

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047687**

(13) **B1**

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

- (45) Дата публикации и выдачи патента
2024.08.27
- (21) Номер заявки
202291480
- (22) Дата подачи заявки
2021.02.10
- (51) Int. Cl. *A61K 31/201* (2006.01)
A61K 31/202 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА**

- (31) **20382089.9**
- (32) **2020.02.10**
- (33) **EP**
- (43) **2022.11.24**
- (86) **PCT/EP2021/053162**
- (87) **WO 2021/160650 2021.08.19**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**АБИЛИТИ ФАРМАСЬЮТИКАЛС
С.Л. (ES)**
- (72) Изобретатель:
**Перес Монтойо Эктор, Йесте-Веласко
Марк, Муньос Гвардиола Пау, Альфон
Кориат Хосе Альберто, Доменек
Гарсия Карлес, Йолди Салинас
Гильермо, Лискано Де Ла Вега
Хосе Мигель, Сегура Гинар Мигель
Франциско, Парис-Кодерч Лайя,
Фестучча Клаудио (ES)**
- (74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)
- (56) **WO-A1-2018210830
WO-A1-2013050644
DANIEL H. LOPEZ ET AL.: "2-Hydroxy
Arachidonic Acid: A New Non-Steroidial Anti-
Inflammatory Drug", PLOS ONE, vol. 8, no.
8, 27 August 2013 (2013-08-27), page e72052,
XP055345829, DOI:10.1371/journal.pone.0072052,
the whole document
EP-B1-2409963**

-
- (57) В изобретении представлено применение АВТL0812 для лечения рака у пациента-человека, при этом лечение рака относится к химиотерапии, лечению с помощью нацеленной терапии, иммунотерапии или лучевой терапии.
-

B1

047687

047687

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к применению АВТL0812 для лечения рака у пациента-человека, при этом лечение рака относится к химиотерапии, лечению с помощью нацеленной терапии, иммунотерапии или лучевой терапии.

Уровень техники

В заявке EP2409963B1 (Lipopharma, поданной в 2010 г.) описано применение соединений - 1,2-производных полиненасыщенных жирных кислот (называемых D-PUFA) для лечения рака. Описанные соединения - производные жирных кислот имеют следующую формулу:



Примером предпочтительного соединения является



Упомянутое выше соединение (182A1) более подробно описано в статье "Egazo, et al.; Clinical Cancer Research; 22(10) May 15, 2016" - в указанной статье это соединение называется "АВТL0812", и этот термин используется в настоящем документе.

Из уровня техники известно, что фармакологическое лечение рака в целом основано на применении четырех основных групп лекарственных средств, включая химиотерапию, нацеленную терапию, гормональную терапию и иммунотерапию.

Кроме того, одним из основных методов лечения рака также является лучевая терапия, которую часто применяют совместно с фармакотерапией.

В заявке WO2018/210830A1 (Ability Pharmaceuticals) описано применение соединения АВТL0812 в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами для лечения рака, примером является фармацевтическая комбинация АВТL0812 с химиотерапевтическими агентами доцетакселом, паклитакселом, карбоплатином или цисплатином применительно к терапии первой линии.

Краткое описание изобретения

Исходя из WO2018/210830A1 (Ability Pharmaceuticals) как наиболее релевантного документа из уровня техники (так называемого ближайшего документа из уровня техники), - задача, которая подлежит решению с помощью настоящего изобретения, может рассматриваться как обеспечение альтернативных вариантов применения АВТL0812, которые могут увеличить эффективность лечения рака.

Как было отмечено выше, в настоящем документе соединение $\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ обозначено как АВТL0812.

Как было отмечено выше, в заявке WO2018/210830A1 (Ability Pharmaceuticals) описано применение соединения АВТL0812 в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами для лечения рака, примером является фармацевтическая комбинация АВТL0812 с химиотерапевтическими агентами доцетакселом, паклитакселом, карбоплатином или цисплатином применительно к терапии первой линии.

В WO2018/210830A1 (Ability Pharmaceuticals) отсутствует прямое и однозначное описание применения АВТL0812 в терапии второй линии для лечения рака - в частности, в WO2018/210830A1 термины "второй линии" или "вторая линия" ("second-line" или "second line") в контексте терапии второй линии даже не упоминаются.

В демонстрационных примерах настоящего документа представлены подробные экспериментальные данные, убедительно демонстрирующие значимый синергический эффект при применении упомянутого выше соединения АВТL0812 в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами, например, для лечения рака с помощью терапии второй линии у пациента-человека.

Соединение АВТL0812 имеет структурное и функциональное сходство с другими соединениями - 1,2-производными полиненасыщенных жирных кислот (D-PUFA), описанными в упомянутом выше источнике EP2409963B1.

Соответственно, при отсутствии доказательств в пользу противного, имеются основания предполагать, что по существу все соединения - производные жирных кислот согласно EP2409963B1 будут иметь существенный в контексте настоящего описания синергический эффект в комбинации с химиотерапевтическим агентом и/или другими предпочтительными методами лечения рака, что рассматривается в настоящем документе.

Соответственно, первый аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической комбинации, содержащей:

(A): соединение, которое представляет собой полиненасыщенную жирную кислоту формулы $\text{COOR}_1\text{-CHR}_2\text{-(CH}_2\text{)}_a\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_b\text{-(CH}_2\text{)}_c\text{-CH}_3$, ее фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию, где

(i) a может представлять собой любое целое число от 0 до 7,

(ii) b может представлять собой любое целое число от 2 до 7,

(iii) c может представлять собой любое целое число от 0 до 7,

(iv) R₁ представляет собой H, Na, K, CH₃, CH₃-CH₂ или PO(O-CH₂-CH₃)₂ и

(v) R₂ представляет собой OH, OCH₃, O-CH₂COOH, CH₃, Cl, CH₂OH, OPO(O-CH₂-CH₃)₂, N(OH)₂, F, HCOO или N(OCH₂CH₃)₂; и

(B1): соединение - химиотерапевтический агент для одновременного, раздельного или последовательного применения при лечении рака у пациента-человека, при этом указанное лечение представляет

собой лечение рака с помощью терапии второй линии.

Из уровня техники известно, что терапия первой линии представляет собой схему или схемы лечения, которые обычно принимаются медицинским учреждением для начального лечения данного типа и стадии рака. Ее также называют первичным лечением или первичной терапией. Целью терапии первой линии является излечение рака, если это возможно. Эта первичная терапия, также называемая индукционной терапией, является первой атакой химиотерапевтических лекарственных средств, направленной против злокачественного новообразования.

В соответствии с общеизвестными для специалиста в данной области техникой сведениями термин "терапия второй линии" согласно первому аспекту относится к лечению с помощью терапии второй линии, которое пробуют применить, когда терапия первой линии не действует должным образом. Ведение пациента в случае рака требует регулярной оценки лечения и корректировки по мере необходимости. Перерыв в первичном лечении с помощью терапии первой линии и принятие новой схемы свидетельствует о лечении с помощью "терапии второй линии".

Специалисту в данной области техники понятно, что в данном контексте термин "терапия второй линии" требует, чтобы пациент, получающий терапию первой линии, получал лечение с применением схемы/комбинации противораковых агентов, которые отличаются от схемы/комбинации противораковых агентов "терапии второй линии".

Можно сказать, что если бы действие схемы/комбинации противораковых агентов терапии первой линии оказалось удовлетворительным (то есть обеспечило излечение рака у пациента), то, вероятно, не потребовалось бы применение "терапии второй линии".

В качестве примера - в данном контексте терапия первой линии могла бы, например, включать применение доцетаксела, паклитаксела и, возможно, также АВТL0812, и в этом случае терапия второй линии могла бы представлять собой другую схему/комбинацию противораковых агентов, которая, например, могла бы представлять собой АВТL0812 в комбинации с темозоломидом, что рассматривается, например, в демонстрационном примере 1.1 в настоящем документе.

Как известно в данной области, химиотерапия представляет собой тип лечения рака, при котором применяют одно или более противораковых лекарственных средств (химиотерапевтических агентов) в качестве части стандартизированной схемы химиотерапии. Термин "химиотерапия" стал обозначать неспецифичное применение внутриклеточного токсического соединения для ингибирования митоза, деления клеток, то есть соединение - химиотерапевтический агент понимается как соединение, препятствующее репликации клеток. Поскольку репликация ДНК/клеток является общим процессом, который используют все клетки для самовоспроизведения, химиотерапевтические агенты не могут отличить раковые клетки от нормальных. Таким образом, классическая химиотерапия может иметь существенные побочные эффекты.

Как было указано выше, в WO2018/210830A1 (Ability Pharmaceuticals) описано применение соединения АВТL0812 в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами при лечении рака - соответственно, в этом документе прямо и однозначно не описано применение АВТL0812 при нацеленной терапии, иммунотерапии и/или лучевой терапии для лечения рака.

В демонстрационных примерах в настоящем документе представлены подробные экспериментальные данные, которые достоверно демонстрируют значимый положительный эффект в отношении применения рассматриваемого выше соединения АВТL0812 при нацеленной терапии, иммунотерапии или лучевой терапии для лечения рака у пациента-человека.

Соответственно, второй аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической комбинации, содержащей:

(A): соединение, которое представляет собой полиненасыщенную жирную кислоту формулы $\text{COOR}_1\text{-CHR}_2\text{-(CH}_2\text{)}_a\text{-(CH=CHCH}_2\text{)}_b\text{-(CH}_2\text{)}_c\text{-CH}_3$, ее фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию, где:

- (i) a может представлять собой любое целое число от 0 до 7,
- (ii) b может представлять собой любое целое число от 2 до 7,
- (iii) c может представлять собой любое целое число от 0 до 7,
- (iv) R₁ представляет собой H, Na, K, CH₃, CH₃-CH₂ или PO(O-CH₂-CH₃)₂ и
- (v) R₂ представляет собой OH, OCH₃, O-CH₂COOH, CH₃, Cl, CH₂OH, OPO(O-CH₂-CH₃)₂, N(OH)₂, F, HCOO или N(OCH₂CH₃)₂; и

(B2): соединение - агент для нацеленной терапии для одновременного, раздельного или последовательного применения при лечении рака у пациента-человека, при этом указанное лечение представляет собой лечение рака с помощью нацеленной терапии.

Термин "нацеленная терапия" согласно второму аспекту следует понимать в соответствии с уровнем техники.

Из уровня техники известно, что нацеленная терапия или молекулярно-нацеленная терапия является одним из основных методов лечения (фармакотерапии) рака, другим методом является, например, цитотоксическая химиотерапия. Как форма молекулярной медицины, нацеленная терапия блокирует рост раковых клеток, воздействуя на конкретные молекулы-мишени, необходимые для канцерогенеза и роста

опухоли, а не просто воздействуя на все делящиеся клетки (как, например, при традиционной химиотерапии).

Третий аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической комбинации, содержащей:

(А): соединение, которое представляет собой полиненасыщенную жирную кислоту формулы $\text{COOR}_1\text{-CHR}_2\text{-(CH}_2\text{)}_a\text{-(CH=CHCH}_2\text{)}_b\text{-(CH}_2\text{)}_c\text{-CH}_3$, ее фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию, где

(i) a может представлять собой любое целое число от 0 до 7,

(ii) b может представлять собой любое целое число от 2 до 7,

(iii) c может представлять собой любое целое число от 0 до 7,

(iv) R_1 представляет собой H, Na, K, CH_3 , $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ или $\text{PO(O-CH}_2\text{-CH}_3\text{)}_2$ и

(v) R_2 представляет собой OH, OCH_3 , $\text{O-CH}_2\text{COOH}$, CH_3 , Cl, CH_2OH , $\text{OPO(O-CH}_2\text{-CH}_3\text{)}_2$, N(OH)_2 , F, HCOO или $\text{N(OCH}_2\text{CH}_3\text{)}_2$; и

(В3): соединение - иммунотерапевтический агент для одновременного, отдельного или последовательного применения при лечении рака у пациента-человека, при этом указанное лечение представляет собой лечение рака с помощью иммунотерапии.

Термин "иммунотерапия" согласно третьему аспекту следует понимать в соответствии с уровнем техники.

Из уровня техники известно, что иммунотерапия представляет собой лечение заболевания путем активации или подавления иммунной системы. Иммунотерапия, предназначенная для индукции или усиления иммунного ответа, относится к активационной иммунотерапии, тогда как иммунотерапия, снижающая или подавляющая иммунный ответ, относится к супрессивной иммунотерапии. В последние годы иммунотерапия вызвала большой интерес у исследователей, практикующих врачей и фармацевтических компаний, в частности в связи с перспективами ее применения для лечения различных форм рака.

Четвертый аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей:

(А): соединение, которое представляет собой полиненасыщенную жирную кислоту формулы $\text{COOR}_1\text{-CHR}_2\text{-(CH}_2\text{)}_a\text{-(CH=CHCH}_2\text{)}_b\text{-(CH}_2\text{)}_c\text{-CH}_3$, ее фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию, где:

(i) a может представлять собой любое целое число от 0 до 7,

(ii) b может представлять собой любое целое число от 2 до 7,

(iii) c может представлять собой любое целое число от 0 до 7,

(iv) R_1 представляет собой H, Na, K, CH_3 , $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ или $\text{PO(O-CH}_2\text{-CH}_3\text{)}_2$ и

(v) R_2 представляет собой OH, OCH_3 , $\text{O-CH}_2\text{COOH}$, CH_3 , Cl, CH_2OH , $\text{OPO(O-CH}_2\text{-CH}_3\text{)}_2$, N(OH)_2 , F, HCOO или $\text{N(OCH}_2\text{CH}_3\text{)}_2$;

для применения при лечении рака у пациента-человека, при этом указанное лечение представляет собой лучевую терапию рака.

Термин "лучевая терапия" согласно четвертому аспекту следует понимать в соответствии с уровнем техники.

Из уровня техники известно, что лучевая терапия (также называемая радиационной терапией) представляет собой лечение рака, при котором применяют высокие дозы излучения для уничтожения раковых клеток и уменьшения опухоли.

Пятый аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической комбинации, содержащей:

(А): соединение, которое представляет собой полиненасыщенную жирную кислоту формулы $\text{COOR}_1\text{-CHR}_2\text{-(CH}_2\text{)}_a\text{-(CH=CHCH}_2\text{)}_b\text{-(CH}_2\text{)}_c\text{-CH}_3$, ее фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию, где:

(i) a может представлять собой любое целое число от 0 до 7,

(ii) b может представлять собой любое целое число от 2 до 7,

(iii) c может представлять собой любое целое число от 0 до 7,

(iv) R_1 представляет собой H, Na, K, CH_3 , $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ или $\text{PO(O-CH}_2\text{-CH}_3\text{)}_2$ и

(v) R_2 представляет собой OH, OCH_3 , $\text{O-CH}_2\text{COOH}$, CH_3 , Cl, CH_2OH , $\text{OPO(O-CH}_2\text{-CH}_3\text{)}_2$, N(OH)_2 , F, HCOO или $\text{N(OCH}_2\text{CH}_3\text{)}_2$; и

(В1): соединение - химиотерапевтический агент для одновременного, отдельного или последовательного применения при лечении рака у пациента-человека, где соединение (В1) представляет собой по меньшей мере одно соединение - химиотерапевтический агент, выбранное из группы, состоящей из

темозоломида;

топотекана;

иринотекана;

циклофосфамида;

фторурацила;

оксалиплатина;

лейковорина и

доксорубицина.

В настоящем документе при обобщенном упоминании соединения (B) подразумевается, что оно относится к любому из соединения (B1), соединения (B2) и/или соединения (B3).

Специалисту в данной области техники понятно, что в данном контексте агент соединения (B) согласно соответствующим аспектам, указанным выше, безусловно, не является соединением, входящим в объем соединения (A) согласно соответствующим аспектам, указанным выше.

Специалисту в данной области техники понятно, что в данном контексте в отношении рассматриваемого в настоящем документе комбинированного лечения не обязательно, чтобы два соединения (A) и (B) вводили, например, одновременно в виде единой композиции или, например, последовательно в виде двух отдельных композиций. Важным является то, что эффективное количество соединения/агента, введенного первым, находится в организме пациента и/или оказывает свое действие на организм пациента, когда вводят второе соединение/агент.

Специалисту в данной области техники понятно, что в данном контексте аспекты настоящего изобретения относятся к комбинации соединения (A) и по меньшей мере одного соединения (B), например, комбинации соединения (A)+соединение (B1), соединение (A)+соединение (B2), соединение (A)+соединение (B3) или соединение (A)+соединение (B1)+соединение (B3). Также понятно, что, поскольку соединение (A) может быть введено в комбинации с лучевой терапией согласно четвертому аспекту настоящего изобретения, лучевая терапия также может быть применена в комбинации с упомянутыми выше комбинациями с любым соединением (B).

Соответственно, термин "комбинация" согласно соответствующим аспектам, указанным выше, в настоящем документе относится к различным комбинациям соединений (A) и (B), например, в одной фармацевтической композиции, в комбинированной смеси, состоящей из отдельных фармацевтических составов/композиций отдельных активных соединений, такой как предварительно приготовленная смесь ("tank-mix"), и при комбинированном применении отдельных активных ингредиентов при последовательном введении, то есть один за другим с достаточно коротким промежутком времени, таким как несколько часов или дней, или при одновременном введении. Порядок применения соединений (A) и (B) не является существенным.

Комбинация соединений (A) и (B) может быть приготовлена для одновременного, раздельного или последовательного введения. В частности, если введение не является одновременным, соединения вводят с относительно коротким промежутком времени между введением одного и другого соединения. Кроме того, соединения вводят в одной и той же или в различных лекарственных формах, или одним и тем же или различными путями введения, например, одно соединение может быть введено внутривенно, а другое соединение может быть введено перорально. Комбинация двух соединений может быть введена, например:

в виде комбинации, которая является частью одного лекарственного состава, при этом два соединения всегда вводят одновременно;

в виде комбинации двух доз/композиций, каждая из которых содержит одно из веществ, что обеспечивает возможность одновременного, последовательного или раздельного введения;

Например, соединение (A) вводят независимо от соединения (B) (то есть в виде двух доз), но в одно и то же время.

В другом подходящем примере сначала вводят соединение (A), и затем отдельно или последовательно вводят соединение (B), в качестве альтернативы, сначала вводят соединение (B), и затем отдельно или последовательно вводят соединение (A).

В другом подходящем примере, когда вводят два соединения (B), соединение (A) вводят первым, первое соединение (B) отдельно или последовательно вводят вторым, и затем второе соединение (B) отдельно или последовательно вводят третьим. В качестве альтернативы, первое соединение (B) вводят первым, второе соединение (B) отдельно или последовательно вводят вторым, и затем соединение (A) отдельно или последовательно вводят третьим. В качестве альтернативы, первое соединение (B) вводят первым, соединение (A) отдельно или последовательно вводят вторым, и затем второе соединение (B) отдельно или последовательно вводят третьим.

Термин "фармацевтический", например, в отношении "фармацевтической композиции", следует понимать в соответствии с уровнем техники, то есть он относится к препарату/композиции, которые находятся в такой форме, которая обеспечивает эффективность проявления биологической активности активных ингредиентов, и являются физиологически переносимыми, то есть не содержащими дополнительных компонентов, являющихся неприемлемо токсичными для субъекта, которому вводят композицию. В частности, термин "фармацевтически приемлемый" означает одобренный регулирующим органом штата или федеральными органами власти или включенный в Фармакопею США или другую общепризнанную фармакопею для применения у животных и, более конкретно, у людей.

Варианты реализации настоящего изобретения описаны ниже только в качестве примеров. Комбинация описанного в настоящем документе предпочтительного варианта реализации с другим описанным в настоящем документе предпочтительным вариантом реализации является еще более предпочтительным вариантом реализации.

Краткое описание чертежей

Обозначения АВТL0812 и АВТL используются в настоящем описании как неразличимые.

Фиг. 1 - цитотоксичность АВТL0812 (АВТL) и темозоломида (ТМЗ) в отношении клеток LA1-5S и SK-N-BE(2). Подробнее см. демонстрационный пример в настоящем документе.

Фиг. 2 - цитотоксичность АВТL0812 и топотекана в отношении LA1-5S. Подробнее см. демонстрационный пример в настоящем документе.

Фиг. 3 - цитотоксичность АВТL0812 и иринотекана в отношении LA1-5S. Подробнее см. демонстрационный пример в настоящем документе.

Фиг. 4 - цитотоксичность АВТL0812 и циклофосфида в отношении LA1-5S. Подробнее см. демонстрационный пример в настоящем документе.

Фиг. 5 - АВТL0812 и бортезомиб проявляют выраженные синергические эффекты *in vitro* в отношении линий клеток множественной миеломы JN3 и OPM2. Подробнее см. демонстрационный пример в настоящем документе.

Фиг. 6 - АВТL0812 существенно усиливает противораковое действие терапии Folfirinox, не повышая при этом токсичность, в модели ксенотрансплантата рака поджелудочной железы человека с использованием клеток MiaPaca2, имплантируемых бестимусным мышам. Результаты свидетельствуют о том, что указанное комбинированное лечение может представлять клинический интерес для лечения рака поджелудочной железы. Подробнее см. демонстрационный пример в настоящем документе.

Фиг. 7 - АВТL0812 существенно усиливает противораковое действие доксорубина, не повышая при этом токсичность, в модели ксенотрансплантата рака эндометрия человека с использованием клеток Ishikawa, имплантируемых бестимусным мышам. Результаты свидетельствуют о том, что комбинированная терапия АВТL0812 совместно с доксорубином может представлять клинический интерес для лечения рака эндометрия. Подробнее см. демонстрационный пример в настоящем документе.

Фиг. 8 - АВТL0812 увеличивает выживаемость без признаков заболевания у мышей с опухолями глиобластомами и усиливает противоопухолевую активность темозоломида. Подробнее см. демонстрационный пример в настоящем документе.

Фиг. 9 - АВТL0812 сокращает рост опухолей-глиобластом (клетки U87MG, T98G) и усиливает противоопухолевую активность лучевой терапии. Подробнее см. демонстрационный пример в настоящем документе.

Фиг. 10 - АВТL0812 увеличивает выживаемость без признаков заболевания у мышей с опухолями глиобластомами и усиливает противоопухолевую активность лучевой терапии. Подробнее см. демонстрационный пример в настоящем документе.

Фиг. 11 - АВТL0812 существенно усиливает противораковое действие олапариба, не повышая при этом токсичность, в модели ксенотрансплантата рака эндометрия человека с использованием клеток Ishikawa, имплантируемых бестимусным мышам. Результаты свидетельствуют о том, что комбинированная терапия АВТL0812 совместно с олапарибом может представлять клинический интерес для лечения рака эндометрия. Подробнее см. демонстрационный пример в настоящем документе.

Фиг. 12 - АВТL0812 существенно усиливает противораковое действие бевацизумаба, не повышая при этом токсичность, в модели ксенотрансплантата рака эндометрия человека с использованием клеток Ishikawa, имплантируемых бестимусным мышам. Результаты свидетельствуют о том, что комбинированная терапия АВТL0812 совместно с олапарибом может представлять клинический интерес для лечения рака эндометрия. Подробнее см. демонстрационный пример в настоящем документе.

Фиг. 13 - АВТL0812 потенцирует поляризацию макрофагов в направлении провоспалительного противоопухолевого фенотипа M1 путем существенного увеличения экспрессии генов IL-1B и ФНО- α . Важно отметить, что АВТL0812 подавляет поляризацию в направлении противовоспалительного проопухолевого фенотипа M2 путем выраженного ингибирования экспрессии гена IL10, одного из основных регуляторов иммуносупрессии. TBP представляет собой связывающий ТАТА-бокс белок. NT означает неполяризованные макрофаги. АВТL50 мкМ означает неполяризованные макрофаги, обработанные 50 мкМ АВТL0812. M1 означает поляризованные по фенотипу M1 макрофаги. M1+АВТL50 означает поляризованные по фенотипу M1 макрофаги, обработанные 50 мкМ АВТL0812. АВТL100 мкМ означает неполяризованные макрофаги, обработанные 100 мкМ АВТL0812. M1+АВТL100 означает поляризованные по фенотипу M1 макрофаги, обработанные 100 мкМ АВТL0812. M2 означает поляризованные по фенотипу M2 макрофаги. M2+АВТL50 означает поляризованные по фенотипу M2 макрофаги, обработанные 50 мкМ АВТL0812. Подробнее см. демонстрационный пример в настоящем документе.

Фиг. 14 - АВТL0812 индуцирует экспрессию PDL1 в линиях клеток рака эндометрия и поджелудочной железы, опосредованная АВТL0812 экспрессия PDL1 значительно ниже уровней экспрессии PDL1, индуцированной IFN γ , главным регулятором экспрессии PDL1. Эти результаты обращают внимание на потенциальную комбинацию АВТL0812 с ингибиторами иммунных контрольных точек, поскольку опосредованная индукция уровней PDL1 сделает раковые клетки мишенями для ингибиторов иммунных контрольных точек. Подробнее см. демонстрационный пример в настоящем документе.

Фиг. 15 - АВТL0812 способствует иммуногенной гибели раковых клеток в линии клеток рака поджелудочной железы человека MiaPaca2, что индуцирует высвобождение иммуногенных факторов, кото-

рые способствуют устойчивой активации макрофагов наряду с их поляризацией по провоспалительному и противоопухолевому фенотипу M1 путем выраженной индукции постоянного уровня IL-1b и постоянной экспрессии гена ФНО- α . Эти данные, наряду с фиг. 13, свидетельствуют о том, что АВТL0812 обладает способностью к иммуномодуляции микроокружения опухоли за счет его противоракового действия в отношении раковых клеток помимо его прямого действия на макрофаги человека, что обращает внимание на его потенциальную комбинацию с ингибиторами иммунных контрольных точек для потенцирования противораковой эффективности. RPMI или NT относится к исходным кондиционированным средам (контроль). MiaPACA-2 NT или MiaPACA-2 CM NT относится к кондиционированным средам от необработанных клеток MiaPaca2. MiaPACA-2 40мкМ АВТL0812 относится к кондиционированным средам от обработанных АВТL0812 клеток MiaPaca2 (40 мкМ АВТL0812). MiaPACA-2 CM 70 мкМ относится к кондиционированным средам от обработанных АВТL0812 клеток MiaPaca2 (70 мкМ АВТL0812). ТВР представляет собой связывающий ТАТА-бокс белок. Подробнее см. демонстрационный пример в настоящем документе.

Фиг. 16 - АВТL0812, введенный отдельно, увеличивает выживаемость в сингенной модели рака легкого у мышей с использованием клеток LLC1, подкожно имплантированных мышам C57BL6. АВТL0812 в комбинации с антителом к PD1 продемонстрировал большее увеличение выживаемости по сравнению с лечением антителом к PD1, АВТL0812 и носителем. Данные свидетельствуют о потенцировании лечения антителом к PD1 в присутствии АВТL0812, что приводит к увеличению выживаемости мышей. Этот результат указывает на потенциальное преимущество комбинации антитела к PD1 и АВТL0812 у пациентов-людей. Подробнее см. демонстрационный пример в настоящем документе.

Фиг. 17 - АВТL0812, введенный отдельно, демонстрирует уменьшение объема опухоли, схожее с таковым при лечении антителом к PD1 плюс карбоплатин/паклитаксел, оба вида лечения значительно уменьшают объем опухоли по сравнению с получающей носитель группой в сингенной модели рака легкого у мышей с использованием клеток LLC1, подкожно имплантированных мышам C57BL6. Лечение с применением трехкомпонентной комбинации АВТL0812 плюс антитело к PD1 плюс карбоплатин/паклитаксел вызывает максимальное уменьшение объема опухоли, значительно увеличивая эффективность остальных методов лечения. Эта более высокая противораковая эффективность коррелирует с увеличением уровней экспрессии генов CD8/CD4 в опухолях, что подтверждает *in vivo* предыдущие наблюдения, полученные *in vitro* (фиг. 15 и 13). Отношение CD8/CD4 обычно оценивают для анализа цитотоксических противоопухолевых Т-лимфоцитов при медикаментозном лечении. Результаты свидетельствуют о том, что комбинированная терапия АВТL0812 плюс антитело к PD1+паклитаксел/карбоплатин, стандарт лечения для пациентов с раком легкого, может представлять клинический интерес для лечения рака легкого. Подробнее см. демонстрационный пример в настоящем документе.

Фиг. 18 - АВТL0812 в комбинации с лечением антителом к PD1 плюс карбоплатин/паклитаксел индуцировал максимальное уменьшение объема опухоли в сингенной модели рака легкого у мышей с использованием клеток LLC1, внутрибрюшинно имплантированных мышам C57BL6. Результаты свидетельствуют о том, что комбинированная терапия АВТL0812 плюс антитело к PD1+паклитаксел/карбоплатин, стандарт лечения для пациентов с раком легкого, может представлять клинический интерес для лечения рака легкого. Подробнее см. демонстрационный пример в настоящем документе.

Фиг. 19 - АВТL0812 индуцирует экспрессию PDL1 в линиях клеток рака эндометрия и поджелудочной железы *in vitro*. Эти результаты обращают внимание на потенциальную комбинацию АВТL0812 с ингибиторами иммунных контрольных точек, поскольку индукция уровней PDL1 сделает раковые клетки мишенями для ингибиторов иммунных контрольных точек. Подробнее см. демонстрационный пример в настоящем документе.

Фиг. 20 - АВТL0812 ингибирует экспрессию PD1 в активированных и неактивированных первичных Т-клетках человека. PD1 опосредует сигнал, ингибирующий активность Т-клеток, поэтому снижение его уровня под действием АВТL0812 может способствовать активации Т-клеток для проявления их противоопухолевой активности. RFU означает относительные единицы флуоресценции. WB означает вестерн-блоттинг. Подробнее см. демонстрационный пример в настоящем документе.

Фиг. 21 - АВТL0812 способствует ингибированию высвобождения иммуносупрессивных хемокинов в раковых клетках человека, что приводит к развитию провоспалительного окружения. Подробнее см. демонстрационный пример в настоящем документе.

Фиг. 22 - АВТL0812 индуцирует иммуногенную гибель клеток (ICD) в клетках рака поджелудочной железы человека путем индукции дозозависимого повышения содержания маркеров ICD внеклеточных Hmgb1 и АТФ, поверхностного кальретикулина и активированных каспаз 3 и 8. Подробнее см. демонстрационный пример в настоящем документе.

Фиг. 23 - АВТL0812 способствует инфильтрации Т-клеток CD3 в опухолевых поражениях у мышей PTEN-КО, подвергшихся канцерогенезу эндометрия, что сопровождается торможением прогрессирования канцерогенеза и уменьшением неопластических поражений (EIN, внутриэпителиальная неоплазия эндометрия). UN означает отсутствие лечения.

Фиг. 24 - АВТL0812 потенцирует поляризацию иммортализованных макрофагов THP-1 и первич-

ных макрофагов человека в направлении провоспалительного противоопухолевого фенотипа M1 путем существенного увеличения экспрессии генов IL-1 β и ФНО- α . Важно отметить, что АВТL0812 подавляет поляризацию в направлении противовоспалительного проопухолевого фенотипа M2 путем выраженного ингибирования экспрессии гена IL10, одного из основных регуляторов иммуносупрессии. Эти данные свидетельствуют об иммуномодулирующем действии АВТL0812 в макрофагах в направлении противоопухолевого фенотипа, потенциально обеспечивающим синергизм с иммунотерапией. 0 означает носитель. Подробнее см. демонстрационный пример в настоящем документе.

Фиг. 25 - АВТL0812 способствует высвобождению провоспалительных цитокинов и ингибированию секреции иммуносупрессивных цитокинов в первичных макрофагах человека и в иммортализованных макрофагах ТНР1, что приводит к развитию провоспалительного окружения. Эти результаты подтверждают потенциальный синергизм с иммунотерапией. CTRL означает контроль. Подробнее см. демонстрационный пример в настоящем документе.

Фиг. 26 - АВТL0812 потенцирует цитотоксическое действие активированных Т-клеток против раковых клеток при совместном культивировании обоих типов клеток *in vitro*.

Фиг. 27 - монотерапия АВТL0812 демонстрирует уменьшение объема опухоли, схожее с таковым при применении антитела к PD1, оба вида лечения значимо уменьшают объем опухоли по сравнению с получавшей носитель группой в сингенной модели у мышей с использованием клеток рака поджелудочной железы МТ5, подкожно имплантированных мышам С57BL6. АВТL0812 способствует созданию провоспалительного противоопухолевого окружения более эффективно, чем лечение антителом к PD1, что приводит к увеличению количества миелоидных клеток и противораковых НК-клеток в опухолях и увеличению отношения Th1/Th2 в селезенке.

Фиг. 28 - АВТL0812, введенный в комбинации с антителом к PD1 и FOLFIRINOX, демонстрирует максимальное уменьшение объема опухоли по сравнению с остальными группами, включая антитело к PD1 отдельно и АВТL0812+FOLFIRINOX, способствуя созданию провоспалительного противоопухолевого окружения с повышенной инфильтрацией миелоидных клеток и противораковых клеток CD8 в опухоли.

Подробное описание изобретения

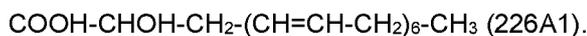
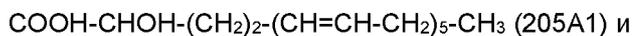
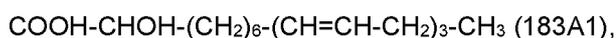
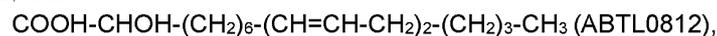
Соединение (А) согласно соответствующим аспектам.

Предпочтительным вариантом реализации является вариант реализации, в котором: (i) а может представлять собой любое целое число от 5 до 7, (ii) b может представлять собой любое целое число от 2 до 4, (iii) с может представлять собой любое целое число от 1 до 5.

Предпочтительно R₁ может представлять собой H, Na, K, CH₃, CH₃-CH₂ или PO(O-CH₂-CH₃)₂. Предпочтительно R₂ может представлять собой OH, OCH₃, O-CH₂COOH, CH₃, Cl, CH₂OH, OPO(O-CH₂-CH₃)₂, N(OH)₂, F, HCOO или N(OCH₂CH₃)₂.

В предпочтительном варианте реализации R₁ представляет собой H, и R₂ представляет собой OH. В другом предпочтительном варианте реализации R₁ представляет собой Na, и R₂ представляет собой OH.

Предпочтительно соединение (А) представляет собой по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из



Наиболее предпочтительно соединение (А) представляет собой COOH-CHON-(CH₂)₆-(CH=CH-CH₂)₂-(CH₂)₃-CH₃ (ABTL0812).

Фармацевтически приемлемая соль соединения (А) относится к любой фармацевтически приемлемой соли соединения (А). Из уровня техники известно, что существует множество известных фармацевтически приемлемых солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются перечисленными, натриевые (Na) соли, калиевые соли, ацетаты, сульфаты, пиро-сульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, ка-прилаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропионаты, оксалаты, мало-наты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксibenзоаты, фталаты, сульфонаты, ксиленсульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, гамма-гидроксibenзутираты, гликоляты, тартраты, алкансульфонаты (например, метансульфонат или мезилат), пропансульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты и соли миндальной кислоты (манделаты). В конкретном варианте реализации соль соединения (А) представляет собой натриевую соль.

Специалисту в данной области техники понятно, что в данном контексте при упоминании в настоящем документе предпочтительной формулы соединения (A), такого как, например, AVTL0812, следует понимать, что оно также включено в виде его соли, например, при упоминании в настоящем документе, что соединение (A) представляет собой $\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (AVTL0812), это также относится к соли AVTL0812.

Предпочтительно соединение (A) представляет собой натриевую соль $\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (AVTL0812).

Химиотерапевтический агент - соединение (B1) согласно первому аспекту.

В некоторых вариантах реализации соединение (B1) представляет собой по меньшей мере одно соединение - химиотерапевтический агент, выбранное из группы, состоящей из

темозоломида;
топотекана;
иринотекана;
циклофосфамида;
фторурацила (5-фторурацила, 5-ФУ);
цисплатина;
карбоплатина;
оксалиплатина;
лейковорина;
доксорубицина;
блеомицина;
капецитабина;
митомицина В;
паклитаксела;
наб-паклитаксела;
доцетаксела;
гемцитабина;
метотрексата;
пеметрекседа;
цитарабина;
меркаптопурина;
глуфосфамида;
иксабепилона;
нимустина;
кармустина;
ломустина;
митоксантрона;
этопозид;
винкристина;
винбластин и
тамоксифен.

Как понятно в данном контексте, в отношении любого из перечисленных предпочтительных примеров соединения (B1) наиболее предпочтительно, чтобы соединение (A) представляло собой $\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (AVTL0812).

В других вариантах реализации соединение (B1) представляет собой по меньшей мере одно соединение - химиотерапевтический агент, выбранное из группы, состоящей из

темозоломида;
топотекана;
иринотекана;
циклофосфамида;
фторурацила;
оксалиплатина;
лейковорин и
доксорубицин.

В других вариантах реализации соединение (B1) представляет собой по меньшей мере одно соединение - химиотерапевтический агент, выбранное из группы, состоящей из

темозоломида;
топотекана;
фторурацила;
оксалиплатин и
лейковорин.

В других вариантах реализации соединение (B1) представляет собой по меньшей мере одно соеди-

нение - химиотерапевтический агент, выбранное из группы, состоящей из
 иринотекана;
 фторурацила;
 оксалиплатина и
 лейковорина.

В других вариантах реализации соединение (B1) представляет собой по меньшей мере одно соединение - химиотерапевтический агент, выбранное из группы, состоящей из
 карбоплатина и
 паклитаксела.

Может быть предпочтительным, чтобы соединение (B1) согласно первому аспекту включало два или более различных химиотерапевтических агента (в частности когда соединение (A) представляет собой $\text{COOH-CHON}-(\text{CH}_2)_6-(\text{CH}=\text{CH-CH}_2)_2-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$ (ABTL0812)) - в частности, предпочтительно, когда соединение (B1) согласно первому аспекту включает: иринотекан, лейковорин, оксалиплатин и фторурацил; или иринотекан, топотекан и циклофосфамид.

Специалисту в данной области техники понятно, что в данном контексте можно комбинировать применение соединения (B1) с другими агентами/соединениями, имеющими отношение к лечению рака, такими как, например, один или более агентов для нацеленной терапии (B2).

Особенно предпочтительно, чтобы соединение (A) представляло собой ABTL0812, и соединение (B1) представляло собой темозоломид, в частности когда рак представляет собой рак типа нейробластомы (см. пример этого предпочтительного варианта реализации в примерах 1.1).

Особенно предпочтительно, чтобы соединение (A) представляло собой ABTL0812, и соединение (B1) представляло собой топотекан, в частности когда рак представляет собой рак типа нейробластомы (см. пример этого предпочтительного варианта реализации в примере 1.2 настоящего описания). В других вариантах реализации соединение (A) представляет собой ABTL0812, и соединение (B1) представляет собой топотекан, в частности когда рак представляет собой рак поджелудочной железы или глиобластоме.

Особенно предпочтительно, чтобы соединение (A) представляло собой ABTL0812, и соединение (B1) представляло собой иринотекан, в частности когда рак представляет собой рак типа нейро-бластомы (см. пример этого предпочтительного варианта реализации в примере 1.3 настоящего описания). В других вариантах реализации соединение (A) представляет собой ABTL0812, и соединение (B1) представляет собой иринотекан, в частности когда рак представляет собой рак поджелудочной железы или глиобластоме.

Особенно предпочтительно, чтобы соединение (A) представляло собой ABTL0812, и соединение (B1) представляло собой циклофосфамид, в частности когда рак представляет собой рак типа нейробластомы (см. пример этого предпочтительного варианта реализации в примере 1.4 настоящего описания).

Особенно предпочтительно, чтобы соединение (A) представляло собой ABTL0812, и соединение (B1) представляло собой иринотекан, лейковорин, оксалиплатин и фторурацил, в частности когда рак представляет собой рак поджелудочной железы (см. пример этого предпочтительного варианта реализации, например, в примере 3.1 настоящего описания).

Особенно предпочтительно, чтобы соединение (A) представляло собой ABTL0812, и соединение (B1) представляло собой доксорубицин, в частности когда рак представляет собой рак клеток эндометрия (см. пример этого предпочтительного варианта реализации в примере 3.2 настоящего описания).

Особенно предпочтительно, чтобы соединение (A) представляло собой ABTL0812, и соединение (B1) представляло собой темозоломид, в частности когда рак представляет собой рак типа глиобластомы (см. пример этого предпочтительного варианта реализации в примере 3.3 настоящего описания).

Особенно предпочтительно, чтобы соединение (A) представляло собой ABTL0812, и соединение (B1) представляло собой пеметрексед, в частности когда рак представляет собой рак легкого.

Особенно предпочтительно, чтобы соединение (A) представляло собой ABTL0812, и соединение (B1) представляло собой метотрексат, в частности когда рак представляет собой рак легкого.

Предпочтительно фармацевтическая комбинация, рассматриваемая в настоящем документе, представляет собой фармацевтическую комбинацию, где соединение (A) представляет собой ABTL0812, и соединение (B1) представляет собой темозоломид, и рак представляет собой нейробластому;
 соединение (B1) представляет собой топотекан, и рак представляет собой нейробластому;
 соединение (B1) представляет собой иринотекан, и рак представляет собой нейробластому;
 соединение (B1) представляет собой циклофосфамид, и рак представляет собой нейробластому;
 соединение (B1) представляет собой иринотекан, лейковорин, оксалиплатин и фторурацил, и рак представляет собой рак поджелудочной железы;

соединение (B1) представляет собой доксорубицин, и рак представляет собой рак эндометрия; или
 соединение (B1) представляет собой темозоломид, и рак представляет собой глиобластому. Соединение (A) (в частности, ABTL0812) предпочтительно вводят перорально.

Вводимая доза соединения (A) (в частности, ABTL0812) предпочтительно представляет собой суточную дозу от 200 мг до 7000 мг, более предпочтительно суточную дозу от 1500 мг до 5000 мг, еще бо-

лее предпочтительно суточную дозу от 3000 мг до 4700 мг, и наиболее предпочтительно суточную дозу от 3500 мг до 4300 мг.

Предпочтительно суточная доза соединения (А) (в частности, АВТL0812) представляет собой суточную дозу, вводимую 3 раза в день, наиболее предпочтительно 3 раза по 1200-1400 мг.

Агент для нацеленной терапии - соединение (В2) согласно второму аспекту.

Предпочтительно соединение (В2) представляет собой по меньшей мере одно соединение - агент для нацеленной терапии, выбранное из группы, состоящей из

иматиниба;
гефитиниба;
эрлотиниба;
сорафениба;
сунитиниба;
дазатиниба;
лапатиниба;
нилотиниба;

ингибитора протеасом (предпочтительно карфилзомиба, иксазомиба или бортезомиба);
тамоксифена;

ингибитора янус-киназы (предпочтительно тофацитиниба);

ингибитора ALK (предпочтительно кризотиниба);

ингибитора Vcl-2 (предпочтительно обатоклакса, навитоклакса или госсипола);

ингибитора PARP (предпочтительно инипариба или олапариба);

ингибиторов PI3K (предпочтительно перифозина) апатиниба;

ингибитора Vraf (предпочтительно вемурафениба или дабрафениба);

ингибитора MEK (предпочтительно траметиниба);

ингибитора CDK;

ингибитора Hsp90;

салиномицина;

VAL-083 (диангидрогалактитола);

винтафолида;

ингибитора серин-треониновой киназы (предпочтительно темсиролимуса, эверолимуса, вемурафениба, траметиниба или дабрафениба) и

моноклональных антител (предпочтительно мАТ к VEGF;

ритуксимаба, трастузумаба, алемтузумаба, цетуксимаба, панитумумаба или бевацизумаба).

Как понятно в данном контексте, в отношении любого из перечисленных предпочтительных примеров соединения (В2) наиболее предпочтительно, чтобы соединение (А) представляло собой $\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (АВТL0812).

В других вариантах реализации соединения (В2) представляет собой по меньшей мере одно соединение - агент для нацеленной терапии, выбранное из группы, состоящей из

ингибитора протеасом (предпочтительно карфилзомиба, иксазомиба или бортезомиба);

ингибитора PARP (предпочтительно инипариба или олапариба) и

моноклональных антител (предпочтительно мАТ к VEGF, ритуксимаба, трастузумаба, алемтузумаба, цетуксимаба, панитумумаба или бевацизумаба).

В других вариантах реализации соединения (В2) представляет собой по меньшей мере одно соединение - агент для нацеленной терапии, выбранное из группы, состоящей из

бортезомиба;

олапариба и

бевацизумаба.

Может быть предпочтительным, чтобы соединение (В2) согласно второму аспекту включало два или более различных агента для нацеленной терапии (в частности когда соединение (А) представляет собой $\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (АВТL0812)).

Специалисту в данной области техники понятно, что в данном контексте можно комбинировать применение соединения (В2) с другими агентами/соединениями, имеющими отношение к лечению рака, такими как, например, одно или более соединений - химиотерапевтических агентов.

Особенно предпочтительно, чтобы соединение (А) представляло собой АВТL0812, и соединение (В2) представляло собой бортезомиб, в частности когда рак представляет собой рак типа множественной миеломы (см. примеры этого предпочтительного варианта реализации в примерах 2.1). Бортезомиб является ингибитором протеасом, и можно сказать, что различные ингибиторы протеасом обеспечивают лечение рака посредством схожего механизма - соответственно, можно полагать, что рассматриваемые в настоящем документе положительные результаты экспериментов для бортезомиба свидетельствуют в пользу того, что схожие положительные результаты могут быть получены и при применении ингибиторов протеасом, отличных от бортезомиба, таких как, например, карфилзомиб или иксазомиб.

Особенно предпочтительно, чтобы соединение (А) представляло собой АВТL0812, и соединение

(B2) представляло собой олапариб, в частности когда рак представляет собой рак эндометрия (см. примеры этого предпочтительного варианта реализации в примерах 5.1).

Олапариб является ингибитором PARP, и можно сказать, что различные ингибиторы PARP обеспечивают лечение рака посредством схожего механизма - соответственно, можно полагать, что рассматриваемые в настоящем документе положительные результаты экспериментов для олапариба свидетельствуют в пользу того, что схожие положительные результаты могут быть получены и при применении ингибиторов PARP, отличных от олапариба, таких как, например, инипариб.

Особенно предпочтительно, чтобы соединение (A) представляло собой ABTL0812, и соединение (B2) представляло собой бевацизумаб, в частности когда рак представляет собой рак эндометрия (см. примеры этого предпочтительного варианта реализации в примерах 5.2). Бевацизумаб действует посредством замедления роста новых кровеносных сосудов путем ингибирования фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), то есть его можно рассматривать как пример МАТ к VEGF.

Соответственно, бевацизумаб можно рассматривать как пример МАТ к VEGF, и можно сказать, что другие МАТ к VEGF обеспечивают лечение рака посредством схожего механизма - соответственно, можно полагать, что рассматриваемые в настоящем документе положительные результаты экспериментов для бевацизумаба свидетельствуют в пользу того, что схожие положительные результаты могут быть получены и при применении моноклональных антител против VEGF, отличных от бевацизумаба.

Предпочтительно фармацевтическая комбинация, рассматриваемая в настоящем документе, представляет собой фармацевтическую комбинацию, где соединение (A) представляет собой ABTL0812, и соединение (B2) представляет собой бортезомиб, и рак представляет собой рак типа множественной миеломы;

соединение (B2) представляет собой олапариб, и рак представляет собой рак эндометрия; или соединение (B2) представляет собой бевацизумаб, и рак представляет собой рак эндометрия.

Соединение (A) (в частности, ABTL0812) предпочтительно вводят перорально.

Вводимая доза соединения (A) (в частности, ABTL0812) предпочтительно представляет собой суточную дозу от 200 мг до 7000 мг, более предпочтительно суточную дозу от 1500 мг до 5000 мг, еще более предпочтительно суточную дозу от 3000 мг до 4700 мг, и наиболее предпочтительно суточную дозу от 3500 мг до 4300 мг.

Предпочтительно суточная доза соединения (A) (в частности, ABTL0812) представляет собой суточную дозу, вводимую 3 раза в день, наиболее предпочтительно 3 раза по 1200-1400 мг.

Иммунотерапевтический агент - соединение (B3) согласно третьему аспекту.

Из уровня техники известно, что терапия ингибиторами контрольных точек представляет собой форму иммунотерапии рака. Указанная терапия нацелена на иммунные контрольные точки, ключевые регуляторы иммунной системы, которые при стимуляции могут ослабить иммунный ответ на иммунологический стимул. Ингибиторы контрольных точек представляют собой молекулы, способные блокировать белки - иммунные контрольные точки. Следовательно, ингибиторы контрольных точек усиливают иммунный ответ, способствуя уничтожению раковых клеток.

Одобренные в настоящее время ингибиторы контрольных точек обычно представляют собой антигена и нацелены на молекулы CTLA4, PD-1 и PD-L1 - эти ингибиторы контрольных точек можно назвать ингибиторами контрольных точек, нацеленными на PD1, PDL1, CTLA4.

Заключение демонстрационного примера 6.1 ниже гласит:

"Эти результаты свидетельствуют о том, что ABTL0812, помимо его противоракового действия в отношении опухолевых клеток, стимулирует иммунную систему в направлении провоспалительного фенотипа, изменяя микроокружение опухоли, способствуя привлечению других иммунных клеток, таких как цитотоксические Т-лимфоциты, тем самым превращая "холодную" опухоль, которая вызывает подавление иммунной системы, в "горячую" и иммуногенную опухоль, что обращает внимание на потенциальную комбинацию ABTL0812, в частности, с ингибиторами иммунных контрольных точек для потенцирования противораковой эффективности путем создания провоспалительного и противоопухолевого микроокружения".

Заключение демонстрационного примера 7 ниже гласит:

"... Иммуномодулирующее действие ABTL0812 *in vivo* демонстрирует, как он вызывает инфильтрацию Т-лимфоцитов в опухолевые поражения, что указывает на наличие провоспалительного противоопухолевого микроокружения, которое способствует инфильтрации иммунных клеток для уничтожения раковых клеток. ... обращая внимание на его потенциальную комбинацию, в частности, с ингибиторами иммунных контрольных точек, для потенцирования противораковой эффективности".

Соответственно, приведенные в настоящем документе экспериментальные данные (см. примеры 6-8) свидетельствуют в пользу того, что ABTL0812 по существу оказывает положительное иммуномодулирующее действие в отношении иммунотерапевтического лечения рака как такового, в частности, в отношении применения ингибиторов иммунных контрольных точек.

Опухоли могут использовать пути иммунных контрольных точек PD-1/PD-L1, чтобы блокировать Т-клетки, нацеленные на раковые клетки. Таким образом, в некоторых вариантах реализации соединение (B3) представляет собой ингибитор контрольной точки, нацеленный на путь PD-1/PD-L1, также назы-

ваемый антителом к PD-1 или антителом к PD-L1, который может позволить T-клеткам уничтожить раковые клетки.

CTLA-4 является еще одним путем, на который могут быть нацелены ингибиторы контрольных точек, способные блокировать рецептор CTLA-4. В некоторых вариантах реализации соединение (B3) представляет собой ингибитор контрольной точки, нацеленный на CTLA-4.

В некоторых вариантах реализации ингибиторы контрольных точек могут представлять собой агенты на основе антител или агенты, выполненные не на основе антител (например, малые молекулы или пептиды).

В конкретном варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой антитело - ингибитор контрольной точки. Примерами ингибиторов контрольных точек, нацеленных на путь PD-1/PDL-1, являются атезолизумаб, авелумаб, цемиплимаб, дурвалумаб, ниволумаб и пембролизумаб. Ипилимумаб является примером ингибитора контрольной точки, нацеленного на путь CTLA-4.

В другом варианте реализации ингибитор контрольной точки представляет собой агент, выполненный не на основе антител (например, малые молекулы или пептиды). Примером низкомолекулярных ингибиторов контрольных точек являются иммуномодуляторы на основе пептидов. В частности, было показано, что некоторые макроциклические пептиды ингибируют PD-1 и PDL-1. Кроме того, было доказано, что устойчивые к гидролизу D-пептиды являются антагонистами PD-L1. Другими примерами иммуномодулирующих малых молекул, относящихся к ингибиторам контрольных точек, являются производные сульфамонетоксина и сульфаметизола (сульфамиды), соединения - биарильные производные и непептидные молекулы, преобразованные в пептидомиметики, или малые молекулы на основе аминокислот.

В других вариантах реализации ингибиторы контрольных точек могут быть нацелены на сигнальные пути VISTA и CD47/SIRPα, которые играют роль в ускользании опухоли от распознавания иммунной системой и прогрессировании рака. Пептиды, не являющиеся антителами, нацеленные на эти пути, являются примерами малых молекул иммуномодуляторов с противоопухолевым действием.

Предпочтительно соединение (B3) представляет собой по меньшей мере одно соединение - иммунотерапевтический агент, выбранное из группы, состоящей из антитела - ингибитора контрольной точки (предпочтительно антитела к PD1, к PDL1 или к CTLA4 - ингибитора контрольной точки).

Как понятно в данном контексте, в отношении любого из перечисленных предпочтительных примеров соединения (B3) наиболее предпочтительно, чтобы соединение (A) представляло собой $\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (ABTL0812).

Примерами предпочтительных антител к PD1 - ингибиторов контрольной точки являются ниволумаб, пембролизумаб или спартализумаб.

В демонстрационном примере в настоящем документе были получены положительные результаты при применении антитела к PD1 - ингибитора контрольной точки, которые можно рассматривать как сопоставимые с таковыми для пембролизумаба. Кратко, пембролизумаб предназначен для применения у людей, и в данном демонстрационном примере применяли модифицированный вариант, оптимизированный для применения в модели у мышей, используемой в данном демонстрационном примере.

Соответственно, в предпочтительном варианте реализации антитело к PD1 - ингибитор контрольной точки представляет собой пембролизумаб.

Примерами предпочтительных антител к PDL1 - ингибиторов контрольной точки являются атезолизумаб, авелумаб или дурвалумаб.

Примером предпочтительного антитела к CTLA4 - ингибитора контрольной точки является ипилимумаб.

В примере 8 в настоящем документе показаны положительные результаты в отношении применения антитела к PD1 - ингибитора контрольной точки, соответственно, предпочтительный вариант реализации относится к варианту реализации, где соединение (B3) представляет собой антитело к PD1 - ингибитор контрольной точки (предпочтительно ниволумаб, пембролизумаб или спартализумаб), при этом, в частности, указанное соединение (A) представляет собой ABTL0812.

Может быть предпочтительным, чтобы соединение (B3) согласно третьему аспекту включало два или более различных антитела-ингибитора контрольной точки (в частности когда соединение (A) представляет собой $\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (ABTL0812)).

Специалисту в данной области техники понятно, что в данном контексте можно комбинировать применение соединения (B3) с другими агентами/соединениями, имеющими отношение к лечению рака, такими как, например, одно или более соединений - химиотерапевтических агентов.

Особенно предпочтительно, чтобы соединение (A) представляло собой ABTL0812, и соединение (B3) представляло собой антитело к PD1 - ингибитор контрольной точки (наиболее предпочтительно пембролизумаб), в частности когда рак представляет собой рак легкого (см. примеры этого предпочтительного варианта реализации в примере 8.1).

Особенно предпочтительно, чтобы соединение (A) представляло собой ABTL0812, и соединение (B3) представляло собой антитело к PD1 - ингибитор контрольной точки (наиболее предпочтительно пембролизумаб), которые далее вводят в комбинации по меньшей мере с одним соединением (B1), на-

пример, паклитакселом и карбоплатином, в частности когда рак представляет собой рак легкого (см. примеры этого предпочтительного варианта реализации в примерах 8.2 и 8.3).

Предпочтительно фармацевтическая комбинация, рассматриваемая в настоящем документе, представляет собой фармацевтическую комбинацию, где соединение (A) представляет собой АВТL0812, и соединение (B3) представляет собой антитело к PD1 - ингибитор контрольной точки (наиболее предпочтительно пембролизумаб), и рак представляет собой рак легкого; или соединение (B3) представляет собой антитело к PD1 - ингибитор контрольной точки (наиболее предпочтительно пембролизумаб), которое вводят в комбинации по меньшей мере с одним соединением (B1), в частности, паклитакселом и карбоплатином, и рак представляет собой рак легкого.

Заключение демонстрационного примера 6.7 ниже гласит (выделено авторами):

"АВТL0812 может индуцировать ICD (иммуногенную гибель клеток) в опухолях, делая их более им-муногенными и подверженными нацеленному действию иммунной системы, помогая превращать "холодную" опухоль, вызывающую подавление иммунной системы, в "горячую" и иммуногенную опухоль...".

Заключение демонстрационного примера 6.9 ниже гласит (выделено авторами): "АВТL0812 способствует секреции провоспалительных факторов и подавляет высвобождение им-муносупрессивных факторов в раковых клетках. Эти данные в сочетании с потенцированием фенотипа макрофагов M1 и подавлением фенотипов M2 свидетельствуют о том, что АВТL0812 может способствовать созданию провоспалительного противоопухолевого окружения с точки зрения своего действия на иммунные клетки, что обращает внимание на его потенциальную комбинацию с другими иммунотерапевтическими агентами для повышения эффективности действия против опухолей, в частности, имеющих выраженную иммуносупрессивную активность, таких как рак поджелудочной железы".

Соответственно, приведенные в настоящем документе экспериментальные данные (см. примеры 6-8) свидетельствуют в пользу того, что АВТL0812 по существу оказывает положительное иммуномодулирующее действие в отношении повышения противораковой эффективности агентов, которые взаимодействуют с ответом иммунной системы и его регуляцией (например, цитокины), отличных от ингибиторов контрольных точек. Таким образом, специалисту очевидно, что АВТL0812 может потенцировать противораковый эффект иммуномодуляторов.

Таким образом, в некоторых вариантах реализации соединение (B3) представляет собой соединение - противораковый иммуномодулирующий агент. Термин "соединение - противораковый иммуномодулирующий агент" (также называемое "соединение - противораковый агент-иммуномодулятор") используется в контексте настоящего описания для обозначения иммуномодуляторов как молекул, способных направленно воздействовать на пути, которые регулируют активность иммунной системы, улучшая ее способность атаковать и уничтожать раковые клетки. Иммуномодуляторы представляют собой известную группу молекул в числе агентов для иммунотерапии рака и могут включать, например, ингибиторы контрольных точек, цитокины, агонисты и адьюванты. Регуляция иммунной системы включает стимуляцию или ингибирование механизмов иммунной системы.

В некоторых вариантах реализации соединения (B3) представляет собой соединение - иммунотерапевтический агент, которое представляет собой соединение - противораковый иммуномодулирующий агент, которое представляет собой цитокин. Цитокины представляют собой молекулы-посредники, которые регулируют созревание, рост и реактивность иммунных клеток. Примерами цитокинов-иммуномодуляторов являются цитокины, нацеленные на путь IL-2/IL-2R, и цитокины, нацеленные на пути IFNAR1 и/или IFNAR2. Алдслейкин (Пролейкин (Proleukin®)) является примером цитокина-иммуномодулятора, нацеленного на путь IL-2/IL-2R. Примерами цитокинов-иммуномодуляторов, нацеленных на пути IFNAR1 и/или IFNAR2, являются интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b (Интрон А (Intron A®)) и пегинтерферон альфа-2b (Силатрон (Sylatron®)/ПегИнтрон (PEG-Intron®)). Другим примером цитокинов является гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) для лечения нейробластомы.

В некоторых вариантах реализации соединения (B3) представляет собой соединение - иммунотерапевтический агент, которое представляет собой соединение - противораковый иммуномодулирующий агент, которое является агонистом. Агонисты представляют собой молекулы, способные активировать пути, которые способствуют адаптивным иммунным реакциям. Например, агонисты-иммуномодуляторы могут усиливать активацию "киллерных" Т-клеток или стимулировать активность клеток врожденного иммунитета (например, дендритных клеток).

В некоторых вариантах реализации соединения (B3) представляет собой соединение - иммунотерапевтический агент, которое представляет собой соединение - противораковый иммуномодулирующий агент, которое является адьювантом. Адьюванты представляют собой молекулы, способные активировать пути, участвующие в системе врожденного иммунитета, которые могут стимулировать общие иммунные реакции и, в конечном счете, стимулировать адаптивные иммунные реакции. Примерами адьювантов-иммуномодуляторов являются адьюванты, нацеленные на толл-подобные рецепторы (например, TLR7 или TLR3). Имиквимод и Poly ICLC (Хилтонол (Hiltonol®)) являются примерами адьювантов, на-

целенных на толл-подобные рецепторы для лечения рака.

Соединение (А) (в частности, АВТL0812) предпочтительно вводят перорально.

Вводимая доза соединения (А) (в частности, АВТL0812) предпочтительно представляет собой суточную дозу от 200 мг до 7000 мг, более предпочтительно суточную дозу от 1500 мг до 5000 мг, еще более предпочтительно суточную дозу от 3000 мг до 4700 мг, и наиболее предпочтительно суточную дозу от 3500 мг до 4300 мг.

Предпочтительно суточная доза соединения (А) (в частности, АВТL0812) представляет собой суточную дозу, вводимую 3 раза в день, наиболее предпочтительно 3 раза по 1200-1400 мг.

Лечение с помощью лучевой терапии - четвертый аспект.

Предпочтительно лечение с помощью лучевой терапии проводят дозой излучения от 2 до 200 Гр, например, от 5 до 100 Гр, или более предпочтительно от 15 до 85 Гр.

В случае лимфом предпочтительно, чтобы лечение с помощью лучевой терапии проводилось дозой излучения от 15 до 45 Гр.

В случае солидных опухолей предпочтительно, чтобы лечение с помощью лучевой терапии проводилось дозой излучения от 55 до 85 Гр.

Предпочтительно дозу облучения применяют после введения соединения (А) (предпочтительно АВТL0812), например, по меньшей мере через день после первого введения соединения (А) (предпочтительно АВТL0812).

Как понятно в данном контексте, в отношении любых вариантов реализации лечения с помощью лучевой терапии, описанных в настоящем документе, наиболее предпочтительно, чтобы соединение (А) представляло собой $\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (АВТL0812).

Специалисту в данной области техники понятно, что в данном контексте применение лучевой терапии можно комбинировать с применением соответствующих агентов/соединений, имеющих отношение к лечению рака, таких как, например, одно или более соединений - химиотерапевтических агентов.

В отношении применения лучевой терапии согласно четвертому аспекту рак предпочтительно представляет собой глиобластому.

В отношении применения лучевой терапии согласно четвертому аспекту особенно предпочтительно, чтобы соединение (А) представляло собой АВТL0812, в частности когда рак представляет собой рак типа глиобластомы (см. пример этого предпочтительного варианта реализации в примере 4 настоящего описания).

В отношении применения лучевой терапии согласно четвертому аспекту особенно предпочтительно, чтобы соединение (А) представляло собой АВТL0812, который вводят в комбинации по меньшей мере с одним соединением (В1) (соединением - химиотерапевтическим агентом). В частности, соединение (В1) представляет собой темозоломид или топотекан. В частности, рак представляет собой рак типа глиобластомы. Соединение (А) (в частности, АВТL0812) предпочтительно вводят перорально.

Вводимая доза соединения (А) (в частности, АВТL0812) предпочтительно представляет собой суточную дозу от 200 мг до 7000 мг, более предпочтительно суточную дозу от 1500 мг до 5000 мг, еще более предпочтительно суточную дозу от 3000 мг до 4700 мг, и наиболее предпочтительно суточную дозу от 3500 мг до 4300 мг.

Предпочтительно суточная доза соединения (А) (в частности, АВТL0812) представляет собой суточную дозу, вводимую 3 раза в день, наиболее предпочтительно 3 раза по 1200-1400 мг.

Предпочтительные химиотерапевтические агенты - пятый аспект.

В отношении пятого аспекта, рассмотренного выше, предпочтительно соединение (В1) представляет собой по меньшей мере одно соединение - химиотерапевтический агент, выбранное из группы, состоящей из

темозоломида;
топотекана;
фторурацила;
оксалиплатина и
лейковорина.

В других вариантах реализации соединение (В1) представляет собой по меньшей мере одно соединение - химиотерапевтический агент, выбранное из группы, состоящей из

иринотекана;
фторурацила;
оксалиплатина и
лейковорина.

В других вариантах реализации соединение (В1) представляет собой по меньшей мере одно соединение - химиотерапевтический агент, выбранное из группы, состоящей из

карбоплатина и
паклитаксела.

Как понятно в данном контексте, в отношении любого из перечисленных предпочтительных примеров соединения (В1) наиболее предпочтительно, чтобы соединение (А) представляло собой COOH-

$\text{СНОН}-(\text{СН}_2)_6-(\text{СН}=\text{СН}-\text{СН}_2)_2-(\text{СН}_2)_3-\text{СН}_3$ (АВТL0812).

Может быть предпочтительным, чтобы соединение (В1) согласно пятому аспекту включало два или более различных химиотерапевтических агента (в частности когда соединение (А) представляет собой $\text{СООН}-\text{СНОН}-(\text{СН}_2)_6-(\text{СН}=\text{СН}-\text{СН}_2)_2-(\text{СН}_2)_3-\text{СН}_3$ (АВТL0812)) - в частности, предпочтительно, когда соединение (В1) согласно первому аспекту включает иринотекан, лейковорин, оксалиплатин и фторурацил; или иринотекан, топотекан и циклофосфамид.

Специалисту в данной области техники понятно, что в данном контексте можно комбинировать применение соединения (В1) с другими агентами/соединениями, имеющими отношение к лечению рака, такими как, например, один или более агентов для нацеленной терапии.

Особенно предпочтительно, чтобы соединение (А) представляло собой АВТL0812, и соединение (В1) представляло собой темозоломид, в частности когда рак представляет собой рак типа нейро-бластомы (см. пример этого предпочтительного варианта реализации в примерах 1.1).

Особенно предпочтительно, чтобы соединение (А) представляло собой АВТL0812, и соединение (В1) представляло собой топотекан, в частности когда рак представляет собой рак типа нейробла-стомы (см. пример этого предпочтительного варианта реализации в примере 1.2 настоящего описания). В других вариантах реализации соединения (А) представляет собой АВТL0812, и соединение (В1) представляет собой топотекан, в частности когда рак представляет собой рак поджелудочной железы или глиобла-стому.

Особенно предпочтительно, чтобы соединение (А) представляло собой АВТL0812, и соединение (В1) представляло собой иринотекан, в частности когда рак представляет собой рак типа нейро-бластомы (см. пример этого предпочтительного варианта реализации в примере 1.3 настоящего описания). В других вариантах реализации соединения (А) представляет собой АВТL0812, и соединение (В1) представляет собой иринотекан, в частности когда рак представляет собой рак поджелудочной железы или глиобла-стому.

Особенно предпочтительно, чтобы соединение (А) представляло собой АВТL0812, и соединение (В1) представляло собой циклофосфамид, в частности когда рак представляет собой рак типа нейробла-стомы (см. пример этого предпочтительного варианта реализации в примере 1.4 настоящего описания).

Особенно предпочтительно, чтобы соединение (А) представляло собой АВТL0812, и соединение (В1) представляло собой иринотекан, лейковорин, оксалиплатин и фторурацил, в частности когда рак представляет собой рак поджелудочной железы (см. пример этого предпочтительного варианта реализации, например, в примере 3.1 настоящего описания).

Особенно предпочтительно, чтобы соединение (А) представляло собой АВТL0812, и соединение (В1) представляло собой доксорубин, в частности когда рак представляет собой рак клеток эндометрия (см. пример этого предпочтительного варианта реализации в примере 3.2 настоящего описания).

Особенно предпочтительно, чтобы соединение (А) представляло собой АВТL0812, и соединение (В1) представляло собой темозоломид, в частности когда рак представляет собой рак типа глиобластомы (см. пример этого предпочтительного варианта реализации в примере 3.3 настоящего описания).

Предпочтительно фармацевтическая комбинация, рассматриваемая в настоящем документе, представляет собой фармацевтическую комбинацию, где соединение (А) представляет собой АВТL0812, и соединение (В1) представляет собой темозоломид, и рак представляет собой нейробластому; соединение (В1) представляет собой топотекан, и рак представляет собой нейробластому; соединение (В1) представляет собой иринотекан, и рак представляет собой нейробластому; соединение (В1) представляет собой циклофосфамид, и рак представляет собой нейробластому; соединение (В1) представляет собой иринотекан, лейковорин, оксалиплатин и фторурацил, и рак представляет собой рак поджелудочной железы;

соединение (В1) представляет собой доксорубин, и рак представляет собой рак эндометрия; или соединение (В1) представляет собой темозоломид, и рак представляет собой глиобластому.

Соединение (А) (в частности, АВТL0812) предпочтительно вводят перорально.

Вводимая доза соединения (А) (в частности, АВТL0812) предпочтительно представляет собой суточную дозу от 200 мг до 7000 мг, более предпочтительно суточную дозу от 1500 мг до 5000 мг, еще более предпочтительно суточную дозу от 3000 мг до 4700 мг, и наиболее предпочтительно суточную дозу от 3500 мг до 4300 мг.

Предпочтительно суточная доза соединения (А) (в частности, АВТL0812) представляет собой суточную дозу, вводимую 3 раза в день, наиболее предпочтительно 3 раза по 1200-1400 мг.

Другие конкретные комбинации, относящиеся ко всем аспектам в настоящем документе.

В демонстрационных примерах в настоящем документе были получены положительные результаты при применении комбинации соединения (А), соединения (В1) и соединения (В3), то есть трехкомпонентной комбинации.

Соответственно, настоящее изобретение также относится к фармацевтической комбинации, содержащей:

(А): соединение, которое представляет собой полиненасыщенную жирную кислоту формулы $\text{СООР}_1-\text{СНР}_2-(\text{СН}_2)_a-(\text{СН}=\text{СНСН}_2)_b-(\text{СН}_2)_c-\text{СН}_3$, ее фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию, где:

(i) a может представлять собой любое целое число от 0 до 7,
(ii) b может представлять собой любое целое число от 2 до 7,
(iii) c может представлять собой любое целое число от 0 до 7,
(iv) R₁ представляет собой H, Na, K, CH₃, CH₃-CH₂ или PO(O-CH₂-CH₃)₂ и
(v) R₂ представляет собой OH, OCH₃, O-CH₂COOH, CH₃, Cl, CH₂OH, OPO(O-CH₂-CH₃)₂, N(OH)₂, F, HCOO или N(OCH₂CH₃)₂;

(B1): соединение - химиотерапевтический агент и

(B3): соединение - иммунотерапевтический агент для одновременного, отдельного или последовательного применения при лечении рака у пациента-человека.

В конкретном варианте реализации: (i) a может представлять собой любое целое число от 5 до 7, (ii) b может представлять собой любое целое число от 2 до 4, и (iii) c может представлять собой любое целое число от 1 до 5. В другом варианте реализации R₁ представляет собой H, и R₂ представляет собой OH.

В конкретном варианте реализации соединение (A) представляет собой по меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбранные из группы, состоящей из

COOH-CHON-(CH₂)₆-(CH=CH-CH₂)₂-(CH₂)₃-CH₃ (ABTL0812),

COOH-CHON-(CH₂)₆-(CH=CH-CH₂)₃-CH₃ (183A1),

COOH-CHON-(CH₂)₃-(CH=CH-CH₂)₃-(CH₂)₃-CH₃ (183A2),

COOH-CHON-(CH₂)₂-(CH=CH-CH₂)₄-(CH₂)₃-CH₃ (204A1),

COOH-CHON-(CH₂)₂-(CH=CH-CH₂)₅-CH₃ (205A1) и

COOH-CHON-CH₂-(CH=CH-CH₂)₆-CH₃ (226A1).

В частности, соединение (A) представляет собой COOH-CHON-(CH₂)₆-(CH=CH-CH₂)₂-(CH₂)₃-CH₃ (ABTL0812) или его фармацевтически приемлемую соль. Более конкретно, соединение (A) представляет собой натриевую соль COOH-CHON-(CH₂)₆-(CH=CH-CH₂)₂-(CH₂)₃-CH₃ (ABTL0812).

В некоторых вариантах реализации рак представляет собой по меньшей мере один вид рака, выбранный из группы, состоящей из

рака легкого;

немелкоклеточного рака легкого;

плоскоклеточного рака;

аденокарциномы;

рака эндометрия;

серозного рака эндометрия;

эндометриоидного рака;

рака поджелудочной железы;

глиобластомы;

резистентного рецидивирующего рака молочной железы;

рака головы и шеи;

рака типа множественной миеломы;

нейробластомы и

холангиокарциномы.

В некоторых вариантах реализации соединение (B3) представляет собой соединение - иммунотерапевтический агент, которое представляет собой соединение - противораковый иммуномодулирующий агент. В конкретном варианте реализации соединение (B3) представляет собой ингибитор контрольной точки. Конкретные варианты реализации и примеры описаны в разделе настоящего описания "Иммунотерапевтический агент - соединение (B3) согласно третьему аспекту".

В некоторых вариантах реализации соединение (B3) представляет собой по меньшей мере одно соединение - иммунотерапевтический агент, выбранное из группы, состоящей из ингибитора контрольной точки, предпочтительно антитела - ингибитора контрольной точки. Предпочтительно антитело-ингибитор контрольной точки представляет собой антитело к PD1, антитело к PDL1 или антитело к CTLA4.

В некоторых вариантах реализации соединение (B3) представляет собой по меньшей мере одно соединение - иммунотерапевтический агент, выбранное из группы, состоящей из

антитела к PD1, предпочтительно при этом антитело к PD1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб или спартализумаб;

антитела к PDL1, предпочтительно при этом антитело к PDL1 представляет собой атезолизумаб, авелумаб или дурвалумаб;

антитела к CTLA4, предпочтительно при этом антитело к CTLA4 представляет собой ипилимумаб.

В частности, соединение (B3) представляет собой антитело к PD1, предпочтительно при этом антитело к PD1 представляет собой пембролизумаб.

В некоторых вариантах реализации соединение (B3) представляет собой антитело к PD1 - ингибитор контрольной точки, предпочтительно пембролизумаб, и рак представляет собой рак легкого или

соединение (B3) представляет собой антитело к PD1 - ингибитор контрольной точки, предпочтительно пембролизумаб, которое вводят в комбинации по меньшей мере с одним соединением (B1), предпочтительно паклитакселом и карбоплатином, и рак представляет собой рак легкого.

В некоторых вариантах реализации соединение (B1) представляет собой по меньшей мере одно соединение - химиотерапевтический агент, выбранное из группы, состоящей из

темозоломида;
топотекана;
иринотекана;
циклофосфамида;
фторурацила;
цисплатина;
карбоплатина;
оксалиплатина;
лейковорина;
доксорубицина;
блеомицина;
капецитабина;
митомицина В;
паклитаксела;
наб-паклитаксела;
доцетаксела;
гемцитабина;
метотрексата;
пеметрекседа;
5-фторурацила;
цитарабина;
меркаптопурина;
глуфосфамида;
иксабепилона;
нимустина;
кармустина;
ломустина;
митоксантрона;
этопозид;
винкристина;
винбластин и
тамоксифен.

В конкретном варианте реализации соединение (B1) представляет собой по меньшей мере одно соединение - химиотерапевтический агент, выбранное из группы, состоящей из

темозоломида;
топотекана;
иринотекана;
циклофосфамида;
фторурацила;
оксалиплатина;
лейковорин и
доксорубицин.

В частности, соединение (B1) представляет собой по меньшей мере одно соединение - химиотерапевтический агент, выбранное из группы, состоящей из

темозоломида;
топотекана;
фторурацил;
оксалиплатин и
лейковорин.

В другом варианте реализации соединение (B1) представляет собой по меньшей мере одно соединение - химиотерапевтический агент, выбранное из группы, состоящей из

иринотекана;
фторурацил;
оксалиплатин и

лейковорина.

В другом варианте реализации соединение (B1) представляет собой по меньшей мере одно соединение - химиотерапевтический агент, выбранное из группы, состоящей из

карбоплатина и паклитаксела.

В другом варианте реализации соединение (B1) представляет собой по меньшей мере одно соединение - химиотерапевтический агент, выбранное из группы, состоящей из

темозоломида;
топотекана;
иринотекана;
циклофосфамида;
фторурацила;
оксалиплатина;
лейковорина;
доксорубицина;
карбоплатина и паклитаксела.

В частности, соединение (B1) представляет собой паклитаксел и карбоплатин.

В другом варианте реализации соединение (B1) представляет собой иринотекан, лейковорин, оксалиплатин и фторурацил.

В конкретном варианте реализации соединение (A) представляет собой АВТL0812, соединение (B1) представляет собой паклитаксел и карбоплатин, и соединение (B3) представляет собой антитело к PD1 - ингибитор контрольной точки.

В одном из вариантов реализации соединение (A) представляет собой АВТL0812, соединение (B1) представляет собой иринотекан, лейковорин, оксалиплатин и фторурацил, и соединение (B3) представляет собой антитело к PD1 - ингибитор контрольной точки. В частности, соединение (B3) представляет собой антитело к PD1 - ингибитор контрольной точки, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба и спартализумаба, предпочтительно пембролизумаб.

Особенно предпочтительно, чтобы соединение (A) представляло собой АВТL0812, соединение (B1) включало паклитаксел/карбоплатин, и соединение (B3) представляло собой антитело к PD1 - ингибитор контрольной точки. В конкретном варианте реализации рак представляет собой рак легкого (см. пример этого предпочтительного варианта реализации в примерах 8.2 и 8.3).

Особенно предпочтительно, чтобы соединение (A) представляло собой АВТL0812, соединение (B1) включало иринотекан, лейковорин, оксалиплатин и фторурацил, и соединение (B3) представляло собой антитело к PD1 - ингибитор контрольной точки. В конкретном варианте реализации рак представляет собой рак поджелудочной железы (см. пример этого предпочтительного варианта реализации в примере 8.5).

В зависимости от типа соединения (B1) его можно вводить, например, внутривенно (например, в случае антитела) или перорально (например, в случае малой молекулы). В частности, соединение (3) вводят внутривенно в виде инфузионного раствора.

В частности, соединение (A) вводят перорально. В конкретном варианте реализации вводимая доза соединения (A) представляет собой суточную дозу от 200 мг до 7000 мг, более предпочтительно суточную дозу от 1500 мг до 5000 мг, еще более предпочтительно суточную дозу от 3000 мг до 4700 мг, и наиболее предпочтительно суточную дозу от 3500 мг до 4300 мг.

Рак - относится ко всем аспектам в настоящем документе.

В отношении любого из аспектов с первого по пятый в настоящем документе предпочтительно рак представляет собой по меньшей мере один вид рака, выбранный из группы, состоящей из

рака легкого;
немелкоклеточного рака легкого;
плоскоклеточного рака;
аденокарциномы;
рака эндометрия;
серозного рака эндометрия;
эндометриоидного рака;
рака поджелудочной железы;
глиобластомы;
резистентного рецидивирующего рака молочной железы;
рака головы и шеи;
рака типа множественной миеломы;
нейробластомы и холангиокарциномы.

Более предпочтительно рак представляет собой по меньшей мере один вид рака, выбранный из

группы, состоящей из

- немелкоклеточного рака легкого;
- плоскоклеточного рака;
- рака эндометрия;
- рака поджелудочной железы;
- глиобластомы;
- рака молочной железы;
- рака типа множественной миеломы;
- нейробластомы и
- холангиокарциномы.

Более конкретно, рак представляет собой по меньшей мере один вид рака, выбранный из группы, состоящей из

- рака легкого;
- рака эндометрия;
- рака поджелудочной железы;
- глиобластомы;
- рака молочной железы;
- нейробластомы и
- холангиокарциномы.

В конкретном варианте реализации рак представляет собой солидную опухоль. "Солидные опухоли" или солидный рак представляют собой новообразования (новый клеточный рост) или поражения (повреждение анатомических структур или нарушение физиологических функций), обусловленные нетипичным ростом клеток тканей организма, отличных от клеток крови, костного мозга или лимфатических клеток. Солидная опухоль состоит из нетипичных образований клеток, которые могут иметь происхождение из различных типов тканей, таких как печень, толстая кишка, молочная железа или легкое, и которые изначально растут в органе своего клеточного происхождения. Однако такие виды рака могут распространяться на другие органы за счет метастатического роста опухоли на поздних стадиях заболевания.

В конкретных вариантах реализации рак представляет собой карциному, саркому, герминому или бластому.

В конкретном варианте реализации рак представляет собой карциному. Карциномы представляют собой раковые заболевания, имеющие происхождение из эпителиальных клеток, и составляют от 80% до 90% всех случаев рака, поскольку эпителиальные ткани представлены в организме в наибольшем количестве. В конкретных вариантах реализации карцинома включает многие из наиболее часто встречающихся видов рака, в частности, например, рак легкого, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак гортани, рак языка, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак яичника, рак печени, рак головы и шеи, рак пищевода, рак почки, рак эндометрия, рак желчного пузыря, рак мочевого пузыря или рак желудка.

Карциномы бывают двух типов: аденокарцинома и плоскоклеточная карцинома. Аденокарцинома развивается в эпителиальных клетках или железе, а плоскоклеточная карцинома возникает в плоском эпителии. Аденокарциномы могут поражать слизистые оболочки и сначала проявляются в виде утолщенной налетоподобной слизистой оболочки белого цвета. Это быстро распространяющиеся виды рака.

В конкретном варианте реализации рак представляет собой аденокарциному.

В конкретных вариантах реализации рак представляет собой рак легкого, рак эндометрия или рак поджелудочной железы.

В конкретном варианте реализации рак представляет собой рак легкого, более конкретно немелкоклеточный рак легкого.

В конкретном варианте реализации рак представляет собой плоскоклеточный рак.

В конкретном варианте реализации рак представляет собой рак эндометрия, более конкретно эндометриоидный рак или серозный рак эндометрия.

В конкретном варианте реализации рак представляет собой рак поджелудочной железы. Более конкретно, рак поджелудочной железы представляет собой экзокринный рак поджелудочной железы (наиболее распространенный) или нейроэндокринный рак поджелудочной железы.

В конкретном варианте реализации рак представляет собой холангиокарциному.

В конкретном варианте реализации рак представляет собой рак молочной железы и, более конкретно, резистентный рецидивирующий рак молочной железы.

В конкретном варианте реализации рак представляет собой рак головы и шеи.

В конкретном варианте реализации рак представляет собой саркому. Саркомы представляют собой раковые заболевания, имеющие происхождение из соединительной ткани, включая мышцы, кости, хрящи и жировую ткань. В конкретных вариантах реализации саркома представляет собой, например, остеосаркому (кости), хондросаркому (хряща), лейомиосаркому (гладкие мышцы), рабдомиосаркому (скелетные мышцы), мезотелиальную саркому или мезотелиому (слизистая оболочка полостей тела), фибросар-

кому (фиброзная ткань), ангиосаркому или гемангиоэндотелиому (кровеносные сосуды), липосаркому (жировая клетчатка или жировая ткань), глиому или астроцитому (нейрогенная соединительная ткань, расположенная в головном мозге), миксосаркому (примитивная эмбриональная соединительная ткань) или мезенхимальную или смешанную мезодермальную опухоль (смешанные типы соединительной ткани).

В конкретном варианте реализации рак представляет собой рак головного мозга. В частности, рак головного мозга представляет собой глиому. Более конкретно, глиома представляет собой глиобластому.

В конкретном варианте реализации рак представляет собой герминому. Герминомы относятся к опухолям зародышевых клеток, имеющим происхождение из плюрипотентных клеток, чаще всего присутствующих в яичке или яичнике (семинома и дисгерминома, соответственно).

В конкретном варианте реализации рак представляет собой бластому. Бластомы представляют собой раковые заболевания, имеющие происхождение из незрелых клеток-предшественников или эмбриональной ткани. Бластомы чаще встречаются у детей, чем у пожилых людей. В конкретных вариантах реализации бластома представляет собой, например, гепатобластому, нейробластому, медуллобластому, нефробластому, панкреатобластому, плевропульмональную бластому, ретинобластому или мультиформную глиобластому. В конкретном варианте реализации рак представляет собой нейробластому.

Раковые заболевания, которые можно лечить с помощью фармацевтических комбинаций согласно настоящему изобретению, представляют собой солидные опухоли, например, рак легкого, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак гортани, рак языка, рак молочной железы, рак яичника, рак предстательной железы, рак печени, рак головы и шеи, рак пищевода, плоскоклеточную карциному, базально-клеточную карциному, аденокарциному, карциному потовых желез, карциному сальных желез, папиллярную карциному, медуллярную карциному, бронхогенную карциному, почечно-клеточную карциному, гепатому, карциному желчных протоков, хориокарциному, семиному, дисгерминому, эмбриональную карциному, опухоль Вильмса, рак шейки матки, опухоль яичка, карциному мочевого пузыря, эпителиальную карциному, глиому, астроцитому, медуллобластому, краниофарингиому, эпендимому, пинеалому, гемангиобластому, невриному слухового нерва, олигодендроглиому, менингиому, меланому, нейробластому, ретинобластому.

В конкретном варианте реализации рак представляет собой метастатический, или распространенный, рак.

В конкретном варианте реализации рак представляет собой гематологическое злокачественное новообразование. Термин "гематологическое злокачественное новообразование" относится к типу рака, поражающему кровь, костный мозг и лимфатические узлы, и включает лимфомы, миеломы и лейкозы. Исторически сложилось так, что ученые и врачи классифицировали эти заболевания по их локализации в организме, внешнему виду пораженных клеток под микроскопом и естественному развитию заболеваний. При лейкозе обнаруживают раковые клетки, циркулирующие в крови и костном мозге, тогда как при лимфоме клетки имеют тенденцию к агрегации и образованию скоплений или опухолей в лимфатических тканях. Миелома представляет собой опухоль костного мозга, поражающую определенную субпопуляцию лейкоцитов, вырабатывающих характерный белок.

В конкретных вариантах реализации гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лейкоз, лимфому или миелому.

В конкретном варианте реализации гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лейкоз. Более конкретно, лейкоз представляет собой, например, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) и острый моноцитарный лейкоз (ОМоЛ).

В конкретном варианте реализации гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфому. Более конкретно, лимфома представляет собой лимфому Ходжкина (ЛХ) или неходжкинскую лимфому (НХЛ).

В конкретном варианте реализации гематологическое злокачественное новообразование представляет собой миелому, также известную как множественная миелома (то есть рак плазматических клеток, обычно лейкоцитов, которые обычно продуцируют антитела).

В другом конкретном варианте реализации гематологическое злокачественное новообразование находится на предраковой стадии. Термин "предраковая стадия" в контексте настоящего описания относится к одному гиперпролиферативному заболеванию или предопуховому состоянию, которое может перерасти в рак.

Введение соединения (А) и/или соединения (В) - относится ко всем аспектам в настоящем документе:

Как было рассмотрено выше и в отношении любого из аспектов с первого по пятый в настоящем документе, в отношении рассматриваемого в настоящем документе комбинированного лечения не обязательно, чтобы два соединения (А) и (В) вводили, например, одновременно в виде единой композиции или, например, последовательно в виде двух отдельных композиций. Важным является то, что эффективное количество соединения/агента, введенного первым, находится в организме пациента и/или оказывает свое действие на организм пациента, когда вводят второе соединение/агент.

В настоящем документе при обобщенном упоминании соединения (В) подразумевается, что оно от-

носятся к любому из соединения (B1), соединения (B2) и/или соединения (B3).

Может быть предпочтительным, чтобы рассматриваемая в настоящем документе фармацевтическая комбинация представляла собой единую композицию, содержащую как соединение (A), так и соединение (B).

Соединение (A) (в частности, ABTL0812) предпочтительно вводят перорально.

Вводимая доза соединения (A) (в частности, ABTL0812) предпочтительно представляет собой суточную дозу от 200 мг до 7000 мг, более предпочтительно суточную дозу от 1500 мг до 5000 мг, еще более предпочтительно суточную дозу от 3000 мг до 4700 мг, и наиболее предпочтительно суточную дозу от 3500 мг до 4300 мг.

Предпочтительно суточная доза соединения (A) (в частности, ABTL0812) представляет собой суточную дозу, вводимую 3 раза в день, наиболее предпочтительно 3 раза по 1200-1400 мг.

В данном случае были успешно проведены соответствующие клинические исследования у людей с применением ABTL0812 в суточной дозе 3900 мг при введении 3 раза по 1300 мг.

Соответственно, наиболее предпочтительно, чтобы соединение (A) представляло собой ABTL0812 и вводимая доза составляла от 3800 мг до 4000 мг (наиболее предпочтительно 3900 мг), в частности, при введении 3 раза по 1300 мг.

В отношении соединения (B) предпочтительный путь введения обычно будет зависеть от рассматриваемого соединения (B).

Специалист может обычным образом определить предпочтительный путь введения для конкретного рассматриваемого соединения (B).

Предпочтительный путь введения для предпочтительного соединения (B) кратко описан ниже: темозоломид - предпочтительно вводят в виде капсул или таблеток для перорального применения; топотекан - предпочтительно вводят внутривенно в виде инфузионного раствора; иринотекан - предпочтительно вводят внутривенно в виде инфузионного раствора; циклофосфамид - предпочтительно вводят внутривенно в виде инфузионного раствора; фторурацил - предпочтительно вводят внутривенно в виде инфузионного раствора; оксалиплатин - предпочтительно вводят внутривенно в виде инфузионного раствора; лейковорин - предпочтительно вводят внутривенно в виде инфузионного раствора; доксорубицин - предпочтительно вводят внутривенно в виде инфузионного раствора; бортезомиб - предпочтительно вводят внутривенно в виде инфузионного раствора; олапариб - предпочтительно вводят в виде капсул или таблеток для перорального применения; бевацизумаб - предпочтительно вводят внутривенно в виде инфузионного раствора; ингибитор контрольной точки - антитело к PD1 - предпочтительно вводят внутривенно в виде инфузионного раствора.

Аспекты/варианты реализации настоящего изобретения в так называемом формате формулы изобретения:

Этот раздел "в формате формулы изобретения" разделен на 6 подразделов, посвященных отдельно аспектам с первого по пятый и вариантам их реализации, рассматриваемым в настоящем документе.

Первый аспект и соответствующие варианты реализации - (B1): соединение - химиотерапевтический агент - лечение рака с помощью терапии второй линии.

1. Фармацевтическая комбинация, содержащая:

(A): соединение, которое представляет собой полиненасыщенную жирную кислоту формулы $\text{COOR}_1\text{-CHR}_2\text{-(CH}_2\text{)}_a\text{-(CH=CHCH}_2\text{)}_b\text{-(CH}_2\text{)}_c\text{-CH}_3$, ее фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию, где

(i) a может представлять собой любое целое число от 0 до 7,

(ii) b может представлять собой любое целое число от 2 до 7,

(iii) c может представлять собой любое целое число от 0 до 7,

(iv) R_1 представляет собой H, Na, K, CH_3 , $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ или $\text{PO(O-CH}_2\text{-CH}_3\text{)}_2$, и

(v) R_2 представляет собой OH, OCH_3 , $\text{O-CH}_2\text{COOH}$, CH_3 , Cl, CH_2OH , $\text{OPO(O-CH}_2\text{-CH}_3\text{)}_2$, N(OH)_2 , F, HCOO или $\text{N(OCH}_2\text{CH}_3\text{)}_2$; и

(B1): соединение - химиотерапевтический агент для одновременного, раздельного или последовательного применения при лечении рака у пациента-человека, при этом указанное лечение представляет собой лечение рака с помощью терапии второй линии.

2. Фармацевтическая комбинация по п. 1, где:

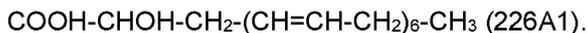
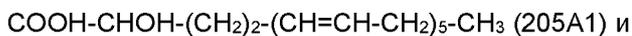
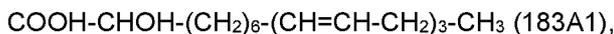
(i) a может представлять собой любое целое число от 5 до 7,

(ii) b может представлять собой любое целое число от 2 до 4, и

(iii) c может представлять собой любое целое число от 1 до 5.

3. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где R_1 представляет собой H, и R_2 представляет собой OH.

4. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где соединение (A) представляет собой по меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбранные из группы, состоящей из



5. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где соединение (A) представляет собой $\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (ABTL0812) или его фармацевтически приемлемую соль.

6. Фармацевтическая комбинация по п.5, где соединение (A) представляет собой натриевую соль $\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (ABTL0812).

7. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, при этом рак представляет собой по меньшей мере один вид рака, выбранный из группы, состоящей из

- рака легкого;
- немелкоклеточного рака легкого;
- плоскоклеточного рака;
- аденокарциномы;
- рака эндометрия;
- серозного рака эндометрия;
- эндометриоидного рака;
- рака поджелудочной железы;
- глиобластомы;
- резистентного рецидивирующего рака молочной железы;
- рака головы и шеи;
- рака типа множественной миеломы;
- нейробластомы и
- холангиокарциномы.

8. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где соединение (B1) представляет собой по меньшей мере одно соединение - химиотерапевтический агент, выбранное из группы, состоящей из

- темозоломида;
- топотекана;
- иринотекана;
- циклофосфамида;
- фторурацила;
- цисплатина;
- карбоплатина;
- оксалиплатина;
- лейковорина;
- доксорубицина;
- блеомицина;
- капецитабина;
- митомицина В;
- паклитаксела;
- наб-паклитаксела;
- доцетаксела;
- гемцитабина;
- метотрексата;
- пеметрекседа;
- 5-фторурацила;
- цитарабина;
- меркаптопурина;
- глуфосфамида;
- иксабепилона;
- нимустина;
- кармустина;

ломустина;
митоксантрона;
этопозида;
винкристина;
винбластин и
тамоксифена.

9. Фармацевтическая комбинация по п.8, где соединение (B1) представляет собой по меньшей мере одно соединение - химиотерапевтический агент, выбранное из группы, состоящей из

темозоломида;
топотекана;
иринотекана;
циклофосфамида;
фторурацила;
оксалиплатина;
лейковорина и
доксорубина.

10. Фармацевтическая комбинация по п.9, где соединение (B1) представляет собой по меньшей мере одно соединение - химиотерапевтический агент, выбранное из группы, состоящей из

темозоломида;
топотекана;
фторурацила;
оксалиплатина и лейковорина.

11. Фармацевтическая комбинация по любому из пп.8-10, где соединение (A) представляет собой $\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (ABTL0812) или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Фармацевтическая комбинация по п.11, где

соединение (B1) представляет собой темозоломид, и рак представляет собой нейробластому;
соединение (B1) представляет собой топотекан, и рак представляет собой нейробластому;
соединение (B1) представляет собой иринотекан, и рак представляет собой нейробластому.
соединение (B1) представляет собой циклофосфамид, и рак представляет собой нейробластому.

соединение (B1) представляет собой иринотекан, лейковорин, оксалиплатин и фторурацил, и рак представляет собой рак поджелудочной железы;

соединение (B1) представляет собой доксорубин, и рак представляет собой рак эндометрия; или
соединение (B1) представляет собой темозоломид, и рак представляет собой глиобластому.

13. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где указанная фармацевтическая комбинация представляет собой единую композицию, содержащую как соединение (A), так и соединение (B1).

14. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где соединение (A) вводят перорально.

15. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где вводимая доза соединения (A) представляет собой суточную дозу от 200 мг до 7000 мг, более предпочтительно суточную дозу от 1500 мг до 5000 мг, еще более предпочтительно суточную дозу от 3000 мг до 4700 мг, и наиболее предпочтительно суточную дозу от 3500 мг до 4300 мг.

16. Фармацевтическая комбинация по любому из пп.14-15, где соединение (A) представляет собой $\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (ABTL0812) или его фармацевтически приемлемую соль.

17. Фармацевтическая комбинация по п.16, где

соединение (B1) представляет собой темозоломид, и его вводят в виде капсул или таблеток для перорального применения;

соединение (B1) представляет собой топотекан, и его вводят внутривенно в виде инфузионного раствора;

соединение (B1) представляет собой иринотекан, и его вводят внутривенно в виде инфузионного раствора;

соединение (B1) представляет собой циклофосфамид, и его вводят внутривенно в виде инфузионного раствора;

соединение (B1) представляет собой фторурацил, и его вводят внутривенно в виде инфузионного раствора;

соединение (B1) представляет собой оксалиплатин, и его вводят внутривенно в виде инфузионного раствора;

соединение (B1) представляет собой лейковорин, и его вводят внутривенно в виде инфузионного раствора или

соединение (B1) представляет собой доксорубин, и его вводят внутривенно в виде инфузионного раствора.

Второй аспект и соответствующие варианты реализации - (B2): соединение - агент для нацеленной терапии - лечение рака с помощью нацеленной терапии.

1. Фармацевтическая комбинация, содержащая:

(A): соединение, которое представляет собой полиненасыщенную жирную кислоту формулы $\text{COOR}_1\text{-CHR}_2\text{-(CH}_2\text{)}_a\text{-(CH=CHCH}_2\text{)}_b\text{-(CH}_2\text{)}_c\text{-CH}_3$, ее фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию, где:

(i) a может представлять собой любое целое число от 0 до 7,

(ii) b может представлять собой любое целое число от 2 до 7,

(iii) c может представлять собой любое целое число от 0 до 7,

(iv) R_1 представляет собой H, Na, K, CH_3 , $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ или $\text{PO(O-CH}_2\text{-CH}_3\text{)}_2$, и

(v) R_2 представляет собой OH, OCH_3 , $\text{O-CH}_2\text{COOH}$, CH_3 , Cl, CH_2OH , $\text{OPO(O-CH}_2\text{-CH}_3\text{)}_2$, N(OH)_2 , F, HCOO или $\text{N(OCH}_2\text{CH}_3\text{)}_2$; и

(B2): соединение - агент для нацеленной терапии для одновременного, отдельного или последовательного применения при лечении рака у пациента-человека, при этом указанное лечение представляет собой лечение рака с помощью нацеленной терапии.

2. Фармацевтическая комбинация по п. 1, где:

(i) a может представлять собой любое целое число от 5 до 7,

(ii) b может представлять собой любое целое число от 2 до 4, и

(iii) c может представлять собой любое целое число от 1 до 5.

3. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где R_1 представляет собой H, и R_2 представляет собой OH.

4. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где соединение (A) представляет собой по меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбранные из группы, состоящей из

$\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (ABTL0812),

$\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (183A1),

$\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_3\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_3\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (183A2),

$\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_2\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_4\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (204A1),

$\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_2\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_5\text{-CH}_3$ (205A1) и

$\text{COOH-CHON-CH}_2\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_6\text{-CH}_3$ (226A1).

5. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где соединение (A) представляет собой $\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (ABTL0812) или его фармацевтически приемлемую соль.

6. Фармацевтическая комбинация по п.5, где соединение (A) представляет собой натриевую соль $\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (ABTL0812).

7. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, при этом рак представляет собой по меньшей мере один вид рака, выбранный из группы, состоящей из

рака легкого;

немелкоклеточного рака легкого;

плоскоклеточного рака;

аденокарциномы;

рака эндометрия;

серозного рака эндометрия;

эндометриоидного рака;

рака поджелудочной железы;

глиобластомы;

резистентного рецидивирующего рака молочной железы;

рака головы и шеи;

рака типа множественной миеломы;

нейробластомы и

холангиокарциномы.

8. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где соединение (B2) представляет собой по меньшей мере одно соединение - агент для нацеленной терапии, выбранное из группы, состоящей из

иматиниба;

гефитиниба;

эрлотиниба;

сорафениба;

сунитиниба;

- дазатиниба;
 лапатиниба;
 нилотиниба;
 ингибитора протеасом (предпочтительно карфилзомиба, иксазомиба или бортезомиба);
 тамоксифена;
 ингибитора янус-киназы (предпочтительно тофацитиниба);
 ингибитора ALK (предпочтительно кризотиниба);
 ингибитора Vcl-2 (предпочтительно обатоклакса, навитоклакса или госсипола);
 ингибитора PARP (предпочтительно инипариба или олапариба);
 ингибиторов PI3K (предпочтительно перифозина) апатиниба;
 ингибитора Vraf (предпочтительно вемурафениба или дабрафениба);
 ингибитора MEK (предпочтительно траметиниба);
 ингибитора CDK;
 ингибитора Hsp90;
 салиномицина;
 VAL-083 (диангидрогалактола); винтафолида;
 ингибитора серин-треониновой киназы (предпочтительно темсиролимуса, эверолимуса, вемурафениба, траметиниба или дабрафениба); и
 моноклональных антител (предпочтительно мАТ к VEGF; ритуксимаба, трастузумаба, алектумаумаба, цетуксимаба, панитумумаба или бевацизумаба).
9. Фармацевтическая комбинация по п.8, где соединение (B2) представляет собой по меньшей мере одно соединение - агент для нацеленной терапии, выбранное из группы, состоящей из ингибитора протеасом (предпочтительно карфилзомиба, иксазомиба или бортезомиба); ингибитора PARP (предпочтительно инипариба или олапариба); и моноклональных антител (предпочтительно мАТ к VEGF, ритуксимаба, трастузумаба, алектумаумаба, цетуксимаба, панитумумаба или бевацизумаба).
10. Фармацевтическая комбинация по п.9, где соединение (B2) представляет собой по меньшей мере одно соединение - агент для нацеленной терапии, выбранное из группы, состоящей из бортезомиба, олапариба и бевацизумаба.
11. Фармацевтическая комбинация по любому из пп.8-10, где соединение (A) представляет собой $\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (ABTL0812) или его фармацевтически приемлемую соль.
12. Фармацевтическая комбинация по п.11, где соединение (B2) представляет собой бортезомиб, и рак представляет собой рак типа множественной миеломы;
 соединение (B2) представляет собой олапариб, и рак представляет собой рак эндометрия; или
 соединение (B2) представляет собой бевацизумаб, и рак представляет собой рак эндометрия.
13. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где указанная фармацевтическая комбинация представляет собой единую композицию, содержащую как соединение (A), так и соединение (B2).
14. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где соединение (A) вводят перорально.
15. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где вводимая доза соединения (A) представляет собой суточную дозу от 200 мг до 7000 мг, более предпочтительно суточную дозу от 1500 мг до 5000 мг, еще более предпочтительно суточную дозу от 3000 мг до 4700 мг, и наиболее предпочтительно суточную дозу от 3500 мг до 4300 мг.
16. Фармацевтическая комбинация по любому из пп.14-15, где соединение (A) представляет собой $\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (ABTL0812) или его фармацевтически приемлемую соль.
17. Фармацевтическая комбинация по п.16, где соединение (B2) представляет собой бортезомиб, и его вводят внутривенно в виде инфузионного раствора;
 соединение (B2) представляет собой олапариб, и его вводят в виде капсул или таблеток для перорального применения; или
 соединение (B2) представляет собой бевацизумаб, и его вводят внутривенно в виде инфузионного раствора.
- Третий аспект и соответствующие варианты реализации - (B3): соединение - иммунотерапевтический агент - лечение рака с помощью иммунотерапии.

1. Фармацевтическая комбинация, содержащая:

(А): соединение, которое представляет собой полиненасыщенную жирную кислоту формулы $\text{COOR}_1\text{-CHR}_2\text{-(CH}_2\text{)}_a\text{-(CH=CHCH}_2\text{)}_b\text{-(CH}_2\text{)}_c\text{-CH}_3$, ее фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию, где:

(i) a может представлять собой любое целое число от 0 до 7,

(ii) b может представлять собой любое целое число от 2 до 7,

(iii) c может представлять собой любое целое число от 0 до 7,

(iv) R_1 представляет собой H, Na, K, CH_3 , $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ или $\text{PO(O-CH}_2\text{-CH}_3\text{)}_2$, и

(v) R_2 представляет собой OH, OCH_3 , $\text{O-CH}_2\text{COOH}$, CH_3 , Cl, CH_2OH , $\text{OPO(O-CH}_2\text{-CH}_3\text{)}_2$, N(OH)_2 , F, HCOO или $\text{N(OCH}_2\text{CH}_3\text{)}_2$; и

(B3): соединение - иммунотерапевтический агент для одновременного, отдельного или последовательного применения при лечении рака у пациента-человека, при этом указанное лечение представляет собой лечение рака с помощью иммунотерапии.

2. Фармацевтическая комбинация по п.1, где:

(i) a может представлять собой любое целое число от 5 до 7,

(ii) b может представлять собой любое целое число от 2 до 4, и

(iii) c может представлять собой любое целое число от 1 до 5.

3. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где R_1 представляет собой H, и R_2 представляет собой OH.

4. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где соединение (А) представляет собой по меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбранные из группы, состоящей из

$\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (ABTL0812),

$\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (183A1),

$\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_3\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_3\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (183A2),

$\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_2\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_4\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (204A1),

$\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_2\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_5\text{-CH}_3$ (205A1) и

$\text{COOH-CHON-CH}_2\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_6\text{-CH}_3$ (226A1).

5. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где соединение (А) представляет собой $\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (ABTL0812) или его фармацевтически приемлемую соль.

6. Фармацевтическая комбинация по п.5, где соединение (А) представляет собой натриевую соль $\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (ABTL0812).

7. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, при этом рак представляет собой по меньшей мере один вид рака, выбранный из группы, состоящей из

рака легкого;

немелкоклеточного рака легкого;

плоскоклеточного рака;

аденокарциномы;

рака эндометрия;

серозного рака эндометрия;

эндометриоидного рака;

рака поджелудочной железы;

глиобластомы;

резистентного рецидивирующего рака молочной железы;

рака головы и шеи;

рака типа множественной миеломы;

нейробластомы и

холангиокарциномы.

8. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где соединение (B3) представляет собой по меньшей мере одно соединение - иммунотерапевтический агент, выбранное из группы, состоящей из антитела-ингибитора контрольной точки, предпочтительно при этом антитело-ингибитор контрольной точки представляет собой антитело к PD1, антитело к PDL1 или антитело к CTLA4.

9. Фармацевтическая комбинация по п.8, где соединение (B3) представляет собой по меньшей мере одно соединение - иммунотерапевтический агент, выбранное из группы, состоящей из

антитела к PD1, предпочтительно при этом антитело к PD1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб или спартализумаб;

антитела к PDL1, предпочтительно при этом антитело к PDL1 представляет собой атезолизумаб, авелумаб или дурвалумаб;

антитела к CTLA4, предпочтительно при этом антитело к CTLA4 представляет собой ипилимумаб.

10. Фармацевтическая комбинация по п.9, где соединение (B3) представляет собой антитело к PD1, и указанное антитело к PD1 представляет собой пембролизумаб.

11. Фармацевтическая комбинация по любому из пп.8-10, где соединение (A) представляет собой $\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (ABTL0812) или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Фармацевтическая комбинация по п.11, где

соединение (B3) представляет собой антитело к PD1 - ингибитор контрольной точки, предпочтительно пембролизумаб, и рак представляет собой рак легкого; или

соединение (B3) представляет собой антитело к PD1 - ингибитор контрольной точки, предпочтительно пембролизумаб, которое вводят в комбинации по меньшей мере с одним соединением (B1), предпочтительно паклитакселом и карбоплатином, и рак представляет собой рак легкого.

13. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где указанная фармацевтическая комбинация представляет собой единую композицию, содержащую как соединение (A), так и соединение (B3).

14. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где соединение (A) вводят перорально.

15. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где вводимая доза соединения (A) представляет собой суточную дозу от 200 мг до 7000 мг, более предпочтительно суточную дозу от 1500 мг до 5000 мг, еще более предпочтительно суточную дозу от 3000 мг до 4700 мг, и наиболее предпочтительно суточную дозу от 3500 мг до 4300 мг.

16. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где соединение (A) (в частности, ABTL0812) вводят перед введением соединения - иммунотерапевтического агента (B3).

17. Фармацевтическая комбинация по любому из пп.14-16, где соединение (A) представляет собой $\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (ABTL0812) или его фармацевтически приемлемую соль.

18. Фармацевтическая комбинация по п.17, где соединение (B3) представляет собой антитело к PD1 - ингибитор контрольной точки, предпочтительно пембролизумаб, и его вводят внутривенно в виде инфузионного раствора.

Четвертый аспект и соответствующие варианты реализации - лечение рака с помощью лучевой терапии.

1. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(A): соединение, которое представляет собой полиненасыщенную жирную кислоту формулы $\text{COOR}_1\text{-CHR}_2\text{-(CH}_2\text{)}_a\text{-(CH=CHCH}_2\text{)}_b\text{-(CH}_2\text{)}_c\text{-CH}_3$, ее фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию, где:

(i) a может представлять собой любое целое число от 0 до 7,

(ii) b может представлять собой любое целое число от 2 до 7,

(iii) c может представлять собой любое целое число от 0 до 7,

(iv) R_1 представляет собой H, Na, K, CH_3 , $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ или $\text{PO(O-CH}_2\text{-CH}_3\text{)}_2$ и

(v) R_2 представляет собой OH, OCH_3 , $\text{O-CH}_2\text{COOH}$, CH_3 , Cl, CH_2OH , $\text{OPO(O-CH}_2\text{-CH}_3\text{)}_2$, N(OH)_2 , F, HCOO или $\text{N(OCH}_2\text{CH}_3\text{)}_2$;

для применения при лечении рака у пациента-человека, при этом указанное лечение представляет собой лучевую терапию рака.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где:

(i) a может представлять собой любое целое число от 5 до 7,

(ii) b может представлять собой любое целое число от 2 до 4 и

(iii) c может представлять собой любое целое число от 1 до 5.

3. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где R_1 представляет собой H, и R_2 представляет собой OH.

4. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где соединение (A) представляет собой по меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбранные из группы, состоящей из

$\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (ABTL0812),

$\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (183A1),

$\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_3\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_3\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (183A2),

$\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_2\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_4\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (204A1),

$\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_2\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_5\text{-CH}_3$ (205A1) и

$\text{COOH-CHON-CH}_2\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_6\text{-CH}_3$ (226A1).

5. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где соединение (A) представляет собой $\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (ABTL0812) или его фармацевтически приемлемую соль.

6. Фармацевтическая композиция по п.5, где соединение (А) представляет собой натриевую соль $\text{COOH-CHON-(CH}_2)_6\text{-(CH=CH-CH}_2)_2\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$ (АВТL0812).

7. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, при этом рак представляет собой по меньшей мере один вид рака, выбранный из группы, состоящей из

- рака легкого;
- немелкоклеточного рака легкого;
- плоскоклеточного рака;
- аденокарциномы;
- рака эндометрия;
- серозного рака эндометрия;
- эндометриоидного рака;
- рака поджелудочной железы;
- глиобластомы;
- резистентного рецидивирующего рака молочной железы;
- рака головы и шеи;
- рака типа множественной миеломы;
- нейробластомы и
- холангиокарциномы.

8. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где лучевая терапия проводится дозой излучения от 2 до 200 Гр, предпочтительно от 5 до 100 Гр или более предпочтительно от 15 до 85 Гр.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, где соединение (А) представляет собой $\text{COOH-CHON-(CH}_2)_6\text{-(CH=CH-CH}_2)_2\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$ (АВТL0812) или его фармацевтически приемлемую соль.

10. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где дозу излучения применяют после введения соединения (А), предпочтительно по меньшей мере через сутки после первого введения соединения (А).

11. Фармацевтическая композиция по п.10, где соединение (А) представляет собой $\text{COOH-CHON-(CH}_2)_6\text{-(CH=CH-CH}_2)_2\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$ (АВТL0812) или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где соединение (А) вводят перорально.

13. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где вводимая доза соединения (А) представляет собой суточную дозу от 200 мг до 7000 мг, более предпочтительно суточную дозу от 1500 мг до 5000 мг, еще более предпочтительно суточную дозу от 3000 мг до 4700 мг, и наиболее предпочтительно суточную дозу от 3500 мг до 4300 мг.

14. Фармацевтическая композиция по любому из пп.12-13, где соединение (А) представляет собой $\text{COOH-CHON-(CH}_2)_6\text{-(CH=CH-CH}_2)_2\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$ (АВТL0812) или его фармацевтически приемлемую соль.

15. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, при этом рак представляет собой глиобластому.

16. Фармацевтическая композиция по п.15, где соединение (А) представляет собой $\text{COOH-CHON-(CH}_2)_6\text{-(CH=CH-CH}_2)_2\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$ (АВТL0812) или его фармацевтически приемлемую соль.

Пятый аспект и соответствующие варианты реализации - предпочтительное (В1) соединение - химиотерапевтический агент - лечение рака в целом.

1. Фармацевтическая комбинация, содержащая:

(А): соединение, которое представляет собой полиненасыщенную жирную кислоту формулы $\text{COOR}_1\text{-CHR}_2\text{-(CH}_2)_a\text{-(CH=CHCH}_2)_b\text{-(CH}_2)_c\text{-CH}_3$, ее фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию, где:

- (i) а может представлять собой любое целое число от 0 до 7,
- (ii) b может представлять собой любое целое число от 2 до 7,
- (iii) с может представлять собой любое целое число от 0 до 7,
- (iv) R₁ представляет собой H, Na, K, CH₃, CH₃-CH₂ или PO(O-CH₂-CH₃)₂, и
- (v) R₂ представляет собой OH, OCH₃, O-CH₂COOH, CH₃, Cl, CH₂OH, OPO(O-CH₂-CH₃)₂, N(OH)₂, F, HCOO или N(OCH₂CH₃)₂; и

(В1): соединение - химиотерапевтический агент для одновременного, раздельного или последовательного применения при лечении рака у пациента-человека, где соединение (В1) представляет собой по меньшей мере одно соединение - химиотерапевтический агент, выбранное из группы, состоящей из

- темозоломида;
- топотекана;
- иринотекана;
- циклофосфамида;
- фторурацила;
- оксалиплатина;

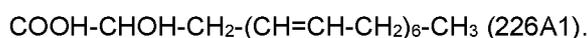
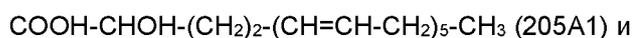
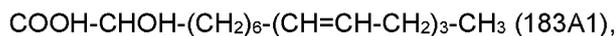
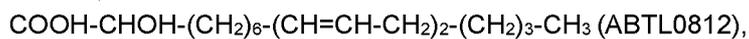
лейковорина и доксорубицина.

2. Фармацевтическая комбинация по п.1, где:

- (i) a может представлять собой любое целое число от 5 до 7,
- (ii) b может представлять собой любое целое число от 2 до 4 и
- (iii) c может представлять собой любое целое число от 1 до 5.

3. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где R₁ представляет собой H, и R₂ представляет собой OH.

4. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где соединение (A) представляет собой по меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбранные из группы, состоящей из



5. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где соединение (A) представляет собой COOH-CHON-(CH₂)₆-(CH=CH-CH₂)₂-(CH₂)₃-CH₃ (ABTL0812) или его фармацевтически приемлемую соль.

6. Фармацевтическая комбинация по п.5, где соединение (A) представляет собой натриевую соль COOH-CHON-(CH₂)₆-(CH=CH-CH₂)₂-(CH₂)₃-CH₃ (ABTL0812).

7. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, при этом рак представляет собой по меньшей мере один вид рака, выбранный из группы, состоящей из

- рака легкого;
- немелкоклеточного рака легкого;
- плоскоклеточного рака;
- аденокарциномы;
- рака эндометрия;
- серозного рака эндометрия;
- эндометриоидного рака;
- рака поджелудочной железы;
- глиобластомы;
- резистентного рецидивирующего рака молочной железы;
- рака головы и шеи;
- рака типа множественной миеломы;
- нейробластомы и
- холангиокарциномы.

8. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где соединение (B1) представляет собой по меньшей мере одно соединение - химиотерапевтический агент, выбранное из группы, состоящей из темозоломида; топотекана; фторурацила; оксалиплатина и лейковорина.

9. Фармацевтическая комбинация по п.8, где соединение (A) представляет собой COOH-CHON-(CH₂)₆-(CH=CH-CH₂)₂-(CH₂)₃-CH₃ (ABTL0812) или его фармацевтически приемлемую соль.

10. Фармацевтическая комбинация по п.9, где соединение (B1) представляет собой темозоломид, и рак представляет собой нейробластому; соединение (B1) представляет собой топотекан, и рак представляет собой нейробластому; соединение (B1) представляет собой иринотекан, и рак представляет собой нейробластому; соединение (B1) представляет собой циклофосфамид, и рак представляет собой нейробластому; соединение (B1) представляет собой иринотекан, лейковорин, оксалиплатин и фторурацил, и рак представляет собой рак поджелудочной железы;

соединение (B1) представляет собой доксорубин, и рак представляет собой рак эндометрия; или соединение (B1) представляет собой темозоломид, и рак представляет собой глиобластому.

11. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где указанная фармацевтическая комбинация представляет собой единую композицию, содержащую как соединение (A), так и соединение (B1).

12. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где соединение (A) вводят перорально.

13. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где вводимая доза соединения (A) представляет собой суточную дозу от 200 мг до 7000 мг, более предпочтительно суточную

дозу от 1500 мг до 5000 мг, еще более предпочтительно суточную дозу от 3000 мг до 4700 мг, и наиболее предпочтительно суточную дозу от 3500 мг до 4300 мг.

14. Фармацевтическая комбинация по любому из пп.12-13, где соединение (А) представляет собой $\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (АВТL0812) или его фармацевтически приемлемую соль.

15. Фармацевтическая комбинация по п.14, где

соединение (В1) представляет собой темозоломид, и его вводят в виде капсул или таблеток для перорального применения;

соединение (В1) представляет собой топотекан, и его вводят внутривенно в виде инфузионного раствора;

соединение (В1) представляет собой иринотекан, и его вводят внутривенно в виде инфузионного раствора;

соединение (В1) представляет собой циклофосфамид, и его вводят внутривенно в виде инфузионного раствора;

соединение (В1) представляет собой фторурацил, и его вводят внутривенно в виде инфузионного раствора;

соединение (В1) представляет собой оксалиплатин, и его вводят внутривенно в виде инфузионного раствора;

соединение (В1) представляет собой лейковорин, и его вводят внутривенно в виде инфузионного раствора; или

соединение (В1) представляет собой доксорубин, и его вводят внутривенно в виде инфузионного раствора.

Другие конкретные комбинации, относящиеся ко всем аспектам в настоящем документе - комбинации (А) с более чем одним соединением (В).

1. Фармацевтическая комбинация, содержащая:

(А): соединение, которое представляет собой полиненасыщенную жирную кислоту формулы $\text{COOR}_1\text{-CHR}_2\text{-(CH}_2\text{)}_a\text{-(CH=CHCH}_2\text{)}_b\text{-(CH}_2\text{)}_c\text{-CH}_3$, ее фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию, где:

(i) а может представлять собой любое целое число от 0 до 7,

(ii) b может представлять собой любое целое число от 2 до 7,

(iii) с может представлять собой любое целое число от 0 до 7,

(iv) R_1 представляет собой H, Na, K, CH_3 , $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ или $\text{PO(O-CH}_2\text{-CH}_3\text{)}_2$ и

(v) R_2 представляет собой OH, OCH_3 , $\text{O-CH}_2\text{COOH}$, CH_3 , Cl, CH_2OH , $\text{OPO(O-CH}_2\text{-CH}_3\text{)}_2$, N(OH)_2 , F, HCOO или $\text{N(OCH}_2\text{CH}_3\text{)}_2$;

(В1): соединение - химиотерапевтический агент, и (В3): соединение - иммунотерапевтический агент для одновременного, раздельного или последовательного применения при лечении рака у пациента-человека.

2. Фармацевтическая комбинация по п.1, где:

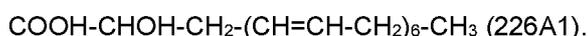
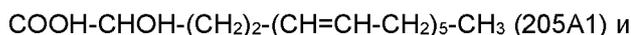
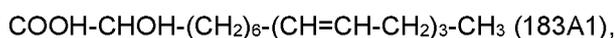
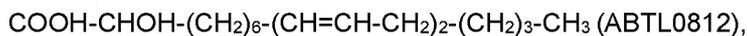
(i) а может представлять собой любое целое число от 5 до 7,

(ii) b может представлять собой любое целое число от 2 до 4 и

(iii) с может представлять собой любое целое число от 1 до 5.

3. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где R_1 представляет собой H, и R_2 представляет собой OH.

4. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где соединение (А) представляет собой по меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбранные из группы, состоящей из



5. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где соединение (А) представляет собой $\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (АВТL0812) или его фармацевтически приемлемую соль.

6. Фармацевтическая комбинация по п.5, где соединение (А) представляет собой натриевую соль $\text{COOH-CHON-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (АВТL0812).

7. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, при этом рак представляет собой по меньшей мере один вид рака, выбранный из группы, состоящей из

рака легкого;
 немелкоклеточного рака легкого;
 плоскоклеточного рака;
 аденокарциномы;
 рака эндометрия;
 серозного рака эндометрия;
 эндометриоидного рака;
 рака поджелудочной железы;
 глиобластомы;
 резистентного рецидивирующего рака молочной железы;
 рака головы и шеи;
 рака типа множественной миеломы;
 нейробластомы и
 холангиокарциномы.

8. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где соединение (B3) представляет собой по меньшей мере одно соединение - иммунотерапевтический агент, выбранное из группы, состоящей из антитела-ингибитора контрольной точки, предпочтительно при этом антитело-ингибитор контрольной точки представляет собой антитело к PD1, антитело к PDL1 или антитело к CTLA4.

9. Фармацевтическая комбинация по п.8, где соединение (B3) представляет собой по меньшей мере одно соединение - иммунотерапевтический агент, выбранное из группы, состоящей из антитела к PD1, предпочтительно при этом антитело к PD1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб или спартализумаб; антитела к PDL1, предпочтительно при этом антитело к PDL1 представляет собой атезолизумаб, авелумаб или дурвалумаб; антитела к CTLA4, предпочтительно при этом антитело к CTLA4 представляет собой ипилимумаб.

10. Фармацевтическая комбинация по п.9, где соединение (B3) представляет собой антитело к PD1, предпочтительно указанное антитело к PD1 представляет собой пембролизумаб.

11. Фармацевтическая комбинация по любому из пп.8-10, где соединение (A) представляет собой $\text{COOH-CHON}-(\text{CH}_2)_6-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_2-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$ (ABTL0812) или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Фармацевтическая комбинация по п.11, где соединение (B3) представляет собой антитело к PD1 - ингибитор контрольной точки, предпочтительно пембролизумаб, и рак представляет собой рак легкого; или

соединение (B3) представляет собой антитело к PD1 - ингибитор контрольной точки, предпочтительно пембролизумаб, которое вводят в комбинации по меньшей мере с одним соединением (B1), предпочтительно паклитакселом и карбоплатином, и рак представляет собой рак легкого.

13. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где соединение (B1) представляет собой по меньшей мере одно соединение - химиотерапевтический агент, выбранное из группы, состоящей из

темозоломида;
 топотекана;
 иринотекана;
 циклофосфамида;
 фторурацила;
 цисплатина;
 карбоплатина;
 оксалиплатина;
 лейковорина;
 доксорубицина;
 блеомицина;
 капецитабина;
 митомицина В;
 паклитаксела;
 наб-паклитаксела;
 доцетаксела;
 гемцитабина;
 метотрексата;
 пеметрекседа;
 5-фторурацила;

цитарабина;
 меркаптопурина;
 глуфосфамида;
 иксабепилона;
 нимустина;
 кармустина;
 ломустина;
 митоксантрона;
 этопозид;
 винкристина;
 винбластина и
 тамоксифена.

14. Фармацевтическая комбинация по п.13, где соединение (B1) представляет собой по меньшей мере одно соединение - химиотерапевтический агент, выбранное из группы, состоящей из

темозоломида;
 топотекана;
 иринотекана;
 циклофосфамида;
 фторурацила;
 оксалиплатина;
 лейковорина и
 доксорубицина.

15. Фармацевтическая комбинация по п.13, где соединение (B1) представляет собой по меньшей мере одно соединение - химиотерапевтический агент, выбранное из группы, состоящей из темозоломида; топотекана; фторурацила; оксалиплатина и лейковорина.

16. Фармацевтическая комбинация по п.13, где соединение (B1) представляет собой по меньшей мере одно соединение - химиотерапевтический агент, выбранное из группы, состоящей из иринотекана; фторурацила; оксалиплатина и лейковорина.

17. Фармацевтическая комбинация по п.13, где соединение (B1) представляет собой по меньшей мере одно соединение - химиотерапевтический агент, выбранное из группы, состоящей из карбоплатина и паклитаксела.

18. Фармацевтическая комбинация по п.17, где соединение (B1) представляет собой паклитаксел и карбоплатин.

19. Фармацевтическая комбинация по п.16, где соединение (B1) представляет собой иринотекан, лейковорин, оксалиплатин и фторурацил.

20. Фармацевтическая комбинация по любому из пп.1-19, где соединение (A) представляет собой АВТL0812, соединение (B1) представляет собой паклитаксел и карбоплатин, и соединение (B3) представляет собой антитело к PD1 - ингибитор контрольной точки.

21. Фармацевтическая комбинация по любому из пп.1-19, где соединение (A) представляет собой АВТL0812, соединение (B1) представляет собой иринотекан, лейковорин, оксалиплатин и фторурацил, и соединение (B3) представляет собой антитело к PD1 - ингибитор контрольной точки.

22. Фармацевтическая комбинация по любому из пп.20, 21, где соединение (B3) представляет собой антитело к PD1 - ингибитор контрольной точки, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба и спартализумаба, предпочтительно пембролизумаба.

23. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где соединение (B1) вводят внутривенно в виде инфузионного раствора.

24. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где соединение (A) вводят перорально.

25. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где вводимая доза соединения (A) представляет собой суточную дозу от 200 мг до 7000 мг, более предпочтительно суточную дозу от 1500 мг до 5000 мг, еще более предпочтительно суточную дозу от 3000 мг до 4700 мг, и наиболее предпочтительно суточную дозу от 3500 мг до 4300 мг.

26. Фармацевтическая комбинация по любому из пп.1-7, 13-19 и 23-25, где соединение (B3) представляет собой соединение - противораковый иммуномодулирующий агент.

27. Фармацевтическая комбинация по п.26, где соединение (B3) представляет собой соединение - противораковый иммуномодулирующий агент, выбранное из группы, состоящей из цитокина, ингибитора контрольной точки, агониста и адьюванта.

Примеры

Пример 1. АВТL0812 в комбинации с другими/дополнительными химиотерапевтическими агентами: исследования in vitro.

1.1. Анализ жизнеспособности клеток при применении АВТL0812 отдельно или в комбинации с темозоломидом с использованием клеток нейробластомы.

Задачи: изучить потенциальный синергизм АВТL0812 при добавлении к темозоломиду в отношении линий клеток нейробластомы SK-N-BE(2) и LA1-5S. Темозоломид является известным химиотерапевтическим агентом, применяемым, например, в основной терапии второй линии при лечении нейробластом с высокой степенью риска. Следовательно, представляет интерес возможность существования какого-либо эффекта потенцирования между АВТL0812 и темозоломидом.

Методы: клетки LA1-5S и SK-N-BE(2) инкубировали с возрастающими концентрациями темозоломида (500 мкМ, 1000 мкМ и 1500 мкМ) и фиксированными концентрациями АВТL0812 ниже IC₅₀. (30 мкМ в случае SK-N-BE(2) и 40 мкМ в случае LA1-5S). Клетки подвергали воздействию в течение 48 ч в IMDM с добавлением 0,5% ЭБС. Жизнеспособность клеток оценивали посредством анализа с кристаллическим фиолетовым. Различные дозы оценивали в шести повторностях, и представленные результаты представляют собой средние значения двух независимых экспериментов. Статистический анализ проводили по принципу определения t-критерия с помощью программного обеспечения GraphPad Prism® 5.0.

Результаты: добавление АВТL0812 в концентрации 30 мкМ или 40 мкМ увеличивало цитотоксичность темозоломида. Это увеличение было статистически значимым при всех концентрациях (**p<0,01; ***p<0,001) - см. фиг. 1 в настоящем документе.

Выводы: АВТL0812 потенцирует цитотоксическое действие темозоломида *in vitro* в отношении линий клеток нейробластомы SK-N-BE(2) и LA1-5S. Эти результаты подтверждают исследование комбинации обоих препаратов *in vivo*.

1.2. Анализ жизнеспособности клеток при применении АВТL0812 отдельно или в комбинации с топотеканом с использованием клеток нейробластомы.

Задачи: изучить потенциальный синергизм АВТL0812 при добавлении к топотекану в отношении линии клеток нейробластомы LA1-5S. Топотекан является известным химиотерапевтическим агентом, применяемым, например, в основной терапии второй линии при лечении нейробластом с высокой степенью риска. Следовательно, представляет интерес возможность существования какого-либо эффекта потенцирования между АВТL0812 и топотеканом.

Методы: клетки LA1-5S инкубировали с возрастающими концентрациями топотекана (0,5 мкМ, 1 мкМ и 2 мкМ) и фиксированной концентрацией АВТL0812 (30 мкМ). Клетки подвергали воздействию в течение 72 ч в IMDM с добавлением 0,5% ЭБС. Жизнеспособность клеток оценивали посредством анализа с кристаллическим фиолетовым. Данные представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка среднего (С.О.С.) для трех независимых экспериментов. Статистический анализ проводили по принципу определения t-критерия с помощью программного обеспечения GraphPad Prism® 5.0.

Результаты: добавление АВТL0812 в концентрации 30 мкМ значимо увеличивало цитотоксичность топотекана. (*p<0,05, **p<0,01 по сравнению с носителем; ^sp<0,05 по сравнению с соответствующей концентрацией каждого лекарственного средства при применении в качестве отдельного агента). См. фиг. 2 в настоящем документе.

Выводы: АВТL0812 потенцирует цитотоксическое действие топотекана *in vitro* в отношении линии клеток нейробластомы LA1-5S. Эти результаты подтверждают исследование комбинации обоих препаратов *in vivo*.

1.3. Анализ жизнеспособности клеток при применении АВТL0812 отдельно или в комбинации с иринотеканом с использованием клеток нейробластомы.

Задачи: изучить потенциальный синергизм АВТL0812 при добавлении к иринотекану в отношении линии клеток нейробластомы LA1-5S. Иринотекан является известным химиотерапевтическим агентом, применяемым, например, в основной терапии второй линии при лечении нейробластом с высокой степенью риска. Следовательно, представляет интерес возможность существования какого-либо эффекта потенцирования между АВТL0812 и иринотеканом.

Методы: клетки LA1-5S инкубировали с возрастающими концентрациями иринотекана (4 мкМ, 8 мкМ и 16 мкМ) и фиксированной концентрацией АВТL0812 (30 мкМ). Клетки подвергали воздействию в течение 72 ч в IMDM с добавлением 0,5% ЭБС. Жизнеспособность клеток оценивали посредством анализа с кристаллическим фиолетовым. Данные представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка среднего (С.О.С.) для трех независимых экспериментов. Статистический анализ проводили по принципу определения t-критерия с помощью программного обеспечения GraphPad Prism® 5.0 (*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001).

Результаты: Добавление АВТL0812 в концентрации 30 мкМ значимо увеличивало цитотоксичность иринотекана. (*p<0,05, **p<0,01 по сравнению с носителем; *p<0,05 по сравнению с АВТL0812 при применении в качестве отдельного агента; ^sp<0,05 по сравнению с соответствующей концентрацией каждого лекарственного средства при применении в качестве отдельного агента). См. фиг. 3 в настоящем документе.

Выводы: АВТL0812 потенцирует цитотоксическое действие иринотекана *in vitro* в отношении линии клеток нейробластомы LA1-5S. Эти результаты подтверждают исследование комбинации обоих препаратов *in vivo*.

1.4. Анализ жизнеспособности клеток при применении АВТL0812 отдельно или в комбинации с циклофосфамидом с использованием клеток нейробластомы.

Задачи: изучить потенциальный синергизм АВТL0812 при добавлении к циклофосфамиду в отношении линии клеток нейробластомы LA1-5S. Циклофосфамид является известным химиотерапевтическим агентом, применяемым, например, в основной терапии второй линии при лечении нейробластом с высокой степенью риска. Следовательно, представляет интерес возможность существования какого-либо эффекта потенцирования между АВТL0812 и циклофосфамидом.

Методы: Клетки LA1-5S инкубировали с возрастающими концентрациями циклофосфамида (1 мкМ, 1,5 мкМ и 2 мкМ) и фиксированной концентрацией АВТL0812 ниже IC_{50} (30 мкМ). Клетки подвергали воздействию в течение 72 ч в IMDM с добавлением 0,5% ЭБС. Жизнеспособность клеток оценивали посредством анализа с кристаллическим фиолетовым. Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего (С.О.С.) для трех независимых экспериментов. Статистический анализ проводили по принципу определения t-критерия с помощью программного обеспечения GraphPad Prism® 5.0 (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

Результаты: добавление АВТL0812 в концентрации 30 мкМ значительно увеличивало цитотоксичность циклофосфамида в концентрации 1 мкМ. (* $p < 0,05$ по сравнению с соответствующей концентрацией каждого лекарственного средства при применении в качестве отдельного агента). См. фиг. 4 в настоящем документе.

Выводы: АВТL0812 потенцирует цитотоксическое действие циклофосфамида *in vitro* в отношении линии клеток нейробластомы LA1-5S. Эти результаты подтверждают исследование комбинации обоих препаратов *in vivo*.

Пример 2. АВТL0812 в комбинации с нацеленной терапией: исследования *in vitro*.

2.1: анализ жизнеспособности клеток при применении АВТL0812 отдельно или в комбинации с бортезомибом с использованием клеток множественной миеломы.

Задачи: изучить потенциальный синергизм АВТL0812 при добавлении к бортезомибу в отношении линий клеток множественной миеломы JN-3 и OPM2. Бортезомиб является агентом для нацеленной терапии, первым представителем класса ингибиторов протеасом, одобренным для лечения пациентов с множественной миеломой. Следовательно, представляет интерес возможность существования какого-либо аддитивного эффекта между указанными лекарственными средствами.

Методы: клетки JN-3 и OPM2 высевали в 24-луночные планшеты и подвергали воздействию АВТL0812 (5 мкМ), бортезомиба (0,5 и 1 нМ, соответственно) или комбинации обоих лекарственных средств, и оставляли в инкубаторе на 48 ч (0,5% ЭБС). Жизнеспособность клеток исследовали с помощью МТТ-теста и определяли индекс комбинирования (combination index) для оценки возможного синергизма.

Результаты: клетки JN-3 инкубировали с АВТL0812 в концентрации 5 мкМ (концентрация ниже IC_{50}) и с бортезомибом в концентрации 0,5 нМ (концентрация ниже IC_{50}), что вызывает гибель примерно 10% и 15% клеток, соответственно. При комбинировании обоих лекарственных средств гибель клеток возрастает, что приводит к гибели примерно 40% клеток. Жизнеспособность клеток во всех случаях оценивали с помощью МТТ-теста, и индекс комбинирования (CI) для оценки синергизма рассчитывали по методу Чоу и Талалая (Chou and Talalay) (Chou 2006; Chou 2010) следующим образом: $CI = (D)1 / ((Dx)1 + (D)2 / (Dx)2)$, где $CI < 1$, $= 1$ и > 1 указывают на синергизм, аддитивный эффект и антагонизм, соответственно. В знаменателе (Dx)1 соответствует концентрации D1 "отдельно", которая ингибирует систему на x%, и (Dx)2 соответствует концентрации D2 "отдельно", которая ингибирует систему на x%. В числителях концентрации (D)1 и (D)2 "в комбинации" также ингибируют на x%. CI для этой комбинации составляет 0,049, что указывает на очень высокий синергизм. В случае клеток OPM2 их инкубировали с АВТL0812 в концентрации 5 мкМ (концентрация ниже IC_{50}) и с бортезомибом в концентрации 1 нМ (концентрация ниже IC_{50}), что вызывает гибель примерно 20% и 10% клеток, соответственно. При комбинировании обоих лекарственных средств гибель клеток возрастает, что приводит к гибели примерно 55% клеток. Индекс комбинирования составляет 0,50, что указывает на синергизм - см. фиг. 5 в настоящем документе. Выводы: АВТL0812 и бортезомиб проявляют выраженный синергический эффект *in vitro* в отношении линий клеток множественной миеломы JN-3 и OPM2. При комбинировании обоих лекарственных средств в концентрациях ниже IC_{50} происходит потенцирование противоопухолевой активности, что указывает на синергизм между указанными лекарственными средствами. Эти результаты открывают возможность для комбинирования указанных лекарственных средств *in vivo*.

Пример 3. АВТL0812 в комбинации с различными химиотерапевтическими агентами: исследования *in vivo*.

3.1. Противораковая активность АВТL0812 отдельно или в комбинации с FOLFIRINOX (5-ФУ, лепковорин, иринотекан и оксалиплатин) в модели ксенотрансплантата рака поджелудочной железы человека с использованием клеток MiaPaca2, имплантированных бестимусным мышам.

Тестовая система: самки мышей Nu/nu.

Задача: изучить противоопухолевую активность АВТL0812 отдельно и в комбинации с FOLFIRINOX, стандартной терапией для лечения рака поджелудочной железы.

Методы: мышам вводили 5×10^6 клеток MiaPaca2 путем инъекции в один бок, чтобы вызвать образование опухоли. Когда опухоли имели объем примерно 100 мм^3 , животных равномерно случайным образом распределяли в группы и начинали различные схемы лечения. АВТL0812 вводили пероральным путем в дозе 120 мг/кг/день. Химиотерапевтическую комбинацию FOLFIRINOX вводили в/б один раз в неделю, всего четыре введения. 5-ФУ в дозе 30 мг/кг, лейковорин в дозе 50 мг/кг, ирино-текан в дозе 50 мг/кг и оксалиплатин в дозе 2,5 мг/кг вводили в/б в два разных дня. 5-ФУ и лейковорин вводили по вторникам, а иринотекан и оксалиплатин - по четвергам. Объем опухоли и массу тела регистрировали 3 раза в неделю.

Результаты: комбинация АВТL0812 с Folfirinox значительно повысила терапевтический потенциал химиотерапии и продемонстрировала наиболее выраженное уменьшение объема опухоли по сравнению с группами, получавшими Folfirinox, АВТL0812 и носитель. Статистический анализ показал, что комбинированная терапия значимо усиливает выраженность снижения роста опухоли по сравнению с применением Folfirinox отдельно, которое является стандартом лечения распространенного рака поджелудочной железы ($p < 0,001$ по t-критерию). Кроме того, не наблюдалось снижения массы тела или показателей крови (данные не представлены) ни в одной из групп лечения, включая группы, которым вводили АВТL0812 совместно с Folfirinox, что позволяет предположить, что эта комбинация не оказывала токсического действия. См. фиг. 6 в настоящем документе.

Вывод: АВТL0812 значимо потенцирует противораковое действие Folfirinox, не повышая при этом токсичность, в модели ксенотрансплантата рака поджелудочной железы человека с использованием клеток MiaPaca2, имплантированных бестимусным мышам. Folfirinox является стандартом лечения пациентов с распространенным раком поджелудочной железы, поэтому эти результаты свидетельствуют о том, что комбинированная терапия АВТL0812 плюс Folfirinox может представлять клинический интерес для лечения рака поджелудочной железы.

3.2. Противораковая активность АВТL0812 отдельно или в комбинации с доксорубицином в модели ксенотрансплантата рака эндометрия человека с использованием клеток Ishikawa, имплантированных бестимусным мышам.

Задача: изучить противоопухолевую активность АВТL0812 отдельно и в комбинации с доксорубицином, эталонным лекарственным средством терапии второй линии для лечения рака эндометрия.

Методы: мышам вводили 4×10^6 клеток Ishikawa путем инъекции в один бок, чтобы вызвать образование опухоли. Когда опухоли имели объем примерно 50 мм^3 , животных равномерно случайным образом распределяли в группы и начинали различные схемы лечения. АВТL0812 вводили пероральным путем в дозе 120 мг/кг/день. Доксорубин в дозе 5 мг/кг вводили в/б один раз в неделю. Объем опухоли и массу тела регистрировали 3 раза в неделю.

Результаты: АВТL0812 и доксорубин значимо уменьшали объем опухоли по сравнению с контрольными животными (ANOVA с последующим определением t-критерия). Эффективность АВТL0812 фактически была подобна эффективности, наблюдаемой при лечении доксорубицином. Интересно отметить, что АВТL0812 усиливал противоопухолевое действие доцетаксела. Статистический анализ показал, что эта комбинированная терапия значимо усиливает выраженность снижения роста опухоли по сравнению с применением доксорубина отдельно ($*p < 0,05$ по t-критерию). Кроме того, не наблюдалось снижения массы тела или показателей крови (данные не представлены) ни в одной из групп лечения, включая группы, которым вводили АВТL0812 совместно с доксорубицином, что позволяет предположить, что эта комбинация не оказывала токсического действия. См. фиг. 7 в настоящем документе.

Вывод: АВТL0812 снижает рост опухоли в моделях ксенотрансплантата рака эндометрия, имеющего происхождение от клеток Ishikawa. В этой модели АВТL0812 имеет эффективность, подобную эффективности стандарта лечения - доксорубина. АВТL0812 потенцирует противоопухолевую активность доксорубина, не оказывая токсического действия. Эти результаты свидетельствуют о том, что комбинированная терапия АВТL0812 плюс доксорубин может представлять клинический интерес для лечения рака эндометрия.

3.3. Противораковая активность АВТL0812 отдельно или в комбинации с темозоломидом в модели ортотопического ксенотрансплантата глиобластомы человека с использованием клеток U87MG, имплантированных в головной мозг бестимусных мышей.

Задача: изучить противоопухолевую активность АВТL0812 отдельно и в комбинации с темозоломидом, эталонным лекарственным средством для лечения глиобластомы.

Методы: мышам интрацеребрально путем инъекции вводили трансфицированные люциферазой клетки U87MG. Через 5 дней после инокуляции клеток животных случайным образом распределяли в группы и начали лечение. АВТL0812 вводили перорально в дозе 240 мг/кг 5 дней в неделю; и темозоломид вводили перорально в дозе 32 мг/кг в первые 5 дней. Опухоли оценивали путем количественного определения интенсивности биolumинесценции (BLI) интересующей области.

Результаты: АВТL0812 и темозоломид в качестве монотерапии значимо увеличивали выживаемость без признаков заболевания у животных с опухолями-глиобластомами в головном мозге. Интересно отметить, что комбинация АВТL0812 с темозоломидом была значительно более эффективной, чем их применение отдельно. См. фиг. 8 в настоящем документе.

Вывод: АВТL0812 в качестве монотерапии увеличивает выживаемость без признаков заболевания у мышей с опухолями и потенцирует противоопухолевую активность темозоломида. Эти результаты свидетельствуют о том, что комбинированная терапия АВТL0812 плюс темозоломид может представлять клинический интерес для лечения глиобластомы.

Пример 4. АВТL0812 в комбинации с лучевой терапией: исследования *in vivo*.

4.1. Противораковая активность АВТL0812 отдельно или в комбинации с лучевой терапией в модели подкожного ксенотрансплантата глиобластомы человека с использованием клеток U87MG и T98G, имплантированных бестимусным мышам.

Задача: изучить противоопухолевую активность АВТL0812 отдельно и в комбинации с лучевой терапией, основной стратегией терапии глиобластомы.

Методы: мышам подкожно вводили 1×10^6 клеток U87MG или T98G путем инъекции в каждый бок, чтобы вызвать образование опухоли. Когда опухоли имели объем 0,8-1,3 см³, животных равномерно случайным образом распределяли в группы и начинали различные схемы лечения. АВТL0812 вводили перорально в дозе 240 мг/кг 5 дней в неделю, и лучевую терапию применяли в виде однократной дозы 4 Гр на 3 день.

Результаты: АВТL0812 в качестве монотерапии значимо снижал рост подкожных опухолей-глиобластом. Более того, комбинация АВТL0812 с лучевой терапией была значительно более эффективной, чем АВТL0812 или лучевая терапия при применении отдельно. См. фиг. 9 в настоящем документе.

Заключение: АВТL0812 в качестве монотерапии снижает рост опухолей-глиобластом и потенцирует противоопухолевую активность лучевой терапии. Эти результаты свидетельствуют о том, что комбинированная терапия АВТL0812 плюс лучевая терапия может представлять клинический интерес для лечения глиобластомы.

4.2. Противораковая активность АВТL0812 отдельно или в комбинации с лучевой терапией в модели ортотопического ксенотрансплантата глиобластомы человека с использованием клеток U87MG, имплантированных в мозг бестимусных мышей.

Задача: изучить противоопухолевую активность АВТL0812 отдельно и в комбинации с лучевой терапией, основной стратегией терапии глиобластомы.

Методы: мышам интрацеребрально путем инъекции вводили трансфицированные люциферазой клетки U87MG. Через 5 дней после инокуляции клеток животных случайным образом распределяли в группы и начали лечение. АВТL0812 вводили перорально в дозе 240 мг/кг 5 дней в неделю, и лучевую терапию применяли в виде однократной дозы 4 Гр на 10 день. Опухоли оценивали путем количественного определения интенсивности биолюминесценции (BLI) интересующей области.

Результаты: АВТL0812 и лучевая терапия в качестве монотерапии значимо увеличивали выживаемость без признаков заболевания у животных с опухолями-глиобластомами в головном мозге. Интересно отметить, что комбинация АВТL0812 с лучевой терапией была значительно более эффективной, чем их применение отдельно. См. фиг. 10 в настоящем документе.

Вывод: АВТL0812 в качестве монотерапии увеличивает выживаемость без признаков заболевания у мышей с опухолями и потенцирует противоопухолевую активность лучевой терапии. Эти результаты свидетельствуют о том, что комбинированная терапия АВТL0812 плюс лучевая терапия может представлять клинический интерес для лечения глиобластомы.

Пример 5. АВТL0812 в комбинации с нацеленной терапией: исследования *in vivo*.

5.1. Противораковая активность АВТL0812 отдельно или в комбинации с олапарибом в модели рака эндометрия человека с использованием клеток Ishikawa, имплантированных бестимусным мышам.

Задача: изучить противоопухолевую активность АВТL0812 отдельно и в комбинации с олапарибом, эталонным лекарственным средством для лечения рака эндометрия.

Методы: мышам вводили 4×10^6 клеток Ishikawa путем инъекции в один бок, чтобы вызвать образование опухоли. Когда опухоли имели объем примерно 50 мм³, животных равномерно случайным образом распределяли в группы и начинали различные схемы лечения. АВТL0812 вводили пероральным путем в дозе 120 мг/кг/день. Олапариб вводили пероральным путем в дозе 50 мг/кг/сутки. Объем опухоли и массы тела регистрировали 3 раза в неделю.

Результаты: АВТL0812 и олапариб значимо уменьшали объем опухоли по сравнению с контрольными животными (ANOVA с последующим определением t-критерия). Эффективность АВТL0812 фактически была подобна эффективности, наблюдаемой при лечении олапарибом. Интересно отметить, что АВТL0812 усиливал противоопухолевое действие доцетаксела. Статистический анализ показал, что эта комбинированная терапия значимо усиливает выраженность снижения роста опухоли по сравнению с применением олапариба отдельно (** $p < 0,01$ по t-критерию). Кроме того, не наблюдалось снижения массы тела или показателей крови (данные не представлены) ни в одной из групп лечения, включая группы, которым вводили АВТL0812 совместно с олапарибом, что позволяет предположить, что эта комбинация не оказывала токсического действия. См. фиг. 11 в настоящем документе.

Вывод: АВТL0812 снижает рост опухоли в моделях ксенотрансплантата рака эндометрия, имеющего происхождение от клеток Ishikawa. В этой модели АВТL0812 имеет эффективность, подобную эффек-

тивности лечения олапарибом. AVTL0812 потенцирует противоопухолевую активность олапариба, не оказывая токсического действия. Эти результаты свидетельствуют о том, что комбинированная терапия AVTL0812 плюс олапариб может представлять клинический интерес для лечения рака эндометрия.

5.2. Противораковая активность AVTL0812 отдельно или в комбинации с бевацизумабом в модели рака эндометрия человека с использованием клеток Ishikawa, имплантированных бестимусным мышам.

Задача: изучить противоопухолевую активность AVTL0812 отдельно и в комбинации с бевацизумабом, который продемонстрировал потенциальную эффективность при раке эндометрия.

Методы: мышам вводили 4×10^6 клеток Ishikawa путем инъекции в один бок, чтобы вызвать образование опухоли. Когда опухоли имели объем примерно 50 мм^3 , животных равномерно случайным образом распределяли в группы и начинали различные схемы лечения. AVTL0812 вводили пероральным путем в дозе 120 мг/кг/день. Бевацизумаб вводили в/б в количестве 100 мкг/дозу каждые четыре дня вплоть до четырех введений. Объем опухоли и массу тела регистрировали 3 раза в неделю.

Результаты: AVTL0812 и бевацизумаб значительно уменьшали объем опухоли по сравнению с контрольными животными (ANOVA с последующим определением t-критерия). Эффективность AVTL0812 фактически была подобна эффективности, наблюдаемой при лечении бевацизумабом. Интересно отметить, что AVTL0812 усиливал противоопухолевое действие доцетаксела. Статистический анализ показал, что эта комбинированная терапия значительно усиливает выраженность снижения роста опухоли по сравнению с применением бевацизумаба отдельно (* $p < 0,05$ по t-критерию). Кроме того, не наблюдалось снижения массы тела или показателей крови (данные не представлены) ни в одной из групп лечения, включая группы, которым вводили AVTL0812 совместно с бевацизумабом, что позволяет предположить, что эта комбинация не оказывала токсического действия. См. фиг. 12 в настоящем документе.

Вывод: AVTL0812 снижает рост опухоли в моделях ксенотрансплантата рака эндометрия, имеющего происхождение от клеток Ishikawa. В этой модели AVTL0812 имеет эффективность, подобную эффективности лечения бевацизумабом. AVTL0812 потенцирует противоопухолевую активность бевацизумаба, не оказывая токсического действия. Эти результаты свидетельствуют о том, что комбинированная терапия AVTL0812 плюс бевацизумаб может представлять клинический интерес для лечения рака эндометрия.

Пример 6. Иммуномодулирующие эффекты AVTL0812: исследования *in vitro*.

6.1. Иммуномодулирующее действие AVTL0812 на макрофагальные клетки THP-1 человека путем потенцирования провоспалительного фенотипа M1 и подавления противовоспалительного фенотипа M2.

Задача: изучить иммуномодулирующее действие AVTL0812 на поляризацию макрофагов по фенотипу M1 (провоспалительный и противоопухолевый) и по фенотипу M2 (противовоспалительный проопухолевый), которые будут влиять на микроокружение опухоли при лечении AVTL0812. Методы: Моноциты THP-1, культивируемые в суспензии, дифференцируют в макрофаги путем инкубирования с PMA в течение 24 ч, индуцируя их прикрепление к плашкам. Как только THP-1 дифференцируются в макрофаги, их поляризуют по фенотипу M1 путем инкубирования с ЛПС в течение 6 или 24 ч в присутствии AVTL0812 (50 или 100 мкМ). Параллельно дифференцированные макрофаги поляризуют по фенотипу M2 путем инкубирования с IL-4 и IL-13 в течение 24 ч в присутствии AVTL0812 (50 мкМ). Затем поляризованные макрофаги лизируют, выделяют общую РНК, проводят обратную транскрипцию с получением кДНК и оценивают уровни мРНК IL-1 β , ФНО- α (маркеры M1) и IL-10 (маркер M2) с помощью ОТ-кПЦР с использованием специфичных зондов.

Результаты: Иммуномодулирующее действие AVTL0812 значительно повышает уровни мРНК IL-1 β и ФНО- α , когда макрофаги поляризованы по фенотипу M1, и значительно снижает уровни мРНК IL-10, когда макрофаги поляризованы по фенотипу M2. (t-критерий ** $p < 0,01$ и *** $p < 0,001$). Когда дифференцированные макрофаги инкубируют с AVTL0812 отдельно без их поляризации, AVTL0812 способен существенно индуцировать экспрессию IL-1 β , что обращает внимание на его иммуномодулирующее действие в отношении клеток THP-1 человека. См. фиг. 13 в настоящем документе.

Вывод: AVTL0812 потенцирует поляризацию моноцитов THP-1 человека по фенотипу M1, значительно увеличивая экспрессию генов IL-1 β и ФНО- α , что способствует созданию провоспалительного окружения, оказывающего противоопухолевое действие. Кроме того, AVTL0812 подавляет поляризацию моноцитов THP-1 человека по фенотипу M2, значительно снижая экспрессию гена IL-10, что позволяет избежать иммуносупрессии, опосредованной макрофагами M2, - общего механизма, используемого опухолевыми клетками для ускользания от иммунной системы. Эти результаты свидетельствуют о том, что AVTL0812, помимо его противоракового действия в отношении опухолевых клеток, стимулирует иммунную систему в направлении провоспалительного фенотипа, привлекая другие иммунные клетки, такие как цитотоксические Т-лимфоциты, тем самым превращая "холодную" опухоль, которая вызывает подавление иммунной системы, в "горячую" и иммуногенную опухоль, что обращает внимание на потенциальную комбинацию AVTL0812, в частности, с ингибиторами иммунных контрольных точек для потенцирования противораковой эффективности путем создания провоспалительного и противоопухолевого микроокружения".

6.2. Индукция экспрессии PDL1 в раковых клетках, обработанных ABTL0812.

Задача: изучить иммуномодулирующее действие ABTL0812 на экспрессию PDL1 в раковых клетках, отдельно или в сочетании с IFN γ , хорошо описанным основным регулятором экспрессии PDL1.

Методы: линии раковых клеток человека инкубировали со 100 мкМ ABTL0812 в течение 48 ч и собирали для окрашивания антителом к PDL1, меченным флуорофором. После окрашивания клеток антителом к PDL1 клетки анализировали с помощью проточной цитометрии (Facs Canto) для анализа уровней PDL1 в раковых клетках. Кроме того, клетки Panc-1 инкубировали с ABTL0812 (50 мкМ), IFN γ (2,5 нг/мл), основным регулятором экспрессии PDL1, или их комбинацией. Затем клетки собирали, окрашивали антителом к PDL1 и анализировали в отношении экспрессии PDL1 с помощью проточной цитометрии.

Результаты: ABTL0812 индуцирует экспрессию PDL1 во всех исследованных линиях раковых клеток со схожей эффективностью, в диапазоне от 34% (клетки MiaPaca2) до 86% (клетки Capan-2) от исходного уровня (Т-критерий * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$). При анализе уровней PDL1 в клетках Panc-1, инкубированных с IFN γ совместно с ABTL0812 или без него, IFN γ индуцирует значительно более высокие уровни PDL1 по сравнению с ABTL0812 (Т-критерий ** $p < 0,01$). Интересно отметить, что клетки, инкубированные с ABTL0812 и IFN γ , демонстрировали индукцию уровней PDL1, близкую к сумме опосредованного ABTL0812 действия и опосредованного IFN γ действия. ABTL0812 в комбинации с IFN γ индуцирует значительно более высокие уровни PDL1 по сравнению с обработкой ABTL0812 (Т-критерий *** $p < 0,001$), хотя это увеличение не является значимым по сравнению с обработкой IFN γ , что свидетельствует об аддитивном эффекте в отношении экспрессии PDL1 при совместном применении обоих лекарственных средств. См. фиг. 14 в настоящем документе.

Вывод: ABTL0812 индуцирует экспрессию PDL1 в раковых клетках поджелудочной железы и эндометрия человека. IFN γ , основной регулятор экспрессии PDL1, индуцирует более высокие уровни PDL1 по сравнению с ABTL0812, хотя при совместном применении обоих лекарственных средств наблюдается аддитивный эффект в отношении уровней экспрессии PDL1, что приводит к индукции более высоких уровней. ABTL0812 является цитотоксическим в отношении раковых клеток и стимулирует макрофаги в направлении провоспалительного фенотипа, что, помимо прочего, обуславливает продукцию высоких уровней IFN γ . Эти результаты обращают внимание на потенциальную комбинацию ABTL0812 с ингибиторами иммунных контрольных точек, поскольку опосредованная индукция уровней PDL1 сделает раковые клетки мишенями для ингибиторов иммунных контрольных точек.

6.3. Индукция провоспалительного окружения в культуре макрофагов.

Задача: после оценки иммуномодулирующего действия ABTL0812 на макрофаги человека было исследовано действие ABTL0812 на раковые клетки и то, как кондиционированные среды от этих раковых клеток, обработанных ABTL0812, влияют на жизнеспособность и поляризацию макрофагов человека.

Методы: клетки MiaPaca2 инкубировали с 40 мкМ ABTL0812 в течение 72 ч и собирали кондиционированную среду (RPMI) от этих клеток, обработанных ABTL0812. Параллельно клетки THP-1 человека дифференцировали в макрофаги путем инкубирования с PMA (форболмиристатацетатом) в течение 24 ч, индуцируя их прикрепление к плашкам. Затем кондиционированную среду от клеток MiaPaca2, обработанных ABTL0812, переносили к активированным PMA макрофагам THP-1 и инкубировали в течение 24 ч для анализа маркеров фенотипа M1 IL-1 β и ФНО- α методом ОТ-кПЦР или в течение 48 ч для исследования жизнеспособности клеток с помощью МТТ-теста. Для анализа маркеров M1 клетки собирали, извлекали РНК, проводили обратную транскрипцию с получением кДНК и оценивали уровни мРНК IL-1 β и ФНО- α с помощью ОТ-кПЦР.

Результаты: предыдущие результаты показали, что ABTL0812 является цитотоксическим в отношении клеток MiaPaca2 с IC₅₀ 50 мкМ, что также индуцирует высвобождение различных факторов в культуральную среду. Когда эту среду от обработанных ABTL0812 клеток MiaPaca2 переносят к активированным макрофагам THP-1, это вызывает их метаболическую активацию, что значительно увеличивает жизнеспособность клеток THP-1. Более того, кондиционированная ABTL0812 среда индуцирует поляризацию макрофагов THP-1 в направлении провоспалительного противоопухолевого фенотипа, значительно увеличивая экспрессию генов IL-1 β и ФНО- α , что подтверждает иммуномодулирующее действие ABTL0812, опосредованное его влиянием на раковые клетки. См. фиг. 15 в настоящем документе.

Вывод: ABTL0812 проявляет иммуномодулирующее действие не только посредством прямого воздействия на поляризацию макрофагов, но и за счет действия на раковые клетки, поскольку кондиционированная ABTL0812 среда от клеток MiaPaca2 способна не только повышать жизнеспособность и метаболическую активность макрофагов THP-1 человека, но и индуцировать их поляризацию в направлении M1 путем увеличения экспрессии IL-1 β и ФНО- α в этих макрофагах. Эти данные в сочетании с данными об индукции ICD (пример 6.7) и ингибировании секреции иммуносупрессивных факторов (пример 6.6) убедительно свидетельствуют о том, что ABTL0812 способен к иммуно-модуляции микроокружения опухоли за счет его противоракового действия на раковые клетки, что, в свою очередь, обеспечивает превращение "холодных" опухолей в "горячие" и подверженные нацеленному действию иммунной системы опухоли, в дополнение к его прямому воздействию на макрофаги человека, что обращает внимание

на его потенциальную комбинацию с ингибиторами иммунных контрольных точек для усиления противоопухолевой эффективности.

6.4. Индукция экспрессии PDL1 в раковых клетках, обработанных ABTL0812.

Задача: изучить иммуномодулирующее действие ABTL0812 на экспрессию PDL1 в раковых клетках, потенциально подвергая раковые клетки иммунотерапии ингибиторами иммунных контрольных точек.

Методы: линии клеток рака поджелудочной железы человека (MiaPaca2, Panc-1, Capan-2 и SU.86.86) и линии клеток рака эндометрия человека (Ishikawa, ANC3, Hec-1A, Ark1 и Ark2) инкубировали с ABTL0812 в дозах от 0 до 80 мкМ в течение 24 ч. После этого клетки собирали и окрашивали антителом к PDL1 для проведения анализа процентного содержания PDL1-положительных клеток с помощью проточной цитометрии.

Результаты: ABTL0812 индуцирует экспрессию PDL1 во всех исследованных линиях раковых клеток в диапазоне от 34% до 86% увеличения экспрессии в клетках рака поджелудочной железы и от 10 до 35% в клетках рака эндометрия (Т-критерий * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$). См. фиг. 19 в настоящем документе.

Вывод: ABTL0812 индуцирует экспрессию PDL1 в раковых клетках поджелудочной железы и эндометрия человека, потенциально делая раковые клетки мишенью для ингибиторов иммунных контрольных точек. Эти результаты подтверждают потенциальный синергизм ABTL0812 и иммунотерапии для лечения рака.

6.5. Ингибирование экспрессии PD1 в обработанных ABTL0812 ex vitro первичных Т-клетках CD4 и CD8 человека, полученных из периферической крови здоровых доноров.

Задача: изучить иммуномодулирующее действие ABTL0812 на экспрессию PD1 в первичных Т-клетках человека, активированных или не активированных CD3 и CD28.

Методы: МПКК человека выделяли из периферической крови здоровых доноров с помощью фикола и культивировали *in vitro*. Т-клетки человека активировали путем инкубирования с IL-2 и антителами к CD3 и CD28 в течение 10 дней, и затем обрабатывали ABTL0812 в течение 6 ч. Затем уровни PD1, экспрессированного в мембране Т-клеток, анализировали с помощью проточной цитометрии с использованием специфичных антител. Результаты представлены в виде % положительных клеток и представляют собой среднее значение трех независимых экспериментов (t-критерий ** $p < 0,01$ и *** $p < 0,001$).

Результаты: ABTL0812 вызывает ингибирование экспрессии PD1 в неактивированных и активированных первичных Т-лимфоцитах CD4 и CD8 человека. См. фиг. 20 в настоящем документе.

Вывод: ABTL0812 вызывает ингибирование экспрессии PD1 как в активированных, так и в неактивированных первичных Т-клетках CD4 и CD8 человека, выделенных из крови здоровых доноров. Это потенциально может помочь стимулировать иммунную систему против раковых клеток путем блокирования иммуносупрессии и инактивации Т-клеток, опосредованной PD1.

6.6. Иммуномодулирующее действие ABTL0812 на секретом клеток рака поджелудочной железы человека.

Задача: изучить иммуномодулирующее действие ABTL0812 на секретом раковых клеток путем анализа секретиромых в культуральную среду факторов с помощью микроматричного анализа белков, который обнаруживает до 38 различных хемокинов.

Методы: клетки рака поджелудочной железы человека обрабатывали ABTL0812 в концентрации 100 мкМ в течение 24 ч и собирали культуральную среду для ее инкубирования с панелью RayBio C-Series Human Chemokine Antibody Array C1 (RayBiotech). Культуральную среду инкубировали с мембраной, содержащей антитела к 38 различным хемокинам. Затем мембрану инкубировали со вторичными антителами и далее проявляли с использованием субстрата HRP. Интенсивность сигнала оценивали с помощью денситометрии, и графически показаны результаты трех различных биологических повторностей.

Результаты: иммуномодулирующее действие ABTL0812 вызывает снижение уровней иммуносупрессивных хемокинов CXCL6 (связанного с иммуносупрессией, инвазией и неблагоприятным прогнозом); CXCL16 (способствует инвазии опухоли и активируется при раке поджелудочной железы); ангиогенина (способствует иммуносупрессии и ангиогенезу) и CCL5 (способствует инфильтрации опухоли регуляторными Т-клетками и иммуносупрессии). См. фиг. 21 в настоящем документе.

Вывод: ABTL0812 способствует ингибированию высвобождения иммуносупрессивных факторов в клетках рака поджелудочной железы человека. Эти данные свидетельствуют о том, что действие ABTL0812 на секретом раковых клеток модулирует микроокружение опухоли в сторону более провоспалительного и противоопухолевого фенотипов, ингибируя секрецию иммуносупрессорных факторов.

6.7. Иммуномодулирующее действие ABTL0812 на клетки рака поджелудочной железы человека посредством индукции иммуногенной гибели клеток.

Задача: изучить иммуномодулирующее действие ABTL0812 на раковые клетки путем оценки индукции иммуногенной гибели клеток (ICD).

Методы: клетки рака поджелудочной железы человека обрабатывали возрастающими концентрациями ABTL0812 (в диапазоне от 0 до 150 мкМ) в течение 24 ч, и оценивали маркеры ICD внеклеточный

Hmgb1 и АТФ, поверхностный кальретикулин и активацию каспаз 3 и 8 с помощью ELISA (Hmgb1 и АТФ), проточной цитометрии (кальретикулин) и иммуноблоттинга (каспазы 3 и 8). Для определения внеклеточного Hmgb1 и АТФ собирали культуральную среду от клеток, обработанных АВТL0812, и инкубировали со специфичными антителами для дальнейшего обнаружения с помощью колориметрического анализа. Для определения поверхностного кальретикулина собирали раковые клетки и инкубировали со специфичными антителами для дальнейшего обнаружения с помощью проточной цитометрии. Для определения активации каспаз 3 и 8 собирали раковые клетки, получали белковый лизат, инкубировали со специфичными антителами для дальнейшего обнаружения с помощью иммуноблоттинга, и затем проводили количественное определение с помощью денситометрии.

Результаты: иммуномодулирующее действие АВТL0812 вызывает дозозависимое увеличение уровней всех маркеров ICD: внеклеточного Hmgb1 и АТФ, поверхностного кальретикулина и активации каспаз 3 и 8 по данным ELISA, анализа гена люциферазы, проточной цитометрии и анализа с использованием флуоресцентных субстратов, соответственно (t-тест $^{**}p < 0,01$ и $^{***}p < 0,001$). См. фиг. 22 в настоящем документе. Схожие результаты были получены с различными линиями клеток рака поджелудочной железы человека; на фиг. 23 показаны результаты для клеток MiaPaca2 в качестве репрезентативного эксперимента.

Вывод: АВТL0812 индуцирует ICD в клетках рака поджелудочной железы человека, на что указывает дозозависимое повышение маркеров ICD: внеклеточного Hmgb1 и АТФ, поверхностного кальретикулина и активации каспаз 3 и 8. Эти результаты позволяют предположить, что АВТL0812 может индуцировать ICD в опухолях, делая их более иммуногенными и подверженными нацеленному действию иммунной системы, помогая превращать "холодную" опухоль, вызывающую подавление иммунной системы, в "горячую" и иммуногенную опухоль. Эти данные свидетельствуют в пользу возможной комбинации АВТL0812 с иммунотерапией для потенцирования противоопухолевой эффективности.

6.8. Иммуномодулирующее действие АВТL0812 на иммортализованные клетки ТНР-1 человека и первичные макрофагальные клетки человека путем потенцирования провоспалительного фенотипа М1 и подавления противовоспалительного фенотипа М2.

Задача: изучить иммуномодулирующее действие АВТL0812 на поляризацию иммортализованных первичных макрофагов по фенотипу М1 (провоспалительный и противоопухолевый) и по фенотипу М2 (противовоспалительный проопухолевый), которые будут влиять на микроокружение опухоли при лечении АВТL0812.

Методы: моноциты ТНР-1, культивируемые в суспензии, дифференцировали в макрофаги путем инкубирования с РМА в течение 24 ч, индуцируя их прикрепление к плашкам. Моноциты дифференцировали в макрофаги путем инкубирования с М-КСФ1 в концентрации 20 нг/мл в течение 7 дней. Параллельно собирали цельную кровь здоровых доноров и выделяли циркулирующие моноциты с помощью иммуномагнитного разделения. Моноциты отбирали с использованием антител к CD14, связанных с магнитными частицами, удерживаемыми на магнитной колонке, и далее элюировали для культивирования *in vitro*. После получения активированных макрофагов (иммортализованных и первичных) их поляризовали по фенотипу М1 путем инкубирования с ЛПС+IFN γ в течение 6 ч в присутствии АВТL0812 в концентрации 100 мкМ. Параллельно дифференцированные макрофаги поляризовали по фенотипу М2 путем инкубирования с IL-4 и IL-13 в течение 24 ч в присутствии АВТL0812 (100 мкМ). После этого поляризованные макрофаги лизировали, экстрагировали общую РНК, проводили обратную транскрипцию с получением кДНК и оценивали уровни мРНК IL1 β , ФНО- α (маркеры М1) и IL-10 (маркер М2) с помощью ОТ-кПЦР с использованием специфичных зондов.

Результаты: иммуномодулирующее действие АВТL0812 значительно повышает уровни мРНК IL-1 β и ФНО- α , когда макрофаги поляризованы по фенотипу М1, и значительно снижает уровни мРНК IL-10, когда макрофаги поляризованы по фенотипу М2 (t-критерий $^{**}p < 0,01$ и $^{***}p < 0,001$). Когда дифференцированные макрофаги инкубируют с АВТL0812 отдельно без их поляризации, АВТL0812 существенно индуцирует экспрессию IL-1 β , что обращает внимание на его иммуномодулирующее действие в отношении клеток ТНР-1 человека. См. фиг. 24 в настоящем документе.

Вывод: АВТL0812 потенцирует поляризацию как макрофагов ТНР-1, так и первичных макрофагов человека по фенотипу М1, значимо увеличивая экспрессию генов IL-1 β и ФНО- α , что способствует созданию провоспалительного окружения, оказывающего противоопухолевое действие. Кроме того, АВТL0812 подавляет поляризацию моноцитов ТНР-1 человека по фенотипу М2, значимо снижая экспрессию гена IL-10, что позволяет избежать иммуносупрессии, опосредованной макрофагами М2, - общего механизма, используемого опухолевыми клетками для ускользания от иммунной системы. Эти результаты свидетельствуют о том, что АВТL0812, помимо его противоракового действия в отношении опухолевых клеток, стимулирует иммунную систему в направлении провоспалительного фенотипа, привлекая другие иммунные клетки, такие как цитотоксические Т-лимфоциты, тем самым превращая "холодную" опухоль, которая вызывает подавление иммунной системы, в "горячую" и иммуногенную опухоль. Эти результаты свидетельствуют в пользу возможной комбинации АВТL0812 с иммунотерапией для потенцирования противоопухолевой эффективности посредством создания провоспалительного и противоопухолевого микроокружения.

6.9. Иммуномодулирующее действие АВТL0812 на секретом иммортализованных макрофагов ТНР1 человека и первичных макрофагов человека при определении с помощью микроматричного анализа белков.

Задача: изучить иммуномодулирующее действие АВТL0812 на секретом иммортализованных и первичных макрофагов путем анализа секретируемых в культуральную среду факторов с помощью микроматричного анализа белков, который обнаруживает до 42 различных цитокинов, после обработки АВТL0812.

Методы: собирали цельную кровь здоровых доноров и выделяли циркулирующие моноциты с помощью иммуномагнитного разделения. Моноциты отбирали с использованием антител к CD14, связанных с магнитными частицами, удерживаемыми на магнитной колонке, и далее элюировали для культивирования *in vitro*. Моноциты дифференцировали в макрофаги путем инкубирования с М-КСФ1 в концентрации 20 нг/мл в течение 7 дней. Как только первичные моноциты дифференцировались в макрофаги, их поляризовали по фенотипу М1 путем инкубирования с ЛПС в течение 6 или 24 ч в присутствии АВТL0812 (50 или 100 мкМ). Параллельно дифференцированные макрофаги поляризовали по фенотипу М2 путем инкубирования с IL-4 и IL-13 в течение 24 ч в присутствии АВТL0812 (50 мкМ). Моноциты ТНР-1, культивируемые в суспензии, дифференцировали в макрофаги путем инкубирования с РМА в течение 24 ч, индуцируя их прикрепление к плашкам. Как только ТНР-1 дифференцировались в макрофаги, их поляризовали по фенотипу М1 путем инкубирования с ЛПС в течение 6 или 24 ч в присутствии АВТL0812 (50 мкМ). Параллельно дифференцированные макрофаги поляризовали по фенотипу М2 путем инкубирования с IL-4 и IL-13 в течение 24 ч в присутствии АВТL0812 (50 мкМ). Культуральную среду от обработанных АВТL0812 макрофагов М1, М2 и дифференцированных макрофагов (МО) инкубировали с использованием набора RayBio C-Series Human Cytokine Antibody Array C3 (RayBiotech). Культуральную среду инкубировали с мембраной из PVDF (поливинилиденфторида), содержащей антитела к 42 различным цитокинам. После инкубирования с культуральной средой мембрану инкубировали со вторичными антителами и далее проявляли с использованием субстрата HRP (пероксидазы из корней хрена). Интенсивность сигнала оценивали с помощью денситометрии, и графически показаны результаты трех различных биологических повторностей.

Результаты: иммуномодулирующее действие АВТL0812 вызывает снижение уровня иммуносупрессивных хемокинов и активацию различных провоспалительных факторов, таких как IL-1 β и ФНО- α . Из всех иммуносупрессивных цитокинов, которые ингибируются при обработке АВТL0812, пять были общими для иммортализованных клеток ТНР1 и первичных макрофагов: IL-10 (связан с иммуносупрессией, инвазией и неблагоприятным прогнозом при различных видах рака); CCL22 (связан с иммуносупрессией, инвазией и неблагоприятным прогнозом при различных видах рака); CCL17 (связан с иммуносупрессией, инвазией и неблагоприятным прогнозом при различных видах рака); CCL8 (связан с иммуносупрессией, пролиферацией и инвазией); и CCL7 (связан с иммуносупрессией и инвазией). См. фиг. 25 в настоящем документе.

Вывод: АВТL0812 способствует секреции провоспалительных факторов и подавляет высвобождение иммуносупрессивных факторов в раковых клетках. Эти данные в сочетании данными о потенцировании фенотипа макрофагов М1 и подавлении фенотипов М2 (пример 6.8) свидетельствуют о том, что АВТL0812 может способствовать созданию провоспалительного противоракового окружения сточки зрения своего действия на иммунные клетки. Эти результаты свидетельствуют в пользу возможной комбинации АВТL0812 с иммунотерапией для усиления терапевтического эффекта против опухолей, в частности, имеющих выраженную иммуносупрессивную активность, таких как рак поджелудочной железы.

6.10. Иммуномодулирующее действие АВТL0812 повышает цитотоксичность Т-клеток в отношении раковых клеток.

Задача: Изучить иммуномодулирующее действие АВТL0812 на совместные культуры раковых клеток с активированными Т-клетками.

Методы: МКПК человека выделяли из периферической крови здоровых доноров с помощью фиколла и культивировали *in vitro*. Т-клетки человека активировали путем инкубирования с IL-2 и антителами к CD3 и CD28 в течение 10 дней. Параллельно клетки рака эндометрия Ishikawa обрабатывали АВТL0812 в концентрации 50 мкМ в течение 6 ч и затем культивировали совместно с активированными Т-лимфоцитами в течение 24 ч. Затем оценивали жизнеспособность клеток с помощью МТТ-теста. В качестве контроля использовали необработанные клетки Ishikawa. Результаты представлены в виде среднего значения трех разных экспериментов (t-критерий * $p < 0,05$).

Результаты: действие АВТL0812 на раковые клетки усиливает цитотоксическое действие активированных Т-клеток по сравнению с их действием на раковые клетки, не обработанные АВТL0812, что коррелирует с созданием провоспалительного окружения, опосредованного действием АВТL0812 на раковые клетки. См. фиг. 26 в настоящем документе.

Вывод: действие АВТL0812 на раковые клетки способствует активации иммунной системы, усиливая цитотоксическое действие активированных первичных клеток на раковые клетки.

Пример 7. Иммуномодулирующее действие АВТL0812: исследования *in vivo*.

7.1: индукция экспрессии PDL1 в обработанных АВТL0812 раковых клетках в модели ксено-трансплантата рака легкого человека при имплантации клеток H157 и в модели рака поджелудочной железы человека при имплантации клеток MiaPaca2.

Цель: подтвердить индукцию экспрессии PDL1 под действием АВТL0812, наблюдаемую *in vitro*, в двух моделях *in vivo* с использованием линии клеток плоскоклеточного НМРЛ человека H157 и линии клеток рака поджелудочной железы человека MiaPaca2, имплантированных бестимусным мышам.

Методы: мышам вводили 4×10^6 клеток H157 или 5×10^6 клеток MiaPaca2 путем инъекции в один бок, чтобы вызвать образование опухоли. Когда опухоли имели объем примерно 50 мм^3 , животных равномерно случайным образом распределяли в группы и начинали различные схемы лечения. АВТL0812 вводили пероральным путем в дозе 120 мг/кг/день в течение трех недель. После лечения животных умерщвляли, извлекали опухоль и анализировали уровни белка PDL1 в раковых клетках с помощью вестерн-блоттинга.

Результаты: АВТL0812 повышает уровень белка PDL1 в опухоли *in vivo*, что еще раз подтверждает предыдущие результаты, полученные *in vitro* (фиг. 14). Эти результаты обращают внимание на потенциальную комбинацию АВТL0812 с ингибиторами иммунных контрольных точек, поскольку опосредованная индукция уровней PDL1 сделает раковые клетки мишенями для ингибиторов иммунных контрольных точек.

7.2. Индукция инфильтрации Т-клетками в опухолевых поражениях матки у самок мышей с карциномой эндометрия, получавших АВТL0812.

Задача: Подтвердить противораковую эффективность и иммуномодулирующее действие АВТL0812 в сингенной модели канцерогенеза эндометрия, вызванного делецией PTEN в эпителиальных клетках, приводящей к развитию гиперплазии, которая в итоге вызывает внутриэпителиальную неоплазию эндометрия.

Методы: мышам вводили тамоксифен путем инъекции, чтобы вызвать делецию PTEN. Через три недели после введения тамоксифена, когда у животных развилась гиперплазия, животным вводили АВТL0812 в дозе 120 мг/кг ежедневно или носитель в течение 3 недель. В это время у животных, получавших носитель (через 6 недель после инъекции тамоксифена), развивается неоплазия, которую количественно оценивают с помощью иммуногистохимического исследования извлеченной матки. После лечения АВТL0812 животных умерщвляли, матку извлекали и заключали в парафин для дальнейшего иммуногистохимического анализа с окрашиванием гематоксилин-эозином для оценки канцерогенеза или с антителом к CD3 для оценки инфильтрации Т-лимфоцитами в опухолевых поражениях, свидетельствующем об иммуномодуляции микроокружения опухоли.

Результаты: у мышей, подвергшихся канцерогенезу эндометрия, получавших АВТL0812, наблюдали значимое снижение развития внутриэпителиальной неоплазии эндометрия (EIN), остановку прогрессирования канцерогенеза при гиперплазии, при этом среди получавших носитель мышей наблюдали 80% животных с EIN, в отличие от 80% получавших АВТL0812 животных, у которых наблюдали гиперплазию, по данным анализа с окрашиванием гематоксилин-эозином. При анализе обработанной матки в отношении экспрессии Т-лимфоцитов CD3 наблюдали, что АВТL0812 индуцировал инфильтрацию Т-лимфоцитами CD3 в опухолевых поражениях, в то время как у животных, получавших носитель, обнаруживали Т-лимфоциты CD3 в окружающей строме, выстилающей опухолевые поражения, без инфильтрации внутри опухолей. См. фиг. 23 в настоящем документе.

Вывод: иммуномодулирующее действие АВТL0812 *in vivo* демонстрирует, как он вызывает инфильтрацию Т-лимфоцитов в опухолевые поражения, что указывает на наличие провоспалительного противоопухолевого микроокружения, которое способствует инфильтрации иммунных клеток для уничтожения раковых клеток. Эти данные коррелируют с данными о выраженной эффективности, где АВТL0812 способен останавливать прогрессирование канцерогенеза эндометрия при гиперплазии, в то время как у животных, получавших носитель, обнаруживается внутриэпителиальная неоплазия, что обращает внимание на потенциальную комбинацию АВТL0812 с ингибиторами иммунных контрольных точек для усиления противораковой эффективности.

Пример 8. АВТL0812 в комбинации с иммунотерапевтическими агентами: исследования *in vivo*.

8.1. Противораковая активность АВТL0812 отдельно или в комбинации с антителом к PD1 в модели рака легкого у мышей с использованием клеток LLC1, имплантированных мышам C57BL6.

Задача: изучить противоопухолевую активность АВТL0812 отдельно и в комбинации с антителом к PD1, эталонным лекарственным средством для лечения рака легкого, с точки зрения выживаемости и на основе критериев конечной точки, ориентированных на опухоли размером более 800 мм^3 или выявление клинических признаков интоксикации или страдания от заболевания. Пембролизумаб представляет собой антитело к PD1 - ингибитор контрольной точки для применения у людей, в этом примере применяли соответствующий модифицированный вариант, оптимизированный для применения в модели у мышей, используемой в этом примере.

Методы: клетки карциномы легкого Льюиса (LLC1) представляют собой линию клеток мыши с высокой онкогенностью, первоначально полученную из легкого мыши C57BL, которой имплантировали первичную карциному легкого Льюиса. Эти клетки можно выращивать подкожно у сингенных мышей C57BL6, при этом у них развивается очень агрессивная опухоль, и их можно использовать для оценки лечения с помощью иммунотерапии. Мышам C57BL6 вводили $0,25 \times 10^6$ клеток LLC1 путем инъекции в

один бок, чтобы вызвать образование опухоли. Когда опухоли имели объем примерно 50 мм³, животных равномерно случайным образом распределяли в группы лечения (n=7) и начинали различные схемы лечения. АВТL0812 вводили пероральным путем в дозе 120 мг/кг/день. Антитело против PD1 вводили в/б в количестве 100 мкг/дозу каждые три дня, всего до четырех введений. Объем опухоли и массу тела регистрировали 3 раза в неделю. Критерии конечной точки основывались на размерах опухоли более 800 мм³ или клинических признаках токсичности, дистресса или страдания от заболевания, являющихся показаниями для эвтаназии животных.

Результаты: АВТL0812, введенный отдельно, способен немного увеличить выживаемость мышей по сравнению с группами, получавшими носитель и антитело к PD1, при этом выживаемость составляет 15% после 14 дней лечения по сравнению с 0% выживаемости в группах, получавших носитель и антитело к PD1. Интересно отметить, что двухкомпонентная комбинация АВТL0812+антитело к PD1 демонстрирует наилучшую выживаемость, при этом выживаемость составляет 38% после 14 дней лечения. После 9 дней лечения в группе, получавшей носитель, выживаемость составила 29%, в группе, получавшей антитело к PD1, выживаемость составила 15%, в группе, получавшей АВТL0812, выживаемость составила 43%, и в группе, получавшей АВТL0812+антитело к PD1, выживаемость составила 62%. См. фиг. 16 в настоящем документе.

Вывод: лечение АВТL0812 в комбинации с антителом к PD1 (ингибитором иммунной контрольной точки) значительно увеличивает выживаемость мышей по сравнению с лечением носителем, антителом к PD1 и АВТL0812. АВТL0812, вводимый отдельно, немного повышал выживаемость мышей после 14 дней лечения, хотя его эффект при введении отдельно более выражен при более коротких промежутках времени. Эти данные свидетельствуют о синергическом эффекте лечения АВТL0812 и лечения антителом к PD1, что приводит к увеличению выживаемости мышей и обращает внимание на потенциальную комбинацию указанных агентов для применения у пациентов-людей.

8.2. Противораковая активность АВТL0812 отдельно или в комбинации с антителом к PD1/паклитакселом/карбоплатином в модели рака легкого у мышей с использованием клеток LLC1, имплантированных мышам C57BL6.

Задача: изучить противоопухолевую активность АВТL0812 отдельно и в комбинации с антителом к PD1 и карбоплатином/паклитакселом, комбинированной эталонной терапией для лечения рака легкого человека, оценить потенциальный синергизм между лечением АВТL0812 и лечением антителом к PD1+карбоплатином/паклитакселом точки зрения уменьшения объема опухоли ксенотрансплантатов LLC1 при подкожном росте.

Методы: клетки карциномы легкого Льюиса (LLC1) представляют собой линию клеток мыши с высокой онкогенностью, первоначально полученную из легкого мыши C57BL, которой имплантировали первичную карциному легкого Льюиса. Эти клетки можно выращивать подкожно у сингенных мышей C57BL6, при этом у них развивается очень агрессивная опухоль, и их можно использовать для оценки лечения с помощью иммунотерапии. Мышам C57BL6 вводили 0,25×10⁶ клеток LLC1 путем инъекции в один бок, чтобы вызвать образование опухоли. На следующий день после имплантации опухоли животных распределяли по группам лечения и начинали лечение (n=5). АВТL0812 вводили перорально в дозе 120 мг/кг/день; антитело к PD1 вводили внутривенно (в/б) в количестве 100 мкг/дозу каждые три дня, всего до пяти введений; карбоплатин и паклитаксел вводили в/б в дозах 15 и 5 мг/кг, соответственно, один раз в неделю, всего три-четыре введения. Объем опухоли и массу тела регистрировали 3 раза в неделю.

Результаты: лечение АВТL0812 и антителом к PD1+паклитаксел/карбоплатин значительно уменьшало объем опухоли по сравнению с контрольными животными (ANOVA с последующим определением t-критерия). Эффективность АВТL0812 фактически была подобна эффективности, наблюдаемой при лечении доцетакселом. Интересно отметить, что АВТL0812 усиливал противоопухолевое действие доцетаксела. Статистический анализ показал, что эта комбинированная терапия значительно усиливает выраженность снижения роста опухоли по сравнению с применением доцетаксела отдельно (p<0,001 по t-критерию). Кроме того, не наблюдалось снижения массы тела или показателей крови (данные не представлены) ни в одной из групп лечения, включая группы, которым вводили АВТL0812 совместно с доцетакселом, что позволяет предположить, что эта комбинация не оказывала токсического действия. См. фиг. 17 в настоящем документе.

Заключение: в литературе, посвященной ксенотрансплантатам LLC1, описано, что лечение антителом к PD1 неэффективно при этих опухолях, хотя комбинация с паклитакселом/карбоплатином вызывает значимое уменьшение объема опухоли по сравнению с контрольной группой, получавшей носитель, благодаря лечению с применением химиотерапии клетки опухоли становятся иммуногенными и распознаваемыми иммунной системой, что усиливается под действием антитела к PD1. АВТL0812, введенный отдельно, демонстрирует эффективность, схожую с эффективностью антитела к PD1+паклитаксел/карбоплатин, однако при введении трехкомпонентной комбинации АВТL0812+антитело к PD1+паклитаксел/карбоплатин указанная комбинация вызывает значимое уменьшение объема опухоли по сравнению с антителом к PD1+паклитаксел/карбоплатин, дополнительно демонстрируя потенциальный синергизм с АВТL0812, который также действует как иммуномодулятор,

индуцирующий провоспалительное противоопухолевое микроокружение опухоли, которое имеет синергизм с ингибиторами иммунных контрольных точек, что обеспечивает более выраженное уменьшение объема опухоли. Эти результаты свидетельствуют о том, что комбинированная терапия АВТL0812 плюс антитело к PD1+паклитаксел/карбоплатин, стандарт лечения для пациентов с раком легкого, может представлять клинический интерес для лечения рака легкого.

8.3. Противораковая активность АВТL0812 отдельно или в комбинации с антителом к PD1/паклитакселом/карбоплатином в модели рака легкого у мышей с использованием клеток LLC1, введенных мышам C57BL6 путем внутрибрюшинной инъекции.

Задача: изучить противоопухолевую активность АВТL0812 отдельно и в комбинации с антителом к PD1 и карбоплатином/паклитакселом, комбинированной эталонной терапией для лечения рака легкого человека, оценить потенциальный синергизм между лечением АВТL0812 и лечением антителом к PD1+карбоплатином/паклитакселом с точки зрения уменьшения объема опухоли при интраперитонеальном росте опухолей LLC1.

Методы: клетки карциномы легкого Льюиса (LLC1) представляют собой линию клеток мыши с высокой онкогенностью, первоначально полученную из легкого мыши C57BL, которой имплантировали первичную карциному легкого Льюиса. Эти клетки можно выращивать внутрибрюшинно у сингенных мышей C57BL6, при этом у них развивается очень агрессивная опухоль, прикрепленная к кишечнику, и их можно использовать для оценки лечения с помощью иммунотерапии. Мышам C57BL6 вводили 1×10^6 клеток LLC1 путем инъекции в брюшину, чтобы вызвать образование опухоли. На следующий день после имплантации опухоли животных распределяли по группам лечения и начинали лечение ($n=2$). АВТL0812 вводили перорально в дозе 120 мг/кг/день; антитело против PD1 вводили внутрибрюшинно в количестве 100 мкг/дозу каждые три дня, всего до пяти введений; паклитаксел и карбоплатин вводили в/б в дозах 15 и 5 мг/кг, соответственно, один раз в неделю, всего три-четыре введения. После 14 дней лечения животных подвергали эвтаназии и собирали опухоли, растущие в кишечнике.

Результаты: АВТL0812 в комбинации с антителом к PD1+паклитаксел/карбоплатин значимо уменьшал объем опухоли по сравнению с контролем, лечением АВТL0812 и лечением антителом к PD1+паклитаксел/карбоплатин в модели ксенотрансплантата клеток LLC1 при внутрибрюшинном росте у мышей C57BL6, демонстрируя вдвое меньший размер. См. фиг. 18 в настоящем документе.

Вывод: клетки LLC1 можно выращивать внутрибрюшинно у мышей C57BL6, у которых развивается очень агрессивная опухоль, прикрепленная к кишечнику. Трехкомпонентная комбинация АВТL0812+антитело к PD1+паклитаксел/карбоплатин снижает рост опухоли по сравнению с применением носителя, АВТL0812 и антитела к PD1+паклитаксел/карбоплатин. Эти результаты свидетельствуют о том, что комбинированная терапия АВТL0812 плюс антитело к PD1+паклитаксел/карбоплатин, стандарт лечения для пациентов с раком легкого, может представлять клинический интерес для лечения рака легкого.

8.4. Противораковая активность и иммуномодуляция микроокружения опухоли, опосредованная АВТL0812, в модели рака поджелудочной железы у мышей с использованием клеток MT5, имплантированных мышам C57BL6.

Задача: изучить противоопухолевую активность и иммуномодулирующее действие на опухоль *in vivo* при применении АВТL0812 отдельно и сравнить с применением антитела к PD1, эталонного лекарственного средства для лечения различных типов рака человека. Противораковую эффективность будут оценивать по уменьшению объема опухоли, а иммуномодуляцию микроокружения опухоли будут оценивать по анализу инфильтрации опухоли иммунными клетками. Пембролизумаб представляет собой антитело к PD1 - ингибитор контрольной точки для применения у людей, в этом примере применяли соответствующий модифицированный вариант, оптимизированный для применения в модели у мышей, используемой в этом примере.

Методы: клетки MT5 представляют собой линию клеток мыши с высокой онкогенностью, имеющих мутации в генах KRAS и p53, первоначально полученную из поджелудочной железы трижды трансгенных мышей KRAS-p53-Cre (KPC) с аденокарциномой протока поджелудочной железы. Эти клетки можно выращивать подкожно у сингенных мышей C57BL6, при этом у них развивается очень агрессивная опухоль, и их можно использовать для оценки лечения с помощью иммунотерапии. Мышам C57BL6 вводили 2×10^6 клеток MT5 путем инъекции в один бок, чтобы вызвать образование опухоли. Когда опухоли имели объем примерно 50 мм^3 , животных равномерно случайным образом распределяли в группы лечения ($n=9$) и начинали различные схемы лечения. Группы лечения представляли собой группы носителя, АВТL0812 и антитела к PD1. АВТL0812 вводили перорально в дозе 480 мг/кг/день. Антитело к PD1 вводили внутрибрюшинно в количестве 200 мкг/дозу каждые три дня. Объем опухоли и массу тела регистрировали 3 раза в неделю. По окончании лечения мышей подвергали эвтаназии, собирали опухоли и получали суспензию отдельных клеток путем расщепления опухолей с использованием среды для расщепления, содержащей коллагеназу и липазу, и дальнейшей обработки трипсином и ДНКазой. Кроме того, собирали селезенки от получавших лечение мышей, измельчали с помощью сита и получали отдельные клетки после обработки трипсином и ДНКазой. После получения клеточных суспензий раковые

клетки и иммунные клетки, инфильтрированные в опухоли, окрашивали с помощью антител, специфичных к различным субпопуляциям иммунных клеток, и далее анализировали с помощью проточной цитометрии. Использовали следующие комбинации: клетки Th1=CD45⁺CD4⁺CCR4⁺CXCR3⁺, клетки Th2=CD45⁺CD4⁺CCR4⁺CXCR3⁺, миелоидные клетки=D45⁺CD11b⁺Ly6C⁺, и NK-клетки=CD45⁺NK1.1⁺.

Результаты: АВТL0812, введенный отдельно, демонстрирует противораковую эффективность в отношении опухолей МТ5, значительно уменьшая объем опухоли по сравнению с группой, получавшей носитель, и демонстрирует такую же эффективность, как и лечение антителом к PD1 при введении отдельно. Ни при одной из схем лечения не наблюдали каких-либо изменений в массе тела мышей, а также каких-либо клинических признаков токсичности, боли или страдания от заболевания у животных. Более того, АВТL0812 индуцирует увеличение количества миелоидных клеток в опухолях, что коррелирует с его способностью потенцировать фенотипы M1 *in vitro*, что сопровождается увеличением процентного содержания в опухоли NK-клеток, клеток с противораковой активностью. Кроме того, в селезенке мышей, получавших АВТL0812, наблюдается увеличение отношения Th1/Th2, что свидетельствует о провоспалительном ответе иммунной системы $***p<0,001$). См. фиг. 27 в настоящем документе.

Вывод: АВТL0812 демонстрирует противоопухолевую эффективность в модели рака поджелудочной железы у мышей с использованием клеток МТ5 посредством модуляции микроокружения опухоли в направлении более провоспалительного и противоопухолевого окружения. АВТL0812 увеличивает отношение Th1/Th2 в селезенке, указывающее на провоспалительное окружение в селезенке, обычно используемое в качестве маркера активации иммунной системы мышей. Как следствие, АВТL0812 индуцирует увеличение количества миелоидных и NK-клеток в опухолях, что указывает на провоспалительную противоопухолевую иммунную инфильтрацию. Важно отметить, что это иммуномодулирующее действие, опосредованное АВТL0812, существенно более выражено по сравнению с лечением антителом к PD1. Рак поджелудочной железы считается высоко иммуносупрессивным и низкоиммуногенным видом опухолей, при этом иммунотерапия, применяемая отдельно, не оказывает выраженного благоприятного воздействия. Эти данные свидетельствуют о том, что АВТL0812 способен способствовать трансформации холодных опухолей поджелудочной железы в горячие и более иммуногенные опухоли более эффективно, чем антитело к PD1, что обращает внимание на его потенциальную комбинацию с иммунотерапией и химиотерапией для повышения противоопухолевой эффективности.

8.5. Противораковая активность и иммуномодуляция микроокружения опухоли, опосредованная АВТL0812 в комбинации с антителом к PD1 и FOLFIRINOX в модели рака поджелудочной железы у мышей с использованием клеток МТ5, имплантированных мышам C57BL6.

Задача: Изучить противоопухолевую активность и иммуномодулирующее действие на опухоль *in vivo* при применении АВТL0812, вводимого в комбинации с антителом к PD1 и Folfirinox. Предыдущие исследования показали способность АВТL0812 усиливать противоопухолевую эффективность Folfirinox, стандартной терапии для лечения пациентов с распространенным раком поджелудочной железы, в модели ксенотрансплантата рака поджелудочной железы человека с использованием клеток MiaPaca2, имплантированных бестимусным мышам (пример 3.1). На основании данных о модуляции микроокружения опухоли, опосредованной АВТL0812 *in vivo* (пример 8.4), было принято решение протестировать трехкомпонентную комбинацию с целью оценки ее эффективности для уменьшения объема опухоли. Пембролизумаб представляет собой антитело к PD1 - ингибитор контрольной точки для применения у людей, в этом примере применяли соответствующий модифицированный вариант, оптимизированный для применения в модели у мышей, используемой в этом примере.

Методы: как и в примере 8.4, мышам C57BL6 вводили 2×10^6 клеток МТ5 путем инъекции в один бок, чтобы вызвать образование опухоли. Когда опухоли имели объем примерно 50 мм^3 , животных равномерно случайным образом распределяли в группы лечения ($n=9$) и начинали различные схемы лечения. Группы лечения представляли собой группы, получавшие носитель, антитело к PD1, АВТL0812+Folfirinox и трехкомпонентную комбинацию АВТL0812+антитело к PD1+Folfirinox. АВТL0812 вводили перорально в дозе 480 мг/кг/день. Антитело к PD1 вводили внутривентриально в количестве 200 мкг/дозу каждые три дня. Химиотерапевтическую комбинацию Folfirinox вводили в/б один раз в неделю, всего четыре введения. 5-ФУ в дозе 30 мг/кг, лейковорин в дозе 50 мг/кг, ирино-текан в дозе 50 мг/кг и оксалиплатин в дозе 2,5 мг/кг вводили в/б в два разных дня. 5-ФУ и лейковорин вводили по вторникам, а иринотекан и оксалиплатин - по четвергам. Объем опухоли и массу тела регистрировали 3 раза в неделю. По окончании лечения мышей подвергали эвтаназии, собирали опухоли и получали суспензию отдельных клеток путем расщепления опухолей с использованием среды для расщепления, содержащей коллагеназу и липазу, и дальнейшей обработки трипсином и ДНКазой. После получения клеточных суспензий раковые клетки и иммунные клетки, инфильтрированные в опухоли, окрашивали с помощью антител, специфичных к различным субпопуляциям иммунных клеток, и далее анализировали с помощью проточной цитометрии. Использовали следующие комбинации: миелоидные клетки=CD45⁺CD11b⁺Ly6C⁺ и клетки CD8=CD45⁺CD3⁺CD8⁺.

Результаты: трехкомпонентное комбинированное лечение АВТL0812, антителом к PD1 и FOLFIRINOX демонстрирует наиболее выраженное противоопухолевое действие с наиболее значимым уменьшением объема опухоли по сравнению с остальными видами лечения. Ни при одной из схем лечения не

наблюдали каких-либо изменений в массе тела мышей, а также каких-либо клинических признаков токсичности, боли или страдания от заболевания у животных. При анализе иммунной инфильтрации опухоли наблюдали, что противораковая эффективность в отношении опухолей МТ5 была связана со значимым увеличением в опухолях количества миелоидных клеток и клеток CD8, проявляющих противораковую активность и стимулирующих провоспалительный фенотип. Ни при одном из других видов лечения не наблюдали значимого увеличения количества противоопухолевых клеток CD8 **** $p < 0,001$). См. фиг. 28 в настоящем документе.

Вывод: АВТL0812 в комбинации с антителом к PD1 и FOLFIRINOX демонстрирует потенцирование противоопухолевой эффективности в модели рака поджелудочной железы у мышей с использованием клеток МТ5 посредством модуляции микроокружения опухоли в направлении более провоспалительного и противоопухолевого окружения. АВТL0812 вызывает увеличение количества миелоидных клеток в опухолях, связанное с увеличением количества противораковых иммунных клеток CD8, что может обеспечивать более провоспалительное и противораковое окружение. Рак поджелудочной железы считается высокоиммуносупрессивной и низкоиммуногенной опухолью, при этом иммунотерапия, применяемая отдельно, не оказывает выраженного благоприятного воздействия. Эти данные свидетельствуют о том, что трехкомпонентная комбинация АВТL0812+антитело к PD1 и FOLFIRINOX может представлять собой более эффективную альтернативу для лечения этого типа рака.

Литература

1. EP2409963B1 (Lipopharma - подана в 2010 г.).
2. Erazo, et al.; Clinical Cancer Research; 22(10) May 15, 2016 г.
3. WO2018/210830A1 (Ability Pharmaceuticals).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение фармацевтической комбинации для иммунотерапевтического лечения ракового заболевания у пациента-человека, содержащей:

(А): соединение $\text{COOH-CHOH-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (АВТL0812) или его фармацевтически приемлемую соль и

(В3): ингибитор контрольной точки, выбранный из группы, состоящей из антитела к PD1;

антитела к PDL1 и

антитела к СТLА4;

в которой (А) и (В3) предназначены для одновременного, раздельного или последовательного введения.

2. Применение фармацевтической комбинации по п.1, в которой указанное антитело к PD1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб или спартализумаб; указанное антитело к PDL1 представляет собой атезолизумаб, авелумаб или дурвалумаб и указанное антитело к СТLА4 представляет собой ипилимумаб.

3. Применение фармацевтической комбинации по п.1, в которой соединение (В3) представляет собой антитело к PD1.

4. Применение фармацевтической комбинации по п.3, в которой указанное антитело к PD1 представляет собой пембролизумаб.

5. Применение фармацевтической комбинации по п.1, в которой соединение (А) представляет собой натриевую соль $\text{COOH-CHOH-(CH}_2\text{)}_6\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$ (АВТL0812).

6. Применение фармацевтической комбинации по любому из пп.1-5, в котором указанное раковое заболевание представляет собой по меньшей мере один вид рака, выбранный из группы, состоящей из рака лёгкого; немелкоклеточного рака лёгкого; плоскоклеточного рака; рака типа аденокарциномы; рака эндометрия; серозного рака эндометрия; эндометриоидного рака; рака поджелудочной железы; глиобластомы; резистентного рецидивирующего рака молочной железы; рака головы и шеи; рака типа множественной миеломы; нейробластомы, холангиокарциномы, колоректального рака; рака гортани;

рака языка;
 рака предстательной железы;
 рака молочной железы;
 рака яичника;
 рака печени;
 рака пищевода;
 рака желчного пузыря;
 рака мочевого пузыря и
 рака желудка.

7. Применение фармацевтической комбинации по любому из пп.1-6, в котором раковое заболевание представляет собой по меньшей мере один вид рака, выбранный из группы, состоящей из

рака легкого;
 немелкоклеточного рака легкого;
 плоскоклеточного рака;
 рака типа аденокарциномы;
 рака эндометрия;
 серозного рака эндометрия;
 эндометриоидного рака;
 рака поджелудочной железы;
 глиобластомы;
 резистентного рецидивирующего рака молочной железы;
 рака головы и шеи;
 рака типа множественной миеломы;
 нейробластомы и
 холангиокарциномы.

8. Применение фармацевтической комбинации по любому из пп.1-7, в которой соединение (B3) представляет собой антитело к PD1 - ингибитор контрольной точки, в частности пембролизумаб, и раковое заболевание представляет собой рак легкого.

9. Применение фармацевтической комбинации по любому из пп.1-8, в которой указанная фармацевтическая комбинация представляет собой единую композицию, содержащую как соединение (A), так и соединение (B3).

10. Применение фармацевтической комбинации по любому из пп.1-8, в котором соединение (A) вводят перорально, и где вводимая доза соединения (A) представляет собой суточную дозу от 200 до 7000 мг, более конкретно суточную дозу от 1500 до 5000 мг, еще более конкретно суточную дозу от 3000 до 4700 мг и более конкретно суточную дозу от 3500 до 4300 мг.

11. Применение фармацевтической комбинации по п.10, в котором АВТL0812 вводят перед введением иммунотерапевтического агента (B3).

12. Применение фармацевтической комбинации по п.11, в которой соединение (B3) представляет собой антитело к PD1 - ингибитор контрольной точки, в частности пембролизумаб, и его вводят внутривенно в виде инфузионного раствора.

13. Применение фармацевтической комбинации по любому из пп.1-12, в котором указанная фармацевтическая комбинация дополнительно содержит по меньшей мере одно соединение (B1), при этом соединение (B1) представляет собой химиотерапевтический агент.

14. Применение фармацевтической комбинации по п.13, в которой соединение (B1) выбрано из группы, состоящей из

темозоломида;
 топотекана;
 иринотекана;
 циклофосфамида;
 фторурацила;
 цисплатина;
 карбоплатина;
 оксалиплатина;
 лейковорина;
 доксорубицина;
 блеомицина;
 капецитабина;
 митомицина В;
 паклитаксела;
 наб-паклитаксела;
 доцетаксела;
 гемцитабина;

метотрексата;
пеметрекседа;
цитарабина;
меркаптопурина;
глуфосфамида;
иксабепилона;
нимустина;
кармустина;
ломустина;
митоксантрона;
этопозиды;
винкристина;
винбластин и
тамоксифен.

15. Применение фармацевтической комбинации по п.13, в которой соединение (B1) выбрано из группы, состоящей из

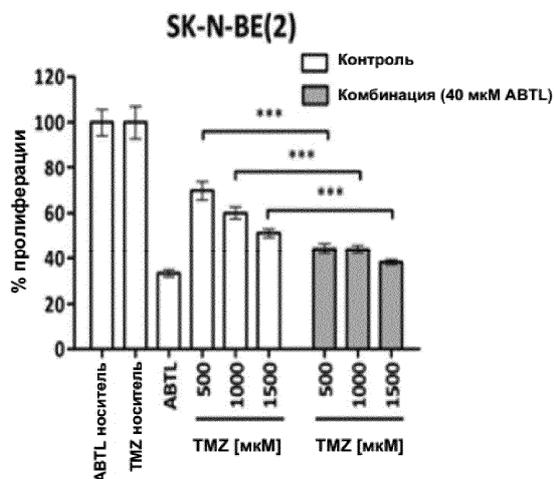
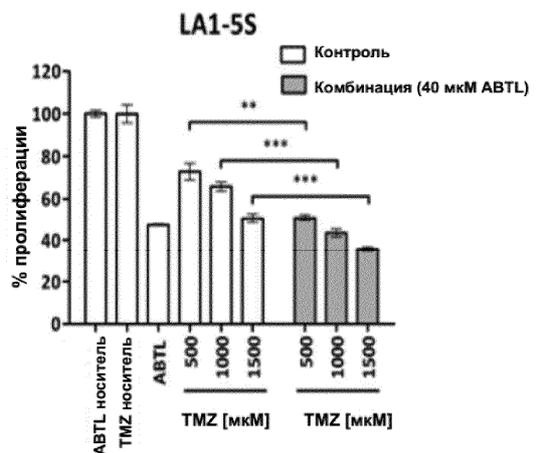
темозоломида;
топотекана;
иринотекана;
циклофосфамида;
фторурацила;
оксалиплатина;
лейковорина;
доксорубицина;
карбоплатина и
паклитаксела.

16. Применение фармацевтической комбинации по п.15, в которой соединение (B1) представляет собой паклитаксел и карбоплатин.

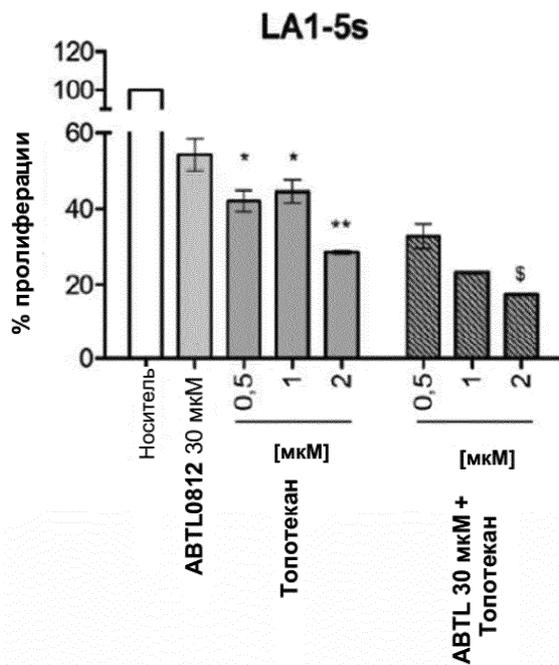
17. Применение фармацевтической комбинации по п.15, в которой соединение (B1) представляет собой иринотекан, лейковорин, оксалиплатин и фторурацил.

18. Применение фармацевтической комбинации по п.15, в которой соединение (B1) представляет собой паклитаксел и карбоплатин, соединение (B3) представляет собой антитело к PD1 - ингибитор контрольной точки, и раковое заболевание представляет собой рак лёгкого или рак эндометрия.

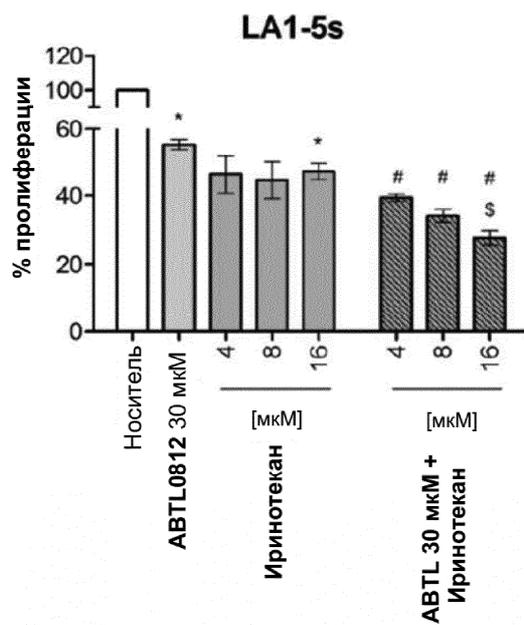
19. Применение фармацевтической комбинации по п.15, в которой соединение (B1) представляет собой иринотекан, лейковорин, оксалиплатин и фторурацил, соединение (B3) представляет собой антитело к PD1 - ингибитор контрольной точки, и раковое заболевание представляет собой рак поджелудочной железы.



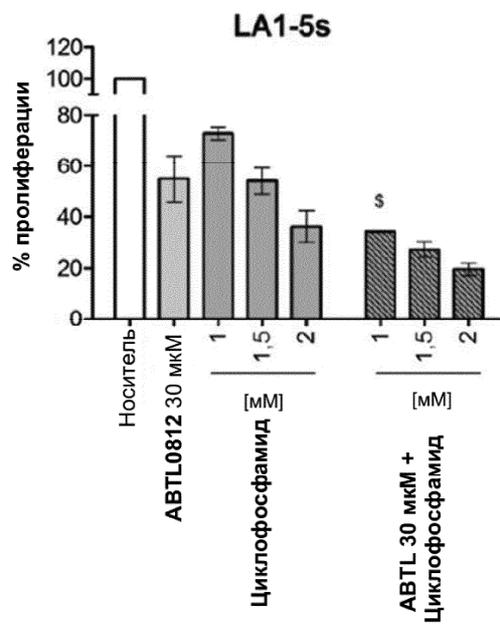
Фиг. 1



Фиг. 2

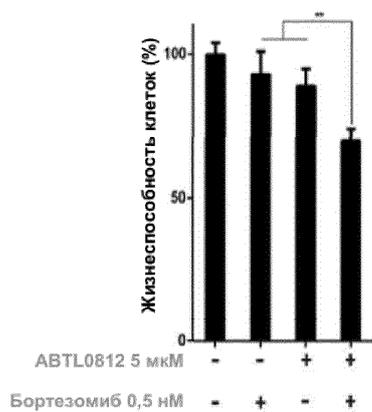


Фиг. 3



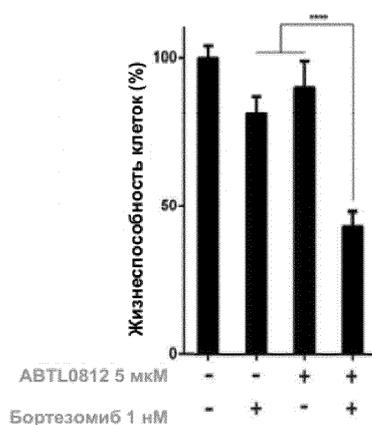
Фиг. 4

Клетки JJN-3



Индекс комбинирования = 0,049

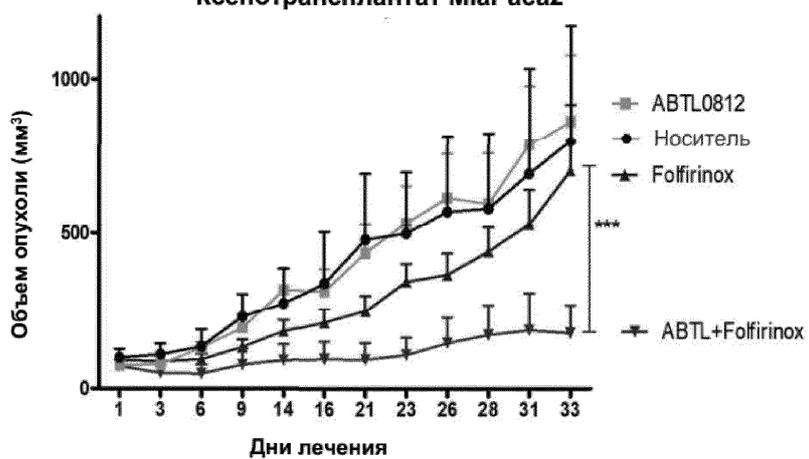
Клетки OPM2



Индекс комбинирования = 0,50

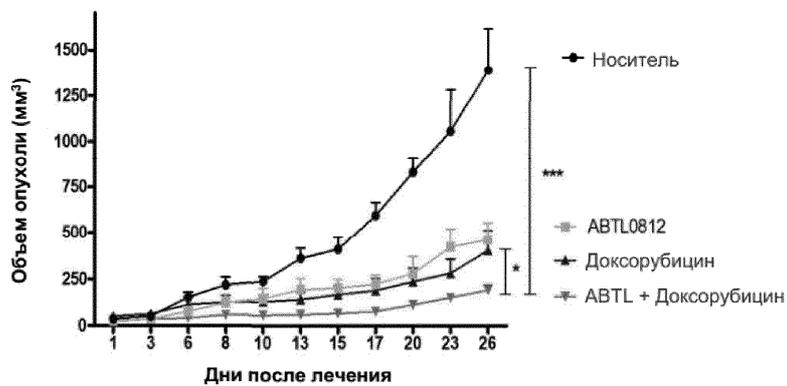
Фиг. 5

Ксенотрансплантат MiaPaca2

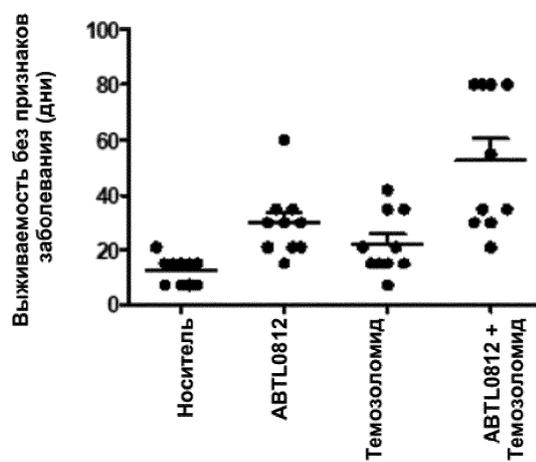


Фиг. 6

Ксенотрансплантат Ishikawa



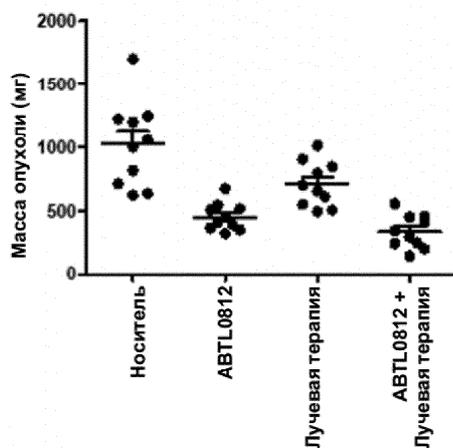
Фиг. 7



	Дни (Среднее ± С.О.С.)	Статистический анализ
Носитель	12,40 ± 1,58	
ABTL0812	29,80 ± 3,97	P = 0,0007 в ср. с носителем
Темозоломид	22,10 ± 3,59	P = 0,0236 в ср. с носителем
Темозоломид	52,60 ± 7,92	P < 0,0001 в ср. с носителем; P = 0,0205 в ср. с темозоломидом; P = 0,0191 в ср. с ABTL0812

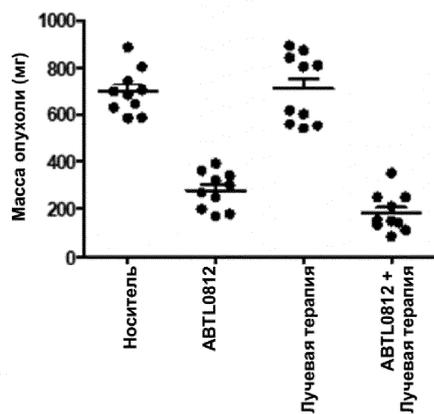
Фиг. 8

U87MG



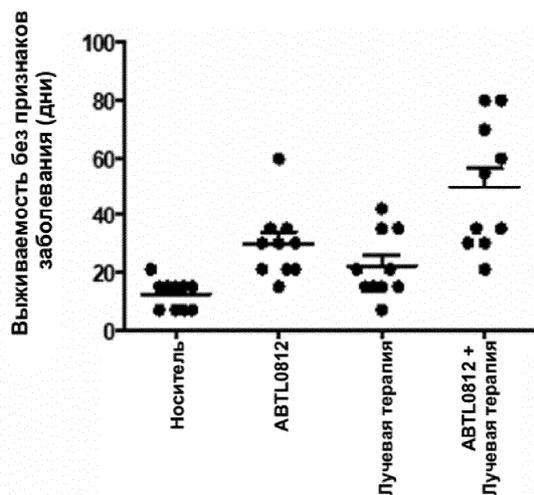
	Миллиграммы (Среднее \pm С.О.С.)	Статистический анализ
Носитель	1020,7 \pm 107,32	
ABTL0812	452,8 \pm 34,15	P<0,0001 в ср. с носителем
Лучевая терапия	707 \pm 55,76	P= 0,0183 в ср. с носителем
ABTL0812 + Лучевая терапия	335 \pm 41,06	P<0,0001 в ср. с носителем; P<0,0001 в ср. с лучевой терапией; P= 0,0406 в ср. с ABTL0812

T98G



	Миллиграммы (Среднее \pm С.О.С.)	Статистический анализ
Носитель	696 \pm 30,43	
ABTL0812	278 \pm 24,9	P<0,0001 в ср. с носителем
Лучевая терапия	709 \pm 46,98	Нет значимых отличий (P=0,819) в ср. с носителем
ABTL0812 + Лучевая терапия	184,5 \pm 25,33	P<0,0001 в ср. с носителем; P<0,0001 в ср. с лучевой терапией; P= 0,016 в ср. с ABTL0812

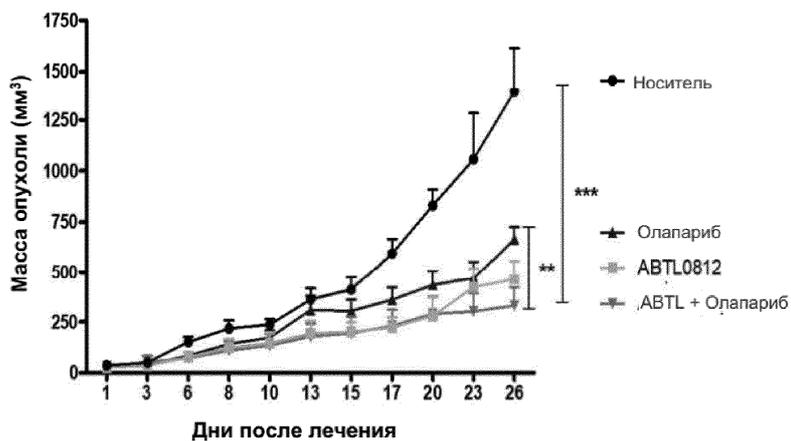
Фиг. 9



	Дни (Среднее ± С.О.С.)	Статистический анализ
Носитель	12,40 ± 1,58	
ABTL0812	29,80 ± 3,97	P = 0,0007 в ср. с носителем
Лучевая терапия	22,10 ± 3,59	P = 0,0236 в ср. с носителем
ABTL0812 + Лучевая терапия	49,60 ± 7,00	P < 0,0001 в ср. с носителем; P = 0,0026 в ср. с лучевой терапией; P = 0,0243 в ср. с ABTL0812

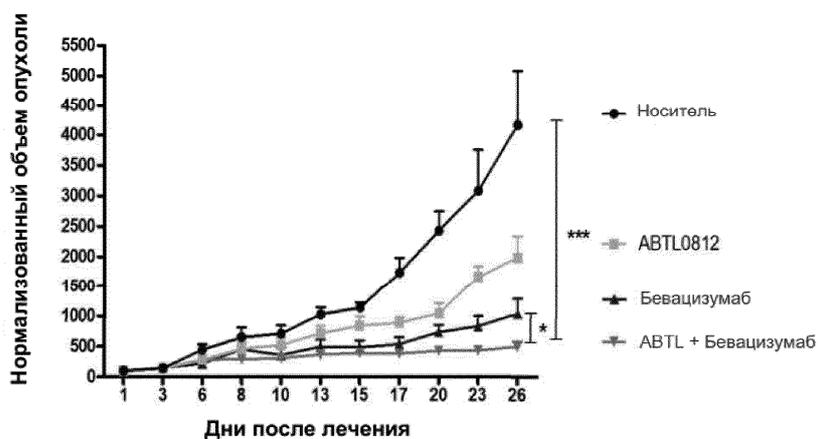
Фиг. 10

Ксенотрансплантат Ishikawa



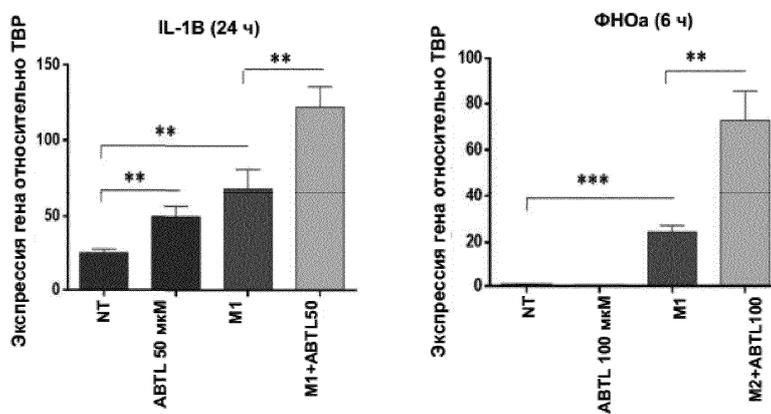
Фиг. 11

Ксенотрансплантат Ishikawa

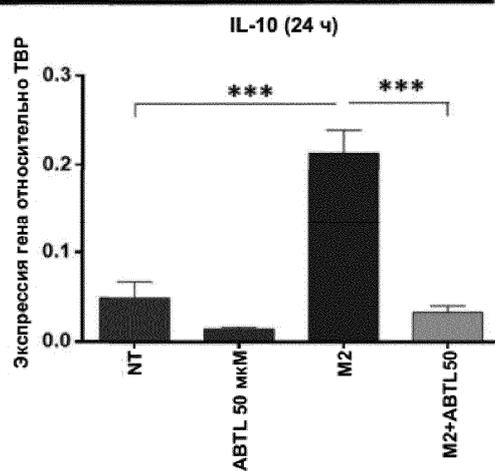


Фиг. 12

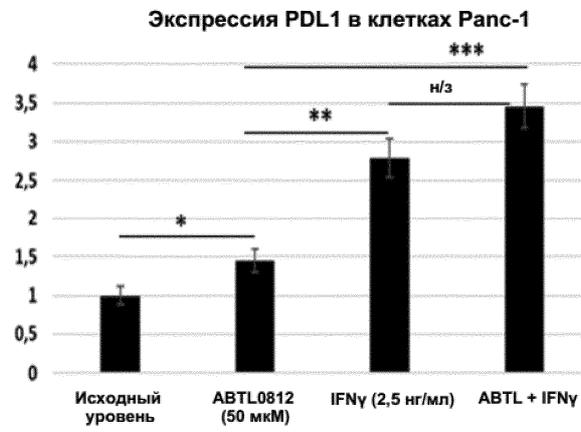
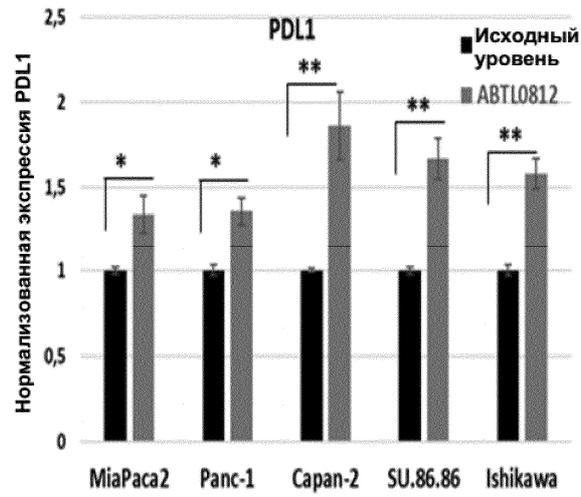
Дифференцировка M1



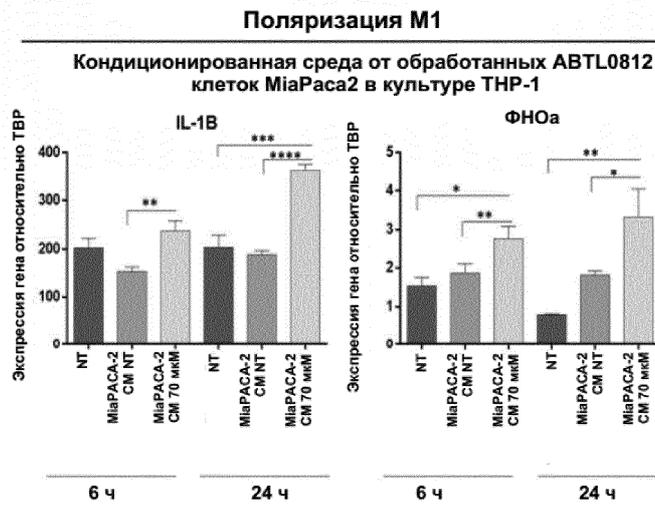
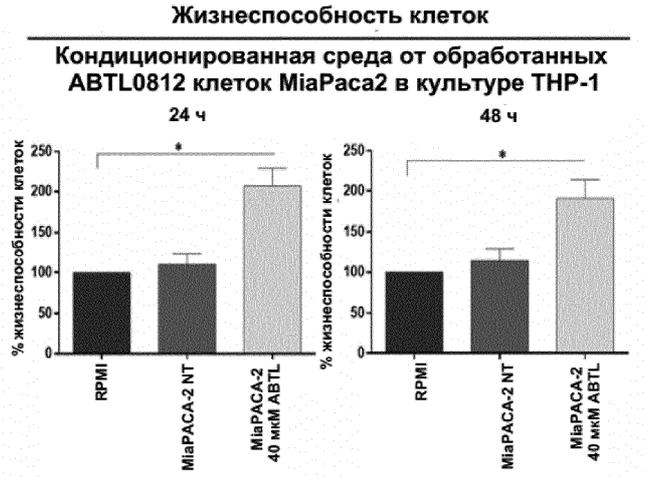
Дифференцировка M2



Фиг. 13



Фиг. 14

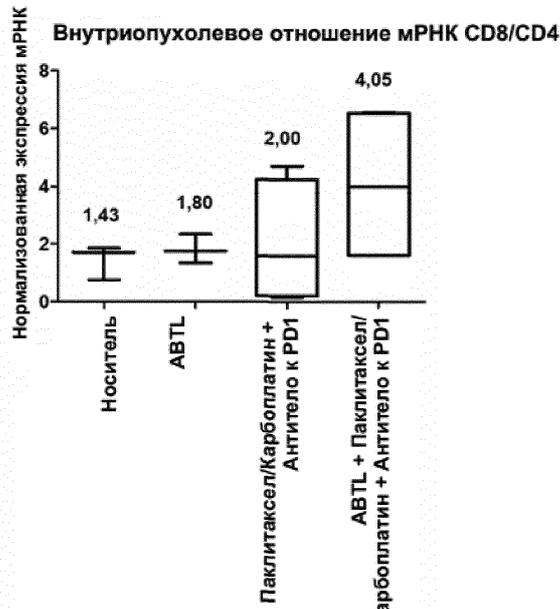
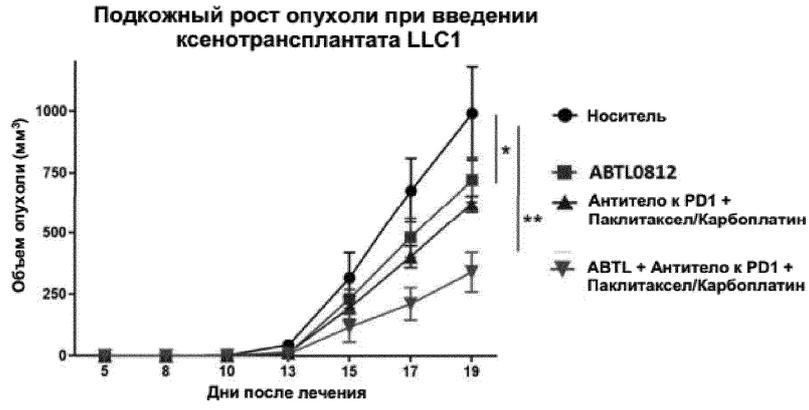


Фиг. 15

Кривые Каплана-Мейера для ксенотрансплантатов LLC1

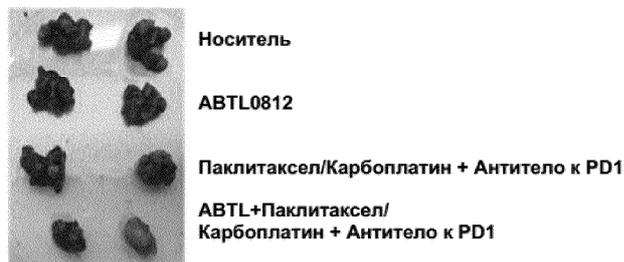


Фиг. 16



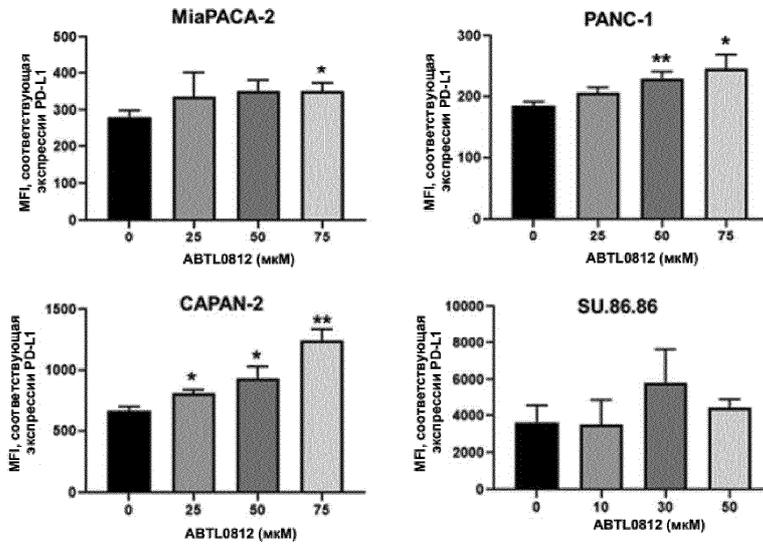
Фиг. 17

Внутрибрюшинный рост опухоли при введении ксенотрансплантата LLC1

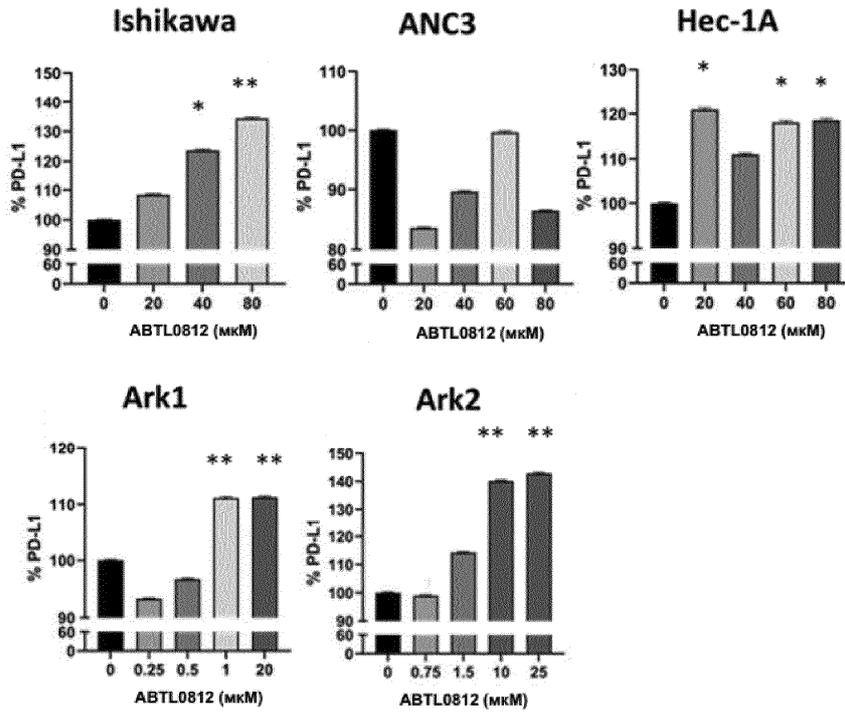


Фиг. 18

Линии клеток рака поджелудочной железы человека

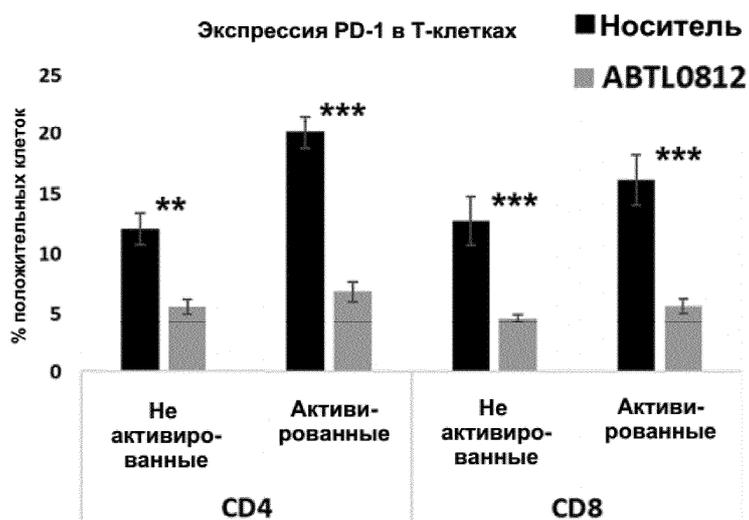


Линии клеток рака эндометрия



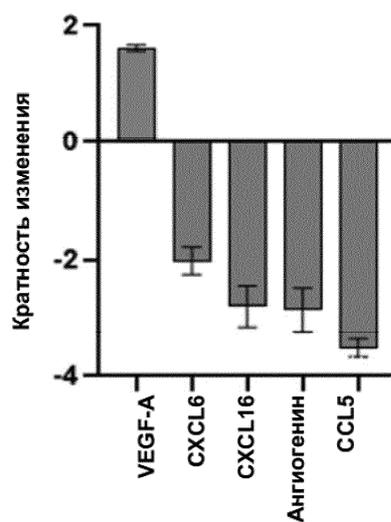
Фиг. 19

ЭКСПРЕССИЯ PD-1 В Т-КЛЕТКАХ



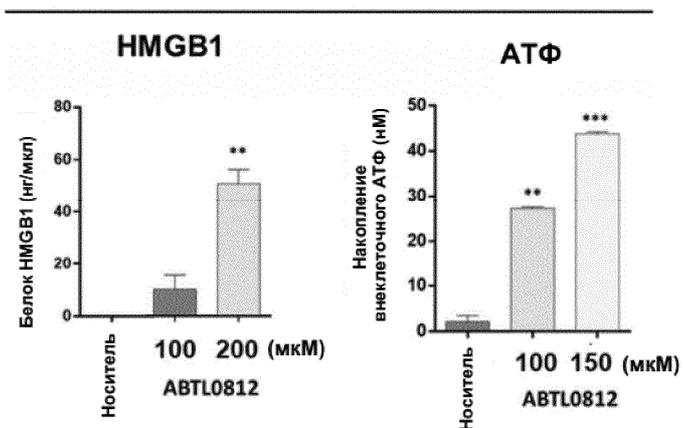
Фиг. 20

Носитель в сравнении с АВТL0812

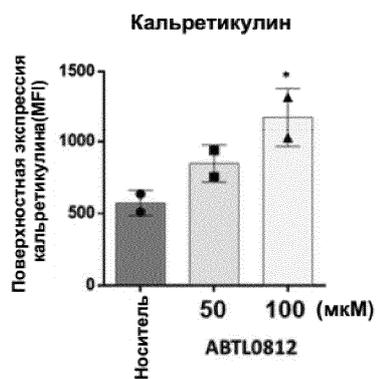


Фиг. 21

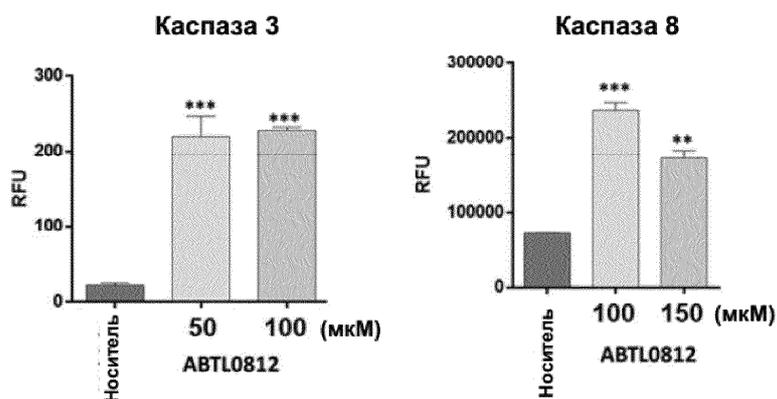
Внеклеточные (ELISA)



Поверхностный (проточная цитометрия)

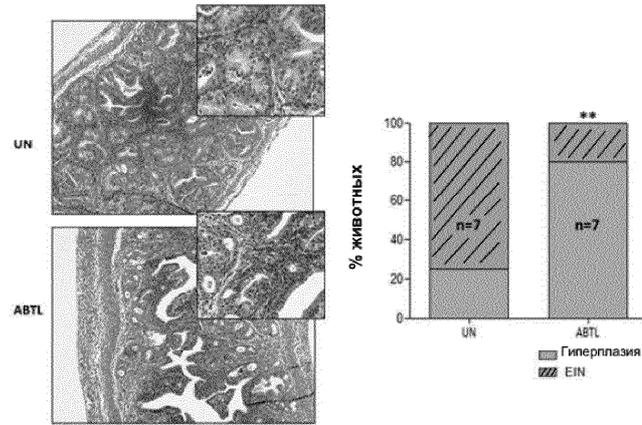


Активация (WB и денситометрия)

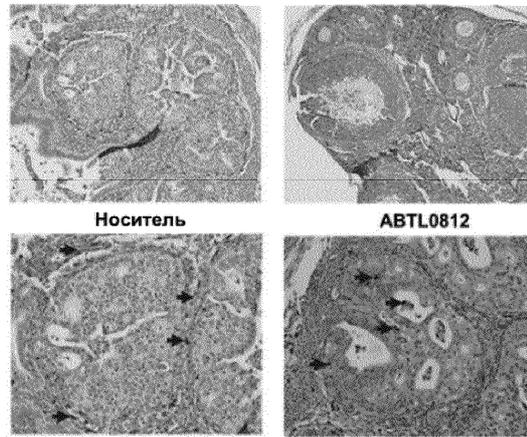


Фиг. 22

Окрашивание ГЭ в матке от мышей PTEN-KO, получавших АВТL0812



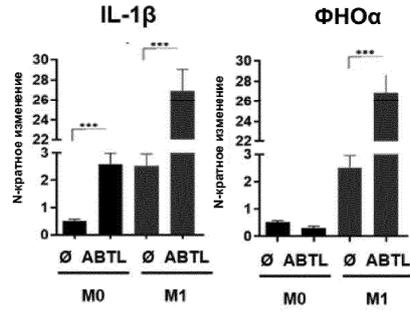
Окрашивание CD3 в матке от мышей PTEN-KO, получавших АВТL0812



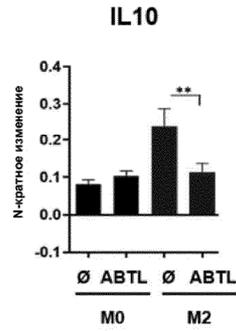
Фиг. 23

Первичные макрофаги человека

Поляризация M1 (носитель в сравнении с ABTL)

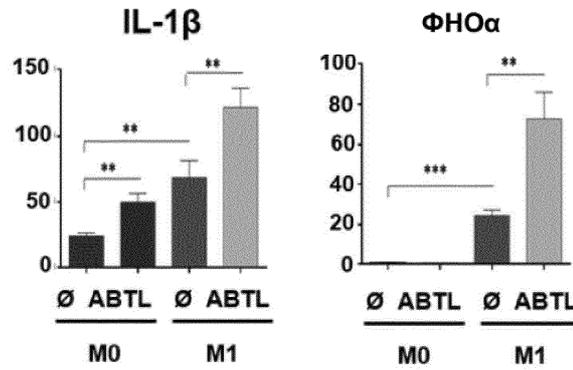


Поляризация M2 (носитель в сравнении с ABTL)

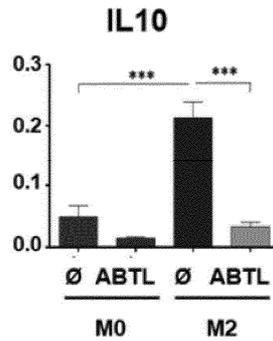


Макрофаги THP1 человека

Поляризация M1 (носитель в сравнении с ABTL)

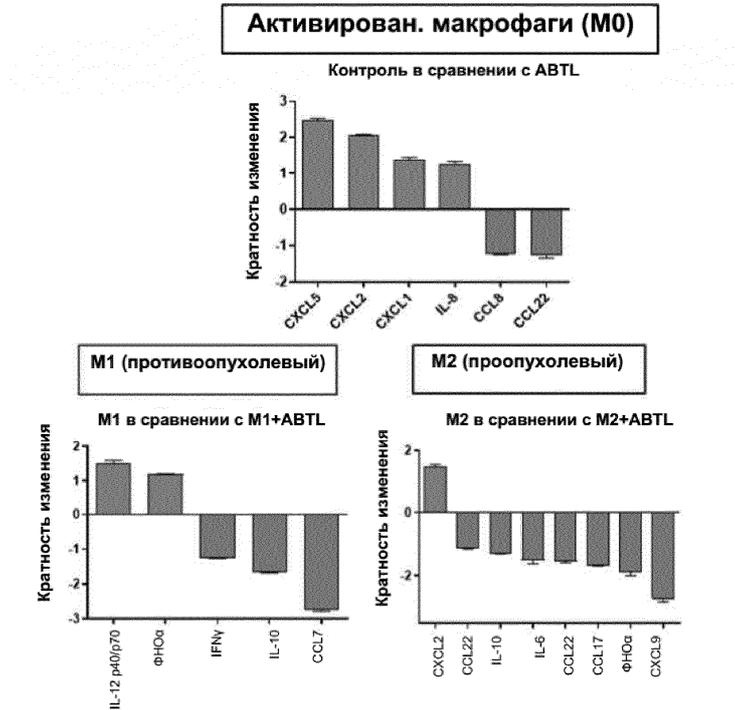


Поляризация M2 (носитель в сравнении с ABTL)

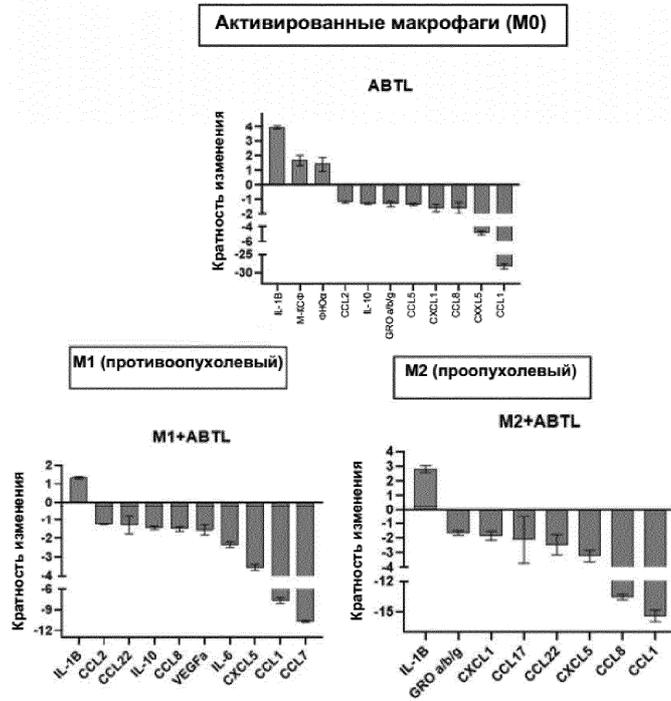


Фиг. 24

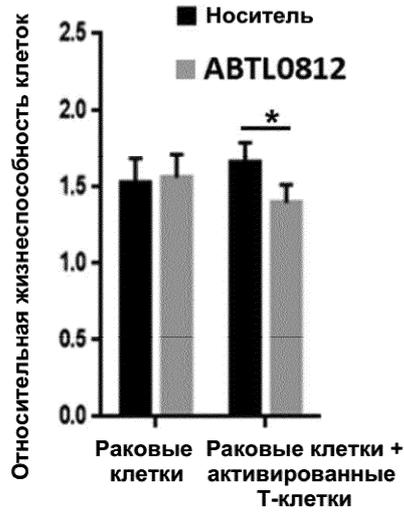
Первичные макрофаги человека



Линия макрофагальных клеток ТНР1 человека

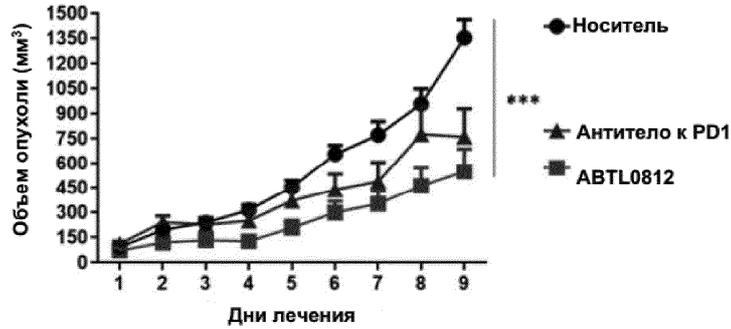


Фиг. 25

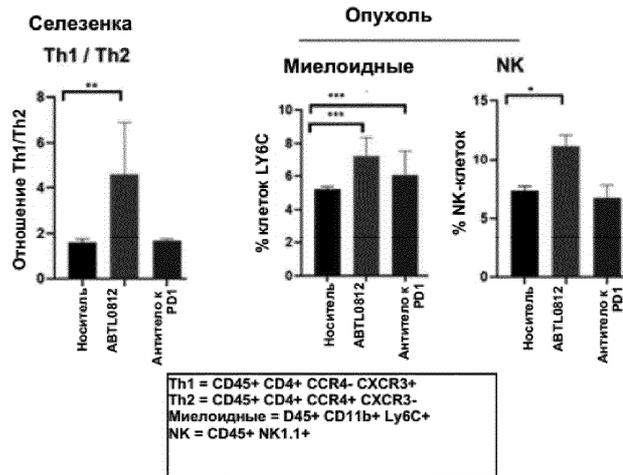


Фиг. 26

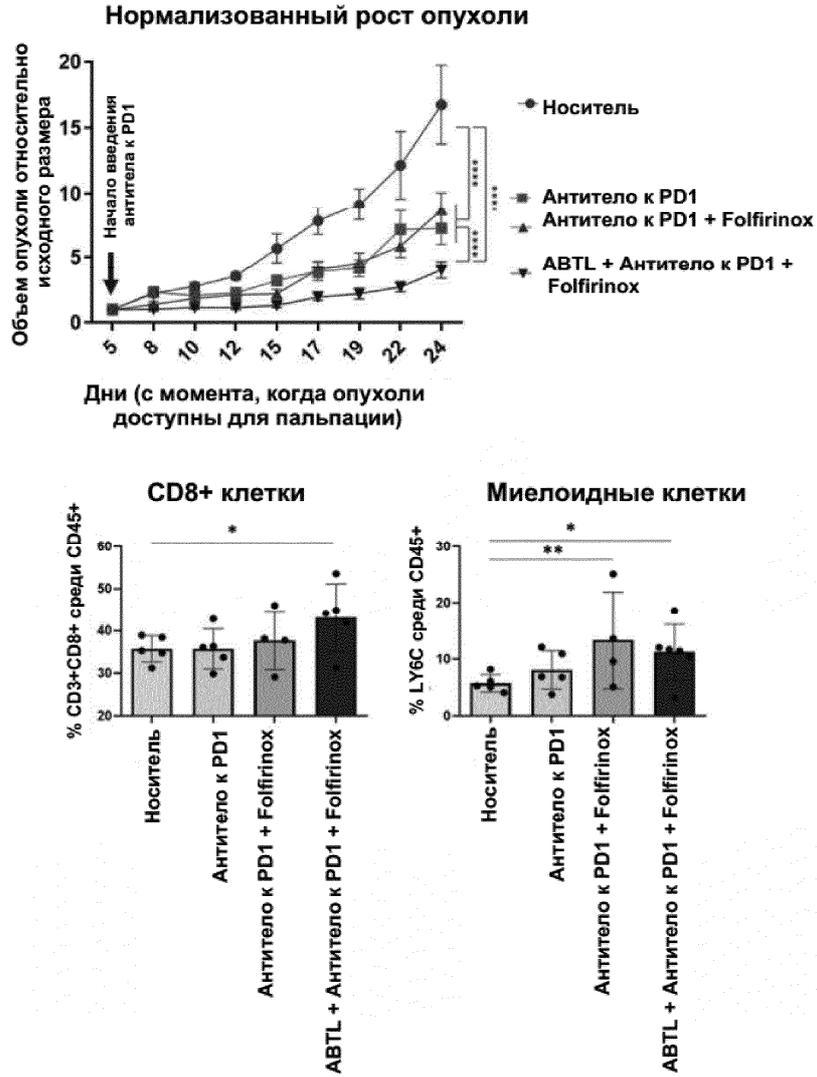
Подкожный рост опухоли при введении сингенного ксенотрансплантата MT5



Анализ популяций иммунных клеток в селезенке и инфильтрации опухоли иммунными клетками с помощью проточной цитометрии



Фиг. 27



Фиг. 28

