

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **045670**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2023.12.14**

**(21)** Номер заявки  
**202291341**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2020.10.30**

**(51)** Int. Cl. **A61K 31/4985** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

**(54) ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ КОМБИНАЦИИ АКАЛАБРУТИНИБА И КАПИВАСЕРТИБА  
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ В-КЛЕТОЧНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОБРАЗОВАНИЙ**

**(31)** 62/930,208

**(32)** 2019.11.04

**(33)** US

**(43)** 2022.08.09

**(86)** PCT/EP2020/080493

**(87)** WO 2021/089419 2021.05.14

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)**

**(72)** Изобретатель:  
**Драй Ханна, Уиллис Брэндон, Блэчер  
Эндрю, Меттетал Джером (US)**

**(74)** Представитель:  
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнагьев  
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,  
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

**(56)** JINGJING WU ET AL.: "Acalabrutinib (ACP-196): a selective second-generation BTK inhibitor", JOURNAL OF HEMATOLOGY & ONCOLOGY, vol. 9, № 1, 9 March 2016 (2016-03-09), XP055359165, DOI: 10.1186/s13045-016-0250-9, the whole document is relevant, in particular paragraph conclusion; table 1

WANG MICHAEL ET AL.: "Durable response with single-agent acalabrutinib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma", BLOOD CANCER JOURNAL (LEUKEMIA), NATURE PUBLISHING GROUP, UK, LONDON, vol. 33, № 11, 26 September 2019 (2019-09-26), pages 2762-2766, XP036920853, ISSN: 0887-6924, DOI: 10.1038/S41375-019-0575-9 [retrieved on 2019-09-26], the whole document is relevant; figures US-A1-2017071962

TABEA ERDMANN ET AL.: "Sensitivity to PI3K and AKT inhibitors is mediated by divergent molecular mechanisms in subtypes of DLBCL", BLOOD, vol. 130, № 3, 20 July 2017 (2017-07-20), pages 310-322, XP55768137, DOI: 10.1182/blood, discussion; page 311, right-hand column, line 18 - page 315, left-hand column, line 16; figures; tables

GIRIJA DASMAHAPATRA ET AL.: "The Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor PCI-32765 synergistically increases proteasome inhibitor activity in diffuse large-B cell lymphoma (DLBCL) and mantle cell lymphoma (MCL) cells sensitive or resistant to bortezomib", BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY, vol. 161, № 1, 30 January 2013 (2013-01-30), pages 43-56, XP055180595, ISSN: 0007-1048, DOI: 10.1111/bjh.12206, results, discussion

YURI KOSINSKY ET AL.: "Quantitative Investigation of Pharmacologically Modulated Signaling and Efficacy in ABC DLBCL Using a Systems Pharmacology Model", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 134, № 1, 13 November 2019 (2019-11-13), page 5304, XP009525120, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/BLOOD-2019-130879, the whole document WO-A1-2019211721

**(57)** Изобретение в целом относится к терапевтическим комбинациям акалабрутиниба и капивасертиба и к соответствующим способам лечения, фармацевтическим составам и наборам.

**B1**

**045670**

**045670 B1**

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение в целом относится к терапевтическим комбинациям акалабрутиниба и капивасертиба, способам лечения комбинациями акалабрутиниба и капивасертиба, фармацевтическим составам, содержащим акалабрутиниб и капивасертиб, и наборам, содержащим акалабрутиниб и капивасертиб.

### Предпосылки к созданию изобретения

В-клеточный антигенный рецептор (BCR) участвует в патогенезе нескольких В-клеточных злокачественных новообразований, включая диффузную В-крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, мантийноклеточную лимфому и В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз. Тирозинкиназа Брутона (BTK) является важной киназой, следующей после сигнального комплекса BCR. Акалабрутиниб (также известный как ACP-196 и под химическим названием 4-{8-амино-3-[(2S)-1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил]имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил}-1Н-(пиридин-2-ил)бензамид) представляет собой селективный ковалентный ингибитор BTK, который является активным фармацевтическим ингредиентом лекарственного препарата CALQUENCE®. CALQUENCE® одобрен FDA для лечения взрослых с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой, хроническим лимфоцитарным лейкозом и лимфомой из малых лимфоцитов и в настоящее время проходит клинические испытания для лечения других показаний, включая макроглобулинемию Вальденстрема.

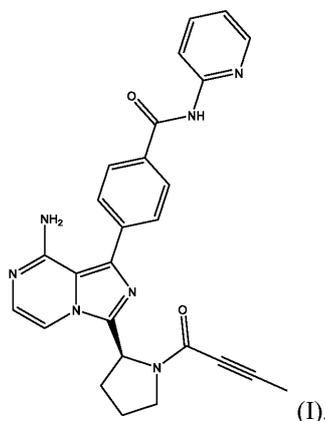
АКТ представляет собой серин/треонин-специфическую протеинкиназу, которая играет ключевую роль во многих клеточных процессах, таких как метаболизм глюкозы, апоптоз, пролиферация клеток, транскрипция и миграция клеток. Клетки млекопитающих экспрессируют три близкородственные изоформы АКТ, которые кодируются разными генами: АКТ1 (протеинкиназа В $\alpha$ ), АКТ2 (протеинкиназа В $\beta$ ) и АКТ3 (протеинкиназа В $\gamma$ ). Капивасертиб (также известный как AZD5363 и под химическим названием (S)-4-амино-N-(1-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-1-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид) является селективным ингибитором всех трех изоформ АКТ. Капивасертиб в настоящее время проходит клинические исследования для использования при лечении рака, включая рак молочной железы и рак предстательной железы.

Неходжкинские лимфомы представляют собой широкий спектр заболеваний, возникающих из-за остановившихся на разных стадиях своего развития лимфоцитов. Хотя понимание биологии и генетики неходжкинской лимфомы и улучшилось в последние годы, появилось всего лишь небольшое число эффективных или излечивающих терапевтических методов рецидивирующей/рефрактерной или агрессивной неходжкинской лимфомы. В настоящее время по-прежнему существует неудовлетворенная потребность в медицине, связанная с уровнем заболеваемости и смертности от неходжкинской лимфомы и малым выбором эффективных вариантов лечения.

Настоящее раскрытие относится к неожиданному открытию того факта, что комбинация акалабрутиниба и капивасертиба может предоставить эффективный вариант терапевтического лечения В-клеточных злокачественных новообразований, таких как неходжкинская лимфома, в частности, для лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), как описано ниже.

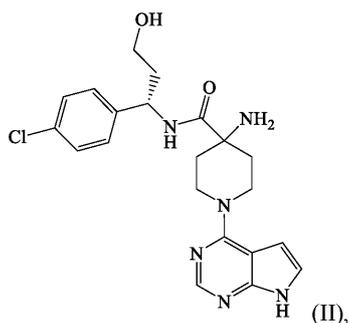
### Краткое описание настоящего изобретения

В одном аспекте изобретение относится к терапевтическим комбинациям для одновременного, раздельного или последовательного введения, где комбинация содержит соединение формулы I



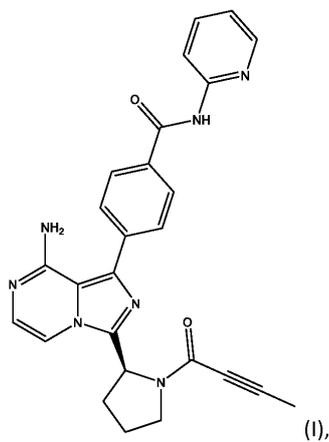
или его фармацевтически приемлемую соль; и

соединение формулы II

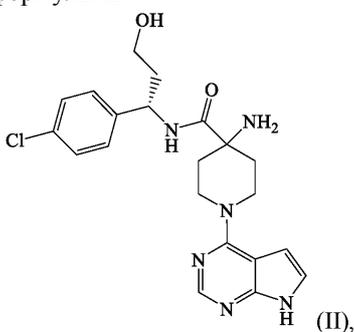


или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения В-клеточного злокачественного новообразования у субъекта, нуждающегося в этом, включающим введение субъекту первого количества соединения формулы I

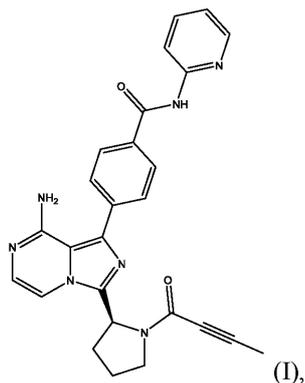


или его фармацевтически приемлемой соли; и второе количество соединения формулы II

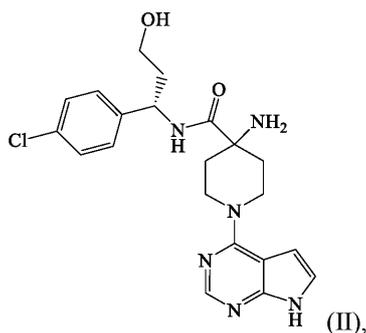


или его фармацевтически приемлемой соли, где первое количество и второе количество вместе составляют терапевтически эффективное количество.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам, содержащим соединение формулы I

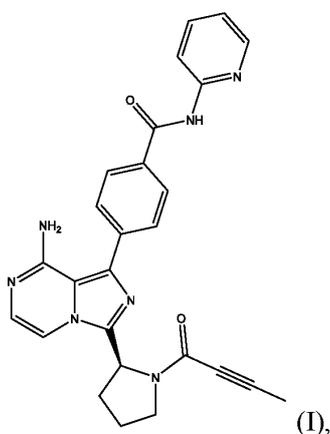


или его фармацевтически приемлемую соль;  
соединение формулы II

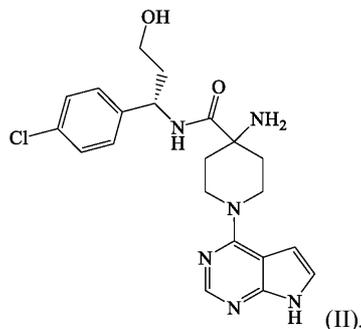


или его фармацевтически приемлемую соль; и  
фармацевтически приемлемый носитель.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к наборам, включающим  
соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемую соль; и  
соединение формулы II



или его фармацевтически приемлемую соль.

#### Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показаны тепловые карты комбинированного сигнала (% подавления сигнала роста) для клеток TMD8 и клеток OCI-LY10 после обработки комбинацией акалабрутиниба и капивасертиба в течение 72 ч.

На фиг. 2А и 2В показаны вестерн-блоты для клеток TMD8 и клеток OCI-LY10 после обработки акалабрутинибом, капивасертибом или комбинацией акалабрутиниба и капивасертиба в течение 2 или 24 ч.

На фиг. 3 показано влияние обработки акалабрутинибом, капивасертибом или комбинацией акалабрутиниба и капивасертиба на объем опухоли в мышинной модели ABC DLBCL с ксенотрансплантатом TMD8 человека.

На фиг. 4 показаны равновесные уровни воздействия лекарственного средства для акалабрутиниба и капивасертиба в мышинной модели ABC DLBCL с ксенотрансплантатом TMD8 после обработки акалабрутинибом, капивасертибом или комбинацией акалабрутиниба и капивасертиба.

На фиг. 5 показано влияние обработки акалабрутинибом, капивасертибом или комбинацией акалабрутиниба и капивасертиба на массу тела в мышинной модели ABC DLBCL с ксенотрансплантатом TMD8 человека.

На фиг. 6 показано влияние обработки акалабрутинибом, капивасертибом или комбинацией акалаб-

рутиниба и капивасертиба на объем опухоли в мышинной модели ABC DLBCL с ксенотрансплантатом OCI-ly10 человека.

На фиг. 7 показано влияние обработки акалабругинибом, капивасертибом или комбинацией акалабругиниба и капивасертиба на массу тела в мышинной модели ABC DLBCL с ксенотрансплантатом OCI-ly10 человека.

На фиг. 8 показано влияние обработки акалабругинибом, капивасертибом или комбинацией акалабругиниба и капивасертиба на продолжительность выживания в мышинной модели ABC DLBCL с ксенотрансплантатом диссеминированных TMD8-luc2 человека.

### Подробное описание изобретения

#### I. Определения.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют те же значения, которые обычно понимает специалист в данной области техники, к которой принадлежит данное изобретение.

Термин "комбинация" может относиться к одновременному, разделительному или последовательному введению двух или более средств. В одном аспекте "комбинация" может относиться к одновременному введению (например, введению обоих средств в одной лекарственной форме). В другом аспекте "комбинация" относится к разделительному введению (например, введению обоих средств в отдельных лекарственных формах, но по существу в одно и то же время). В еще одном аспекте изобретения "комбинация" относится к последовательному введению (например, когда вводят первое средство с последующим перерывом, после чего следует введение второго или дополнительного средства). При последовательном или разделительном введении перерыв перед введением последующего компонента не должен быть ни слишком продолжительным, ни слишком коротким, чтобы сохранялась польза от комбинирования этих средств.

Термины "совместное введение", "в сочетании с", "вместе" и "одновременное", используемые здесь, охватывают введение двух или более активных фармацевтических ингредиентов субъекту и включают одновременное введение в виде отдельных составов, введение в разные моменты времени в отдельных составах или введение в составе, в котором присутствуют два или более активных фармацевтических ингредиента.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к такому количеству соединения или комбинации соединений, как описано в настоящем документе, которое достаточно для осуществления предполагаемого применения, включая, но не ограничиваясь этим, лечение заболевания. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от предполагаемого применения (*in vitro* или *in vivo*), или субъекта и состояния болезни, подвергаемого лечению (например, веса, возраста и пола субъекта), тяжести состояния болезни, пути введения и т.д., которые могут быть легко определены специалистом в данной области техники. Этот термин также применяется к дозе, которая вызывает определенный ответ в клетках-мишенях (например, снижение адгезии тромбоцитов и/или миграции клеток). Конкретная доза будет варьироваться в зависимости от конкретных выбранных соединений, режима дозирования, которому необходимо следовать, от того, вводят ли соединение в комбинации с другими соединениями, от времени введения, ткани, в которую его вводят, и физической системы доставки, которая переносит соединение.

В данном контексте термин "терапевтический эффект" включает терапевтическую пользу и/или профилактическую пользу. Профилактический эффект включает задержку или устранение проявления заболевания или состояния, задержку или устранение появления симптомов заболевания или болезненного состояния, замедление, остановку или обращение вспять прогрессирования заболевания или состояния или любую их комбинацию.

Термины "лечить", "осуществлять лечение" и "лечение" относятся по меньшей мере к частичному облегчению, подавлению развития, предотвращению и/или улучшению состояния, расстройства или заболевания, такого как В-клеточные злокачественные новообразования. Термин "лечение В-клеточных злокачественных новообразований" включает лечение как *in vitro*, так и *in vivo*, в том числе у теплокровных животных, таких как люди. Эффективность лечения В-клеточных злокачественных новообразований можно оценивать разными способами, включая, но не ограничиваясь ими: подавление пролиферации раковых клеток (включая прекращение роста рака); стимулирование гибели раковых клеток (например, путем стимулирования апоптоза или другого механизма гибели клеток); улучшение симптомов; продолжительность ответа на лечение; задержка прогрессирования заболевания; и продление выживания. Лечение также можно оценивать по характеру и степени побочных явлений, связанных с лечением. Кроме того, эффективность можно оценивать по биомаркерам, таким как уровни экспрессии или фосфорилирования белков, о которых известно, что они связаны с определенными биологическими явлениями. Специалистам в данной области известны и другие методы оценки эффективности.

Термин "QD" означает *quaque die* - один раз в день.

Термин "BID" означает *bis in die* - два раза в день или дважды в день.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, полученным из различных органических и неорганических противоионов, известных в данной области техники. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с неорганическими кислотами и органиче-

скими кислотами. Неорганические кислоты, из которых можно получать соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту и фосфорную кислоту. Органические кислоты, из которых можно получать соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоокислоту, этансульфоокислоту, п-толуолсульфоокислоту и салициловую кислоту. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания можно образовывать с помощью неорганических и органических оснований. Неорганические основания, из которых можно получать соли, включают, например, гидроксиды натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца и алюминия. Органические основания, из которых можно получать соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, в том числе встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы. Примеры включают изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, трипропиламин и этаноламин.

Предполагается, что "фармацевтически приемлемый носитель" или "фармацевтически приемлемое формообразующее" включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические средства и средства, замедляющие абсорбцию, и инертные ингредиенты. Применение таких фармацевтически приемлемых носителей или фармацевтически приемлемых формообразующих для активных фармацевтических ингредиентов хорошо известно в данной области. За исключением случаев, когда любой обычный фармацевтически приемлемый носитель или фармацевтически приемлемое формообразующее несовместимо с активным фармацевтическим ингредиентом, его использование в терапевтических композициях по изобретению предполагается.

Дополнительные активные фармацевтические ингредиенты, такие как другие лекарственные средства, также могут быть включены в описанные составы и способы.

Если в настоящем документе используются интервалы для описания, например, дозированных количеств, подразумевается, что все сочетания и подмножества этих сочетаний интервалов и конкретных вариантов осуществления включены в них.

Использование термина "примерно" при ссылке на число или численный интервал означает, что указанное число или численный интервал является приближением в пределах экспериментальной изменчивости (или в пределах статистической экспериментальной ошибки), и, таким образом, число или численный интервал могут изменяться. Отклонение обычно составляет от 0 до 15%, предпочтительно от 0 до 10%, более предпочтительно от 0 до 5% от установленного числа или численного интервала.

Если контекст не требует иного, термины "содержать/включать", "содержит/включает" и "содержащий/включающий" используются на основе и четком понимании того, что они должны интерпретироваться включительно, а не исключительно, и что заявитель предполагает, что каждое из этих слов так истолковано при толковании данного патента, включая формулу изобретения, приведенную ниже.

В контексте данной заявки количество соединения относится к количеству этого соединения в форме его свободного основания.

Сокращения, перечисленные в табл. 1 ниже, имеют значения, указанные в этой таблице.

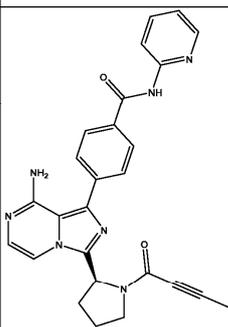
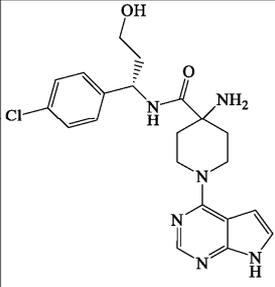
Таблица 1

СОКРАЩЕНИЕ	ЗНАЧЕНИЕ
ABC	Активированная В-клетка
ABC DLBCL	Активированная В-клеточная диффузная В-крупноклеточная лимфома
АКТ	Протеинкиназа В
BCR	В-клеточный антигенный рецептор
ВКТ	Брутон Тирозинкиназа
CR	Полный ответ
DLBCL	Диффузная В-крупноклеточная лимфома
DLT	Дозолимитирующая токсичность

DMSO/ДМСО	Диметилсульфоксид
DOR	Продолжительность ответа
FDA	Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США
GCB	Зародышевый центр В-клетки
GCB DLBCL	Диффузная В-крупноклеточная лимфома типа зародышевого центра В-клеток
МС	Метилцеллюлоза
мг	Миллиграмм(ы)
мг/кг	Миллиграммы/килограмм
мкл	Микролитр
мкМ	Микромолярный
NHL (НХЛ)	Неходжкинская лимфома
нМ	Наномолярный
ORR (ЧОО)	Частота общего ответа (CR + PR),
OS (ОВ)	Общая выживаемость
PDX	Ксенотрансплантат от пациента
PFS (ВБП)	Выживаемость без прогрессирования
PK (ФК)	Фармакокинетика(и)
PTEN	Белок-гомолог фосфатазы и тензина
R/R (P/P)	Рецидив/рефрактерный
SCID (ТКИД)	Тяжелый комбинированный иммунодефицит
SDS	Додецилсульфат натрия
S6	Рибосомный белок S6
TGI	Подавление роста опухоли

Для ясности в табл. 2 ниже приведены идентификатор соединения, химическое название и структура, которые взаимозаменяемо используются в данной заявке в отношении каждого обсуждаемого соединения.

Таблица 2

ИДЕНТИФИКАТОР СОЕДИНЕНИЙ	НАЗВАНИЕ	СТРУКТУРА
Соединение I	4-{8-Амино-3-[(2S)-1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил]имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил}-N-(пиридин-2-ил)бензамид  (т.е. ACP196, AZ13829269 или акалабрутиниб)	
Соединение II	(S)-4-амино-N-(1-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-1-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид  (т.е. AZD5363, AZ12952302 или капивасертиб)	

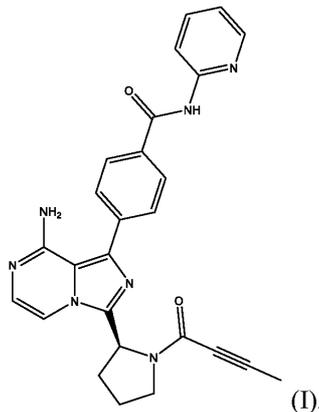
II. Терапевтические комбинации, способы лечения и применения.

Настоящее изобретение частично относится к терапевтическим комбинациям и соответствующим

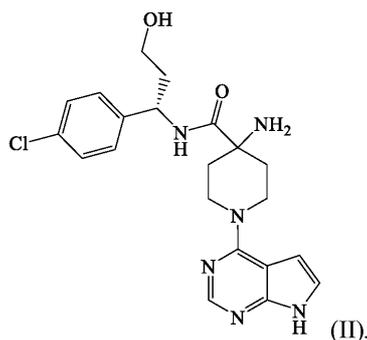
способам лечения В-клеточных злокачественных новообразований, включая неходжкинские лимфомы, такие как диффузная В-крупноклеточная лимфома. В частности, настоящее изобретение относится к способам лечения, включающим введение терапевтической комбинации акалабрутиниба или его фармацевтически приемлемой соли и капивасертиба или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом, в частности субъекту-человеку, нуждающемуся в этом, для лечения В-клеточного злокачественного новообразования.

Было обнаружено, что терапевтические комбинации акалабрутиниба или его фармацевтически приемлемой соли и капивасертиба или его фармацевтически приемлемой соли могут быть более эффективными, чем любой из этих средств по отдельности, при лечении В-клеточных злокачественных новообразований. В некоторых вариантах осуществления комбинации и способы лечения, обсуждаемые ниже, проявляют синергетические эффекты, которые могут приводить к большей эффективности, снижению побочного действия, использованию менее активного фармацевтического ингредиента для достижения заданного клинического результата или другим синергическим эффектам. Такие комбинации могут обеспечивать повышенную эффективность, например, способствуя гибели раковых клеток, подавляя рост рака (например, ингибируя увеличение объема опухоли) и/или увеличивая продолжительность ответа.

Как отражено в результатах исследований, описанных далее в примерах, комбинация капивасертиба и акалабрутиниба обладает более широкой и более высокой активностью в отношении диффузной В-крупноклеточной лимфомы, чем каждое из этих средств по отдельности. Акалабрутиниб продемонстрировал свою действенность в нескольких клеточных линиях диффузной В-крупноклеточной лимфомы, особенно в тех, которые относятся к подтипу активированных В-клеток (ABC). В отличие от него капивасертиб продемонстрировал свою действенность в нескольких клеточных линиях диффузной В-крупноклеточной лимфомы, особенно в тех, которые относятся к подтипу зародышевого центра В-клеток (GCB) с потерей PTEN. Однако комбинация капивасертиба и акалабрутиниба продемонстрировала более широкую и большую действенность, чем индивидуальная действенность каждого из них, например, в модели DLBCL с ксенотрансплантатом с использованием клеточной линии TMD8, которая представляет собой подтип активированных В-клеток (ABC), в котором не потеряна функция PTEN. Такая действенность комбинации не может быть объяснена простым суммированием действенностей капивасертиба и акалабрутиниба, взятых по отдельности. Хотя в данном описании в первую очередь обсуждаются комбинации акалабрутиниба и капивасертиба, терапевтические комбинации и способы лечения, включающие введение дополнительных терапевтических средств (тройные комбинации и т.д.) для дальнейшего улучшения лечения, также входят в объем настоящего раскрытия. Соответственно, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к терапевтическим комбинациям для одновременного, раздельного или последовательного введения, где комбинация содержит соединение формулы I



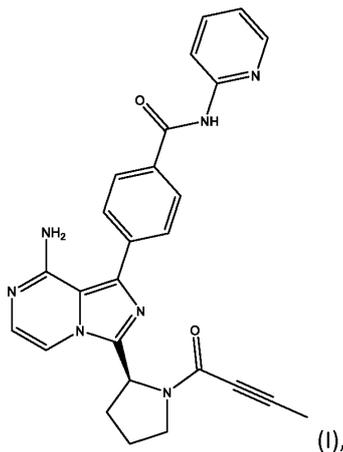
или его фармацевтически приемлемую соль; и  
соединение формулы II



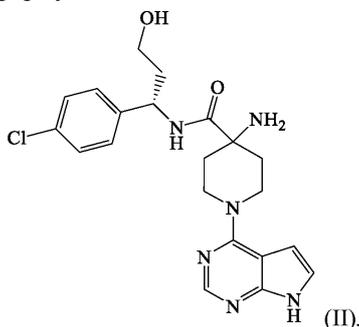
или его фармацевтически приемлемую соль.

Соединение формулы (I) также известно под международным непатентованным названием акалабрутиниб. Акалабрутиниб раскрыт в международной заявке WO 2013/010868 (пример 6), где также описан его синтез. Синтез акалабрутиниба дополнительно описан в международной заявке № PCT/EP2019/072991, поданной 28 августа 2019 г. Международная заявка WO 2013/010868 и международная заявка № PCT/EP2019/072991 ссылкой включены во всей своей полноте в данный документ. Соединение формулы (II) также известно под международным непатентованным названием капивасертиб. WO 2009/047563, который ссылкой полностью включен в данный документ, раскрывает капивасертиб (пример 9) и описывает синтез капивасертиба. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения В-клеточного злокачественного новообразования у субъекта, нуждающегося в этом, включающим введение субъекту

первого количества соединения формулы I



или его фармацевтически приемлемой соли; и второе количество соединения формулы II



или его фармацевтически приемлемой соли, где первое количество и второе количество вместе составляют терапевтически эффективное количество.

В другом аспекте первое количество и второе количество вместе составляют синергетическое количество для лечения В-клеточного злокачественного новообразования.

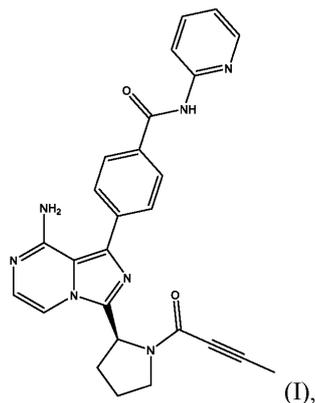
В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающего. В одном аспекте субъектом является домашнее животное. В другом аспекте субъект представляет собой собаку, кошку или лошадь. В предпочтительном аспекте субъектом является человек.

В некоторых вариантах осуществления акалабрутиниб и/или капивасертиб вводят не в форме солей (т.е. в форме свободного основания). В других вариантах осуществления акалабрутиниб и/или капивасертиб вводят в форме их фармацевтически приемлемых солей. В других вариантах осуществления одно из акалабрутиниба и капивасертиба вводят не в форме соли, а другое из акалабрутиниба и капивасертиба вводят в форме фармацевтически приемлемой соли.

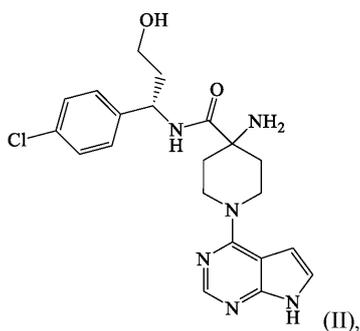
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению комбинации, включающей

045670

соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемую соль; и  
соединение формулы II

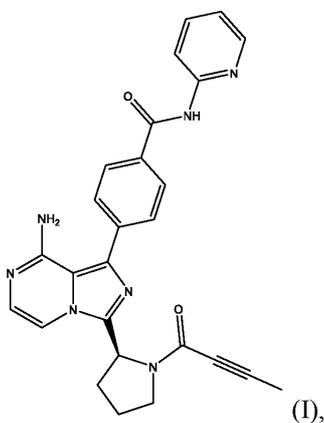


или его фармацевтически приемлемую соль,

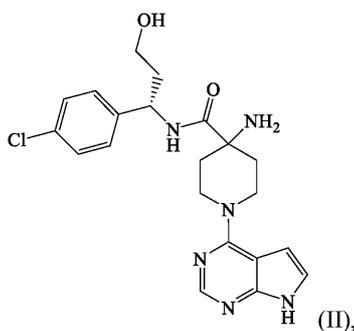
для лечения В-клеточного злокачественного новообразования.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению комбинации, включающей

соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемую соль; и  
соединение формулы II



или его фармацевтически приемлемую соль,

в производстве лекарственного средства для лечения В-клеточного злокачественного новообразо-

вания.

В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой агрессивную лимфому.

В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой неходжкинскую лимфому.

В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование выбрано из группы, состоящей из В-клеточного острого лимфобластного лейкоза, зрелого В-клеточного острого лимфобластного лейкоза и диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование выбрано из группы, состоящей из мантийноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы; трансформированной диффузной В-крупноклеточной лимфомы; Т-клеточной/обогащенной гистиоцитами В-крупноклеточной лимфомы; первичной кожной диффузной В-крупноклеточной лимфомы; первичной кожной диффузной В-крупноклеточной лимфомы нижних конечностей; Эпштейн-Барр-положительной диффузной В-крупноклеточной лимфомы; диффузной В-крупноклеточной лимфомы, связанной с хроническим воспалением; первичной средностеночной В-крупноклеточной лимфомы; внутрисосудистой В-крупноклеточной лимфомы; анапластической лимфомы киназо-положительной (ALK+) В-крупноклеточной лимфомы; и В-клеточной лимфомы с высокой степенью злокачественности с перестройками MYC и BCL2 или BCL6 и MYC. В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование выбрано из группы, состоящей из первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы; трансформированной диффузной В-крупноклеточной лимфомы; Т-клеточной/обогащенной гистиоцитами В-крупноклеточной лимфомы; первичной кожной диффузной В-крупноклеточной лимфомы; первичной кожной диффузной В-крупноклеточной лимфомы нижних конечностей; Эпштейн-Барр-положительной диффузной В-крупноклеточной лимфомы; диффузной В-крупноклеточной лимфомы, связанной с хроническим воспалением; первичной средностеночной В-крупноклеточной лимфомы; внутрисосудистой В-крупноклеточной лимфомы; анапластической лимфомы киназо-положительной (ALK+) В-крупноклеточной лимфомы; и В-клеточной лимфомы с высокой степенью злокачественности с перестройками MYC и BCL2 или BCL6 и MYC.

В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому. В одном аспекте диффузная В-крупноклеточная лимфома выбрана из группы, состоящей из первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы, рецидивирующей/рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомы и трансформированной диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

В некоторых вариантах осуществления диффузная В-крупноклеточная лимфома представляет собой первичную диффузную В-крупноклеточную лимфому.

В некоторых вариантах осуществления диффузная В-крупноклеточная лимфома представляет собой рецидивирующую/рефрактерную диффузную В-крупноклеточную лимфому.

В некоторых вариантах осуществления диффузная В-крупноклеточная лимфома представляет собой трансформированную диффузную В-крупноклеточную лимфому. В одном аспекте трансформированная диффузная В-крупноклеточная лимфома представляет собой синдром Рихтера.

В некоторых вариантах осуществления диффузная В-крупноклеточная лимфома выбрана из группы, состоящей из подтипов диффузной В-крупноклеточной лимфомы с зародышевым центром и активированной В-клеточной диффузной В-крупноклеточной лимфомы. В одном аспекте диффузная В-крупноклеточная лимфома выбрана из группы, состоящей из рецидивирующей/рефрактерной В-клеточной диффузной В-крупноклеточной лимфомы с зародышевым центром и рецидивирующей/рефрактерной активированной В-клеточной диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

В некоторых вариантах осуществления диффузная В-крупноклеточная лимфома представляет собой активированную В-клеточную диффузную В-крупноклеточную лимфому. В одном аспекте диффузная В-крупноклеточная лимфома представляет собой рецидивирующую/рефрактерную активированную В-крупноклеточную диффузную В-клеточную лимфому.

Диагностику конкретного В-клеточного злокачественного новообразования, которым страдает субъект, можно выполнять в соответствии с общепринятой клинической практикой. См., например, руководство по классификации 2016 г., установленное Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для лимфоидных новообразований, или руководство по классификации Национальной комплексной онкологической сети (NCCN) для неходжкинской лимфомы.

В некоторых вариантах осуществления субъект-человек ранее получил по меньшей мере одну предшествующую химиотерапию для лечения В-клеточного злокачественного новообразования. В одном аспекте В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому. В другом аспекте предшествующая химиотерапия включает лечение ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и преднизолоном (т.е. R-CHOP).

III. Комбинированные дозировки и режимы дозирования.

Количество акалабутиниба и капивасертиба, вводимых субъекту, будет зависеть от субъекта, которого лечат, тяжести расстройства или состояния болезни, скорости введения, характера соединений и

усмотрения лечащего врача. В различных вариантах осуществления, описанных ниже и в данном описании, и если специально не указано иное, "акалабрутиниб" относится к свободному основанию акалабрутиниба или его фармацевтически приемлемой соли; "капивасертиб" относится к свободному основанию капивасертиба или его фармацевтически приемлемой соли; и количество акалабрутиниба или капивасертиба в каждой указанной дозе пересчитано на количество свободного основания акалабрутиниба или свободного основания капивасертиба соответственно.

Эффективное количество комбинации акалабрутиниба и капивасертиба можно вводить одновременно, отдельно или последовательно, а также в виде однократной или многократной дозы любым из общепринятых способов введения средств, обладающих аналогичной эффективностью, включая ректальный, трансбуккальный, интраназальный и трансдермальный пути, внутривенной инъекции, внутримышечной, парентеральной, внутримышечной, подкожной, пероральной, местной или в виде ингаляций. В предпочтительных вариантах осуществления как акалабрутиниб, так и капивасертиб вводят субъекту-человеку перорально.

В некоторых вариантах осуществления акалабрутиниб и капивасертиб вводят субъекту одновременно.

В некоторых вариантах осуществления акалабрутиниб и капивасертиб вводят субъекту отдельно.

В некоторых вариантах осуществления акалабрутиниб и капивасертиб вводят субъекту последовательно.

В некоторых вариантах осуществления акалабрутиниб вводят до введения капивасертиба в течение цикла дозирования. В одном аспекте акалабрутиниб вводят не менее чем за 2 ч, не менее чем за 4 ч, не менее чем за 6 ч, не менее чем за 8 ч, не менее чем за 12 ч, не менее чем за 16 ч, не менее чем за 24 ч или не менее чем за 48 ч до введения капивасертиба в течение цикла дозирования. В другом аспекте акалабрутиниб вводят не более чем за 2 ч, не более чем за 4 ч, не более чем за 6 ч, не более чем за 8 ч, не более чем за 12 ч, не более чем за 16 ч, не более чем за 24 ч или не более чем за 48 ч до введения капивасертиба в течение цикла дозирования. В другом аспекте акалабрутиниб вводят за 2-4 ч до; за 4-6 ч до; за 6-8 ч до; за 8-12 ч до; за 12-16 ч до; за 16-24 ч до; за 20-28 ч до; или за 24-48 ч до введения капивасертиба в течение цикла дозирования.

В некоторых вариантах осуществления капивасертиб вводят до введения акалабрутиниба в течение цикла дозирования. В одном аспекте капивасертиб вводят не менее чем за 2 ч, не менее чем за 4 ч, не менее чем за 6 ч, не менее чем за 8 ч, не менее чем за 12 ч, не менее чем за 16 ч, не менее чем за 24 ч или не менее чем за 48 ч до введения акалабрутиниба в течение цикла дозирования. В другом аспекте капивасертиб вводят не более чем за 2 ч, не более чем за 4 ч, не более чем за 6 ч, не более чем за 8 ч, не более чем за 12 ч, не более чем за 16 ч, не более чем за 24 ч или не более чем за 48 ч до введения акалабрутиниба в течение цикла дозирования. В другом аспекте капивасертиб вводят за 2-4 ч до; за 4-6 ч до; за 6-8 ч до; за 8-12 ч до; за 12-16 ч до; за 16-24 ч до; за 20-28 ч до; или за 24-48 ч до введения акалабрутиниба в течение цикла дозирования.

**А. Дозировки акалабрутиниба и режимы дозирования.**

Если акалабрутиниб вводят в комбинации с капивасертибом, то его суточная доза обычно составляет от примерно 50 мг до примерно 400 мг. В некоторых вариантах осуществления вводимая суточная доза акалабрутиниба составляет от примерно 50 мг до примерно 350 мг. В одном аспекте вводимая суточная доза акалабрутиниба составляет от примерно 50 мг до примерно 300 мг. В другом аспекте вводимая суточная доза акалабрутиниба составляет от примерно 50 мг до примерно 250 мг. В другом аспекте вводимая суточная доза акалабрутиниба составляет от примерно 75 мг до примерно 225 мг. В другом аспекте вводимая суточная доза акалабрутиниба составляет от примерно 100 мг до примерно 200 мг. В другом аспекте вводимая суточная доза акалабрутиниба составляет от примерно 75 мг до примерно 125 мг. В другом аспекте вводимая суточная доза акалабрутиниба составляет от примерно 175 мг до примерно 225 мг. В другом аспекте вводимая суточная доза акалабрутиниба составляет примерно 100 мг. В другом аспекте вводимая суточная доза акалабрутиниба составляет примерно 200 мг. В другом аспекте вводимая суточная доза акалабрутиниба составляет примерно 400 мг.

В некоторых вариантах осуществления акалабрутиниб вводят субъекту один раз в день (QD). В одном аспекте вводимая доза акалабрутиниба составляет от примерно 50 мг до примерно 400 мг один раз в день. В другом аспекте вводимая доза акалабрутиниба составляет от примерно 50 мг до примерно 350 мг один раз в день. В другом аспекте вводимая доза акалабрутиниба составляет от примерно 50 мг до примерно 300 мг один раз в день. В другом аспекте вводимая доза акалабрутиниба составляет от примерно 50 мг до примерно 250 мг один раз в день. В другом аспекте вводимая доза акалабрутиниба составляет от примерно 75 мг до примерно 225 мг один раз в день. В другом аспекте вводимая доза акалабрутиниба составляет от примерно 100 мг до примерно 200 мг один раз в день. В другом аспекте вводимая доза акалабрутиниба составляет от примерно 75 мг до примерно 125 мг один раз в день. В другом аспекте вводимая доза акалабрутиниба составляет от примерно 175 мг до примерно 225 мг один раз в день. В другом аспекте вводимая доза акалабрутиниба составляет примерно 100 мг один раз в день. В другом аспекте вводимая доза акалабрутиниба составляет примерно 200 мг один раз в день. В другом аспекте первоначально вводимая доза акалабрутиниба составляет примерно 200 мг один раз в день, и последующее дози-

рование акалабрутиниба в течение цикла дозирования снижают до дозы, которая составляет примерно 100 мг один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления акалабрутиниб вводят субъекту два раза в день (BID). В одном аспекте вводимая доза акалабрутиниба составляет от примерно 25 мг до примерно 200 мг два раза в день. В другом аспекте вводимая доза акалабрутиниба составляет от примерно 25 мг до примерно 150 мг два раза в день. В другом аспекте вводимая доза акалабрутиниба составляет от примерно 50 мг до примерно 125 мг два раза в день. В другом аспекте вводимая доза акалабрутиниба составляет от примерно 90 мг до примерно 110 мг два раза в день. В другом аспекте вводимая доза акалабрутиниба составляет от примерно 95 мг до примерно 105 мг два раза в день. В другом аспекте доза вводимого акалабрутиниба составляет примерно 100 мг два раза в день. В другом аспекте первоначально вводимая доза акалабрутиниба составляет примерно 100 мг два раза в день и последующее дозирование акалабрутиниба в течение цикла дозирования снижают до дозы, которая составляет примерно 100 мг один раз в день. В другом аспекте доза вводимого акалабрутиниба составляет примерно 200 мг два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления акалабрутиниб вводят по схеме непрерывного введения. Схема непрерывного введения не предусматривает перерывов в течение цикла дозирования. Например, при семидневном цикле дозирования непрерывно дозируемый акалабрутиниб вводят в первый, второй, третий, четвертый, пятый, шестой и седьмой дни. Затем цикл дозирования повторяют требуемое число раз. В одном аспекте, например, акалабрутиниб вводят в течение более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 или 56 дней. В одном аспекте цикл дозирования продолжается 28 дней. Введение акалабрутиниба и повторение цикла дозирования можно продолжать до тех пор, пока субъект это может переносить, и это приносит пользу субъекту.

В некоторых вариантах осуществления акалабрутиниб вводят субъекту по схеме дробного дозирования. В отличие от графика непрерывного дозирования, схема дробного дозирования может включать перерывы в дозировании. Например, в семидневном цикле с дробным введением акалабрутиниб можно вводить в первый и второй дни, но не вводят в третий, четвертый, пятый, шестой или седьмой дни. Затем цикл дозирования повторяют. Эту иллюстрацию можно назвать схемой 2 дня дозирования/5 дней перерыва, когда акалабрутиниб вводят в течение двух дней с последующим пятидневным перерывом. Точно так же в семидневном цикле с дробным введением акалабрутиниб можно вводить в первый, второй, третий и четвертый дни, но не в пятый, шестой или седьмой дни. Затем цикл дозирования повторяют. Эту иллюстрацию можно назвать схемой 4 дня дозирования/3 дня перерыва, когда акалабрутиниб вводят в течение четырех дней с последующим трехдневным перерывом.

В. Дозировки капивасертиба и режимы дозирования.

Если капивасертиб вводят субъекту в комбинации с акалабрутинибом, то его суточная доза обычно составляет от примерно 100 мг до примерно 1600 мг. В некоторых вариантах осуществления вводимая суточная доза капивасертиба составляет от примерно 150 мг до примерно 1500 мг. В одном аспекте вводимая суточная доза капивасертиба составляет от примерно 200 мг до примерно 1400 мг. В другом аспекте вводимая суточная доза капивасертиба составляет от примерно 300 мг до примерно 1300 мг. В другом аспекте вводимая суточная доза капивасертиба составляет от примерно 400 мг до примерно 1200 мг. В другом аспекте вводимая суточная доза капивасертиба составляет от примерно 500 мг до примерно 1100 мг. В другом аспекте вводимая суточная доза капивасертиба составляет от примерно 600 мг до примерно 1000 мг.

В некоторых вариантах осуществления капивасертиб вводят субъекту один раз в день (QD). В одном аспекте вводимая доза капивасертиба составляет от примерно 100 мг до примерно 1000 мг один раз в день. В другом аспекте вводимая доза капивасертиба составляет от примерно 150 мг до примерно 900 мг один раз в день. В другом аспекте вводимая доза капивасертиба составляет от примерно 200 мг до примерно 850 мг один раз в день. В другом аспекте вводимая доза капивасертиба составляет от примерно 250 мг до примерно 800 мг один раз в день. В другом аспекте вводимая доза капивасертиба составляет от примерно 300 мг до примерно 750 мг один раз в день. В другом аспекте вводимая доза капивасертиба составляет от примерно 350 мг до примерно 700 мг один раз в день. В другом аспекте вводимая доза капивасертиба составляет от примерно 400 мг до примерно 650 мг один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления капивасертиб вводят субъекту два раза в день (BID). В одном аспекте вводимая доза капивасертиба составляет от примерно 50 мг до примерно 900 мг два раза в день. В другом аспекте вводимая доза капивасертиба составляет от примерно 100 мг до примерно 875 мг два раза в день. В другом аспекте вводимая доза капивасертиба составляет от примерно 200 мг до примерно 850 мг два раза в день. В другом аспекте вводимая доза капивасертиба составляет от примерно 250 мг до примерно 825 мг два раза в день. В другом аспекте вводимая доза капивасертиба составляет от примерно 150 мг до примерно 250 мг два раза в день. В другом аспекте вводимая доза капивасертиба составляет от примерно 250 мг до примерно 350 мг два раза в день. В другом аспекте вводимая доза капивасертиба составляет от примерно 350 мг до примерно 450 мг два раза в день. В другом аспекте вводимая доза капивасертиба составляет от примерно 450 мг до примерно 550 мг два раза в день. В другом аспекте вводимая доза капивасертиба составляет от примерно 550 мг до примерно 650 мг два раза в день. В другом аспекте вводимая доза капивасертиба составляет от примерно 650 мг до примерно 750 мг два







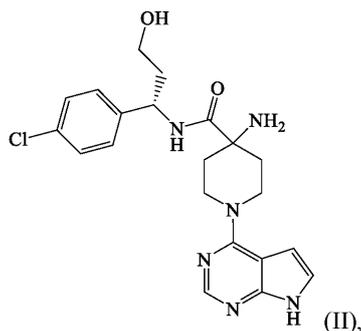








соединение формулы II



или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном аспекте комбинация содержит акалабрутиниб и капивасертиб в форме их свободных оснований. В другом аспекте комбинация включает акалабрутиниб и капивасертиб в форме их фармацевтически приемлемых солей. В другом аспекте комбинация включает одно из акалабрутиниба и капивасертиба в форме свободного основания и другое из акалабрутиниба и капивасертиба в форме фармацевтически приемлемой соли.

Фармацевтические составы обычно готовят так, чтобы обеспечить терапевтически эффективное количество комбинаций, описанных в данном описании. Фармацевтические составы также могут включать один или несколько фармацевтически приемлемых формообразующих, носителей, разбавителей и/или наполнителей. И акалабрутиниб, и капивасертиб в качестве активных ингредиентов можно объединять в однородной смеси с фармацевтическим носителем в соответствии с обычными методиками составления фармацевтических составов. Носитель может принимать самые разнообразные формы в зависимости от формы препарата, требуемой для введения.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы подходят для перорального введения. Фармацевтические составы, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде стандартных лекарственных форм, таких как таблетки, капсулы, жидкости или аэрозольные спреи, каждая из которых содержит предварительно определенное количество активных ингредиентов. В одном аспекте фармацевтический состав представляет собой пероральную стандартную лекарственную форму. В другом аспекте фармацевтический состав представляет собой таблетку. В другом аспекте фармацевтический состав представляет собой капсулу. В другом аспекте фармацевтический состав представляет собой жидкий фармацевтический состав, пригодный для перорального приема.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав представляет собой пероральную стандартную лекарственную форму, содержащую акалабрутиниб или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от примерно 75 мг до примерно 125 мг; капивасертиб или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый носитель. В другом аспекте фармацевтический состав представляет собой пероральную стандартную лекарственную форму, содержащую акалабрутиниб или его фармацевтически приемлемую соль в количестве примерно 100 мг; капивасертиб или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый носитель. В другом аспекте фармацевтический состав представляет собой пероральную стандартную лекарственную форму, содержащую акалабрутиниб или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от примерно 75 мг до примерно 125 мг; капивасертиб или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от примерно 100 мг до примерно 900 мг; и фармацевтически приемлемый носитель. В другом аспекте фармацевтический состав представляет собой пероральную стандартную лекарственную форму, содержащую акалабрутиниб или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от примерно 75 мг до примерно 125 мг; капивасертиб или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от примерно 200 мг до примерно 800 мг; и фармацевтически приемлемый носитель. В другом аспекте фармацевтический состав представляет собой пероральную стандартную лекарственную форму, содержащую акалабрутиниб или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от примерно 75 мг до примерно 125 мг; капивасертиб или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от примерно 300 мг до примерно 700 мг; и фармацевтически приемлемый носитель. В другом аспекте фармацевтический состав представляет собой пероральную стандартную лекарственную форму, содержащую акалабрутиниб или его фармацевтически приемлемую соль в количестве примерно 100 мг; капивасертиб или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от примерно 100 мг до примерно 900 мг; и фармацевтически приемлемый носитель. В другом аспекте фармацевтический состав представляет собой пероральную стандартную лекарственную форму, содержащую акалабрутиниб или его фармацевтически приемлемую соль в количестве примерно 100 мг; капивасертиб или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от примерно 200 мг до примерно 800 мг; и фармацевтически приемлемый носитель. В другом аспекте фармацевтический состав представляет собой пероральную стандартную лекарственную форму, содержащую акалабрутиниб или его фармацевтически приемлемую соль в количестве примерно 100 мг; капивасертиб или его фармацевтически

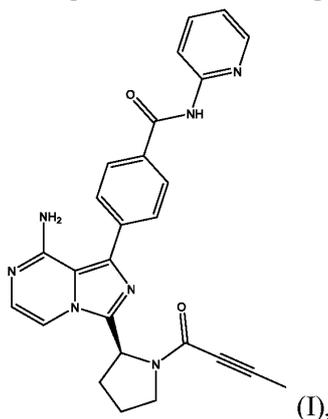
приемлемую соль в количестве от примерно 300 мг до примерно 700 мг; и фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтические составы, описанные выше, предпочтительно предназначены для лечения В-клеточных злокачественных новообразований, описанных в данном описании. Например, в одном аспекте В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой неходжкинскую лимфому. В другом аспекте В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому. В другом аспекте В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой активированную В-клеточную (ABC) диффузную В-крупноклеточную лимфому.

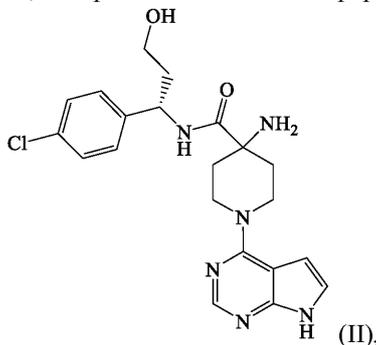
#### V. Наборы.

Настоящее изобретение также частично относится к наборам, содержащим акалабрутиниб и капивасертиб. Наборы включают акалабрутиниб или его фармацевтически приемлемую соль и капивасертиб или его фармацевтически приемлемую соль по отдельности или в комбинации в подходящей упаковке. Наборы предназначены для совместного введения акалабрутиниба или его фармацевтически приемлемой соли и капивасертиба или его фармацевтически приемлемой соли одновременно, отдельно или последовательно. Наборы необязательно содержат письменный материал, который может включать инструкции по применению, обсуждение клинических исследований и список побочных действий. Такие наборы также могут включать информацию, такую как ссылки на научную литературу, материалы инструкции по медицинскому применению препарата, результаты клинических испытаний и/или их резюме и т. д., которые указывают или определяют виды активности и/или преимущества композиции и/или описывают предоставление доз, введение, побочные эффекты, взаимодействия с лекарственными средствами или другую информацию, полезную для медицинского работника. Такая информация может основываться на результатах различных исследований, например исследований с применением экспериментальных животных, в том числе *in vivo* модели, и исследований на основе клинических испытаний с участием людей.

В некоторых вариантах осуществления набор включает первый фармацевтический состав, содержащий соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель; второй фармацевтический состав, содержащий соединение формулы II

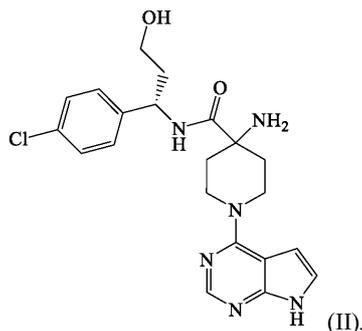


или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления первый фармацевтический состав и второй фармацевтический состав представляют собой стандартные лекарственные формы. В одном аспекте первый фармацевтический состав и второй фармацевтический состав представляют собой стандартные лекарственные формы. В другом аспекте первый фармацевтический состав и второй фармацевтический состав представляют собой стандартные лекарственные формы для перорального применения, и первый фармацевтический состав содержит акалабрутиниб или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от



соединение формулы II



или его фармацевтически приемлемую соль; и  
фармацевтически приемлемый носитель.

В одном аспекте фармацевтический состав представляет собой стандартную лекарственную форму. В другом аспекте фармацевтический состав представляет собой пероральную стандартную лекарственную форму. В другом аспекте фармацевтический состав представляет собой стандартную лекарственную форму для перорального применения, содержащую акалабрутиниб или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от примерно 75 мг до примерно 125 мг. В другом аспекте фармацевтический состав представляет собой стандартную лекарственную форму для перорального применения, содержащую акалабрутиниб или его фармацевтически приемлемую соль в количестве примерно 100 мг.

В некоторых вариантах осуществления наборы могут дополнительно содержать другой активный фармацевтический ингредиент. В одном аспекте акалабрутиниб или его фармацевтически приемлемая соль и капивасертиб или его фармацевтически приемлемая соль и другой активный фармацевтический ингредиент предоставлены в наборе в виде отдельных составов в отдельных контейнерах. В другом аспекте акалабрутиниб или его фармацевтически приемлемая соль, капивасертиб или его фармацевтически приемлемая соль и упомянутое средство предоставлены в наборе в виде единого состава в контейнере. Подходящая упаковка и дополнительные предметы для использования (например, мерный стаканчик для жидких препаратов, обертка из фольги для сведения к минимуму контакта с воздухом и т.п.) известны в данной области техники и могут быть включены в набор. Наборы могут быть предоставлены, проданы и/или рекомендованы медицинским работникам, в том числе врачам, медсестрам, фармацевтам, должностным лицам в сфере фармакологии и т.п. Также в выбранных вариантах осуществления наборы могут быть проданы непосредственно потребителю.

В некоторых вариантах осуществления наборы могут дополнительно содержать фармацевтический состав, содержащий терапевтически эффективное количество циклофосфида, доксорубина, винкристина, преднизона или их комбинаций. Набор предназначен для совместного введения акалабрутиниба, капивасертиба, циклофосфида, доксорубина, винкристина и/или преднизона одновременно или по отдельности.

Наборы, описанные выше, предпочтительно предназначены для лечения В-клеточных злокачественных новообразований, описанных в данном описании. Например, в одном аспекте В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой неходжкинскую лимфому. В другом аспекте В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому. В другом аспекте В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой активированную В-клеточную (ABC) диффузную В-крупноклеточную лимфому.

#### VI. Примеры.

Пример 1. Фармакологическое исследование *in vitro* на клеточных линиях диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

Исследование на группе клеточных линий диффузной В-крупноклеточной лимфомы было проведено с целью определить, может ли комбинация акалабрутиниба и капивасертиба быть полезной с точки зрения усиления подавления пролиферации и потери жизнеспособности клеток, на что указывали бы показатели синергии по Loewe и HSA. Кроме того, в исследовании дополнительно изучали механизм действия комбинации акалабрутиниба и капивасертиба с использованием анализа вестерн-блот.

Анализы жизнеспособности клеток.

Для анализа жизнеспособности клеток клетки высевали в 384-луночные планшеты и обрабатывали 0,1% ДМСО в качестве контроля, или используя возрастающие концентрации акалабрутиниба, капивасертиба, или комбинацией акалабрутиниба и капивасертиба в течение 72 ч. Жизнеспособность клеток измеряли, используя реагент Cell Titer Glo, а показания снимали с помощью считывающего устройства Тесап для планшетов со временем интегрирования 100 мс. Анализ данных проводили, используя программное обеспечение GeneData версии 15. Уровень подавления роста менее 1 мкМ ( $GI_{50} < 1$  мкМ) указывает на чувствительность к препарату.

При обработке клеток только капивасертибом подавлялся рост подмножества клеточных линий GCB DLBCL, но влияние на рост подмножества клеточных линий ABC DLBCL было минимальным

(см. табл. EX-1A ниже). При обработке клеток только акалабрутинибом подавлялся рост подмножества клеточных линий ABC DLBCL, но влияние на рост подмножества протестированных клеточных линий GCB DLBCL было минимальным (см. табл. EX-1A ниже).

Таблица EX-1A

КЛЕТОЧНАЯ ЛИНИЯ	ПРИЗНАКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ	ПОДТИП ЗАБОЛЕВАНИЯ	КАПИВАСЕРТИ Б GI <sub>50</sub> (мкМ)	АКАЛАБРУТИНИ Б GI <sub>50</sub> (мкМ)
TMD8	DLBCL	ABC	> 3	0,025
OCI-LY10	DLBCL	ABC	> 3	0,022
U2932	DLBCL	ABC	> 3	> 3
HLY1	DLBCL	ABC	> 3	> 3
OCI-LY3	DLBCL	ABC	> 3	> 3
WILL1	DLBCL	Int	> 3	> 3
WSU-DLCL2	DLBCL	GCB	0,06	>3
SuDHL4	DLBCL	GCB	0,71	>3
Karpas-422	DLBCL	GCB	0,20	>3
OCI-LY19	DLBCL	GCB	>3	> 3
SuDHL6	DLBCL	GCB	0,36	>3

Однако при обработке клеток комбинацией акалабрутиниба и капивасертиба наблюдали усиленное подавление роста клеток и потерю жизнеспособности клеток в двух клеточных линиях ABC DLBCL - TMD8 и OCI-LY10, на что указывают показатели синергии по Loewe и HSA, данные о которых приведены в табл. EX-1B и EX-1C соответственно. Показатель синергии больше 3 (>3) указывает на потенциальную пользу от использования комбинации в каждой синергической модели. См., например, J. Fouquier et al., "Analysis of drug combinations: current methodological landscape", *Pharmacol. Res. Perspect*, 3(3) (June 2015); C.J. Lehar et al., "Chemical combination effects predict connectivity in biological systems", *Mol. Syst. Biol.*, 3:80 (2007); и Keith et al., "Multicomponent therapeutics for networked systems", *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 4, 71-78 (2005).

Таблица EX-1B

## Оценки синергии комбинации по LOEWE

КЛЕТОЧНАЯ ЛИНИЯ	ПРИЗНАКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ	ПОДТИП ЗАБОЛЕВАНИЯ	АКАЛАБРУТИНИБ + КАПИВАСЕРТИБ
TMD8	DLBCL	ABC	4,5
OCI-LY10	DLBCL	ABC	3,28
U2932	DLBCL	ABC	1,04
HLY1	DLBCL	ABC	0
OCI-LY3	DLBCL	ABC	-0,0453
WILL1	DLBCL	Int	0,10
WSU-DLCL2	DLBCL	GCB	-3,41
SuDHL4	DLBCL	GCB	-1,10
Karpas-422	DLBCL	GCB	0,15
OCI-LY19	DLBCL	GCB	0,26
SuDHL6	DLBCL	GCB	0,20

Таблица EX-1С

## Показатели синергии HSA для комбинации

КЛЕТОЧНАЯ ЛИНИЯ	ПРИЗНАКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ	ПОДТИП ЗАБОЛЕВАНИЯ	АКАЛАБРУТИНИБ + КАПИВАСЕРТИБ
TMD8	DLBCL	ABC	9,344
OCI-LY10	DLBCL	ABC	3,28
U2932	DLBCL	ABC	1,42
HLY1	DLBCL	ABC	-0,17
OCI-LY3	DLBCL	ABC	n/o
WILL1	DLBCL	Int	0,10
SuDHL4	DLBCL	GCB	0,26
Karpas-422	DLBCL	GCB	0,15
OCI-LY19	DLBCL	GCB	0,26
SuDHL6	DLBCL	GCB	0,51

На фиг. 1 показаны теплокарты комбинированного сигнала (% подавления сигнала роста) для клеток TMD8 и клеток OCI-LY10 после обработки комбинацией акалабрутиниба и капивасертиба в течение 72 ч.

Исследование показало, что акалабрутиниб в комбинации с капивасертибом продемонстрировал преимущества комбинации и привел к усиленной потере жизнеспособности клеток в подгруппе клеточных линий ABC DLBCL человека по сравнению с этими средствами, использованными по отдельности.

Анализ вестерн-блот.

Для анализа вестерн-блот клетки высевали в 6-луночные планшеты и обрабатывали 0,1% ДМСО, 1 мкМ капивасертиба, 100 нМ акалабрутиниба или комбинацией 1 мкМ капивасертиба и 100 нМ акалабрутиниба в течение двух или 24 ч. Затем клетки лизировали в буфере для лизиса на основе SDS, центрифугировали и оценивали концентрации белка. Образцы загружали на гели Bis-Tris Novex, переносили на нитроцеллюлозные мембраны и исследовали на интересующие фосфопротеины.

На фиг. 2 представлены вестерн-блоты для клеток TMD8 и клеток OCI-LY10 после обработки носителем, акалабрутинибом, капивасертибом или комбинацией акалабрутиниба и капивасертиба в течение 2 или 24 ч. При обработке клеток TMD8 и OCI-LY10 с использованием 1 мкМ капивасертиба наблюдали увеличение фосфорилирования AKTS473 и снижение фосфорилирования расположенных далее субстратов PRAS40, GSK3 $\beta$ , FOXO и S6. Обработкой клеток 100 нМ акалабрутинибом индуцировали снижение фосфорилирования ВТК, а также ингибировали передачу сигналов АКТ, о чем свидетельствует снижение фосфорилирования AKTS473. Обработка клеток комбинацией капивасертиба и акалабрутиниба приводила к снижению индуцирования фосфорилирования AKTS473 и усилению подавления фосфорилирования S6. Кроме того, комбинация приводила к индуцированию расщепленной каспазы 3 через 24 ч, что свидетельствует об усилении апоптоза в этих клеточных линиях.

В этом исследовании механизма действия в клетках TMD8 и OCI-LY10 комбинация акалабрутиниба и капивасертиба приводила к подавлению передачи сигналов АКТ и ВТК, а также к дальнейшей активации каспазы.

Пример 2. Эффективность модели с ксенотрансплантатом *in vivo*.

А. Эффективность в модели ABC-DLBCL с ксенотрансплантатом TMD8 человека *in vivo*.

Было проведено исследование для оценки эффективности монотерапии и комбинированных ответов акалабрутиниба и капивасертиба *in vivo* в мышинной модели ABC DLBCL с ксенотрансплантатом TMD8 человека. В частности, мышей SCID с ксенотрансплантатами опухолей, полученных из клеточной линии TMD8 диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) с активированными В-клетками человека (ABC), обследовали после монотерапии акалабрутинибом, монотерапии капивасертибом или комбинированной терапии.

Опухолевые клетки ABC-DLBCL TMD8 человека ( $5 \times 10^6$ /мышь) имплантировали подкожно самкам мышей СВ. 17 SCID. Мышей рандомизировали в группы по пять животных в зависимости от эффективности, определяемой по объему опухоли, и обрабатывали либо носителем (0,5% МС/0,1% Tween-80), 130 мг/кг капивасертиба, 20 мг/кг акалабрутиниба, либо комбинацией акалабрутиниба и капивасертиба. Капивасертиб готовили в смеси 10% ДМСО/25% клептозы, рН 5, а акалабрутиниб готовили в смеси 0,5% МС/0,1% Tween-80. Через десять дней после имплантации опухолевых клеток все средства вводили перорально в соответствии со схемами, приведенными в табл. EX-2А ниже. Длину и ширину опухоли измеряли штангенциркулем, а объем опухоли рассчитывали по формуле (длина $\times$ ширина $^2$ ) $\times$  $\pi$ /6. Фармакокинетику акалабрутиниба и капивасертиба в плазме оценивали на 20-й день исследования эффективно-

сти из микрообразцов (20 мкл) крови, взятых из хвостовой вены живых животных.

Через двадцать четыре дня результатом монотерапии капивасертибом было 0% подавления роста опухоли (tumor growth inhibition - TGI), результатом монотерапии акалабрутинибом было 81%-ное подавление роста опухоли (TGI), а результатом комбинированной терапии обоими средствами была 98%-ная регрессия опухоли. Все виды обработок в течение периода дозирования переносились с максимальной потерей массы тела 6% в течение 24-дневного исследования. В ходе исследования равновесные несвязанные концентрации акалабрутиниба и капивасертиба в плазме крови измеряли у трех мышей в группах, получавших одно средство, и в группах, получавших комбинацию средств, через 1, 2, 4 и 8 ч. Уровни лекарственного воздействия акалабрутиниба и капивасертиба были сходными после перорального приема акалабрутиниба и капивасертиба по отдельности или в комбинации. Все результаты сведены в табл. ЕХ-2А ниже.

Таблица ЕХ-2А

ТЕРАПИЯ/ОБРАБОТКА	ДОЗА (мг/кг)	СХЕМА	TGI	РЕГРЕССИЯ	P-значение	МАКС. ПОТЕРЯ ВЕСА ТЕЛА
Среданоситель*	0	ВІD 10/14 (непрерывно) x 24	н/о**	н/о	н/о	0%
Капивасертиб	130	ВІD 10/14 4 дня введения/3 дня перерыв x 24	0%	н/о	0,2904	2%
Акалабрутиниб	20	ВІD 10/14 (непрерывно) x 24	81%	н/о	0,003	5%
Капивасертиб + Акалабрутиниб	130 + 20	ВІD 10/14 4 дня введения/3 дня перерыв x 24; ВІD 5 дней введения/2 дня перерыв x 24	100%	98%	<0,0001	6%

\* Только n=4 мыши в группе с носителем на 34-й день.

\*\* н/о=не определяли.

На фиг. 3 показано влияние обработки акалабрутинибом, капивасертибом или комбинацией акалабрутиниба и капивасертиба на объем опухоли. На фиг. 4 показано воздействие препарата в стабильном состоянии после обработки акалабрутинибом, капивасертибом или комбинацией акалабрутиниба и капивасертиба. На фиг. 5 показано влияние обработки акалабрутинибом, капивасертибом или комбинацией акалабрутиниба и капивасертиба на вес тела.

Результатом пероральной терапии комбинацией акалабрутиниба и капивасертиба было заметное повышение противоопухолевой действенности, что привело к полной регрессии (98%) в модели ABC DLBCL с ксенотрансплантатом TMD8 человека по сравнению с терапией одним средством. Все виды терапии хорошо переносились мышами с максимальной потерей массы тела 6%, наблюдаемой в группе комбинированной терапии. Исследование фармакокинетически выявили сопоставимые уровни воздействия препарата в группах монотерапии и комбинированной терапии акалабрутинибом и капивасертибом.

В. Эффективность в модели ABC-DLBCL с ксенотрансплантатом OCI-Ly10 человека *in vivo*.

Было проведено исследование для оценки эффективности монотерапии и комбинированных ответов акалабрутиниба и капивасертиба *in vivo* в мышинной модели ABC DLBCL с ксенотрансплантатом OCI-Ly10 человека. В частности, мышей SCID с ксенотрансплантатами опухолей, полученных из клеточной линии OCI-Ly10 диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) с активированными В-клетками человека (ABC), обследовали после монотерапии акалабрутинибом, монотерапии капивасертибом или комбинированной терапии.

Опухолевые клетки ABC-DLBCL OCI-Ly10 человека ( $5 \times 10^6$ /мышь) имплантировали подкожно самкам мышей СВ. 17 SCID. Мышей рандомизировали в группы по пять животных в зависимости от эффективности, определяемой по объему опухоли, и обрабатывали либо носителем (0,5% МС/0,1% Tween-80), 130 мг/кг капивасертиба, 20 мг/кг акалабрутиниба, либо комбинацией акалабрутиниба и капивасертиба.

Капивасертиб готовили в смеси 10% ДМСО/25% клептозы, рН 5, а акалабрутиниб готовили в смеси 0,5% МС/0,1% Tween-80. Через девятнадцать дней после имплантации опухолевых клеток все средства вводили перорально в соответствии со схемами, приведенными в табл. ЕХ-2В ниже. Длину и ширину опухоли измеряли штангенциркулем, а объем опухоли рассчитывали по формуле (длина×ширина<sup>2</sup>)×π/6.

Через двадцать пять дней результатом монотерапии капивасертибом было 0% подавления роста опухоли (tumor growth inhibition - TGI), результатом монотерапии акалабрутинибом было 74%-ное подавление роста опухоли (TGI), а результатом комбинированной терапии обоими средствами была 78%-ная регрессия опухоли. Все виды обработок в течение периода дозирования переносились с максимальной потерей массы тела 7% в течение 25-дневного исследования. Все результаты сведены в табл. ЕХ-2В ниже.

Таблица ЕХ-2В

ТЕРАПИЯ/ОБРАБОТКА	ДОЗА (мг/кг)	СХЕМА	TGI	РЕГРЕССИЯ	P-значение	МАКС. ПОТЕРЯ ВЕСА ТЕЛА
Среденоситель*	0	ВІD 10/14 (непрерывно) x 25	н/о*	н/о	н/о	0%
Капивасертиб	130	ВІD 10/14 4 дней введения/3 дня перерыв x 25	0%	н/о	0,2766	3%
Акалабрутиниб	20	ВІD 10/14 (непрерывно) x 25	74%	н/о	< 0,0001	2%
Капивасертиб + Акалабрутиниб	130 + 20	ВІD 10/14 4 дня введения/3 дня перерыв x 25; ВІD 5 дней введения/2 дня перерыв x 25	100%	78%	0,0005	7%

\* н/о=не определяли.

На фиг. 6 показано влияние обработки акалабрутинибом, капивасертибом или комбинацией акалабрутиниба и капивасертиба на объем опухоли. На фиг. 7 показано влияние обработки акалабрутинибом, капивасертибом или комбинацией акалабрутиниба и капивасертиба на вес тела в ходе 25-дневного периода дозирования.

Результатом пероральной терапии комбинацией акалабрутиниба и капивасертиба было заметное повышение противоопухолевой действенности, что привело к полной регрессии (78%) в модели ABC DLBCL с ксенотрансплантатом OCI-Ly10 человека по сравнению с терапией одним средством. Все виды терапии хорошо переносились мышами с максимальной потерей массы тела 7%, наблюдаемой в группе комбинированной терапии. Исследование фармакокинетически выявили сопоставимые уровни воздействия препарата в группах монотерапии и комбинированной терапии акалабрутинибом и капивасертибом.

Пример 3. Эффективность в модели ABC-DLBCL с ксенотрансплантатом TMD8-luc2 человека in vivo.

Было проведено исследование для оценки эффективности монотерапии и комбинированных ответов акалабрутиниба и капивасертиба in vivo в мышинной модели ABC DLBCL с ксенотрансплантатом диссеминированных TMD8-luc2 человека. В частности, мышей SCID, которым внутривенно вводили клеточную линию TMD8 человека с меткой люциферазой диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) с активированными В-клетками (ABC), обследовали после монотерапии акалабрутинибом, монотерапии капивасертибом или комбинированной терапии.

Опухолевые клетки ABC-DLBCL TMD8 человека, содержащие репортерную конструкцию люциферазы ( $5 \times 10^6$ /мышь), вводили внутривенно в хвостовую вену самкам мышей CB.17 SCID. Массу опухоли, измеренную с помощью системы визуализации Xenogen IVIS, массу тела и состояние животного регистрировали как минимум два раза в неделю на протяжении всего исследования. Для Xenogen визуализации мышам внутрибрюшинно вводили 150 мг/кг D-люциферина за 10-15 мин до визуализации. Визуализацию на живых мышах проводили под анестезией изофлураном, а данные анализировали с использованием программного обеспечения Living Image (Xenogen). Мышей рандомизировали в группы по пять животных в зависимости от эффективности, определяемой по интенсивности дорсальной и вентральной

биолюминесценции (BLI) и обрабатывали либо носителем (0,5% МС/0,1% Tween-80), 130 мг/кг капивасертиба, 20 мг/кг акалабрутиниба, либо комбинацией акалабрутиниба и капивасертиба. Капивасертиб готовили в смеси 10% ДМСО/25% клептозы, рН 5, а акалабрутиниб готовили в смеси 0,5% МС/0,1% Tween-80. Через четырнадцать дней после инъекции опухолевых клеток все средства вводили перорально в соответствии со схемами, перечисленными в табл. EX-2А примера 2. Массу диссеминированной опухоли измеряли с помощью Xenogen, а конечные точки исследования определяли по состоянию отдельных животных, на конечной стадии умирающих мышей гуманно умерщвляли.

Как показано на фиг. 8, пероральная комбинированная терапия акалабрутинибом и капивасертибом приводила к значительному повышению выживаемости в мышинной модели с ксенотрансплантатом диссеминированными TMD8-luc2 ABC DLBCL человека по сравнению с терапией одним агентом. Все виды лечения хорошо переносились мышами до тех пор, пока животные не достигали конечных точек исследования выживаемости.

Пример 4. Эффективность моделей *in vivo* с ксенотрансплантатами, полученными от пациентов.

Проводится исследование для оценки эффективности монотерапии и комбинированных ответов акалабрутиниба и капивасертиба *in vivo* в двух моделях ксенотрансплантатов, полученных от пациентов (PDX), модели подкожного ABC-DLBCL PDX (LY0257) и модели подкожного GCB-DLBCL PDX (LY2214). Фрагменты первичной опухоли DLBCL человека, полученные от пациента, LY2214 и LY0257 (диаметром 2-3 мм) будут имплантированы подкожно самкам голых мышей NOD/SCID и В/С соответственно. Мыши будут рандомизированы на группы по пять животных в зависимости от объема опухоли, и их будут обрабатывать либо носителем, акалабрутинибом, капивасертибом, либо комбинацией акалабрутиниба и капивасертиба. Акалабрутиниб будет приготовлен в 0,5% МС 0,1% Tween-80, а капивасертиб будет приготовлен в 10% ДМСО/25% клептозе, рН 5. Когда опухоли достигнут размеров от 150 до 300 мм<sup>3</sup>, носитель, акалабрутиниб, капивасертиб и комбинацию акалабрутиниба и капивасертиба будут вводить перорально по схемам, указанным в табл. EX-2А примера 2. Объемы опухоли будут измеряться два раза в неделю в двух измерениях с помощью штангенциркуля, и объем будет рассчитан в мм<sup>3</sup> с использованием формулы

$$V=(L \times W \times W)/2,$$

где V - объем опухоли,

L - длина опухоли (самый длинный размер опухоли), а

W - ширина опухоли (самый длинный размер опухоли, перпендикулярный L).

Пример 5. Исследование с целью секвенирования РНК.

Исследование с целью секвенирования РНК (RNAseq) проводят на клетках TMD8, обработанных акалабрутинибом, капивасертибом или комбинацией акалабрутиниба и капивасертиба. А именно, клетки TMD8 высевают в шестилуночные планшеты и обрабатывают 0,1% ДМСО, 1 мкМ капивасертиба, 100 нМ акалабрутиниба или комбинацией 1 мкМ капивасертиба и 100 нМ акалабрутиниба в течение шести или 24 ч. Затем получают клеточную массу и выделяют РНК. Образцы РНК отправляют в Novogene для создания библиотеки кДНК и секвенирования мРНК (RNA-seq). Данные RNAseq анализируют с использованием установленной внутренней процедуры, количественно определяющей экспрессию генов с использованием метода Salmon (Patro R, 2017). Анализ дифференциальной экспрессии проводят с использованием DESeq2 (Love MI, 2014). Анализ обогащения проводят с использованием GSEA (Hanzelmann S., 2013).

Пример 6. Фармакодинамическое исследование *in-vivo*.

Фармакодинамическое исследование проводится для оценки ответа на монотерапию и комбинированную терапию акалабрутинибом и капивасертибом. Опухолевые ABC-DLBCL клетки TMD8 человека ( $5 \times 10^6$ /мышь) будут имплантированы подкожно самкам мышей CB.17 SCID. Мыши будут рандомизированы в группы по три животных для наблюдения в зависимости от достижения опухолью объема примерно 300-600 мм<sup>3</sup>, а затем будет назначено однократное введение дозы или многократное дозирование либо носителя (0,5% МС/0,1% Tween-80), 20 мг/кг акалабрутиниба, 130 мг/кг капивасертиба, либо их комбинации в 2, 8, 14, 24-часовых временных точках. Фармакодинамическая оценка акалабрутиниба и капивасертиба будет включать pS6, pBTK, pAKT, p4EBP1 и pPLC $\gamma$ 2.

Пример 7. Клиническое исследование комбинации для лечения рецидивирующей/рефрактерной лимфомы DLBCL.

Фаза 1/2, одноступенчатое, открытое, подтверждающее концепцию исследование проводится для оценки комбинации акалабрутиниба с капивасертибом для лечения пациентов с рецидивирующей/рефрактерной DLBCL. В исследовании будет оценен клинический потенциал двойного подхода к ингибированию ВТК и АКТ путем оценки безопасности, фармакокинетики, фармакодинамики и эффективности комбинированной терапии акалабрутинибом и капивасертибом при лечении рецидивирующей/рефрактерной DLBCL.

Цели исследования.

Цели части 1 клинического исследования включают определение дозы и режима приема капивасертиба в комбинации с акалабрутинибом при дозе 100 мг BID для последующей оценки в части 2 клиниче-

ского исследования. Основной целью части 2 клинического исследования является оценка безопасности акалабрутиниба и капивасертиба при их совместном приеме. Второстепенные цели части 2 клинического исследования включают оценку фармакокинетики, фармакодинамики и клинической эффективности акалабрутиниба и капивасертиба при совместном применении.

Параметры безопасности, подлежащие оценке, включают, помимо прочего, тип, частоту, тяжесть и связь с исследуемым препаратом любых нежелательных явлений, возникающих в ходе лечения (НЯВЛ), или отклонений лабораторных тестов, серьезных нежелательных явлений (СНЯ), дозозимитирующая токсичность (ДЛТ) и нежелательные явления (НЯ), приводящие к прекращению приема исследуемого препарата (препаратов).

Фармакокинетика акалабрутиниба и капивасертиба в плазме будет охарактеризована с использованием некомпартментного анализа, и следующие фармакокинетические параметры будут рассчитаны, когда это возможно, исходя из концентраций аналитов в плазме: (1)  $AUC_{(0-последн.)}$ : площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени, рассчитанной с использованием линейного трапециевидного суммирования от времени 0 до последней временной точки, где "последн." - это время последней измеряемой концентрации;  $AUC_{(0-бесконечность)}$ : площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 0 до бесконечности, рассчитанная по формуле:  $AUC_{(0-бесконечность)} = AUC_{(0-последн.)} \cdot C_{(последн./\lambda_z)}$ , где  $\lambda_z$  - кажущаяся константа конечной скорости элиминации;  $C_{max}$ : максимальная наблюдаемая концентрация в плазме;  $T_{max}$ : время до наступления максимальной концентрации в плазме (получено без интерполяции);  $t_{1/2}$ : конечный период полувыведения (по возможности);  $\lambda_z$ : константа конечной скорости элиминации (по возможности);  $CL/F$ : пероральный клиренс;  $V_z/F$ : пероральный объем распределения.

Фармакодинамическая оценка акалабрутиниба и капивасертиба будет включать (1) измерение занятости ВТК акалабрутинибом в мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК) с помощью зонда-аналога акалабрутиниба, (2) оценку влияния акалабрутиниба и капивасертиба на биологические маркеры функции В-клеток и/или подавление АКТ в РВМС и/или опухолевой ткани и (3) оценка влияния акалабрутиниба и капивасертиба на циркулирующую ДНК опухоли (цДНК). Популяции клеток и иммунологические маркеры будут контролироваться на предмет эффекта лечения, которые может включать, помимо прочего, субпопуляции лейкоцитов или лимфоцитов (например, Т-, В- и природные клетки-киллеры [NK]) их активированные состояния. Дополнительные маркеры могут включать Ki67, pS6, pBTK, pAKT, pPRAS40, pGSK3 $\beta$ , p4EBP1, FOXO3 и pPLC $\gamma$ 2.

Клиническая действенность акалабрутиниба и капивасертиба будет оценена путем измерения частоты общего ответа (ORR=CR+PR), частоты полного ответа (CR), продолжительности ответа (DOR), выживаемости без прогрессирования (PFS) и общей выживаемости (OS).

Цели и конечные точки исследования сведены в табл. EX-7A ниже.

Таблица EX-7A

<b>ЦЕЛИ И КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ</b>	
<b>ОСНОВНАЯ ЦЕЛЬ:</b>	<b>КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ/ПЕРЕМЕННЫЕ:</b>
Оценить безопасность капивасертиба и акалабрутиниба для лечения рецидивирующей/рефрактерной DLBCL	Тип, частота, тяжесть и связь с исследуемым(ми) лечением(ями) любых нежелательных явлений, возникающих в ходе лечения (НЯВЛ), или отклонений лабораторных тестов, серьезных нежелательных явлений (СНЯ), дозозимитирующая токсичность (ДЛТ) или нежелательные явления (НЯ), приводящие к прекращению приема исследуемого лечения (лечений).
<b>ВТОРИЧНАЯ ЦЕЛЬ:</b>	<b>КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ/ПЕРЕМЕННЫЕ:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Оценить клиническую действенность капивасертиба и акалабрутиниба при лечении рецидивирующей/рефрактерной DLBCL</li> <li>Для оценки фармакокинетики капивасертиба и акалабрутиниба</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Конечные точки для клинической действенности: <ul style="list-style-type: none"> <li>Частота общих ответов (ЧОО)</li> <li>Продолжительность ответа (DOR)</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Выживаемость без прогрессирования (PFS)</li> <li>• Общая выживаемость (OS)</li> <li>• Стандартные и соответствующие фармакокинетические параметры</li> </ul>
<b>Задачи поискового исследования</b>	<b>Конечные точки/переменные:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фармакодинамические и фармакокинетические-фармакокинетические эффекты исследуемого лечения(ий) в суррогатных тканях и/или биопсиях (при их наличии).</li> <li>• Оценки измеримой остаточной болезни (MRD) и продолжительное наблюдение за MRD.</li> <li>• Исследуйте маркеры, связанные с чувствительностью или врожденной или приобретенной резистентностью к исследуемому(ым) лечению(ям), которые могут быть обнаружены в циркулирующей опухолевой ДНК (цДНК), опухолевой ткани или сыворотке/плазме. Это могут быть белки, мРНК или ДНК-маркеры.</li> <li>• Соберите для длительного хранения и/или проанализируйте биопсии опухоли и остаток плазмы/сыворотки или ткани (включая архивную ткань опухоли конкретного пациента, если таковая имеется) для возможных будущих поисковых исследований факторов,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Измерения концентрации цитокинов в сыворотке/плазме, занятость АКТ и ВТК и анализ сигнальных путей от моноклеарных клеток периферической крови следует проводить до и после введения дозы. Иммуногистохимический анализ биопсии опухоли на ВТК и другие маркеры (например, на потерю PTEN) в зависимости от ситуации следует проводить до и после введения дозы. Также можно провести исследование взаимосвязи фармакодинамических биомаркеров с уровнями воздействия лекарственного средства.</li> <li>• Следует коррелировать выявляемость MRD с использованием методов на основе ДНК с силой ответа и DOR, PFS и OS.</li> <li>• Продольный анализ геномных маркеров путей АКТ и ВТК, а также маркеров, специфичных для заболевания, и их связь с воздействием исследуемого препарата.</li> <li>• Корреляционный анализ с эффектами лечения с целью определить возможность</li> </ul>
<p>которые могут влиять на развитие лимфомы и/или на ответ на исследуемые лечения (где ответ определяется в широком смысле, включая распределение, действенность, фармакодинамическое действие, переносимость или безопасность). Это может включать анализ опухоли и циркулирующих биомаркеров, таких как ДНК, мРНК, белки или метаболиты.</p>	<p>предсказания ответа по каким-либо повторяющимся биомаркерам, а также какую-либо связь с уровнями воздействия исследуемого препарата.</p>

План исследования.

Исследование представляет собой поисковое, многоцентровое, открытое, нерандомизированное платформенное исследование фазы I, которое будет проводиться примерно в 25 центрах.

Количество субъектов.

В исследовании будет участвовать до 21 поддающегося оценке субъекта.

Лекарственная форма и дозировка.

Лекарственный препарат акалабрутиниб выпускается в виде твердых желатиновых капсул, содержащих 100 мг акалабрутиниба для перорального приема.

Лекарственный препарат капивасертиб выпускается в виде таблеток с пленочным покрытием, содержащих 160 или 200 мг капивасертиба для перорального приема.

Режим дозирования и путь введения.

Прием акалабрутиниба и капивасертиба осуществляли перорально два раза в день, запивая 8 унциями (приблизительно 240 мл) воды (избегая грейпфрутовый сок или апельсиновый сок из-за возможного ингибирования CYP3A). Дозы принимали с интервалом 12 ч (допускается интервал  $\pm 1$  ч) примерно в одно и то же время каждый день. Субъекты должны воздерживаться от приема пищи (только вода для питья) по крайней мере за два часа до приема дозы и по крайней мере один час после приема для всех доз. Капсулы акалабрутиниба и таблетки капивасертиба следует принимать одновременно и проглатывать целиком. Акалабрутиниб принимают каждый день, а капивасертиб принимают по схеме: 4 дня приема и 3 дня перерыва.

Критерии включения.

Чтобы иметь право на участие в исследовании, субъекты должны соответствовать следующим критериям включения.

1. Диагноз рецидивирующей/рефрактерной DLBCL или агрессивной лимфомы (например, В-клеточной НХЛ) и с гистологическим исследованием, основанном на критериях, установленных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Гистология должна соответствовать следующим требованиям:

- (a) DLBCL (впервые диагностированная и трансформированная, включая синдром Рихтера);
- (b) Т-клеточная/обогащенная гистиоцитами В-крупноклеточная лимфома;
- (c) первичная кожная DLBCL;
- (d) первичная кожная DLBCL нижних конечностей;
- (e) DLBCL, положительная по вирусу Эпштейна-Барр (EBV<sup>+</sup>);
- (f) DLBCL, связанная с хроническим воспалением;
- (g) первичная медиастинальная (тимусная) В-крупноклеточная лимфома;
- (h) внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома;
- (i) В-крупноклеточная лимфома, положительная по киназе анапластической лимфомы (ALK);
- (j) В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с перестройками MYC и BCL2 или BCL6 и MYC.

2. Прием в прошлом ритуксимаба, циклофосфида, доксорубина гидрохлорида (гидроксидаунорубидина), винкристина сульфата и преднизолона (например, R-CHOP) или эквивалентной схемы, а также прохождение терапии с высокими дозами со спасением стволовых клеток, или те, кто не подходит для химиотерапии высокими дозами со спасением стволовых клеток и/или терапией Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR). Неприемлемость терапии высокими дозами со спасением стволовых клеток и/или терапии CAR Т-клетками будет определяться исследователем (включая субъектов, которые отказываются от трансплантации).

3. Гематологическая функция должна быть адекватной, что определяется как

- (a) ANC  $\geq 1000$  клеток/ $\text{мм}^3$  ( $1,0 \times 10^7/\text{л}$ );
- (b) количество тромбоцитов  $\geq 100000$  клеток/ $\text{мм}^3$  ( $100 \times 10^9/\text{л}$ ) или  $\geq 50000$  клеток/ $\text{мм}^3$  ( $50 \times 10^9/\text{л}$ ) при наличии поражения костного мозга или селезенки; требование по подсчету тромбоцитов должно быть выполнено без трансфузионной поддержки;
- (c) гемоглобин  $\geq 9$  г/дл.

4. Желание и способность участвовать во всех необходимых оценках и процедурах в этом протоколе исследования, включая незатрудненное проглатывание капсул/таблеток.

5. Женщины должны использовать высокоэффективные средства контрацепции, не должны кормить грудью и должны иметь отрицательный тест на беременность (моча или сыворотка) до начала приема препарата, если они детородного возраста, или должны представить доказательства отсутствия детородной способности, выполняя один из следующих критериев в ходе отборочного обследования:

(a) женщины в постменопаузе, определяемые как женщины в возрасте  $> 50$  лет и с аменореей в течение  $\geq 12$  месяцев после прекращения приема всех экзогенных гормональных препаратов, или женщины моложе 50 лет, у которых аменорея в течение  $\geq 12$  месяцев после прекращения экзогенного гормонального лечения, и их уровни сывороточного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) находятся в пределах постменопаузы, согласно принятым в конкретном учреждении нормам;

(b) документация о необратимой хирургической стерилизации путем гистерэктомии, двусторонней овариэктомии или двусторонней сальпингэктомии, но не о перевязке маточных труб;

(c) медицински подтвержденная необратимая преждевременная недостаточность яичников.

Женщины, ведущие половую жизнь и способные к деторождению, должны быть готовы использовать 2 формы контрацепции с момента отборочного обследования и продолжать в течение 2 дней после приема последней дозы акалабрутиниба и 4 недель после приема последней дозы капивасертиба. Женщины также должны воздерживаться от донорства яйцеклеток и грудного вскармливания в это время.

6. Мужчины должны использовать презерватив (со спермицидом) со всеми половыми партнерами в период проведения исследования и в течение 16 недель после последней дозы капивасертиба. Мужчины не должны сдавать сперму в это время. Если это не было сделано ранее, мужчинам, желающим иметь детей, будет рекомендовано сдать сперму на хранение до начала приема капивасертиба.

Критерии исключения.

Субъекты не имеют права на участие в исследовании, если они соответствуют любому из следующих критериев исключения.

1. Любой из следующих сердечных критериев при скрининге:

(a) средний скорректированный интервал QT в покое (QTc) $>$ 470 мс, полученный из 3 последовательных электрокардиограмм (ЭКГ);

(b) любые клинически значимые нарушения ритма, проводимости или морфологии ЭКГ в покое (например, полная блокада левой ножки пучка Гиса или блокада сердца третьей степени);

(c) любые факторы, повышающие риск удлинения интервала QTc или риск аритмических событий, такие как сердечная недостаточность, гипокалиемия, возмужность развития пируэтной желудочковой тахикардии, врожденный синдром удлиненного интервала QT, семейный анамнез синдрома удлиненного интервала QT или необъяснимая внезапная смерть в возрасте до 40 лет или прием любого сопутствующего лекарства, о котором известно, что оно удлиняет интервал QT;

(d) прохождение любой из следующих процедур или состояний за предшествующие 6 месяцев: аортокоронарное шунтирование, ангиопластика, сосудистое стентирование, инфаркт миокарда, стенокардия, застойная сердечная недостаточность Класс  $\geq$ 2 по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA);

(e) неконтролируемая гипотензия - систолическое артериальное давление  $<$ 90 мм рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление  $<$ 50 мм рт.ст.;

(f) фракция сердечного выброса за пределами установленного диапазона нормы или  $<$ 50% (в зависимости от того, что выше) по данным эхокардиограммы (или равновесной радионуклидной ангиокардиографии [MUGA], если эхокардиограмму невозможно выполнить, или она не позволяет сделать обоснованное заключение).

2. Клинически значимые нарушения метаболизма глюкозы, определяемые любым из следующих признаков при отборочном обследовании:

(a) субъекты с сахарным диабетом 1 типа или сахарным диабетом 2 типа, нуждающиеся в лечении инсулином;

(b) HbA1c $\geq$ 8,0% (63,9 ммоль/моль).

3. Неадекватная функция почек, о чем свидетельствует уровень креатинина  $>$ 1,5 $\times$ ВГН одновременно с клиренсом креатинина  $<$ 50 мл/мин (измерен или рассчитан по уравнению Кокрофта и Голта); подтверждение клиренса креатинина требуется только в том случае, если креатинин  $>$ 1,5 $\times$ ВГН.

4. Наличие лимфомы центральной нервной системы (ЦНС) или лептоменингеального заболевания.

5. Текущая трудно поддающаяся лечению тошнота и рвота, синдром пониженного всасывания, заболевание, сильно влияющее на функцию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), резекция желудка, обширная резекция тонкой кишки, которая может повлиять на всасывание, симптоматическое воспалительное заболевание кишечника, частичная или полная кишечная непроходимость или уменьшение объема желудка и бариатрические операции, такие как шунтирование желудка.

6. Известный положительный результат на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и требуется лечение с ограниченным выбором лекарственных средств.

7. Прием мощных ингибиторов или индукторов CYP3 A4 в течение 2 недель (3 недели в случае зевробоя) до первой дозы капивасертиба и в течение 7 дней до первой дозы акалабрутиниба, или чувствительных субстратов CYP3A4, CYP2C9 и/или CYP2D6 с узким терапевтическим диапазоном в течение 1 недели до первой дозы капивасертиба.

8. Требуется лечение ингибиторами протонного насоса (например, омепразолом, эзомепразолом, лансоприазолом, декслансоприазолом, рабепразолом или пантоприазолом). Субъекты, получающие ингибиторы протонного насоса, которые переходят на антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов или противокислотные средства, имеют право на участие в этом исследовании.

9. Серьезное хирургическое вмешательство в течение 28 дней до первой дозы исследуемого препарата. Примечание. Если субъект перенес серьезную операцию, он должен до принятия первой дозы исследуемого препарата адекватно оправиться от любого токсичного воздействия и/или осложнений после вмешательства. Для местных процедур (например, установки системного порта и биопсии) требуется обсуждение с наблюдающим медицинским работником для оценки риска тяжелого кровотечения у субъекта.

Клинические данные подтвердят, что совместное введение акалабрутиниба и капивасертиба обеспечивает неожиданное улучшение в лечении DLBCL (например, впервые диагностированной DLBCL, рецидивирующей/рефрактерной DLBCL и/или трансформированной DLBCL) по сравнению с монотерапией только акалабрутинибом и капивасертибом.

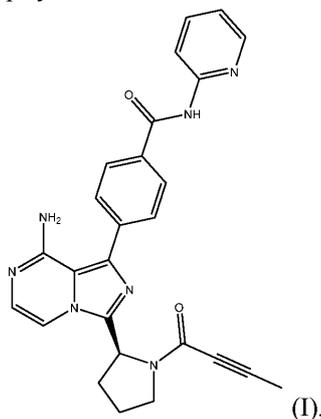
В этом письменном описании используются примеры для раскрытия изобретения и предоставления

возможности любому специалисту в данной области применить изобретение на практике, включая получение и использование любых из раскрытых солей, веществ или составов, а также выполнение любого из раскрытых способов или процедур. Патентоспособный объем изобретения определяется формулой изобретения и может включать другие примеры, которые приходят на ум специалистам в данной области. Предполагается, что такие другие примеры входят в объем формулы изобретения, если они содержат элементы, которые не отличаются от буквального языка формулы изобретения, или если они включают эквивалентные элементы с несущественными отличиями от буквального языка формулы изобретения. Хотя предпочтительные варианты осуществления изобретения показаны и описаны в данном описании, такие варианты осуществления представлены только в качестве примера и не предназначены для ограничения объема изобретения каким-либо иным образом. Различные альтернативы описанным вариантам осуществления изобретения могут быть использованы при практическом применении изобретения. Заголовки разделов, используемые в этом разделе и во всем раскрытии, не предназначены для ограничения.

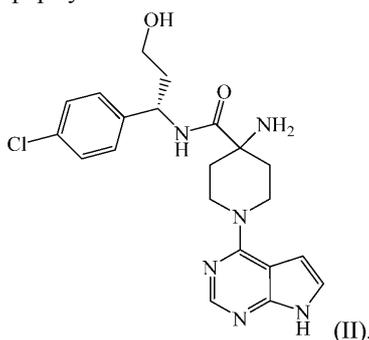
Все приведенные выше ссылки (патентные и непатентные) включены в данную патентную заявку посредством ссылки. Обсуждение этих ссылок предназначено всего лишь для обобщения утверждений, сделанных их авторами. Не делается никаких допущений, что какая-либо ссылка (или часть любой ссылки) относится к известному уровню техники (или вообще известному уровню техники). Заявители оставляют за собой право оспорить точность и актуальность цитируемых ссылок.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения активированной В-клеточной диффузной В-крупноклеточной лимфомы у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту-человеку первого количества соединения формулы I



или его фармацевтически приемлемой соли; и второго количества соединения формулы II



или его фармацевтически приемлемой соли, где первое количество и второе количество вместе составляют терапевтически эффективное количество.

2. Способ по п.1, где субъект-человек ранее получал по меньшей мере одну предшествующую химиотерапию для лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

3. Способ по п.1 или 2, включающий пероральное введение субъекту-человеку соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли.

4. Способ по п.3, где прием соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли субъектом-человеком осуществляется перорально совместно с соединением формулы II или его фармацевтически приемлемой солью.

5. Способ по п.3, где прием соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли

осуществляется субъектом-человеком перорально до или после введения соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли.

6. Способ по любому из пп.1-5, где первое количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, принимаемое субъектом-человеком, составляет от 75 до 225 мг в день.

7. Способ по любому из пп.1-5, где первое количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, принимаемое субъектом-человеком, составляет 100 мг один раз в день.

8. Способ по любому из пп.1-5, где первое количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, принимаемое субъектом-человеком, составляет 100 мг два раза в день.

9. Способ по любому из пп.1-8, где прием соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли субъектом-человеком осуществляют по схеме непрерывного дозирования.

10. Способ по любому из пп.1-8, где прием соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли субъектом-человеком осуществляют по схеме дробного дозирования.

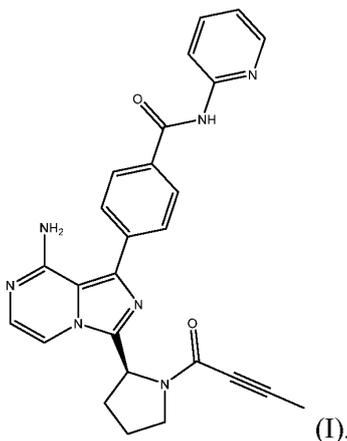
11. Способ по любому из пп.1-8, где

прием соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли субъектом-человеком осуществляют перорально по схеме непрерывного дозирования; и

прием соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли субъектом-человеком осуществляют перорально по дробной схеме дозирования.

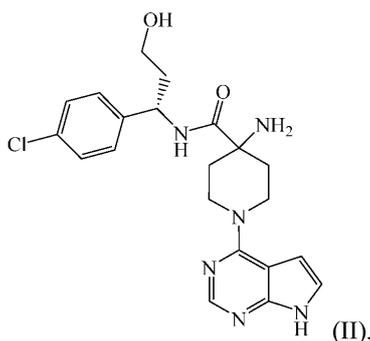
12. Способ по любому из пп.1-11, где второе количество соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, принимаемое субъектом-человеком, составляет от 50 мг два раза в день до 900 мг два раза в день.

13. Терапевтическая комбинация для одновременного, отдельного или последовательного приема, где комбинация содержит соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемую соль; и

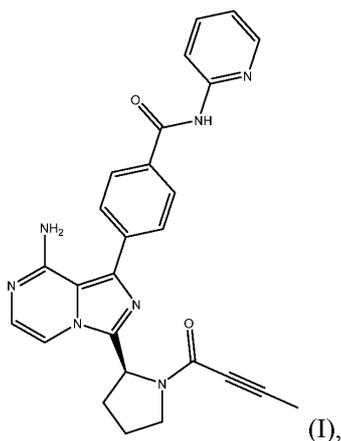
соединение формулы II



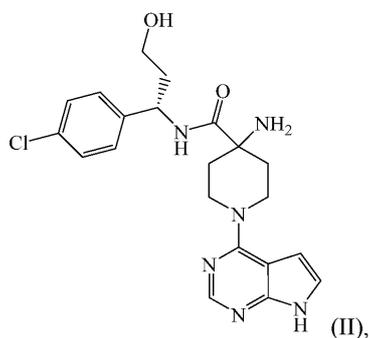
или его фармацевтически приемлемую соль.

14. Применение комбинации, содержащей соединение формулы I

045670

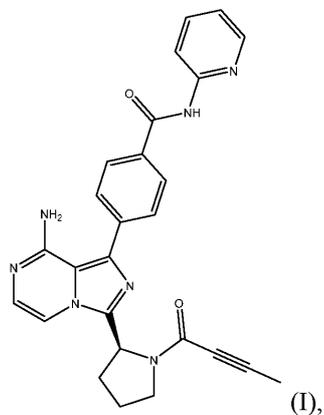


или его фармацевтически приемлемую соль; и  
соединение формулы II

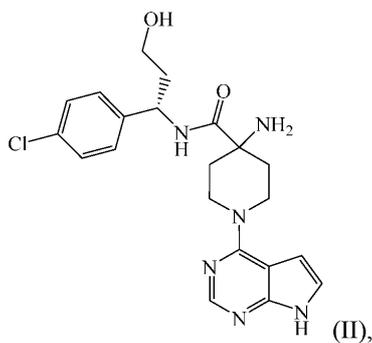


или его фармацевтически приемлемую соль,  
для лечения активированной В-клеточной диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

15. Применение комбинации, содержащей  
соединение формулы I

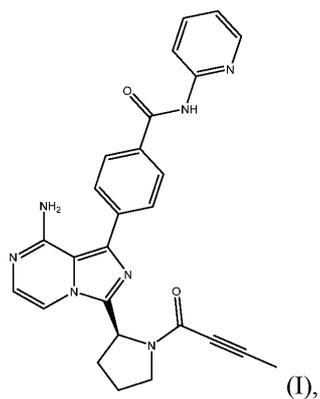


или его фармацевтически приемлемую соль; и  
соединение формулы II

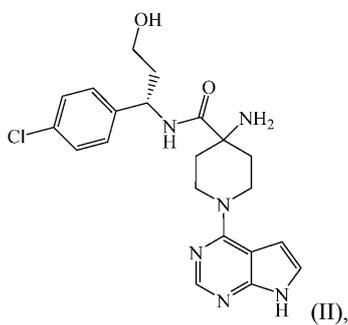


или его фармацевтически приемлемую соль,  
в производстве лекарственного средства для лечения активированной В-клеточной диффузной  
В-крупноклеточной лимфомы.

16. Фармацевтический состав, содержащий соединение формулы I

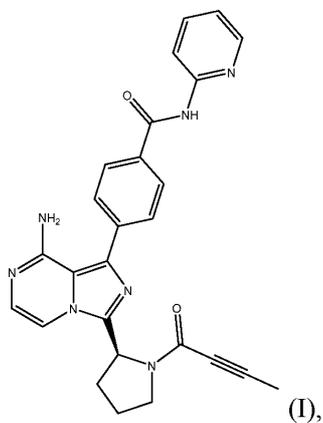


или его фармацевтически приемлемую соль;  
соединение формулы II

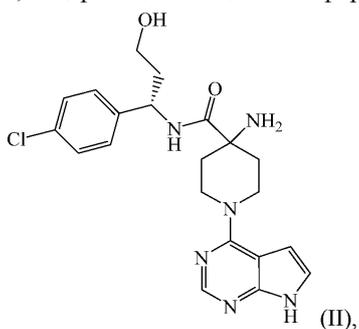


или его фармацевтически приемлемую соль; и  
фармацевтически приемлемый носитель.

17. Терапевтический набор, содержащий  
первый фармацевтический состав, содержащий соединение формулы I

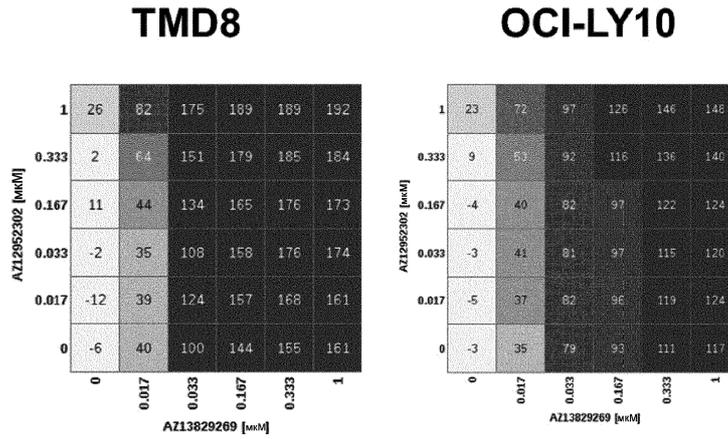


или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель; и  
второй фармацевтический состав, содержащий соединение формулы II



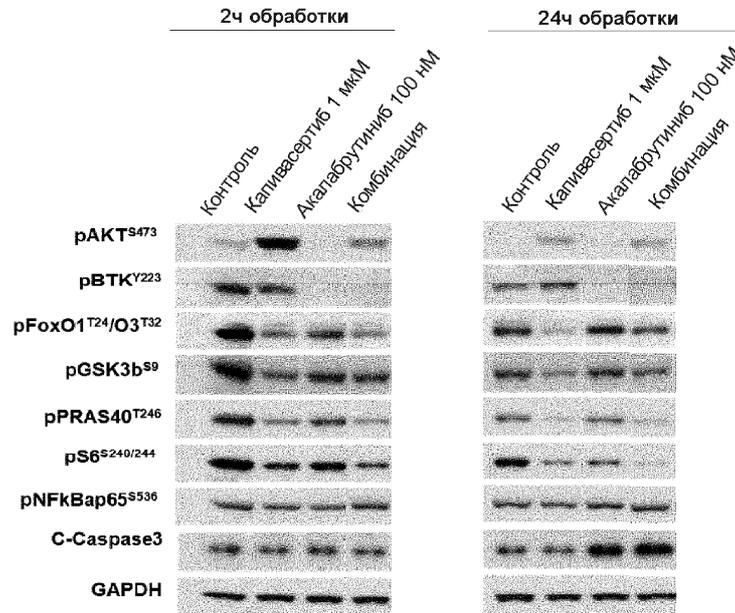
или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Теплокарты комбинированного сигнала для клеток TMD8 и клеток OCI-LY10



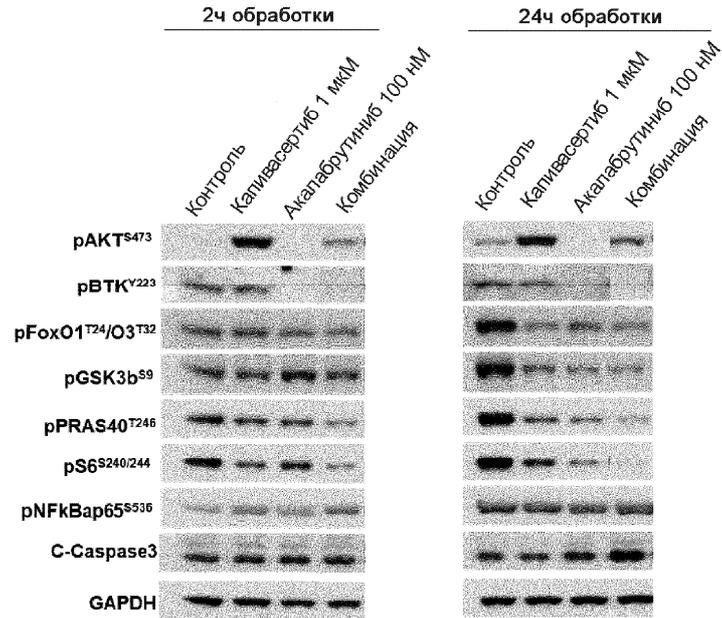
Фиг. 1

Вестерн-блоты для клеток TMD8/OCI-LY10  
**TMD8**



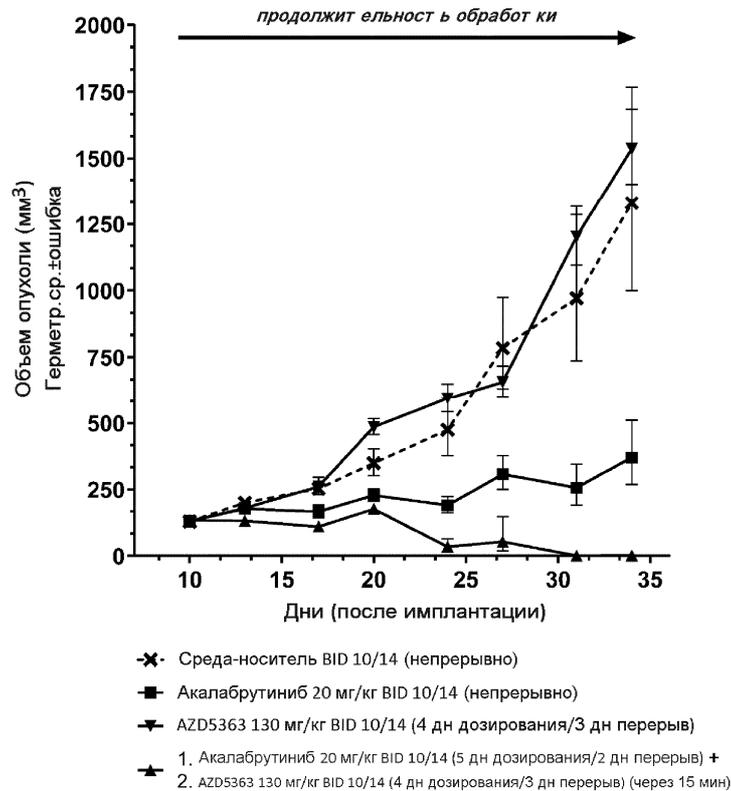
Фиг. 2А

Вестерн-блоты для клеток TMD8/OCI-LY10  
**OCI-LY10**



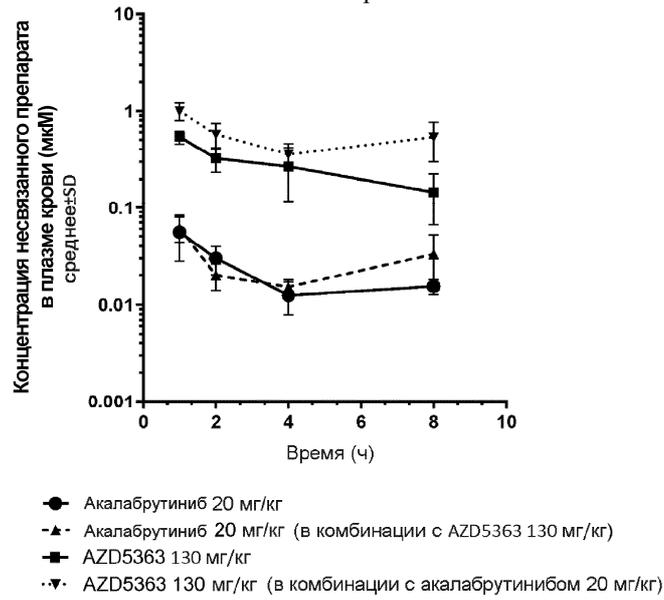
Фиг. 2В

Влияние обработки на объем опухоли в мышинной модели ABC DLBCLC ксенотрансплантатом TMD8 человека



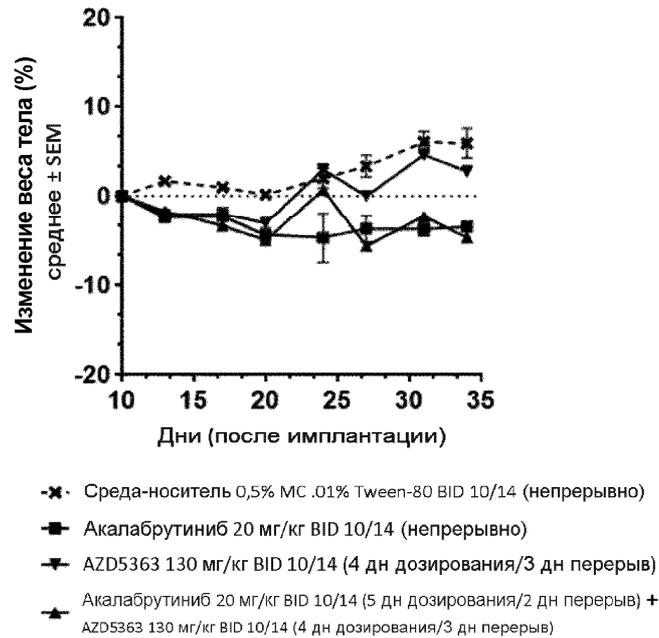
Фиг. 3

Равновесные уровни воздействия в мышинной модели ABC DLBCLC ксенотрансплантатом TMD8 человека после обработки



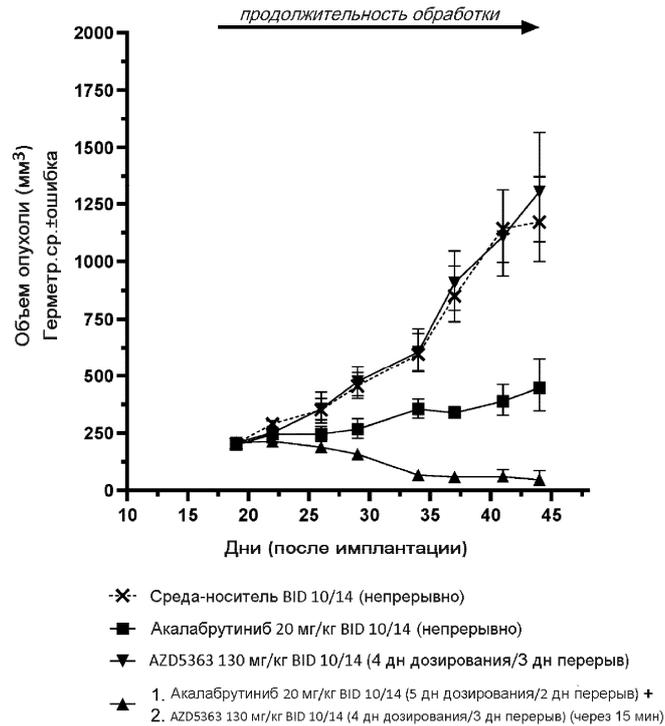
Фиг. 4

Влияние обработки на вес тела в мышинной модели ABC DLBCL с ксенотрансплантатом TMD8 человека



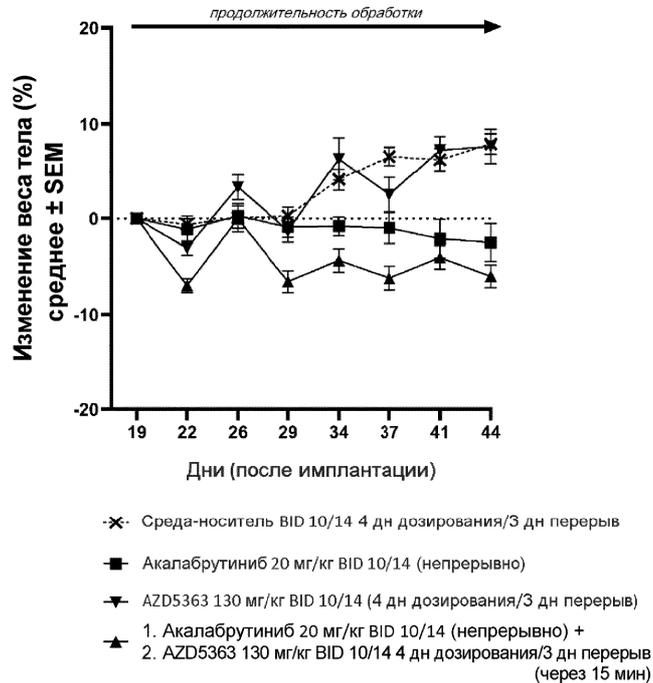
Фиг. 5

Влияние обработки на объем опухоли в мышинной модели ABC DLBCL с ксенотрансплантатом  
OCI-LY10 человека



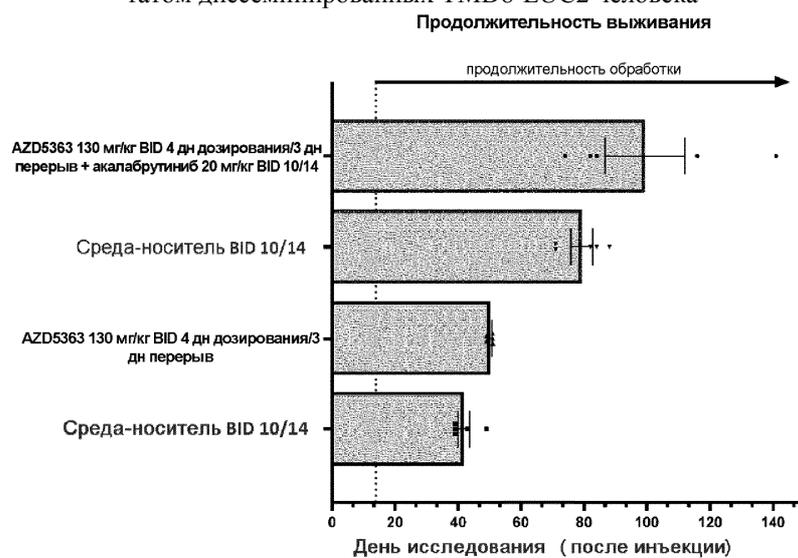
Фиг. 6

Влияние обработки на вес тела в мышинной модели ABC DLBCL с ксенотрансплантатом TMD8 человека



Фиг. 7

Влияние обработки на продолжительность выживания в мышинной модели ABC DLBCL ксенотрансплантатом диссеминированных TMD8-LUC2 человека



Фиг. 8

