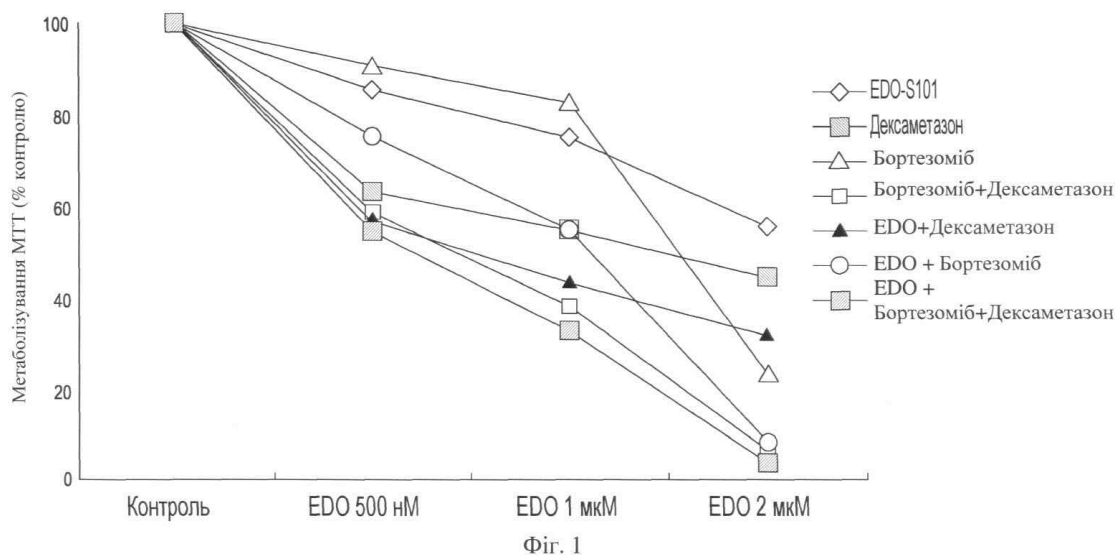
11. Застосування за п. 10, де вказаний рак молочної залози являє собою тричі негативний рак молочної залози.

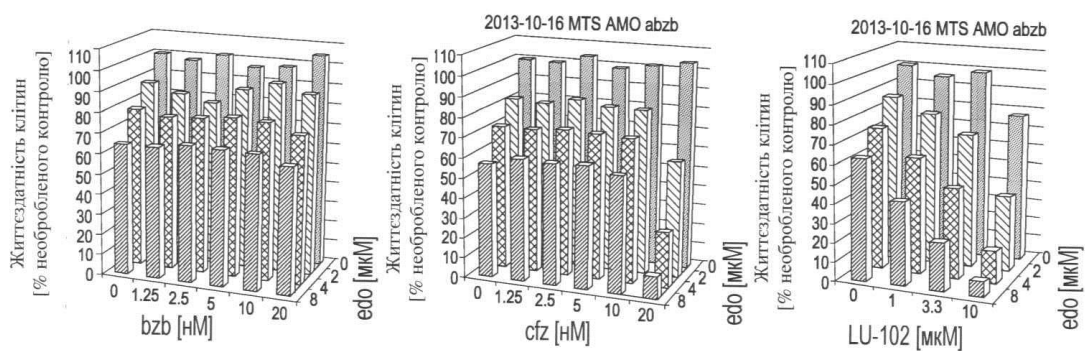
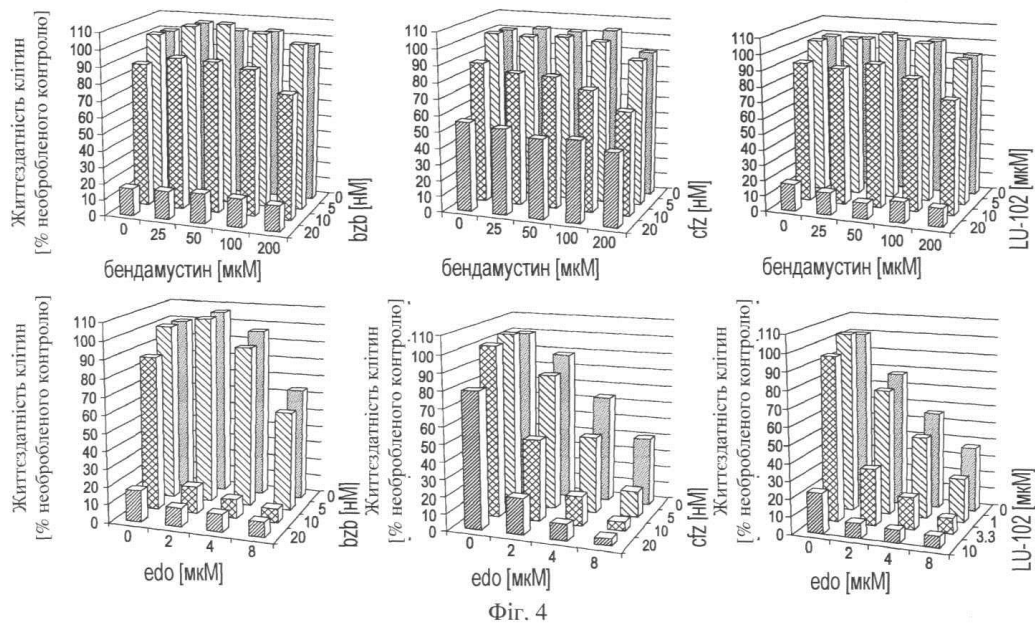
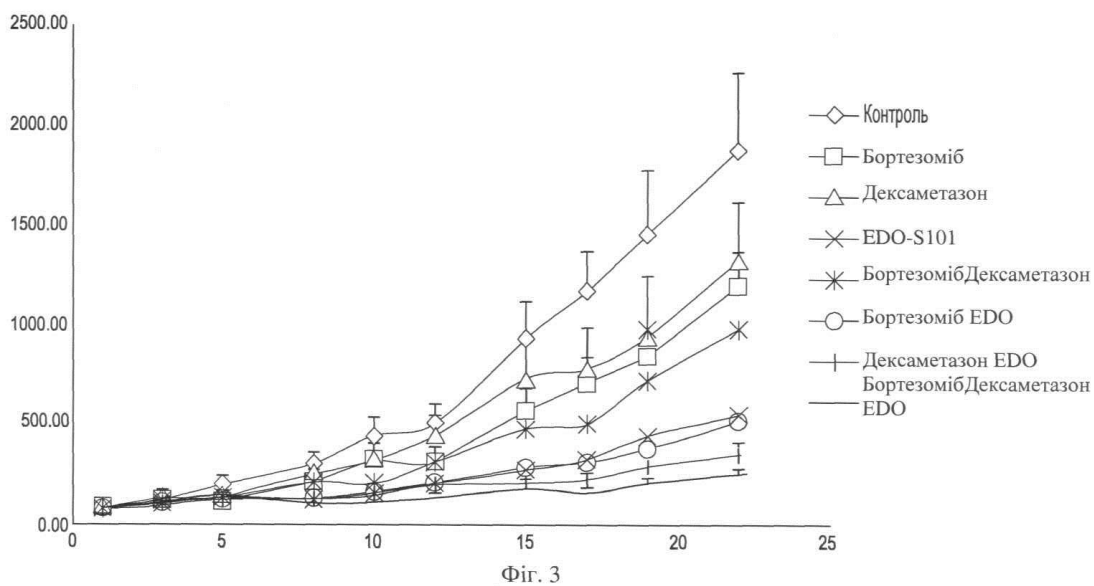
12. Застосування за будь-яким з пп. 9-11, де вказане злоякісне новоутворення є рецидивним і/або рефрактерним.

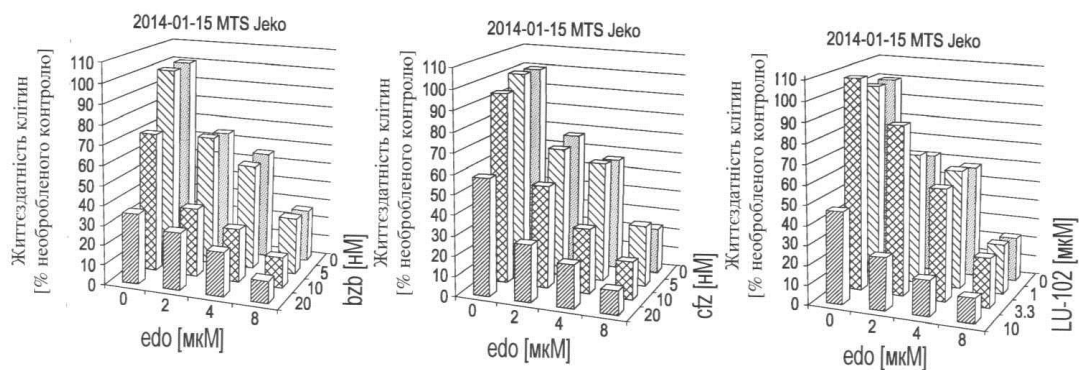
13. Застосування за пп. 9-12, де у вказаному лікуванні інгібітор протеасом, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль і, при наявності, глюкокортикоїд вводять одночасно, послідовно або окремо.

14. Застосування за пп. 9-13, де у вказаному лікуванні інгібітор протеасом вводять пацієнту в діапазоні доз від 0,01 до 0,3 мг/кг маси тіла пацієнта, переважно в діапазоні доз від 0,05 до 0,15 мг/кг маси тіла пацієнта.

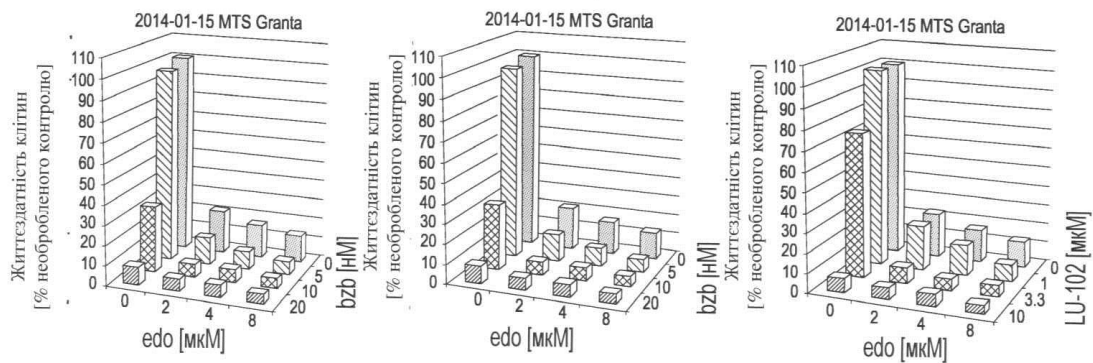
15. Застосування за пп. 9-14, де глюкокортикоїд, при наявності, вводять в діапазоні доз від 0,1 до 1 мг/кг маси тіла пацієнта, переважно в діапазоні доз від 0,3 до 0,5 мг/кг маси тіла пацієнта.



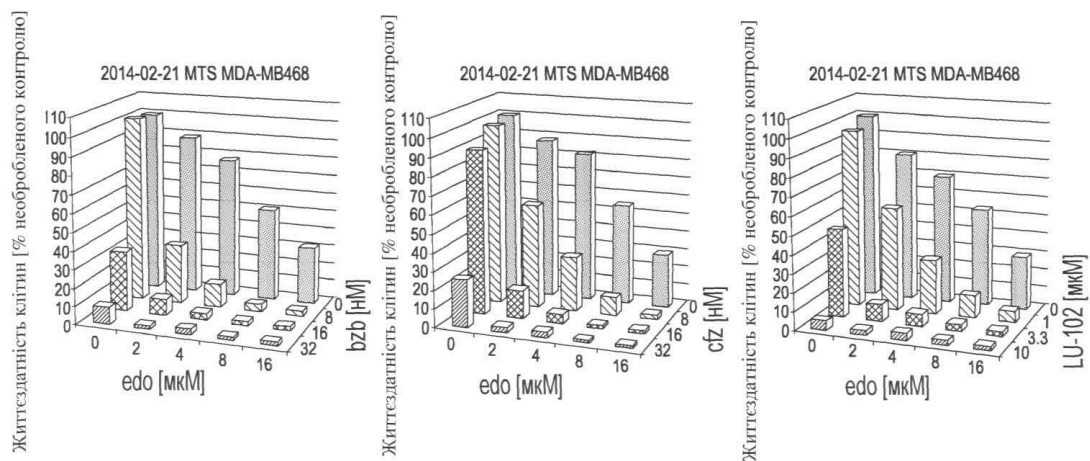




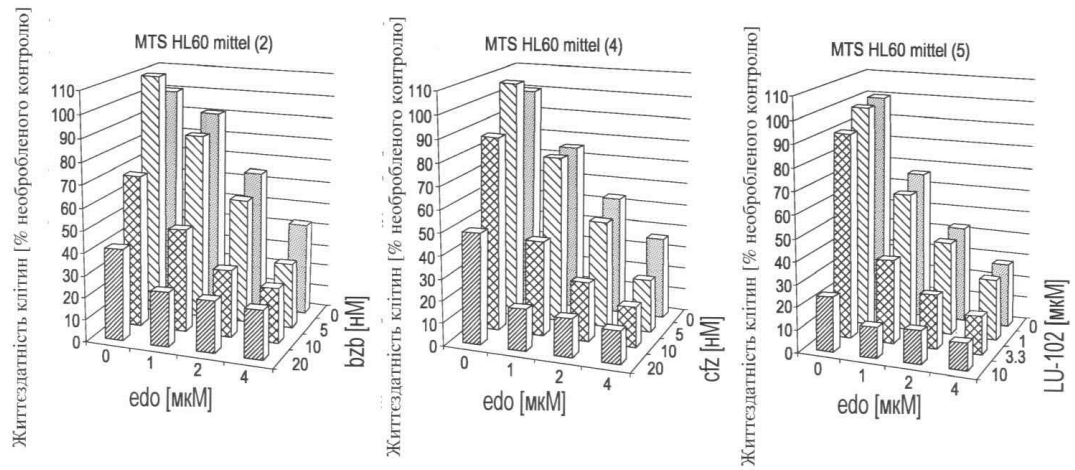
Фиг. 6



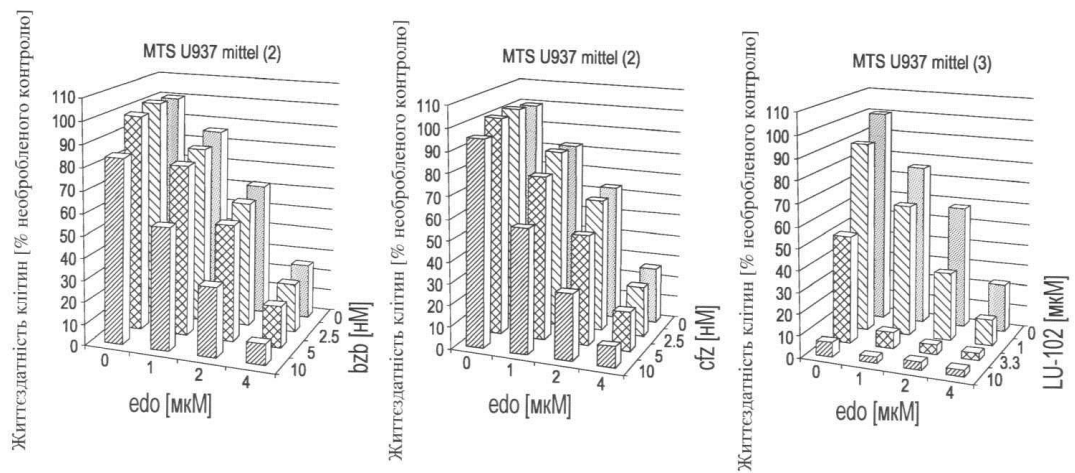
Фиг. 7



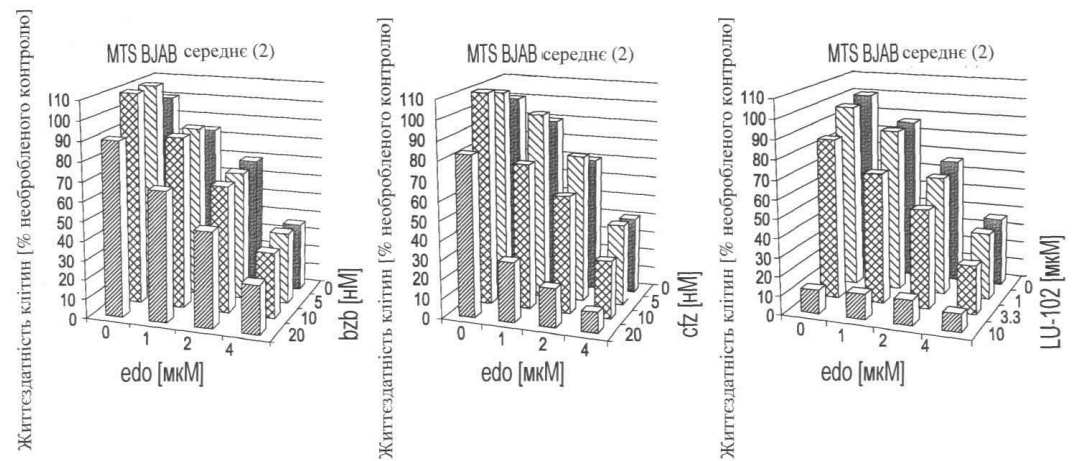
Фиг. 8



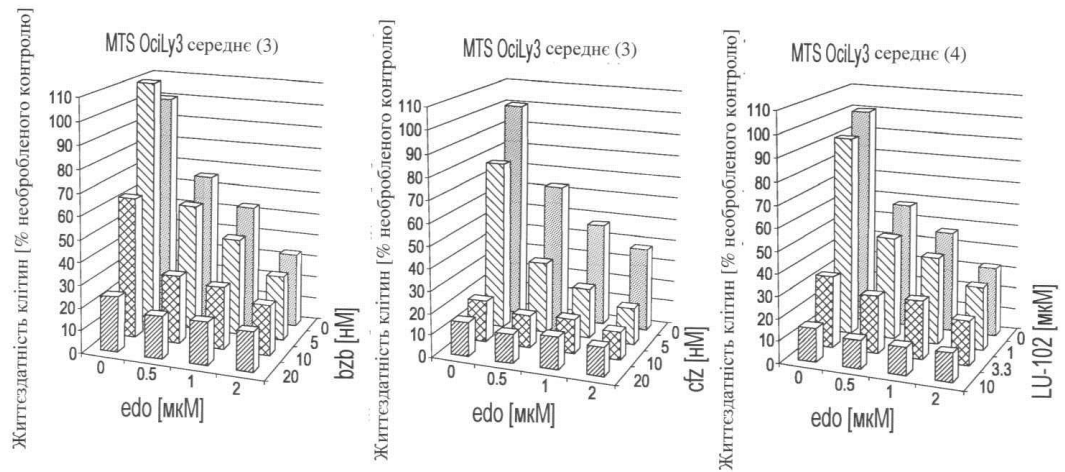
Фіг. 9



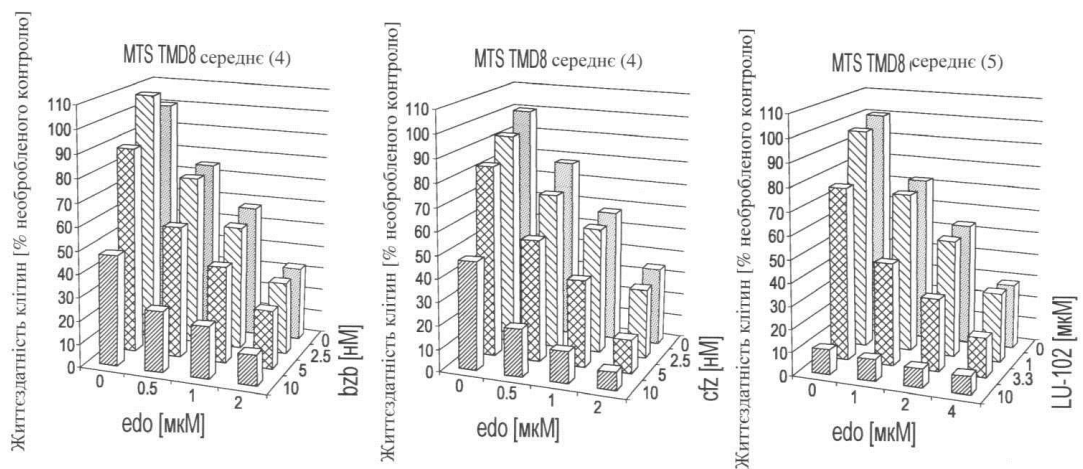
Фіг. 10



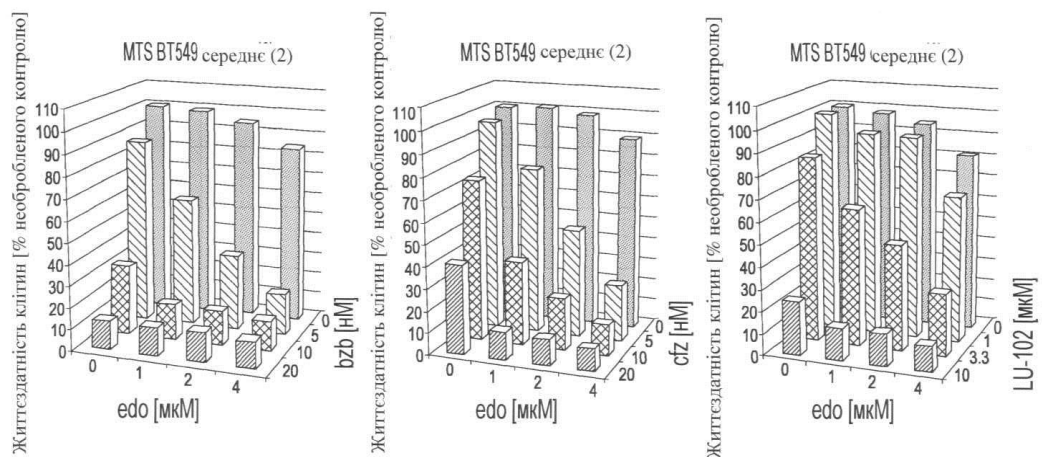
Фіг. 11



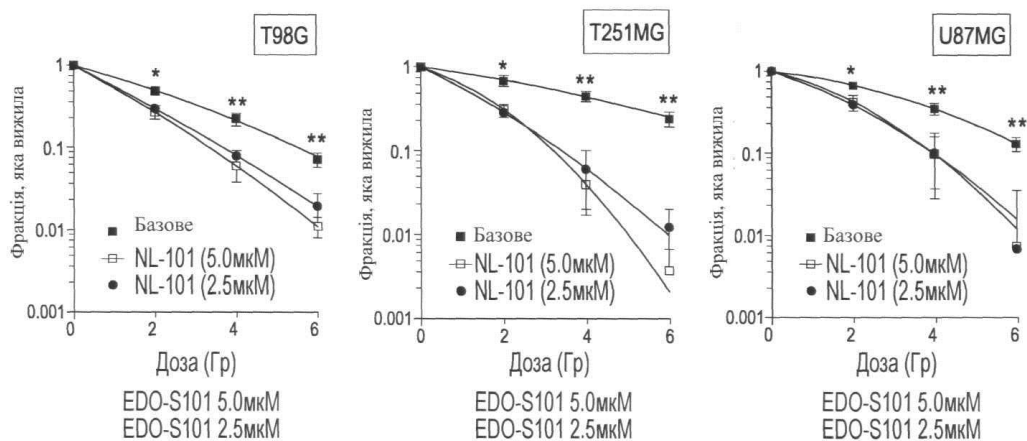
Фіг. 12



Фіг. 13



Фіг. 14



Фіг. 15

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601