

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202490455** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.09.26

(22) Дата подачи заявки
2022.04.15

(51) Int. Cl. *A61K 31/00* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/5386 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМБИНАЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ИНГИБИТОР P13K α**

(31) **202111061695.0**

(32) **2021.09.10**

(33) **CN**

(86) **PCT/CN2022/087086**

(87) **WO 2023/035614 2023.03.16**

(71) Заявитель:
ХАЙХЭ БИОФАРМА КО., ЛТД. (CN)

(72) Изобретатель:

**Чжан Исян, Цзян Шуцзюань, Юй
Цюююн, Цай Хуэймин, Тань Фэй (CN)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, содержащей ингибитор P13K α или его фармацевтически приемлемую соль и один или два препарата, выбранных из ингибитора PARP-1/2, модулятора эстрогеновых рецепторов, ингибитора CDK4/6 и необязательно ингибитор ароматазы или его фармацевтически приемлемая соль. Настоящее изобретение также относится к способам и применению таких комбинаций в лечении или профилактике рака.

A1

202490455

202490455

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМБИНАЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ИНГИБИТОР PI3K α

Перекрестные ссылки на родственные заявки

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритетные права патентной заявки CN202111061695.0, поданной 10 сентября 2021 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки

Техническая область

[0002] Настоящее раскрытие относится к области медицины. В частности, настоящее раскрытие относится к фармацевтической комбинации, содержащей ингибитор PI3K α или его фармацевтически приемлемую соль, один или два препаратов, выбранных из ингибитора PARP-1/2, модулятора эстрогеновых рецепторов, ингибитора циклинзависимой киназы 4/6 (CDK4/6) или их фармацевтически приемлемую соль, необязательно содержащий ингибитор ароматазы или его фармацевтически приемлемую соль. Настоящее раскрытие также относится к способам и применениям указанных комбинаций в лечении или профилактике рака.

Фоновая техника

[0003] Ингибиторы PI3K α

[0004] Сигнальный путь PI3K/АКТ/mTOR является одним из многих механизмов, регулирующих клеточный цикл и апоптоз. Нарушение регуляции отдельных компонентов этого пути может привести к онкогенезу. Рецепторная тирозинкиназа (receptor tyrosine kinase, RTK) может регулировать активацию сигнального пути PI3K/АКТ под действием ростовых факторов. К таким ростовым факторам относятся инсулиноподобный ростовой фактор (Insulin-like Growth Factors, IGF), эпидермальный ростовой фактор (EGF) и ростовой фактор гепатоцитов (Hepatocyte growth factor, HGF), которые активируют RTK посредством индукции аутофосфорилирования остатков тирозина RTK. В свою очередь, связывание PI3K с фосфорилированными остатками тирозина на RTK приводит к активации каталитической субъединицы PI3K. В клетках человека присутствуют три гена (*PIK3CA*, *PIK3CB* и *PIK3C*), которые кодируют каталитические субъединицы типа IA PI3K, PI3K α (p110 α), PI3K β (p110 β) и PI3K δ соответственно. Как p110 α , так и p110 β играют специфическую роль в передаче сигналов инсулина; однако гомеостаз глюкозы в основном опосредовывается p110 α . Каталитическая субъединица p110 α типа IA PI3K активирует PI3K путем связывания с p85 α , тем самым дополнительно фосфорилируя фосфатидилинозитол -4,5 -бисфосфат (PIP2) в фосфатидилинозитол-3,4,5 - трифосфат (PIP3). В качестве важного вторичного мессенджера и медиатора PIP3 рекрутирует АКТ из цитоплазмы на клеточную мембрану путем взаимодействия с доменом PH АКТ. Мембранная транслокация АКТ, фосфорилирование сайтов Thr308 и Ser473 АКТ3-фосфатидилинозитол-зависимой протеинкиназой 1 (фосфатидилинозитол -зависимой киназой1, PDK1) и 3 -

фосфатидилинозитол - зависимой протеинкиназой 2 (фосфатидилинозитол -зависимой киназой2, PDK2) является предпосылкой активации АКТ. Полностью полностью активированна киназа АКТ может регулировать биологические процессы, такие как пролиферация клеток и апоптоз.

[0005] Нарушение регуляции сигнального пути PI3K связано почти со всеми видами рака человека. *PIK3CA* (кодирующий каталитическую α -субъединицу PI3K,) является одним из часто мутирующих онкогенов в опухолях человека. Исследования показали, что мутации в онкогене *PIK3CA* наблюдаются примерно в 2-5% солидных опухолей человека, а частота мутаций в раке толстой кишки, глиобластоме, раке желудка, раке молочной железы и раке легких соответственно составляет около 32%, 27%, 25%, 8% и 4%. Среди других опухолей желудочно-кишечного тракта частота мутаций составляет 11% в плоскоклеточном раке пищевода и 6% в аденокарциноме пищевода.

[0006] Ингибитор PARP-1/2

[0007] Ингибитор полиаденозиндифосфат рибоза-полимеразы (poly(ADP - ribose)polymerase, PARP) представляет собой горячую точку противораковых препаратов, находящихся в стадии постоянной разработки, являются рибозимом, тесно связанным со восстановлением DNA, особенно с восстановлением одноцепочечных повреждений DNA, он может захватывать PARP, которые связываются с одноцепочечными разрывами DNA (SSB), не позволяя им восстанавливать одноцепочечные разрывы DNA, что приведет к образованию большого количества двухцепочечных разрывов DNA (DSB). Невозможность точного репарации DSB в опухолях с дефицитом репарации посредством гомологичной рекомпозиции (HRD) может привести к накоплению повреждений DNA и гибели опухолевых клеток.

[0008] Семейство ингибитора PARP включает в себя 18 изоформ, которые демонстрируют определенный уровень гомологии. PRAP-1 и PARP-2 —это два основных вида ферментов в семействе PARP, PARP-1 выполняет более 90% функций, а PARP-2 имеет функции, аналогичные PARP-1, но их субстратная селективность различна. Среди них наибольшее содержание PARP-1 наблюдается в эукариотических клетках. Когда DNA опухолевых клеток повреждается химиотерапевтическими препаратами или ионизирующим излучением, PARP - 1 быстро активируется и использует NAD⁺ в качестве субстрата для переноса рибозила полиаденозиндифосфата (АДФ) к специфическим белкам, PARP- 1 катализирует рибозилирование полиаденозиндифосфата специфического белка (PARylation), чтобы инициировать процесс репарации DNA. Исследования показали, что PARP- 1 участвует в таких путях репарации DNA, как путь эксцизионной репарации оснований (base excision repair, BER), путь гомологичной рекомбинации (Homologous recombination, HR) и негомологичное соединение концов (NHEJ).

[0009] Монотерапия ингибитором PARP применяется в клинической практике для лечения онкологических пациентов с дефицитом гомологичной рекомпозиции (HRD), таких как пациенты с мутациями зародышевой линии BRCA или HRD- положительным раком яичников, раком молочной железы, раком поджелудочной железы и раком простаты. Монотерапия ингибитором PARP менее эффективна при лечении онкологических пациентов с гомологичной рекомбинационной репарацией (HRR). Кроме того, у большинства пациентов с раком поздних стадий с мутацией BRCA1/2 наблюдается значительная лекарственная устойчивость, и эта приобретенная

устойчивость влияет на терапевтическую эффективность ингибитора PARP. Большинство известных в настоящее время ингибиторов PARP-1 также ингибирует PARP-2 с сопоставимой активностью. Например, три ингибитора PARP- 1/2, представляющие собой олапариб (Olaparib), рупапариб (Rucaparib) и нирапариб, (Niraparib), были выпущены на рынок в качестве противоопухолевых препаратов в 2014, 2016 и 2017 годах соответственно.

[0010] Модулятор эстрогеновых рецепторов и ингибиторы ароматазы.

[0011] Эстрогеновый рецептор альфа (ER α) и эстрогеновый рецептор бета (ER β) — это рецепторы стероидных гормонов, входящие в большое семейство ядерных рецепторов. Оба рецептора участвуют в регуляции и развитии женской репродуктивной системы, а также играют роль в центральной нервной системе, сердечно -сосудистой системе и метаболизме костной ткани. Рак молочной железы — наиболее распространенная злокачественная опухоль у женщин. Сообщается, что около 70% случаев рака молочной железы связаны с эстрогеновыми рецепторами в организме человека, у пациента наблюдается положительный эстрогеновый рецептор альфа (ER α); считается, что рост других видов рака, таких как рак яичников и эндометрия, также зависит от передачи сигналов ER α ега.

[0012] Для противодействия функции ER α было разработано несколько видов терапии, при этом эндокринная терапия является терапией первой линии для лечения пациентов, заболевших раком молочной железы женщин, характеризуется позитивным эстрогеновым рецептором, а доступные препараты включают ингибитор ароматазы (AI), селективный супрессор эстрогенных рецепторов (SERDs) и селективный модулятор эстрогенных рецепторов (SERMs) т.д., которые действуют либо путем уменьшения количества гормонов в организме, либо путем блокирования влияния гормонов на клетки. В частности, селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (Selective estrogen receptor modulators, SERMs) — это препарат, используемый для блокирования биологических эффектов, опосредованных в организме такими эстрогенами, такими как эстрадиол, они действуют путем блокировки эстроген-опосредованного сигнального пути эстрогена посредством конкурентного связывания гомоэстрогеновых рецепторов эндогенного эстрадиола. Препараты SERM, такие как тамоксифен, достигли хороших результатов в лечении пациентов с гормонозависимым (ER $^{+}$) раком молочной железы, но длительное применение часто приводит к лекарственной устойчивости.

[0013] Селективный супрессор эстрогенных рецепторов (Selective estrogen receptor down- regulators, SERDs) – это препараты, используемые для быстрого снижения эстрогеновых рецепторов путем ингибирования индуктивной функции двух доменов активации транскрипции эстрогеновых рецепторов AF1 и AF2, обладают функциями антагонизма ER α и деградации ER α в то же время, оказывают определенное влияние на пациентов с раком молочной железы, у которых развилась устойчивость к антигормональным препаратам. Например, фулвестрант может ингибировать увеличение устойчивости к лекарственным средствам клеток Гормон-рецептор-положительного (ER $^{+}$) рака молочной железы, но его биодоступность и средство к рецепторам относительно низкие.

[0014] Ингибитор ароматазы (Aromatase inhibitor, AI) может специфически инактивировать ароматазу, блокировать реакцию ароматизации, ингибировать выработку эстрогена и снижать уровень эстрогена в крови для достижения цели лечения рака

молочной железы. Например, летрозол используется для лечения гормон-рецептор-положительного рака молочной железы.

[0015] Ингибитор CDK

[0016] Развитие опухолей тесно связано с генетическими изменениями и дисрегуляцией CDK и его регуляторов, функция CDK заключается в фосфорилировании и, следовательно, активации или инактивации определенных белков, включая, например, ретинобластомаобразующие белки, белки фибриллярного слоя ядер, гистон H1 и компоненты митотического веретена. Каталитические шаги, опосредованные CDK, включают реакции фосфотрансфера от АТФ к макромолекулярным субстратам ферментов. Регуляция активности комплекса CDK/белков клеточного цикла на молекулярном уровне требует серии стимулирующих и ингибирующих событий фосфорилирования или дефосфорилирования. Фосфорилирование CDK осуществляется группой CDK — активируемых киназ (САК) и/или киназами, такими как wee1, Myt1 и Mik1. Дефосфорилирование осуществляется фосфатазами, такими как cdc25(a&c), pp2a или KAP.

[0017] Ингибиторы CDK4/6 блокируют пролиферацию опухолевых клеток, восстанавливая контроль клеточного цикла путем селективного ингибирования циклин-зависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6). Благодаря химической реакции между CDK4/6 и циклином D (Cyclin D) образуется комплекс, который способствует фосфорилированию белка ретинобластомы (Rb), в результате этого высвобождается транскрипционный ингредиент E2F, который способствует транскрипции генов, связанных с клеточным циклом, и заставляет клетки переходить в S -фазу. Ингибиторы CDK4/6 эффективно блокируют прогрессирование опухолевых клеток из фазы G1 в фазу S.

[0018] Рак молочной железы (BC) — наиболее распространенное злокачественное новообразование у женщин. В более чем 70% случаев рака молочной железы наблюдается положительный гормональный рецептор (HR+) и отрицательный рецептор эпидермального фактора роста человека 2 (HER2-). Эндокринотерапия (Endocrine therapy, ET) была краеугольным камнем лечения этих пациенток в последние десятилетия. В последние годы гиперактивность CDK4/6 очень часто наблюдалась при Гормон-рецептор-положительном (ER+) раке молочной железы. Продаваемые ингибиторы CDK4/6 + ET значительно увеличивают выживаемость без прогрессирования у пациенток с распространенным раком молочной железы HR+, получающих терапию первой линии. При стандартном лечении у этих пациентов неизбежно развивается резистентность к терапии ET и/или ингибиторами CDK4/6.

[0019] Соединение СУН33

[0020] СУН33 — это новый, высокоэффективный и высокоселективный ингибитор кфосфатидилинозитол-3 киназы альфа (PI3K α), который оказывает сильнейшее ингибирующее действие на PI3K α и его мутанты, значительно подавляет активность киназ PI3K α дикого типа и мутантов (включая: E542K, H1047R или E545K), что приводит к блокаде клеток в фазе G0/G1, тем самым ингибируя клеточную пролиферацию. Соединение СУН33 проявляет значительную противоопухолевую активность как *in vitro*, так и *in vivo*, особенно в отношении опухолей с высокочастотной активацией сигнального пути PI3K α . Ферментативные анализы показывают, что СУН33 проявляет мощную ингибирующую активность в отношении семейства киназ PI3K и обладает

самой сильной ингибирующей активностью в отношении PI3K α и его мутантов (IC₅₀: 5 - 20 нМ). Цитологические анализы показывают, что СУН33 ингибировал PI3K α -опосредованное фосфорилирование АКТ в клетках Rh30-Мут-p110 α на уровне 41 нМ. В отличие от этого, для ингибирования PI3K $\beta/\gamma/\delta$ -опосредованного фосфорилирования АКТ требовались 10-30-кратные концентрации. Доклинические исследования показывают, что соединение СУН33 может эффективно подавлять рост раковых опухолей молочной железы, пищевода и яичников на клеточном уровне в модели ксенотрансплантатов опухолей человека на мышах.

[0021] В настоящее время существует множество препаратов-ингибиторов PI3K, которые продаются по всему миру, такие как ингибитор PI3K δ -Idelalisib, разработанный Gilead, ингибитор pan -PI3K -Copanlisib, разработанный Bayer, ингибитор PI3K δ -Duvelisib, разработанный Verastem, Alpelisib (BYL719), разработанный Novartis. Среди них BYL719 был одобрен FDA 24 мая 2019 года и в настоящее время является первым продаваемым селективным ингибитором PI3K α .

[0022] И это несмотря на то, что в настоящее время существует множество вариантов терапии для онкологических пациентов. Однако, учитывая сложность опухолевого генеза, непредсказуемость взаимодействий между различными препаратами и т.д., разработка целесообразных вариантов комбинированного применения и препаратов, которые могут обеспечить превосходные результаты (облегчение симптомов, замедление прогрессирования или подавление симптомов, снижение дозы одного препарата, улучшение частоты и/или тяжести нежелательных явлений (НЯ) терапии, улучшение качества жизни и/или синергическое действие) по сравнению с монотерапией, остается важной задачей в области медицины. Кроме того, во многих случаях раковые опухоли приобретают устойчивость к существующим способам лечения и в конечном итоге становятся трудноизлечимыми. Поэтому фармацевтическим специалистам по-прежнему необходимо разработать более эффективные и безопасные комбинации терапевтических ингредиентов, особенно для лечения рака, устойчивого и/или рефрактерного к существующим способам лечения.

Содержание раскрытия

[0023] Настоящее раскрытие относится к фармацевтической комбинации, содержащей: (а) первый активный ингредиент, представляющий собой ингибитор PI3K α или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) второй активный ингредиент, представляющий один или два препаратов, выбранных из ингибитора PARP-1/2, модулятора эстрогеновых рецепторов, ингибитора циклинзависимой киназы 4/6 (CDK4/6) или их фармацевтически приемлемую соль ; селективный (с) третий активный ингредиент, представляющий ингибитор ароматазы или его фармацевтически приемлемую соль.

[0024] Эти фармацевтические комбинации могут вводиться индивидуумам, нуждающимся в медицинской помощи, отдельно, одновременно или последовательно для применения в лечении или профилактике рака.

[0025] Фармацевтические комбинации в вариантах осуществления по настоящему раскрытию в совокупности называются "комбинация по настоящему раскрытию", при этом предпочтительными вариантами осуществления являются комбинации двух лекарственных препаратов, такие как комбинации двумя препаратами соединения СУН33

или соединения I-27, и одного ингибитора, выбранного из ингибитора PARP-1/2, модулятора эстрогеновых рецепторов, ингибитора циклинзависимой киназы 4/6 (CDK4/6); комбинации трех препаратов, такие как комбинации тех препаратов соединения СУН33 или соединения I-27, и двух ингибитора, выбранных из ингибитора PARP-1/2, модулятора эстрогеновых рецепторов, ингибитора циклинзависимой киназы 4/6 (CDK4/6), комбинации трех препаратов соединения СУН33 или соединения I-27, любого, выбранного из ингибитора PARP-1/2, модулятора эстрогеновых рецепторов, ингибитора циклинзависимой киназы 4/6 (CDK4/6), одного ингибитора ароматазы. Изобретатели обнаружили, что комбинации по настоящему раскрытию демонстрируют синергизм при лечении или профилактике рака.

[0026] Настоящее раскрытие относится к комбинациям по настоящему раскрытию для лечения или профилактики рака.

[0027] Настоящее раскрытие относится к фармацевтическим комбинации по настоящему раскрытию, используемых для приготовления лекарственных композиций или лекарственных препаратов (например препарат) для индивидуального лечения или профилактики рака.

[0028] Настоящее раскрытие относится к применению комбинации по настоящему раскрытию в приготовлении лекарственной композиции или препарата для лечения или профилактики рака.

[0029] Настоящее раскрытие относится к способу индивидуального лечения или профилактики рака, содержащему введение индивидуумам, нуждающимся в медицинской помощи, эффективного количества комбинации по настоящему раскрытию.

[0030] Настоящее раскрытие также предоставляет коммерческую упаковку, например, набор таблеток, содержащий указанную комбинацию по настоящему раскрытию в качестве терапевтического ингредиента и инструкцию по одновременному, отдельному или последовательному применению для лечения или профилактики рака.

[0031] Применение фармацевтических комбинаций по настоящему раскрытию может не только достигать полезных эффектов (таких, как синергические терапевтические эффекты в отношении облегчения симптомов, задержка прогрессирования или ингибирование симптомов), но также может достигать неожиданных полезных эффектов, таких как смягчение побочных эффектов, более длительные ответы на лечение, улучшение качества жизни, снижение смертности и/или снижение заболеваемости, по сравнению с монотерапией, при которой применяется только один из активных ингредиентов комбинации по настоящему раскрытию. Фармацевтические комбинации по настоящему раскрытию обладают полезными терапевтическими свойствами, такими как синергические взаимодействия, сильная антипролиферативная активность *in vitro* или *in vivo* и/или сильные противоопухолевые реакции *in vitro* или *in vivo*, что делает их особенно подходящими для лечения рака.

Краткое описание фигур чертежа

[0032] На фигуре 1 показано влияние комбинированного применения соединения СУН33+ олапариба на объем опухоли в модели ксенотрансплантатов опухоли клеточной

линии рака SK-OV-3 с мутациями *PIK3CA* (в режиме дозирования один раз в день перорально в течение 21 дня).

[0033] На фигуре 2 показано влияние комбинированного применения соединения СУН33+ олапариба на массу опухоли в модели ксенотрансплантатов опухоли клеточной линии рака SK-OV-3 с мутациями *PIK3CA* (в режиме дозирования один раз в день перорально в течение 21 дня).

[0034] На фигурах 3а и 3б показаны кривые роста изменения объема опухоли у животных в каждой группе лечения СУН33, фулвестрантом, палбоциклибом по отдельности и в комбинации двух препаратов в модели подкожных ксенотрансплантатов ER+, HER2- опухоли T47D с мутациями в генах *PIK3CA* на голых мышей-самках линии BALB/c (в режиме дозирования один раз в день перорально в течение 35 дней).

[0035] На фигурах 4а, 4б и 4с показаны кривые роста изменения объема опухоли в каждой группе лечения СУН33, фулвестрантом, палбоциклибом по отдельности и в комбинации двух препаратов, трех препаратов в модели подкожных ксенотрансплантатов ER+, HER2-опухоли T47D с мутациями в генах *PIK3CA* на голых мышей-самках линии BALB/c (в режиме дозирования один раз в день перорально в течение 28 дней).

Конкретные варианты осуществления

[0036] 1. Фармацевтическая комбинация, содержащая:

[0037] (а) первый активный ингредиент, представляющий собой ингибитор PI3Ka или его фармацевтически приемлемую соль, и

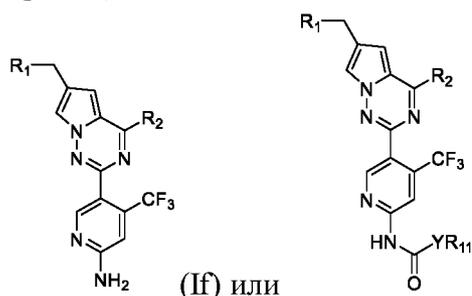
[0038] (б) второй активный ингредиент, представляющий собой один или два препаратов, выбранных из ингибитора PARP-1/2, модулятора эстрогеновых рецепторов, ингибитора CDK или его фармацевтически приемлемую соль;

[0039] Необязательно также содержащая (с) третий активный ингредиент, представляющий собой ингибитор ароматазы или его фармацевтически приемлемую соль.

[0040] 2. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 1, содержащая:

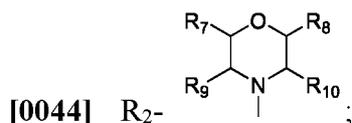
[0041] (а) первый активный ингредиент, представляющий собой соединение сдн формулы (If) или соединение формулы (Ig) или его фармацевтически приемлемую соль,

[0042] где,

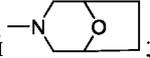


Y представляет собой NH или O, (Ig).

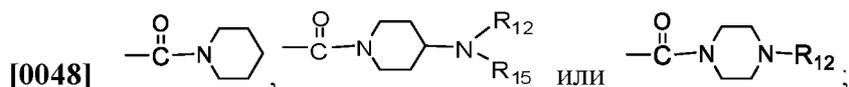
[0043] $R_1-NR_5R_6$;



[0045] R_5 и R_6 , каждый независимо, представляют собой C_1 - C_4 алкил, или незамещенное или замещенное пиперазиновое кольцо, образованное с атомом азота, к которому они присоединены, причем указанный заместитель представляет собой $-S(O)_2R_{12}$;

[0046] R_7 , R_8 , R_9 и R_{10} , каждый независимо, представляют собой H или C_1 - C_3 алкил, или R_2 представляет собой 

[0047] R_{11} представляет собой C_1 - C_4 алкил, бензил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, фенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, изоксазол, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, или пиридинил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, причем один или несколько заместителей выбраны из галогена, C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 алкокси, $-CF_3$, $-C(O)OR_{12}$, $-C(O)NR_{12}R_{15}$,



[0049] R_{12} и R_{15} , каждый независимо представляет собой C_1 - C_3 алкил;

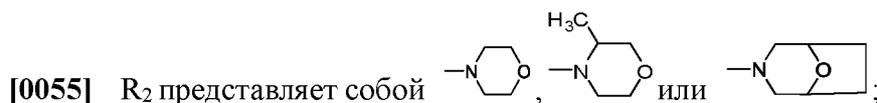
[0050] и

[0051] (b) второй активный ингредиент, представляющий собой один или два препаратов, выбранных из ингибитора PARP-1/2, модулятора эстрогеновых рецепторов, ингибитора CDK или его фармацевтически приемлемую соль;

[0052] необязательно также содержащая (c) третий активный ингредиент, представляющий собой ингибитор ароматазы или его фармацевтически приемлемую соль.

[0053] 3. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 2, где

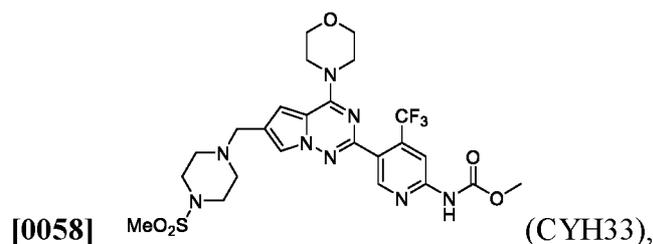
[0054] R_1 представляет собой диметиламино или 1-метансульфонилпиперазинил;



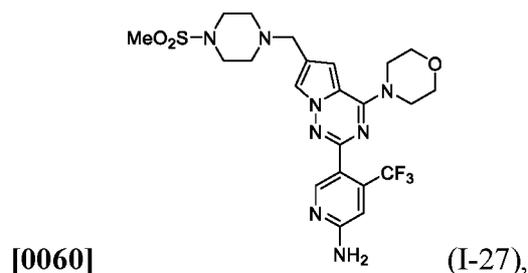
[0056] R_{11} представляет собой метил, этил, пропил, циклопропил, трет-бутил, изобутил, 4-фторбензил, фенил незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, изоксазол незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, или пиридиновое кольцо незамещенное или замещенное одним или

несколькими заместителями, причем указанные заместители выбирают из фтора, хлора, трифторметила, метила, метокси, этоксикарбонила, диметиламинокарбонила, 4-метилпиперазин-1-карбонил, пиперидин-1-карбонил и 4-диметиламинопиперидин-1-карбонил.

[0057] 4. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый активный ингредиент представляет собой соединение формулы СУН33 или его фармацевтически приемлемую соль.



[0059] или соединение I-27 следующей формулы или его фармацевтически приемлемая соль,



[0061] или пролекарство соединения 1-27.

[0062] 5. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая:

[0063] (a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУН33 или соединения I-27 или его фармацевтически приемлемой соли, и;

[0064] (b) второй активный ингредиент, представляющий собой один или два препаратов, выбранных из ингибитора PARP-1/2, модулятора эстрогеновых рецепторов, ингибитора CDK или их фармацевтически приемлемую соль.

[0065] 6. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй активный ингредиент представляет собой препарат, выбранный из ингибитора PARP-1/2, модулятора эстрогеновых рецепторов, ингибитора CDK или его фармацевтически приемлемую соль.

[0066] 7. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй активный ингредиент представляет собой любые два препаратов, выбранных из ингибитора PARP-1/2, модулятора эстрогеновых рецепторов, ингибитора CDK или их фармацевтически приемлемую соль.

[0067] 8. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где ингибитор CDK представляет собой ингибитор CDK4/6.

[0068] 9. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где ингибитор ароматазы может представлять собой нестероидный ингибитор ароматазы или стероидный ингибитор ароматазы.

[0069] 10. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая:

[0070] (a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли, и

[0071] (b) второй активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из ингибитора PARP-1/2, модулятора эстрогеновых рецепторов, ингибитора CDK4/6 или его фармацевтически приемлемую соль.

[0072] 11. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая:

[0073] (a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли, и

[0074] (b) второй активный ингредиент, представляющий собой ингибитор PARP-1/2 или его фармацевтически приемлемую соль.

[0075] 12. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая:

[0076] (a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли, и

[0077] (b) второй активный ингредиент, представляющий собой препарата из ингибитора CDK4/6 или его фармацевтически приемлемую соль.

[0078] 13. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая:

[0079] (a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли, и

[0080] (b) второй активный ингредиент, представляющий собой модулятор эстрогеновых рецепторов или его фармацевтически приемлемую соль.

[0081] 14. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая:

[0082] (a) первый активный ингредиент, представляющий собой соединение СУНЗЗ или его фармацевтически приемлемую соль, и

[0083] (b) второй активный ингредиент, представляющий собой любые два препаратов, выбранных из ингибитора PARP-1/2, модулятора эстрогеновых рецепторов, ингибитора CDK4/6 или его фармацевтически приемлемую соль.

[0084] 15. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая:

[0085] (a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения I-27 или его фармацевтически приемлемой соли,

[0086] (b) второй активный ингредиент, представляющий собой ингибитор CDK4/6 или его фармацевтически приемлемую соль и модулятор эстрогеновых рецепторов или его фармацевтически приемлемую соль.

[0087] 16. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая:

[0088] (a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения I-27 или его фармацевтически приемлемой соли,

[0089] (b) второй активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из ингибитора PARP-1/2, модулятора эстрогеновых рецепторов, ингибитора CDK4/6 или его фармацевтически приемлемую соль, и

[0090] (c) третий активный ингредиент, представляющий собой ингибитор ароматазы или его фармацевтически приемлемую соль.

[0091] 17. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая:

[0092] (a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения I-27 или его фармацевтически приемлемой соли,

[0093] (b) второй активный ингредиент, представляющий собой ингибитор CDK4/6 или его фармацевтически приемлемую соль, и

[0094] (c) третий активный ингредиент, представляющий собой ингибитор ароматазы или его фармацевтически приемлемую соль.

[0095] 18. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая:

[0096] (a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения I-27 или его фармацевтически

приемлемой соли,

[0097] (b) второй активный ингредиент, представляющий собой любые два препаратов, выбранных из ингибитора PARP-1/2, модулятора эстрогеновых рецепторов, ингибитора CDK4/6 или их фармацевтически приемлемую соль, и

[0098] (c) третий активный ингредиент, представляющий собой ингибитор ароматазы или его фармацевтически приемлемую соль.

[0099] 19. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где ингибиторы PARP-1/2 могут представлять собой олапариб (Olaparib), Рукапариб (Rucaparib), Нирапариб (Niraparib), Талазопариб (Talazoparib), Флузопариб (Fluzoparib) или Памипариб (Памипари (b), предпочтительно олапариб; селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов могут представлять собой селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, такие как Азоксифен (Arzoxifene), Торемифен (Toremifene), Ралоксифен (Raloxifene) или Тамоксифен (Tamoxifen), предпочтительно Тамоксифен; или селективные супрессоры эстрогеновых рецепторов рецепторов, такие как Фулвестрант (Fulvestrant) или Гиредестрант (GDC-9545), предпочтительно Фулвестрант; ингибиторы CDK4/6 могут представлять собой Палбоциклиб (Palbociclib), Рибоциклиб (Ribociclib) или Абемациклиб (Abemaciclib), предпочтительно Палбоциклиб.

[0100] 20. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где ингибитор ароматазы может предоставлять собой Летрозол (Letrozole), Анастрозол (Anastrozole), Экземестан (Exemestane) или Ворозол (Vorozole), предпочтительно летрозол.

[0101] 21. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая:

[0102] (a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли, и

[0103] (b) любой препарат, выбранный из олапариба, фулвестранта и палбоциклиба.

[0104] 22. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая:

[0105] (a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения I-27 или его фармацевтически приемлемой соли,

[0106] (b) любой препарат, выбранный из олапариба, фулвестранта и палбоциклиба, и

[0107] (c) летрозол.

[0108] 23. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая:

[0109] (a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат,

выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли, и

[0110] (b) любые два препарата, выбранных из олапариба, фулвестранта и палбоциклиба.

[0111] 24. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая:

[0112] (a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения I-27 или его фармацевтически приемлемой соли,

[0113] (b) любые два препарата, выбранных из олапариба, фулвестранта и палбоциклиба, и

[0114] (c) летрозол.

[0115] 25. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая:

[0116] (a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения I-27 или его фармацевтически приемлемой соли, и

[0117] (b) олапариб.

[0118] 26. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая:

[0119] (a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения I-27 или его фармацевтически приемлемой соли, и

[0120] (b) Фулвестрант.

[0121] 27. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая:

[0122] (a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения I-27 или его фармацевтически приемлемой соли, и

[0123] (b) палбоциклиб.

[0124] 28. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая:

[0125] (a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения I-27 или его фармацевтически

приемлемой соли, и

[0126] (b) Олапариб и фулвестрант.

[0127] 29. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая:

[0128] (a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения I-27 или его фармацевтически приемлемой соли, и

[0129] (b) Олапариб и палбоциклиб.

[0130] 30. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая:

[0131] (a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения I-27 или его фармацевтически приемлемой соли, и

[0132] (b) фулвестрант и палбоциклиб.

[0133] 31. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая:

[0134] (a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения I-27 или его фармацевтически приемлемой соли, и

[0135] (b) олапариб и

[0136] (c) летрозол.

[0137] 32. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая:

[0138] (a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения I-27 или его фармацевтически приемлемой соли, и

[0139] (b) фулвестрант и

[0140] (c) летрозол.

[0141] 33. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая:

[0142] (a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения I-27 или его фармацевтически приемлемой соли, и

[0143] (b) палбоциклиб и

[0144] (c) летрозол.

[0145] 34. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая:

[0146] (a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения I-27 или его фармацевтически приемлемой соли, и

[0147] (b) олапариб и фулвестрант, и

[0148] (c) летрозол.

[0149] 35. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая:

[0150] (a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения I-27 или его фармацевтически приемлемой соли, и

[0151] (b) фулвестрант и палбоциклиб, и

[0152] (c) летрозол.

[0153] 36. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, содержащая:

[0154] (a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения I-27 или его фармацевтически приемлемой соли, и

[0155] (b) линпариб и палбоциклиб, и

[0156] (c) летрозол.

[0157] 37. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый активный ингредиент представляет собой соединение СУНЗЗ или его фармацевтически приемлемую соль.

[0158] 38. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый активный ингредиент представляет собой соединение СУНЗЗ, которое может находиться в свободной форме (т.е. не в виде соли) или в форме соли, такой как гидрохлорид или метансульфонат, предпочтительно метансульфонат.

[0159] 39. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из активных ингредиентов может быть представлен в виде различных композиций или препаратов, или два, три или все активные вещества могут быть составлены в одной и той же композиции или препарате.

[0160] 40. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый из активных ингредиентов приготовлен в виде единичной лекарственной формы.

[0161] 41. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где соединение СУНЗЗ или его фармацевтически приемлемая соль представлен в виде дозированных единиц 10 -50 мг, например 10 -40 мг, 20 -40 мг, 20 -30 мг или 30 -40 мг, указанная доза представлена в виде единицы дозированной лекарственной формы по 10 мг, 20 мг, 30 мг или 40 мг, предпочтительно в виде пероральных лекарственных форм.

[0162] 42. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где соединение СУНЗЗ или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе 10 -50 мг, например 10 -40 мг, 20 -40 мг, 20 -30 мг или 30 -40 мг, например 10 мг, 20 мг, 30 мг или 40 мг.

[0163] 43. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где соединение СУНЗЗ или его фармацевтически приемлемую соль вводят в начальной суточной дозе 40 мг или 30 мг.

[0164] 44. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где СУНЗЗ или его фармацевтически приемлемую соль вводят непрерывно в течение каждого цикла лечения, предпочтительно один раз в день.

[0165] 45. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где олапариб представлен в виде дозированных единиц 200 -600 мг, например 200 мг, 250 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг или 600 мг, предпочтительно в виде дозированных единиц.

[0166] 46. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где олапариб вводят в виде таблеток в суточной дозе (т.е. общей суточной дозе) 200 -600 мг, например 200 мг, 250 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг или 600 мг, предпочтительно 400 мг, 500 мг или 600 мг, более предпочтительно вводят в виде таблеток по 400 мг, 500 мг или 600 мг.

[0167] 47. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где олапариб вводят непрерывно в течение каждого цикла лечения, предпочтительно один или два раза в день.

[0168] 48. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где фулвестрант представлен в виде дозированных единиц 250 мг - 500 мг, например 250 мг или 500 мг, предпочтительно в виде лекарственных форм для парентерального применения, таких как инъекционные лекарственные формы.

[0169] 49. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где фулвестрант вводят в розовой дозе 250 мг - 500 мг, например, 250 мг или 500 мг, предпочтительно 500 мг.

[0170] 50. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где фулвестрант вводят индивидуумам, нуждающимся в медицинской

помощи, в одной или более дозах, причем следующую дозу вводят через 2, 3 или 4 недели после предыдущей дозы; предпочтительно в 1-й и 15 -й дни первого цикла и в 1-й день каждого последующего цикла.

[0171] 51. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где палбоциклиб представлен в виде дозированных единиц 75 -125 мг, например 75 мг, 100 мг, 125 мг, предпочтительно в лекарственных формах для перорального приема.

[0172] 52. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где палбоциклиб вводят непрерывно в течение трех недель за цикл с последующим недельным перерывом, предпочтительно вводят один раз в день в течение трех недель за цикл с последующим недельным перерывом.

[0173] 53. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где летрозол представлен в виде дозированных единиц 2,5 мг, предпочтительно в лекарственных формах для перорального приема.

[0174] 54. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где суточная доза летрозола составляет 2,5 мг.

[0175] 55. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где летрозол вводят непрерывно в течение каждого цикла, предпочтительно один раз в день.

[0176] 56. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждый цикл составляет 28 дней (4 недели).

[0177] 57. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где фармацевтическую комбинацию вводят по меньшей мере в течение одного цикла, например 2 -12 или более циклов.

[0178] 58. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где фармацевтическую комбинацию вводят в течение каждого цикла лечения, при этом соединение СУН33 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе 10 -50 мг, например 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг или 50 мг один раз в день, олапариб вводят в суточной дозе 200 мг, 250 мг или 300 мг два раза в день.

[0179] 59. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где фармацевтическую комбинацию вводят в течение каждого 28-дневного цикла лечения, при этом соединение СУН33 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе 10 -50 мг, например 10 мг, 20 мг, 30 мг или 40 мг один раз в день и фулвестрант вводят в разовой дозе 500 мг вводят в 1-й и 15-й дни первого цикла и в 1-й день каждого последующего цикла.

[0180] 60. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где фармацевтическую комбинацию вводят в течение каждого 28-дневного цикла лечения, при этом соединение СУН33 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе 10 -50 мг, например 10 мг, 20 мг, 30 мг или 40 мг один раз в день; фулвестрант вводят в разовой дозе 500 мг вводят в 1-й и 15 -й день

первого цикла и в 1-й день каждого последующего цикла; палбоциклиб вводят в суточной дозе 125 мг, один раз в день в течение трех недель подряд за каждый цикл с последующим недельным перерывом.

[0181] 61. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где фармацевтическую комбинацию вводят в течение каждого цикла лечения, при этом соединение СУН33 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе 10 -50 мг, например 10 мг, 20 мг, 30 мг или 40 мг один раз в день, а летрозол вводят в суточной дозе 2,5 мг один раз в день.

[0182] 62. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где фармацевтическую комбинацию вводят в течение каждого 28-дневного цикла лечения, при этом соединение СУН33 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе 10 -50 мг, например 10 мг, 20 мг, 30 мг или 40 мг один раз в день; и летрозол вводят в суточной дозе 2,5 мг один раз в день; и палбоциклиб вводят в суточной дозе 75 мг, 100 мг или 125 мг вводят один раз в день в течение трех последовательных недель за каждый цикл лечения с последующим недельным перерывом

[0183] 63. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где каждые активные ингредиенты можно вводить отдельно, одновременно или последовательно.

[0184] 64. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый активный ингредиент, такой как соединение СУН33 или соединение 1-27, и/или второй активный ингредиент, и/или третий активный ингредиент, вводят одновременно.

[0185] 65. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый активный ингредиент, такой как соединение СУН33 или соединение 1-27, и/или второй активный ингредиент, и/или третий активный ингредиент, вводят в разное время.

[0186] 66. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где первый активный ингредиент, такой как соединение СУН33 или соединение 1-27, вводят индивидуумам до введения второго активного ингредиента и/или третьего активного ингредиента.

[0187] 67. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где второй активный ингредиент и/или третий активный ингредиент вводят индивидуумам до введения первого активного ингредиента, такого как соединение СУН33 или соединение 1-27.

[0188] 68. Фармацевтическая комбинация по любому из вариантов осуществления 1-67 для лечения или профилактики заболеваний, связанных с патологической активацией Р1ЗК, которые предпочтительно представляют собой рак, более предпочтительно солидную опухоль, такую как солидная опухоль поздних стадий.

[0189] 69. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления 1-67 для лечения или профилактики заболевания, где указанные

заболевания представляют собой рак, предпочтительно солидную опухоль, такую как солидная опухоль поздних стадий, у индивидуумов, нуждающихся в медицинской помощи.

[0190] 70. Фармацевтическая комбинация по любому из вариантов осуществления 68 - 69 для указанного применения, где указанные заболевания представляют собой рак яичников, рак молочной железы, рак эндометрия, рак маточных труб, первичный рак брюшины, рак желчных протоков или рака простаты.

[0191] 71. Фармацевтическая комбинация по любому из вариантов осуществления 68 - 70 для указанного применения, где указанные заболевания представляют собой заболевания с мутациями в генах репарации повреждений DNA, мутациями в генах *PIK3CA*, устойчивые к ингибиторам PARP и/или устойчивые к платиновым химиотерапевтическим ингредиентам.

[0192] 72. Фармацевтическая комбинация по любому из вариантов осуществления 68 - 71 для указанного применения, где указанные заболевания представляют собой заболевания с мутациями в ключевом гене пути DDR и устойчивые к ингибитору PARP.

[0193] 73. Фармацевтическая комбинация по любому из вариантов осуществления 68 - 72 для указанного применения, где указанные заболевания представляют собой HR+, HER2- рак молочной железы на поздних стадиях с мутациями в генах *PIK3CA*, в частности, HR+, HER2-рак молочной железы на поздних стадиях с мутациями в генах *PIK3CA*.

[0194] 74. Способ лечения или профилактики заболеваний, связанных с патологической активацией PI3K, содержащий введение индивидуумам, нуждающимся в медицинской помощи эффективного количества фармацевтической комбинации, определенной в любом из вариантов осуществления 1-67 для лечения заболевания, предпочтительно представляющего собой рак, более предпочтительно солидную опухоль, такую как солидная опухоль поздних стадий.

[0195] 75. Способ лечения или профилактики заболевания, содержащий введение индивидуумам, нуждающимся в медицинской помощи, эффективного количества фармацевтической комбинации, определенной в любом из вариантов осуществления 1-67 для лечения заболевания, где указанные заболевания представляют собой рак, предпочтительно солидную опухоль, такую как солидная опухоль поздних стадий.

[0196] 76. Способ по варианту осуществления 74 или 75 для лечения заболевания, где указанные заболевания представляют собой рак яичников, рак молочной железы, рак эндометрия, рак маточных труб, первичный рак брюшины, рак желчных протоков или рак простаты.

[0197] 77. Способ по любому из вариантов осуществления 74 -76 для лечения заболевания, где указанные заболевания представляют собой заболевания с мутациями в генах репарации повреждений DNA, мутациями в генах *PIK3CA*, устойчивые к ингибиторам PARP и/или устойчивые к платиновым химиотерапевтическим ингредиентам.

[0198] 78. Способ по любому из вариантов осуществления 74 -77 для лечения

заболевания, где указанные заболевания представляют собой заболевания с мутациями в ключевом гене пути DDR и устойчивые к ингибитору PARP.

[0199] 79. Способ по любому из вариантов осуществления 74 -78 для лечения заболевания, где указанные заболевания представляют собой HR+, HER2- рак молочной железы и/ или с мутациями в генах *PIK3CA*, предпочтительно HR+, HER2- рак молочной железы с мутациями в генах *PIK3CA*.

[0200] 80. Применение фармацевтической комбинации по любому из вариантов осуществления 1-67 в получении лекарственного препарата для лечения заболевания, где указанные заболевания представляют собой предпочтительно рак, более предпочтительно солидную опухоль, такую как солидная опухоль поздних стадий ; еще более предпочтительно заболевание выбрано из яичников рак молочной железы, эндометрия, фаллопиевых труб, первичный рак брюшины, рак желчных протоков или рак простаты.

[0201] 81. Применение лекарственной Комбинации по любому из вариантов осуществления 1-67 в получении лекарственного препарата для лечения заболеваний, связанных с патологической активацией PI3K, которые предпочтительно представляют собой рак, более предпочтительно солидную опухоль, такую как солидная опухоль поздних стадий; еще более предпочтительно рак яичников, рак молочной железы, рак эндометрия, рак маточных труб, первичный рак брюшины, рак желчных протоков или рак простаты.

[0202] 82. Применение по варианту осуществления 80 или 81 в лечении заболевания, где указанные заболевания представляют собой заболевания с мутациями в генах репарации повреждений DNA, мутациями в генах *PIK3CA*, устойчивые к ингибитору PARP и/или к химиотерапевтическому ингредиенту на основе платины.

[0203] 83. Применение по любому из вариантов осуществления 80 -82 в лечении заболевания, где указанные заболевания представляют собой заболевания с мутациями в генах DDR и устойчивые к ингибитору PARP.

[0204] 84. Применение по любому из вариантов осуществления 80 -83 для лечения заболевания, где указанные заболевания представляют собой HR+, HER2- рак молочной железы поздних стадий и/ или рак с мутациями в генах *PIK3CA*, предпочтительно HR+, HER2- рак молочной железы с мутациями в генах *PIK3CA*.

[0205] 85. Комбинированный препарат, содержащий фармацевтическую комбинацию, определенную в любом из предыдущих вариантов осуществления 1-73.

[0206] 86. Лекарственная композиция, содержащая фармацевтическую комбинацию, определенную в любом из предыдущих вариантов осуществления 1-73, один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей.

[0207] 87. Набор таблеток, содержащий фармацевтическую комбинацию, определенную в любом из предыдущих вариантов осуществления 1-73, и инструкцию по одновременному, отдельному или последовательному применению активных ингредиентов, активные ингредиенты предпочтительно представлены в виде дозированных единиц.

[0208] Следует понимать, что различные варианты осуществления/технические решения, указанные выше и ниже в этом раскрытии, а также особенности каждого варианта осуществления/технического решения, могут быть комбинированы друг с другом произвольно, и каждое решение, полученное посредством этих взаимных комбинаций, включены в объем настоящего раскрытия, как если бы эти композиции были конкретно и индивидуально перечислены в настоящем документе, если в контексте явно не указано иное.

[0209] Определения

[0210] Следующие слова, фразы и символы, используемые в настоящей заявке, имеют значения, указанные ниже, если иное не указано в контексте, в котором они используются. Используемые в настоящем документе технические и научные термины, которые конкретно не определены, имеют значения, обычно понятные специалистам в области техники, к которой принадлежит это раскрытие.

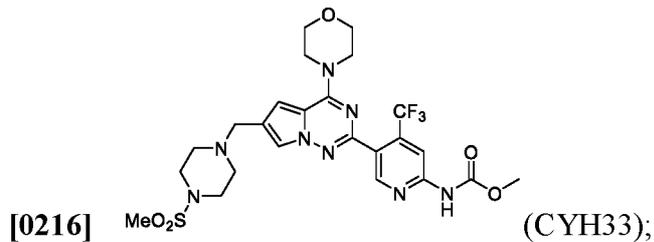
[0211] Термины “включать” или “содержать”, используемые в настоящем документе, предназначены для обозначения присутствия указанного признака, компонента или этапа, но они не исключают присутствия или добавления одного или нескольких других признаков, компонентов, этапов. Если не указано иное, “включать” или “содержать”, используемые в настоящем документе, охватывают признак, компонент или этап.

[0212] Когда термин “и/или” используется в настоящем документе для соединения двух или более вариантов, следует понимать как означающий любой один из вариантов или комбинацию любых двух или более вариантов.

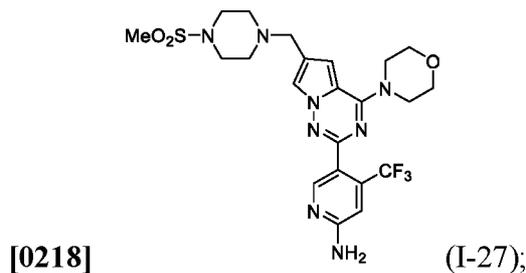
[0213] В настоящем документе термин “ингибитор PI3K α ” относится к соединению, используемому для целенаправленного снижения или ингибирования изоформы фосфатидилинозитол-3-киназы α , включая дикий тип и мутантные формы. Было показано, что активность фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) увеличивается в ответ на стимуляцию несколькими гормонами и ингредиентами роста, включая инсулин, тромбоцитарный ростовой фактор, инсулиноподобный ростовой фактор и эпидермальный ростовой фактор, и участвует в процессах роста и трансформации клеток, колониестимулирующий ингредиент и ростовой фактор гепатоцитов.

[0214] Термин “первый активный ингредиент” или “ингибитор PI3K α ”, используемый в настоящем документе, включает пиррол [2,1-f] [1,2,4], представленный в формуле I, описанной в WO2013177983, CN103450204A и других патентных заявках/патентах того же семейства. Соединения триазина и их фармацевтически приемлемые соли, особенно соединения формулы (If) и формулы (Ig) и их фармацевтически приемлемые соли, предпочтительно соединения I-33 (также известные как CYN33) и соединение I-27 и их фармацевтически приемлемые соли. Все содержание (включая определения терминов) указанных патентов или патентных заявок включено в настоящий документ посредством ссылки.

[0215] Термин “первый активный ингредиент” или “ингибитор PI3K α ”, используемый в настоящем документе, предпочтительно представляет собой соединение CYN33, имеющее следующую структурную формулу, химическое название которого: {5-{6- [(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)метил]-4-морфолинилпиррол[метиловый эфир 2,1-f][1,2,4]триазин -2 -ил} - 4 - трифторметилпиридин - 2 -ил} карбамата,



[0217] или соединение I-27, имеющее следующую структурную формулу, химическое название которого: 2-(4-трифторметил-6-аминопиридин-3-ил)-6-[(4-метансульфонил)пиперазин-1-ил]метил-4-морфолинилпиррол[2,1-f][1,2,4]триазин,

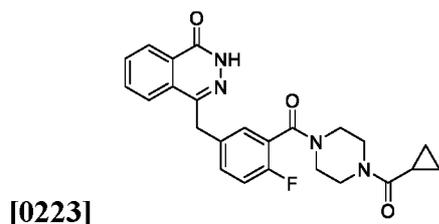


[0219] или пролекарство соединения 1-27.

[0220] Соединение СУН33 или его фармацевтически приемлемая соль, или соединение I-27, или другие пролекарства соединения I-27, используемые в настоящем документе, могут быть синтезированы специалистами в данной области, например, его синтез и идентификация производится в соответствии с WO 2013177983. Его можно вводить в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемую соль.

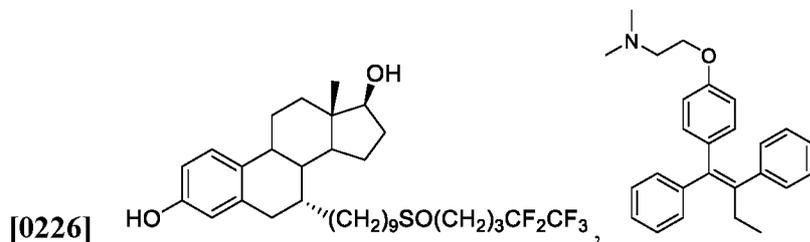
[0221] Конкретные соединения, используемых в настоящем документе, такие как "ингибитор PARP1/2", "модулятор эстрогеновых рецепторов", "ингибитор CDK", "ингибиторы CDK4/6", "ингибиторы ароматазы", представляют собой известные соединения, которые могут быть синтезированы специалистами в области искусство по существующим технологиям, могут применяться в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли.

[0222] Ингибитор PARP-1/2 предпочтительно представляет собой олапариб, известный под торговым названием Липадрокс или LYNPARZA с химическим названием: 4-(3-{[4-(циклопропилкарбонил)пиперазин-1-ил]карбонил}4-фторфенил)метил]фталазин-1(2H)-он, имеющий следующую структурную формулу:



[0224] Используемый в настоящем документе термин “ модулятор эстрогеновых рецепторов” включает селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERMs) и селективные супрессоры эстрогенных рецепторов (SERDs).

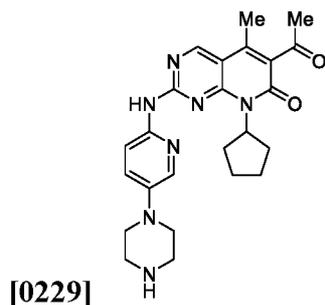
[0225] Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов предпочтительно представляют собой тамоксифен, химическое название которого (Z)-2-[4-(1,2-дифенил-1-бутенил)фенокси]-N,N-диметилэтиламин; селективные супрессоры эстрогеновых рецепторов предпочтительно представляет собой фулвестрант (Fulvestrant), химическое название которого: 7 α -[9 -(4,4,5,5,5 -пентафторпентилсульфит) ацил)нонил]эстрадиол - 1,3,5(10) -триен -3,17 β -диол, имеющий структурную формулу:



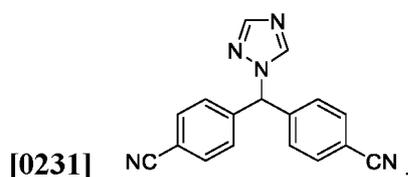
[0227] Фулвестрант

Тамоксифен.

[0228] Ингибитор CDK4/6 предпочтительно представляет собой палбоциклиб (Palbociclib), известный под торговым названием: 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-[[5-(1-пиперазинил)-2-пиридинил]амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он, структурная формула которого:



[0230] Ингибитор ароматазы предпочтительно представляет собой летрозол (Letrozole), известный под торговым названием: 4,4'-[(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-метилден]-бис-бензилнитрил, структурная формула которого:



[0232] “Рак” в контексте настоящего документа относится к клеточным заболеваниям, характеризующимся неконтролируемой или нерегулируемой пролиферацией клеток, сниженной дифференцировкой клеток, неадекватной способностью проникать в окружающие ткани и/или способностью обеспечивать новый рост в другом месте. “Рак” включает, но не ограничивается ими: солидные опухоли и гематологические злокачественные новообразования, предпочтительно солидные опухоли, более предпочтительно солидные опухоли поздних стадий, включая рак кожи, тканей, органов, костей, хрящей и т.п. Примеры "рака" включают, но не ограничиваются ими, рабдомиосаркому человека, глиому человека, рак легкого (включая немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)), рак почки (например, почечно-клеточную карциному (RCC), рак

почечной лоханки), первичную карциному брюшины, рак молочной железы, гинекологические опухоли (например, рак яичников, прозрачно-клеточную карциному яичника (ОССС), рак матки, саркома матки, рак фаллопиевых труб, рак эндометрия, рак шейки матки, рак влагалища или рак вульвы), рак эндокринной системы (например, рак щитовидной железы, паращитовидных желез или надпочечников), рак предстательной железы, яичек и полового члена, рак печени, кишечника, тонкого кишечника, толстого кишечника, прямой кишки, толстой и ободочной кишки (CRC), рак анальной области, пищевода, желудка, поджелудочной железы и желчных протоков, рак головы и шеи (например, рак головы и шеи рак костей, рак кожи, меланома, рак центральной нервной системы (CNS), саркома мягких тканей, рак уретры, солидные опухоли детского возраста, рак мочевого пузыря, рак мочеточника, хронический или острый лейкоз, хронический грануломоноцитарный лейкоз (CMML), лимфобластные лимфомы; в частности, рабдомиосаркома человека, немелкоклеточный рак легкого, глиома человека, рак простаты, рак яичников, рак молочной железы, толстой кишки или печени; предпочтительно рак яичников, молочной железы, эндометрия, фаллопиевых труб, первичной брюшины, желчных протоков или простаты.

[0233] Используемый в настоящем документе термин “рак” включает как первичный рак, метастатический рак, рецидивирующий рак и рефрактерный рак, а также рак у пациентов с плохим прогнозом. Например, рак, устойчивый или рефрактерный к имеющимся в настоящее время способам лечения, таким как "ингибиторы PARP1/2", "модулятор эстрогеновых рецепторов", "ингибиторы CDK".

[0234] Используемый в настоящем документе термин “рак” также включает:

[0235] 1) Рак (например, солидные опухоли на поздней стадии) с мутациями в генах DDR (репарацией повреждений DNA) (особенно мутациями в ключевых генах DDR), например рак яичников, рак молочной железы, рак простаты и рак желчных протоков;

[0236] 2) Рак (например, солидные опухоли на поздней стадии) с мутациями в генах *PIK3CA* (особенно мутациями “горячих точек” *PIK3CA*), например, рак яичников, рак молочной железы и рак эндометрия;

[0237] 3) Рак (например, солидные опухоли на поздней стадии), устойчивый к ингибиторам PARP (с приобретенной резистентностью), например серьезный рак яичников высокой степени злокачественности, рак фаллопиевых труб или первичный рак брюшины;

[0238] 4) Рак с мутациями в генах DDR и устойчивые к ингибиторам PARP (например, солидные опухоли на поздних стадиях), например рак молочной железы и рак простаты;

[0239] 5) Рак, устойчивый к химиотерапевтическим ингредиентам на основе платины (например, солидные опухоли на поздней стадии) или рефрактерный рецидивирующий рак, например серьезный рак яичников высокой степени злокачественности, рак фаллопиевых труб или первичный рак брюшины;

[0240] 6) HR+, HER2- рак и/или рак с мутациями в генах *PIK3CA* (например, солидные опухоли на поздней стадии), например, рак молочной железы на поздних стадиях.

[0241] Рак, указанный в настоящем документе, включает рак с мутациями в генах *PIK3CA*, мутациями в генах *DDR*, устойчивый к ингибитору *PARP* рак и/или устойчивый к платиновым химиотерапевтическим ингредиентам рак (например, солидные опухоли на поздней стадии), например рак яичников, рак молочной железы, рак желчных протоков, рак эндометрия, рак фаллопиевых труб или первичный рак брюшины. или рак простаты и т. д.

[0242] Предпочтительно рак, указанный в настоящем документе, представляет собой рак яичников, рак молочной железы, рак эндометрия, холангиоцеллюлярный рак, рак фаллопиевой трубы или первичный рак брюшины или рака простаты, особенно который обусловлено мутациями в генах *DDR* или мутациями в генах *PIK3CA*.

[0243] Предпочтительно рак, указанный в настоящем документе, представляет собой рак молочной железы, предпочтительно *HR+*, *HER2-* рак молочной железы и рак с мутациями в генах *PIK3CA*.

[0244] Например, применения комбинации по настоящему раскрытию, содержащей соединение *СУН33* и олапариб, в лечении заболеваний, представляющих рак яичников, рак молочной железы, рак эндометрия, рак маточной трубы, первичный рак брюшины, рак простаты, холангиоцеллюлярный рак с мутациями в генах *DDR* или мутациями в генах *PIK3CA*. Например, комбинированное применение *СУН33* + фулвестранта/палбоциклиба/фулвестранта+палбоциклиба/летрозоло+пальбоциклиба в лечении пациентов с раком молочной железы на поздних стадиях, предпочтительно *HR+*, *HER2-* раком молочной железы и раком с мутациями в генах *PIK3CA*.

[0245] Рак, связанный с патологической активацией *PI3K* (фосфатидилинозитол-3-киназы), включает онкологические заболевания, указанные в настоящем описании. Признаки заболеваний, связанных с патологической активацией *PI3K*, многофакторные. В некоторых случаях можно комбинировать препараты с разными механизмами действия. Однако простое рассмотрение любой комбинации терапевтических ингредиентов с различным механизмом действия не обязательно приведет к получению композиции с полезными эффектами.

[0246] Заболевания, связанные с патологической активацией *PI3K*, включают рак, связанный с патологической активацией *PI3K*, например, рак, опосредованный субъединицей *PI3K α* . Показано, что заболевания, связанные с патологической активацией *PI3K*, включают заболевания с гиперэкспрессией или амплификацией изоформы *PI3K α* , и/или соматическими мутациями в генах *PIK3CA*, или мутациями и транслокацией по зародышевой линии, или соматическими мутациями в генах, которые служат для повышения регуляции комплекса *p85-p110*. В предпочтительном варианте рак представляет собой опухоль и/или раковую пролиферацию, опосредованную изоформой *PI3K α* . В другом предпочтительном варианте рак представляет собой солидную опухоль на поздних стадиях, вызванную мутациями в генах *PIK3CA*.

[0247] “Гены *DDR*”, используемые в настоящем документе, включают: *ATM, BRCA1, BRCA2, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L* и т. д.

[0248] Используемый в настоящем документе термин “лечение” включает введение Комбинации по настоящему раскрытию индивидуумам, нуждающимся в медицинской

помощи, которые включают облегчение, устранение, уменьшения симптомов, сокращение симптомов, продление выживаемости, и задержка прогрессирования заболевания или состояния или его симптомов (например, рака), но не ограничиваясь этим; в случае рака указанное лечение включает ингибирование роста солидных опухолей, уменьшение размера опухоли, предотвращение метастатического распространения опухолей и роста или развития микрометастазов. “Задержка прогрессирования” означает назначение композиции пациентам, находящимся на стадии до заболевания или на ранних стадиях рака, подлежащего лечению, у которых была диагностирована преформа соответствующего рака, и/или пациентам, у которых были диагностированы признаки, при которых соответствующий рак может развиваться

[0249] Используемый в настоящем документе термин “профилактика” включает подавление или задержку возникновения или частоты заболевания или состояния или его симптомов (например, рака), что обычно относится к назначению лекарственного препарата до появления симптома или симптома, особенно у индивидуумов, подверженных риску. “Профилактика” также включает в себя предотвращение возникновения или рецидива рака.

[0250] Используемый в настоящем документе термин “эффективное количество” относится к количеству активного ингредиента по настоящему раскрытию (например, терапевтически эффективному количеству, особенно при комбинированной терапии), которое используется (i) для лечения конкретного заболевания, (ii) для ослабления, смягчения или устранения одного или нескольких симптомов конкретного заболевания, или (iii) для предотвращения или задержки появления одного или нескольких симптомов конкретного заболевания. В случае рака терапевтически эффективное количество активного ингредиента может уменьшить количество раковых клеток; уменьшить размер опухоли; ингибировать (т.е. замедлить и в некоторой степени остановить) инфильтрацию раковых клеток в окружающие органы; ингибировать (то есть в определенной степени) метастазирование опухоли; ингибировать рост опухоли в определенной степени; и/или в некоторой степени облегчать один или несколько симптомов, связанных с раком.

[0251] Используемые в настоящем документе термины “индивидуум” или “пациент” относятся к млекопитающим и немлекопитающим. “млекопитающее” относится к любому животному семейства млекопитающих, включая, но не ограничиваясь следующими: человек; нечеловекообразные приматы, такие как крупный рогатый скот, лошади, овцы, свиньи, кролики, собаки и кошки т. д. “индивидуум” не определяется конкретным возрастом или полом. Предпочтительно “индивидуум” или “пациент” представляет собой человека.

[0252] Используемый в настоящем документе термин “фармацевтическая комбинация” включает как нефиксированные, так и фиксированные фармацевтические комбинации включая, но не ограничиваясь этим, наборы таблеток и лекарственные композиции. “Нефиксированная комбинация” относится к композиции активных ингредиентов (например, (a) соединение СУН33 или соединение I-27 или его фармакологически приемлемые соли, (b) один или два препаратов, выбранных из ингибитора PARP-1/2, модулятора эстрогеновых рецепторов, ингибитора CDK4/6 или их фармацевтически приемлемые соли и необязательно содержащий (c) ингибитор ароматазы или его фармацевтически приемлемая соль) вводиться индивидууму отдельно, последовательно, или через неопределенный промежуток времени или через одни или разные промежутки времени, в виде дозированных лекарственных форм (например, отдельных единичных

лекарственных форм) для обеспечения эффективных количеств *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления каждые активные вещества, применяемые в комбинации препаратов, вводятся в дозах, не превышающих те, которые они вводят бы при отдельном введении. “Фиксированная комбинация” относится к композиции двух или более активных ингредиентов, которые вводятся пациенту одновременно в форме единого препарата (например, в виде лекарственных форм). Каждый активный ингредиент в виде отдельного препарата, форма может быть одинаковой или разной. Набор таблеток может содержать активные ингредиенты, которые используются в комбинации. Дозировку и/или временные интервалы применения отдельных активных ингредиентов предпочтительно выбирают так, чтобы обеспечить более Полезный эффект.

[0253] В настоящем документе термин “дозированная единица” относится к физически дискретным единицам, подходящим для использования в качестве дозированных единиц для человека и других млекопитающих, причем каждая единица содержит заранее определенное количество активного ингредиента, рассчитанное на получение желаемого терапевтического эффекта, и подходящие фармацевтически приемлемые наполнители.

[0254] Используемый в настоящем документе термин “суточная доза” относится к общей суточной дозе, которая может быть введена в виде одной дозы или в виде нескольких доз, например, 2 или 3 или более раз в день.

[0255] Используемый в настоящем документе термин “применение” в настоящем документе относится к физическому введению каждого активного ингредиента в композициях по настоящему раскрытию в организм человека любым из множества способов и систем доставки, известных специалистам в данной области. Пути введения каждого активного ингредиента, включенного в состав комбинации по настоящему раскрытию, включают пероральный, внутривенный (например, инфузия, капельница или инъекция), внутримышечный, подкожный, внутрибрюшинный, спинномозговой пути введения, путь локальной инъекционной терапии или другие парентеральные пути введения. Используемая в настоящем документе фраза “парентеральное введение” относится к способам введения, отличным от способа желудочно-кишечного введения и способа локальной инъекционной терапии, обычно внутривенному, которые обычно представляют собой способы внутривенной инъекции, внутримышечные, внутриартериальные, интратекальные, интралимфатические, внутриочаговые, интракапсулярные, внутриглазные, интракардиальные, внутрикожные, внутрибрюшинные, транстрахеальные, подкожные, субэпидермальные, внутрисуставные, субкапсулярные, субарахноидальные, спинномозговые, эпидуральные и внутригрудные инъекции и инфузии, а также электропорацию *in vivo*, но не ограничиваясь этим. Соответственно, каждый активный ингредиент, включенный в состав комбинации по настоящему раскрытию, может быть представлен в виде капсул, таблеток, инъекций (включая инфузии или инъекции), сиропов, спреев, пастилок, липосом или суппозитория и т. д.

[0256] Используемый в настоящем документе термин “комбинированное применение” подразумевает введение выбранных активных ингредиентов одному пациенту и включает схемы лечения, в которых активные ингредиенты не обязательно вводятся одним и тем же путем введения или в одно и то же время.

[0257] Используемый в настоящем документе термин “непрерывное введение” относится к ежедневному введению. В случае непрерывного введения препарат может

вводиться один или несколько раз в день, например, один раз в день, два раза в день, три раза в день, предпочтительно один раз в день.

[0258] Используемый в настоящем документе термин “цикл” относится к определенному периоду времени, выраженному в днях или неделях, который повторяется по регулярному графику. Например, каждый терапевтический цикл (или профилактический цикл), в котором вводят комбинацию по настоящему раскрытию, составляет от 14 до 28 дней, предпочтительно каждый цикл составляет две недели (т.е. 14 дней), три недели (т.е. 21 день) или четыре недели (т.е. 28 дней). Соответствующие активные ингредиенты комбинаций по настоящему раскрытию могут вводиться в один и тот же день или в разные дни цикла, то есть активные ингредиенты лекарственных композиций по настоящему раскрытию вводятся отдельно, одновременно или последовательно (или в порядке) в течение указанного цикла.

[0259] Используемый в настоящем документе термин “фармацевтически приемлемый” относится к тем соединениям, материалам, композиции и/или дозированным формам, которые, в рамках проведенного медицинского заключения, пригодны для использования в контакте с тканями человека и животных без излишней токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.д., и отвечают разумному соотношению пользы и риска.

[0260] Используемый в настоящем документе термин “фармацевтически приемлемые соли” включает, помимо прочего, соли присоединения кислоты или соли присоединения основания. Например, соединение СУНЗЗ может образовывать различные соли при реакции с различными неорганическими и органическими кислотами. Кислоты, используемые для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты по настоящему раскрытию (т.е. соли, содержащие фармацевтически приемлемые анионы, такие как гидрохлорид, сульфат или фосфат, пропионат, фумарат, малонат, метансульфонат, ацетат, бензоат, бромид, хлорид, цитрат, фумарат, гидробромид, йодат, лактат, малеат, альмондат, нитрат, оксалат, салицилат, сукцинат и тартрат, бензолсульфонат, 4-толуолсульфонат, 2-нафталинсульфонат, 1,5-нафталин дизенсульфонат, 2- или 3-толуолсульфонат, метсульфат, этилсульфат), представляют собой кислоты, которые образуют нетоксичные соли присоединения кислоты.

[0261] Используемый в настоящем документе термин “Синергизм” относится к усиливающему эффекту фармацевтических композиций двух или более активных ингредиентов, характеризующемуся тем, что совместное действие этих ингредиентов существенно превосходит простую сумму действий каждого из указанных ингредиентов. Например, определение синергических эффектов между соединением СУНЗЗ или его фармацевтически приемлемой солью и одним или несколькими другими активными ингредиентами может быть основано на результатах, полученных в результате указанных в настоящем документе анализов. Например, при исследовании по определению жизнеспособности опухолевых клеток *in vitro* показатель аддитивности (CI) комбинированной терапии рассчитывается с помощью программного обеспечения CompuSyn (1.0). Когда $CI < 0,9$, комбинированная терапия обеспечивает синергический эффект. Можно также провести исследование по противоопухолевому эффекту в организме, а затем провести однофакторный дисперсионный анализ (Two-Way ANOVA) и мультиплексное сравнение результатов исследования с помощью программного обеспечения Graphpad Prism 6.0, чтобы статистически дифференцированный индекс p между группами. Когда $p < 0,05$, результат считается статистически значимым. Например, когда уровень статистической значимости по сравнению с комбинированной терапией с

группой монотерапии $p < 0,05$, то делается заключение, что комбинированная терапия обеспечивает синергический эффект. Кроме того, когда степень ингибирования опухоли (TGI) в группах комбинированной терапии превышает сумму степеней ингибирования опухоли у животных в каждой группе монотерапии, комбинированная терапия обеспечивает синергический эффект. Комбинированная терапия может обеспечить “синергический эффект” и считается “синергической”, то есть, т.е. эффект, достигаемый при комбинированном применении активных ингредиентов, превышает сумму эффектов соединений, используемых по отдельности. Синергический эффект может быть достигнут, когда активные ингредиенты (1) включают в одну комбинацию и вводят или доставляют одновременно в комбинированной, единичной дозированной лекарственной форме; (2) доставляют последовательно или параллельно в виде отдельных форм; или (3) согласно каким-либо другим схемам.

[0262] Следует понимать, что все приведенные в настоящем документе числовые диапазоны включают в себя все раскрытые целые и дробные числа в пределах диапазона, независимо от того, раскрыты ли они иным образом. Например, ссылка на любой числовой диапазон должна рассматриваться как ссылка на каждое числовое значение в этом числовом диапазоне, например, на каждое целое число в этом числовом диапазоне. Настоящее раскрытие относится ко всем значениям, попадающим в эти диапазоны, все меньшие диапазоны, а также верхние или нижние пределы числовых диапазонов.

[0263] Лекарственная форма, способ применения и дозирования

[0264] Лекарственные композиции по настоящему раскрытию могут содержать один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей и могут быть получены обычным способом путем смешивания одного или нескольких активных ингредиентов, входящих в состав комбинации фармацевтически приемлемыми наполнителями. Фармацевтически приемлемые наполнители включают, помимо прочего, разбавители, связующие и разрыхлители. Примеры фармацевтически приемлемых разбавителей включают, помимо прочего, лактозу, декстрозу, маннит, и/или глицерин, и/или смазочные материалы, и/или полиэтиленгликоль. Примеры фармацевтически приемлемых связующих включают, помимо прочего, алюмосиликат магния, крахмал (например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал или рисовый крахмал), желатин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия и/или поливинилпирролидон, при необходимости, фармацевтически приемлемые разрыхлители включают, помимо прочего, крахмал, агар, альгиновую кислоту или ее соли (например альгинат натрия) и/или шипучие смеси, или адсорбенты, красители, ароматизаторы и подсластители. Соединения по настоящему раскрытию также могут быть получены в форме комбинации для парентерального введения или в форме инфузий. Указанная лекарственная композиция может быть стерильной и/или может включать вспомогательные вещества, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие и/или эмульгаторы, солубилизаторы, соли для регулирования осмотического давления и/или буферы.

[0265] Комбинации по настоящему раскрытию могут быть представлены в форме лекарственных композиций или лекарственных препаратов. Активные ингредиенты, включенные в состав комбинации по настоящему раскрытию, могут быть представлены в виде дозированных единиц, например, в виде единицы однократной дозы. Комбинация по настоящему раскрытию может быть в любой лекарственной форме, известной специалистам в данной области (например, единичная лекарственная форма), такой как

покрытые сахаром таблетки, таблетки, капсулы, гранулы, порошки, суппозитории, растворы, суспензии, инъекции (растворы для инъекций или суспензии для инъекций), которые готовятся известным образом, например, с помощью обычных процессов смешивания, гранулирования, покрытия сахаром, растворения или лиофилизации. Следует понимать, что дозированные единицы каждого ингредиента, содержащиеся в индивидуальных дозах каждой лекарственной формы, не обязательно сами по себе составляют эффективное количество, поскольку необходимое эффективное количество может быть достигнуто путем введения нескольких дозированных единиц. Дозированные единицы лекарственных форм, содержащие комбинации по настоящему раскрытию, могут содержать количество активного ингредиента, которое обычно вводят при применении данного активного ингредиента отдельно.

[0266] Комбинации по настоящему раскрытию могут быть представлена в виде набора таблиц для лекарства, в том смысле, что каждый активный ингредиент может применяться независимо или в различных фиксированных комбинациях с разным количеством активного ингредиента, т.е. может применяться одновременно или в разные моменты времени. Впоследствии активные ингредиенты, входящие в набор таблеток, могут применяться одновременно или в хронологическом порядке, т.е., любые активные ингредиенты в наборе таблеток можно применять в разные моменты времени, а интервал применения может быть равным или неравным.

[0267] Терапевтически эффективное количество каждого активного ингредиента, включенного в состав комбинации по настоящему раскрытию (терапевтически эффективное количество комбинированной терапии, такое как суточная доза или периодическая доза, указанные в настоящем документе) можно вводить одновременно или последовательно в любом порядке, и активные ингредиенты можно вводить отдельно или в виде фиксированной комбинации. Каждый активный ингредиент, включенный в состав комбинации по настоящему раскрытию, можно вводить отдельно в разное время в течение курса лечения или одновременно в отдельных или отдельных комбинациях.

[0268] Комбинации по настоящему раскрытию можно назначать индивидуумам, которые ранее лечились одним или несколькими способами лечения, но впоследствии у них произошел рецидив или метастазы.

[0269] Каждый активный ингредиент, включенный в состав комбинации по настоящему раскрытию, можно вводить индивидуумам, нуждающимся в медицинской помощи, в одной или нескольких дозах.

[0270] Каждый цикл введения комбинации по настоящему раскрытию составляет 28 дней (4 недели).

[0271] Комбинации по настоящему раскрытию можно вводить в течение по меньшей мере одного цикла, например, 2-12 или более циклов лечения.

[0272] Первый активный ингредиент, включенный в состав комбинации по настоящему раскрытию, такой как соединение СУН33 или соединение I-27 или его фармацевтически приемлемая соль, можно по схеме один раз в день или два раза в день, каждые два дня или каждые три дня за каждый цикл или непрерывно в течение трех недель с последующим недельным перерывом. Соединение СУН33 или соединение I-27 или его

фармацевтически приемлемую соль можно вводить в суточной дозе 10 -50 мг, например 10 -40 мг, 20 -40 мг, 20 -30 мг, 30 - 40 мг (в пересчете на свободное соединение), например 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг. Предпочтительно, соединение СУНЗ3 или соединение I-27 или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в начальной дозе 40 мг или 30 мг, например, указанное соединение вводят в начальной дозе 40 мг один раз в день или 30 мг один раз в день. Предпочтительно соединение СУНЗ3 или соединение I-27 или его фармацевтически приемлемую соль вводят непрерывно в течение каждого цикла лечения с суточной дозой 10 мг, 20 мг, 30 мг или 40 мг, предпочтительно один раз в день. Предпочтительно соединение СУНЗ3 или соединение I-27 или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

[0273] Ингибиторы PARP-1/2, включенные в состав комбинации по настоящему раскрытию, такие как олапариб, можно вводить по схеме один раз в день или два раза в день, каждые два дня или каждые три дня за каждый цикл или непрерывно в течение трех недель с последующим недельным перерывом. Суточная доза олапариба или его фармацевтически приемлемой соли составляет 200 -600 мг, например 200 мг, 250 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг или 600 мг. Предпочтительно олапариб вводят непрерывно в течение каждого цикла лечения в разовой дозе 200 -300 мг, например 200 мг, 250 мг или 300 мг, предпочтительно два раза в день. Предпочтительно олапариб или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

[0274] Модуляторы эстрогеновых рецепторов, включенные в состав комбинации по настоящему раскрытию, такие как фулвестрант, можно вводить индивидуумам, нуждающимся в медицинской помощи, в одной или нескольких дозах, причем в случае приема нескольких доз следующая доза назначается через 2, 3 или 4 недели после предыдущей дозы. Предпочтительно, препарат вводят в дни 1 и 15 первого цикла и в день 1 каждого последующего цикла. Каждая доза фулвестранта может составлять 250 мг-500 мг, например, 250 мг или 500 мг, предпочтительно 500 мг. Предпочтительно фулвестрант вводят внутримышечно.

[0275] Ингибиторы CDK4/6, включенные в состав комбинации по настоящему раскрытию, как палбоциклиб или его фармацевтически приемлемая соль, могут вводиться по схеме один раз в день или два раза в день, каждые два дня или каждые три дня за каждый цикл или непрерывно в течение трех недель с последующим недельным перерывом или непрерывно в течение две недель с последующим двухнедельным перерывом. Палбоциклиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе 75 -125 мг, например 75 мг, 100 мг, 125 мг. Предпочтительно палбоциклиб вводят в суточной дозе 125 мг, предпочтительно один раз в день в течение трех недель подряд с последующим недельным перерывом в течение каждого цикла лечения. Предпочтительно палбоциклиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

[0276] Ингибиторы ароматазы, включенные в состав комбинации по настоящему раскрытию, такой как летрозол или его фармацевтически приемлемая соль, можно вводить по схеме один раз в день или два раза в день, каждые два дня или каждые три дня за каждый цикл или непрерывно в течение трех недель с последующим недельным перерывом. Соединение СУНЗ3 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе 10 -50 мг. Предпочтительно летрозол вводят непрерывно в течение каждого цикла в суточной дозе 2,5 мг, предпочтительно один раз в день.

Предпочтительно летрозол или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

[0277] Например, первый активный ингредиент, представляющий соединение СУН33, вводят в суточной дозе примерно 10 -40 мг, например 20 -30 мг, 20 -40 мг, 30 -40 мг, в комбинации со вторым активным ингредиентом, или вводят в комбинации со вторым активным ингредиентом и третьим активным ингредиентом.

[0278] Например, соединение СУН33 вводят в суточной дозе 10 -40 мг в комбинации с олапарибом в суточной дозе 200 -600 мг. Предпочтительно соединение СУН33 вводят в суточной дозе 20 мг в комбинации с олапарибом в суточной дозе 400 мг, 500 мг или 600 мг.

[0279] Например, соединение СУН33 вводят в суточной дозе 20 -40 мг в комбинации с фулвестрантом в дозе около 500 мг. Соединение СУН33 вводят в суточной дозе 20 мг, 30 мг или 40 мг в комбинации с фулвестрантом в суточной дозе 250 мг или 500 мг.

[0280] Например, соединение СУН33 вводят в суточной дозе 10 -40 мг в комбинации с палбоциклибом в суточной дозе 75 -125 мг. Соединение СУН33 вводят в суточной дозе 10, 20, 30 или 40 мг в комбинации с палбоциклибом в суточной дозе 75, 100 или 125 мг.

[0281] Например, соединение СУН33 вводят в суточной дозе 10 -40 мг в комбинации с фулвестрантом в суточной дозе 500 мг и палбоциклибом в суточной дозе 75 -125 мг. Соединение СУН33 ежедневно вводят в суточной дозе 10 мг, 20 мг, 30 мг или 40 мг в комбинации с инъекцией фулвестранта в суточной дозе 500 мг, палбоциклибом в суточной дозе 75 -125 мг.

[0282] Например, соединение СУН33 вводят в суточной дозе 10 -40 мг в комбинации с палбоциклибом в суточной дозе 75 мг, 100 мг или 125 мг и летрозолом в суточной дозе 2,5 мг. Соединение СУН33 вводят в суточной дозе 10 мг, 20 мг, 30 мг или 40 мг в комбинации с палбоциклибом в суточной дозе 75 мг, 100 мг или 125 мг и летрозолом в суточной дозе 2,5 мг.

[0283] Эффекты комбинации по настоящему раскрытию

[0284] Сложность и стоимость проведения клинических исследований испытаний непрактичным в качестве основной модели синергии. Однако путем анализа синергетического эффекта при лечении комбинацией по настоящему раскрытию животных одного вида, измеренных в модели животных в настоящем документе, мы можем предсказать синергетический эффект комбинацией по настоящему раскрытию животных других видов; результаты этих исследований также могут быть использованы для предсказания диапазонов эффективного соотношения доз и абсолютных доз и концентраций в плазме, необходимых у других видов, путем применения фармакокинетических/фармакодинамических способов. Установленная корреляция между моделями опухолей и эффектами, наблюдаемыми у человека, предполагает, что синергизм на животных может быть подтвержден моделями ксенотрансплантации опухолей пациента.

[0285] Установленная тестовая модель показывает, что комбинация по настоящему раскрытию может достичь указанных выше полезных эффектов. Специалисты в данной

области вполне способны выбрать соответствующие тестовые модели для демонстрации этих полезных эффектов. Фармакологическая активность комбинаций по настоящему раскрытию была продемонстрирована на доклинических моделях опухолевых клеток и опухолей животных, главным образом указанных ниже, или в клинических исследованиях.

[0286] В частности, СУН33 демонстрирует время- и дозозависимое ингибирование активности пути PI3K *in vivo*, способен дозозависимо ингибировать несколько линий клеток рака пищевода человека в модели ксенотрансплантатов опухоли на мышах (CDX) и в модели ксенотрансплантатов опухоли, полученной от пациента (PDX). Противоопухолевую активность комбинированной терапии СУН33 + олапарибом была оценена в модели подкожного ксенотрансплантата опухоли линии клеток рака яичников человека с мутацией *PIK3CA* SK-OV-3 на мышах. По сравнению с монотерапией СУН33 и олапарибом, комбинированная терапия СУН33 + олапарибом показала более сильную противоопухолевую активность.

[0287] Кроме того, комбинированная терапия двумя или тремя препаратами СУН33 + фулвестрантом и палбоциклибом оказывала сильное ингибирующее действие на пролиферацию клеток T47D при HER +, HER2- раке молочной железы с мутацией *PIK3CA* в исследованиях по активности клеток *in vitro*. Результаты расчета с помощью программного обеспечения Comrusyn свидетельствовали, что комбинированная терапия двумя препаратами СУН33 + фулвестрантом, СУН33 + палбоциклибом обеспечивает синергический эффект на ингибирование клеточной пролиферации; комбинированная терапия тремя препаратами СУН33 + фулвестрантом + палбоциклибом обеспечивает синергический эффект на ингибирование клеточной пролиферации. Комбинированная терапия двумя или тремя препаратами СУН33, фулвестрантом и палбоциклибом может сильно ингибировать рост опухоли в модели подкожного ксенотрансплантата рака молочной железы T47D на мышах. Это доказывает, что комбинированная терапия СУН33 в комбинации со одним или двумя препаратами из фулвестранта, палбоциклиба проявляют синергической противоопухолевой активностью.

[0288] Подходящими клиническими исследованиями могут быть, например, открытые исследования с увеличением дозы у онкологических пациентов. Такие исследования конкретно демонстрируют синергический эффект активных ингредиентов, включенных в состав комбинаций по настоящему раскрытию. Полезное воздействие на рак можно определить непосредственно по результатам этих исследований, которые известны специалистам в данной области. Такие исследования могут быть особенно подходящими для сравнения эффектов монотерапии активными ингредиентами и комбинациями по настоящему раскрытию. В одном варианте осуществления доза первого активного ингредиента, такого как соединение СУН33, постепенно увеличивается до тех пор, пока не будет достигнута максимально переносимая доза, а второй активный ингредиент вводят в фиксированной дозе. В качестве альтернативы соединение СУН33 может быть введено в фиксированной дозе, а доза второго активного ингредиента может быть постепенно снижена по сравнению с максимально переносимой дозой. Каждый пациент может получать ежедневные или периодические дозы соединения. Эффективность лечения можно определить в таких исследованиях, например, путем оценки баллов по шкале симптомов каждые 6 недель через 12, 18 или 24 недели.

[0289] Следующие примеры иллюстрируют описанное выше раскрытие, но никоим образом не ограничивают объем раскрытия. Полезные эффекты комбинаций по настоящему раскрытию также могут быть определены с помощью других тестовых моделей, известных специалистам в данной области.

[0290] Экспериментальные способы исследования клеточной активности *in vitro*

[0291] Возьмите клетки в логарифмической фазе роста для посева, отрегулируйте концентрацию клеток, добавьте 90 мкл клеточной суспензии в каждую лунку культурального планшета и добавьте культуральную среду без клеток в пустую контрольную лунку; инкубируйте культуральный планшет при 37°C, 5% CO₂ и культивировать в течение ночи в инкубаторе с относительной влажностью 100%; добавить 10 мкл рабочего раствора СУНЗЗ различных концентраций в вышеупомянутый планшет для культуры клеток, отрегулировать конечную концентрацию других активных ингредиентов, сделайте две дублирующие лунки в каждой группе. В контроль раствора (содержащий только клетки и среду для культивирования клеток) и пустой контроль (содержащий среду для культивирования клеток, не содержащий клетки) добавьте 10 мкл смеси DMSO -среды для культивирования клеток. Конечная концентрация DMSO составляет 0,25%. Планшет с лунками клеток возвращайте в инкубатор и культивировали в течение 72 часов. Затем добавьте по 50 мкл (равных половине объема раствора клеточной культуры в каждой лунке) рабочего раствора набора для определения жизнеспособности клеток CellTiter-Glo (Promega-G7573) в каждую лунку и оберните клеточный планшет алюминиевой фольгой для защиты от света; Встряхните планшет на орбитальном шейкере в течение 2 минут, чтобы вызвать лизис клеток, оставьте планшет при комнатной температуре на 10 минут для стабилизации сигнала люминесценции и определите сигнал люминесценции (обозначаемый как RLU (относительные световые единицы)) на планшетном ридере 2104 EnVision.

[0292] В исследованиях по активности опухолевых клеток *in vitro* для расчета степени ингибирования (IR₀) тестируемого соединения используется следующая формула: IR₀ (%) = (1-(соединение RLU -холостой контроль RLU)/(контроль раствора RLU -холостой контроль RLU)) × 100 %. Рассчитайте степени ингибирования соединений в различных концентрациях в Excel, а затем создайте кривую ингибирования по формуле Log(ингибитор) относительно реакции-переменный наклон (response- Variable slope) с помощью программного обеспечения GraphPadPrism (6.02.328), и получите соответствующие параметры, включая минимальную степень ингибирования, максимальную степень ингибирования и относительное значение IC₅₀.

[0293] Минимальная степень ингибирования — это значение Y, соответствующее нижнему плато кривой, максимальная степень ингибирования — это значение Y, соответствующее верхнему плато кривой, относительное значение IC₅₀ — это концентрация, необходимая для снижения кривой до точки на полпути между верхним и нижним плато кривой, а абсолютное значение IC₅₀ — это концентрация препарата, при которой жизнеспособность клеток ингибируется наполовину.

[0294] Фармакодинамический эксперимент *in vivo* для измерения опухолей и массы животных:

[0295] Эффект лечения отражается на росте опухоли. Как только опухоли становятся пальпируемыми, размер опухоли оценивают два раза в неделю. Размер объема опухоли

измеряли с помощью цифрового штангенциркуля, а объем опухоли и масса тела животного измеряется два раза в неделю на протяжении всего исследования. Объем опухоли V выражается в мм^3 и рассчитывается по следующей формуле: $V=0,5a \times b^2$, где a и b — длинный и короткий диаметры опухоли соответственно. Изменение массы тела BWC (%) представляет собой процентное изменение массы тела по сравнению с началом лечения. рассчитывается по следующей формуле: $BWC (\%) = (BW_n - BW_{00n} - BW_0) / (BW_0) \times 100\%$, BW_n , BW_0 выражаются как текущая масса тела и масса тела в начале лечения соответственно.

[0296] T/C и TGI являются показателями, отражающими реакцию опухоли (объема опухоли) на лечение. Среди них T/C (%) отражает относительную степень пролиферации опухоли, процентное соотношение лечение/контроль (T/C) опухоли, и рассчитывается по следующей формуле:

[0297] $T/C (\%) = (T_{RTV} / C_{RTV}) \times 100$, (T_{RTV} и C_{RTV} соответственно представляют собой средний относительный объем опухоли (RTV) группы лечения и группы контроля раствора в день лечения). Относительный объем опухоли (relative tumor volume, R_{TV}) рассчитывается на основании результатов измерения опухоли по формуле: $RTV = V_t / V_0$, где V_0 – средний объем опухоли, измеренный в начале введения по группам (т.е. d_0 в первый день лечения), V_t – средний объем опухоли при каждом измерении, причем T_{RTV} и C_{RTV} берутся с того же дня.

[0298] TGI (%) отражает степень ингибирования роста опухоли, рассчитывается по формуле: $TGI (\%) = [1 - (T_i - T_0) / (V_i - V_0)] \times 100$. Среди них T_i , T_0 , V_i , V_0 представляют собой соответственно средний объем опухоли определенной группы лечения в конце введения, средний объем опухоли этой группы лечения в начале введения (d_0) и средний объем опухоли группы контроля раствора в конце лечения, средний объем опухоли группы контроля раствора в начале лечения (d_0).

[0299] Масса опухоли измеряется в конце исследования и относительную массу опухоли рассчитывается по формуле: T_{ww} / C_w , где T_{ww} и C_w представляют собой средняя масса опухоли в группе лечения и контрольной группе раствора соответственно.

[0300] IR отражает относительную степень ингибирования опухоли (массы опухоли), и рассчитывается по формуле: $IR = (C_w - T_w) / C_w \times 100\%$, где T_w и C_w представляют собой средние массы опухоли в группе лечения и контрольной группе раствора соответственно.

[0301] Статистический анализ

[0302] При исследовании по определению жизнеспособности опухолевых клеток *in vitro* показатель аддитивности (CI) комбинированной терапии рассчитывается с помощью программного обеспечения Compusyn (1.0) (синергетический эффект: $CI < 0,9$; аддитивный эффект: $0,9 < CI < 1,1$; антагонистский эффект: $CI > 1,1$).

[0303] Все данные *in vivo* представлены в виде стандартной ошибки среднего значения (SEM). Объем опухоли, масса опухоли и масса тела использовались для статистического анализа и расчета среднего объема опухоли, средней массы опухоли и SEM каждой группы в разные моменты времени. В варианте осуществления 1 двусторонний T -тест был использован для оценки различий в объеме и массе опухоли между каждой группой лечения и контрольной группой раствора в конце эксперимента по эффективности

лекарственного препарата. В вариантах осуществления 3 и 5 использовалось программное обеспечение GraphpadPrism6.0 для однофакторного дисперсионного анализа (One -way ANOVA) в сочетании с множественными сравнениями по способу Даннетта для оценки разницы в объеме опухоли между каждой группой лечения и контрольной группой раствора в конце исследования по эффективности лекарственного препарата. В вариантах осуществления 1, 3 и 5 также использовалось программное обеспечение Graphpad Prism 6.0 для двухфакторного дисперсионного анализа (Two -way ANOVA) в сочетании с способом Тьюки для оценки разницы в объеме опухоли между каждой группой лечения и контрольной группой раствора во время исследования эффективности лекарственного препарата. При всех статистических оценках разница в группе лечения препаратами по сравнению с контрольной группой считалась статистически значимой, если уровень значимости $p < 0,05$, т.е. $p < 0,05$ считалось статистически значимым, а $p < 0,01$ указывало на высокозначимую статистическую разницу.

[0304] Раковые клеточные линии молочной железы SK-OV-3, T47D, использованные в экспериментах, были получены из Американской коллекции типовых культур (ATCC), их артикулы товара составляют составляли НТВ-77, НТВ-133 соответственно.

[0305] Вариант осуществления 1

[0306] Исследование эффективности комбинированного применения соединения СУН33+ олапариба в модели рака яичников человека SK-OV-3 на голых мышах

[0307] В этом эксперименте модель ксенотрансплантатов подкожной опухоли линии рака яичников человека SK-OV-3 с мутациями *PIK3CA* использовалась для оценки противоопухолевой эффективности комбинированного применения СУН33 + Lynparza® (Олапариб/ Olaparib). В этом эксперименте в основном изучались противоопухолевые эффекты применения СУН33 и Lynparza® (олапариб) по отдельности и в комбинации на голых мышах-самках BALB/c с подкожными ксенотрансплантатами опухолей раковых клеток человека SK-OV-3. Используемые самки-мышей были приобретены у ООО пекинской технологической компании по разведению лабораторных животных Вэйтунлихуа. Вырежьте опухолевую ткань на стадии активного роста в объеме около 2 мм³, инокулируйте ее под кожу правой подмышечной впадины голых мышей в стерильных условиях для наблюдения за опухолеобразованием. Используйте штангенциркуль для измерения диаметра подкожно трансплантированной опухоли у голых мышей. Когда объем опухоли достигает 150 мм³ после того, как опухолевые клетки имплантируются в подмышку мышам -растворам опухоли, разделите мышей-опухоленосителей случайным образом разделены на 8 (по 6 мышей в каждой группе), проводите монотерапию контролем раствора и олапарибом (100 мг/кг), или комбинированную терапию СУН33 (5, 10, 20 мг/кг) + олапарибом (100 мг/кг) для сравнения эффективности. Разделите животных на 8 групп и вводят препараты в соответствии с исследуемым режимом дозирования, представленным в таблице 1. перорально один раз в течение 21 дня.

Таблица 1. Исследуемый режим дозирования

Группа №	Лечение (6 самок мышей /группа)	Режим дозирования: перорально один раз в день на день 21.
1	Контроль раствора	0,5% карбоксиметилцеллюлоза натрия [0,5%СМС-Na]

Группа №	Лечение (6 самок мышей /группа)	Режим дозирования: перорально один раз в день на день 21.
		0,5%Твин (Tween) 80
2	Олапариб	100мг/кг
3	Соединение СУНЗ3	20мг/кг
4	Соединение СУНЗ3	10мг/кг
5	Соединение СУНЗ3	5мг/кг
6	Олапариб + СУНЗ3	Олапариб в дозе 100 мг/кг +соединение СУНЗ3 в дозе 20 мг/кг
7	Олапариб + СУНЗ3	Олапариб в дозе 100 мг/кг +соединение СУНЗ3 в дозе 10 мг/кг
8	Олапариб + СУНЗ3	Олапариб в дозе 100 мг/кг +соединение СУНЗ3 в дозе 5 мг/кг

[0308] Противоопухолевая эффективность применения СУНЗ3 или олапариба по отдельности и в комбинации при лечении голых самок мышей BALB/c с подкожными ксенотрансплантатами опухолей клеток рака яичников человека SK-OV-3 показана на фигуре 1, фигуре 2 и в таблице 2. Исследуемые режимы дозирования групп 1 —8 в вышеприведенных схемах, представлены в таблице 1. На фигуре 1 показаны кривые роста опухоли у животных в каждой группе лечения при применении СУНЗ3 и олапариба по отдельности или в комбинации для лечения голых самок мышей BALB/c с подкожными ксенотрансплантатами клеток рака яичников человека SK-OV-3, на фигуре 2 показана масса опухоли у животных в каждой группе в конце исследования (через 21 день после введения); точки данных и гистограммы на фигурах 1 и 2 представляют собой средний объем опухоли и средняя масса опухоли в каждой группе соответственно, а столбики ошибок представляют собой ошибку среднего значения (SEM). В таблице 2 показаны средний объем опухоли у животных в каждой группе в первый день введения, а также средний объем опухоли, средняя масса опухоли и показатели реакции опухоли на лечение, T/C, TGI и IR (%) на день 21 после введения.

Таблица 2. Оценка противоопухолевой эффективности комбинированного лечения СУНЗ3 + олапарибом в модели ксенотрансплантатов опухоли SK-OV-3

Группа	Объем опухоли (мм ³) ^a		TGI ^b	T/C ^b	Масса опухоли(g) ^a	IR ^b
	Дата начала	День 21	День 21	День 21	День 21	День 21
1	150,77 ± 20,87	2175,14 ± 423,77	--	--	1,923 ± 0,351	--
2	151,68 ± 21,58	1231,68 ± 292,57	43,37	55,44	1,151 ± 0,335	40,15%
3	150,47 ± 19,43	530,72 ± 86,97** ^c	75,60	34,95	0,440 ± 0,082** ^c	77,12%
4	149,73 ± 17,56	677,29 ± 171,78** ^c	68,86	29,04	0,575±0,178** ^c	70,10%
5	149,58 ± 14,84	1111,19 ± 279,00	48,91	49,06	0,957 ± 0,255	50,23%
6	148,54 ± 13,91	267,20 ± 31,04** ^c	87,72	12,96	0,194 ± 0,039*** ^c ### ^d	89,91%
7	145,95 ± 13,98	427,12 ± 68,79** ^c	80,36	20,79	0,351 ± 0,057** ^c #### ^d	81,75%
8	144,45 ± 14,28	645,53 ± 124,80** ^c	70,32	30,84	0,504 ± 0,118** ^c ##### ^d	73,79%

[0309] Примечание:

^a. Среднее значение \pm SEM.

^b. Степень ингибирования роста опухоли была рассчитана по T/C ($T/C (\%) = T_{RTV} / CRTV \times 100$, $RTV = V_{21} / V_0$) и TGI ($TGI (\%) = [1 - (T_{21} - T_0) / (C_{21} - C_0)] \times 100$); степень ингибирования опухоли (массы опухоли) $IR = (C_w - T_w) / C_w \times 100\%$

^c. При сравнении с контрольной группой способом двустороннего t -теста * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

^d Различия между каждой группой лечения и отдельным препаратом олапарибом были получены на основании объема опухоли во все моменты времени путем двухфакторного дисперсионного анализа (Two -way ANOVA) в сочетании с способом Тьюки для множественных сравнений. Значимость в таблице рассчитана на основе объема опухоли на день 21 после введения дозы. [#] $p < 0,05$ считается статистически значимым различием в данных; ^{##} $p < 0,01$, ^{###} $p < 0,001$, ^{####} $p < 0,0001$ считается статистически высокозначимым различием в данных.

[0310] Как показано на фигуре 1 и в таблице 2, средний объем опухоли у подопытных мышей в контрольной группе составил $2175,14 \pm 423,77$ мм³. Монотерапия препаратом СУН33 на день 21 (5, 10, 20 мг/кг) дозозависимо ингибировала рост опухоли у мышей-опухоленосителей, T/C составил 49,06% (TGI: 48,91%), 29,04% (TGI: 68,86%) и 34,95% (TGI: 75,60%) соответственно. Монотерапия олапарибом (100 мг/кг) также ингибировала рост опухоли, но значение T/C было выше 40%, что составляло 55,44% (TGI: 43,37%). После комбинированного лечения в разных дозах СУН33 (5, 10, 20 мг/кг) + олапарибом (100 мг/кг) рост опухоли значительно задерживался, все значения T/C менее 40%, составляли 30,84% (TGI: 70,32%, $p < 0,01$), 20,79% (TGI: 80,36%, $p < 0,01$) и 12,96% (TGI: 87,72%, $p < 0,01$) соответственно, что указывает на соответствие критериям эффективности противоопухолевой активности (например, нормы, определенные в соответствии с техническими рекомендациями по доклинической оценке противоопухолевых препаратов). Видно, что комбинированная терапия СУН33 + олапарибом показала статистически значимую разницу в ингибировании роста опухоли по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). Кроме того, тестируемая комбинация СУН33 с олапарибом показала более сильный ингибирующий эффект на опухоль, чем любой препарат, выбранный из соответствующих отдельных препаратов.

[0311] Кроме того, был проведен множественный сравнительный анализ в отношении групп, применявших СУН33 и олапариб по отдельности и в комбинации. Путем двухфакторного дисперсионного анализа (Two -way ANOVA) в сочетании с способом Тьюки для множественных сравнений были получены различия между каждой группой лечения препаратом. Было обнаружено, что при комбинированной терапии в разных дозах группа комбинации СУН33 (5, 10, 20 мг/кг) + олапариба (100 мг/кг), группа комбинации СУН33 (5 мг/кг) + олапариба (100 мг/кг) ($p < 0,01$), группа комбинации СУН33 (10 мг/кг) + олапариба (100 мг/кг) ($p < 0,0001$), группа комбинации СУН33 (20 мг/кг) + олапариба (100 мг/кг) ($p < 0,0001$) по сравнению с монотерапией олапариба характеризуются статистически высокозначимыми различиями.

[0312] Кроме того, в эксперименте также изучали влияние комбинированной терапии СУН33 + олапарибом на массу опухоли. После непрерывного введения на день 21 опухоли мышей в каждой группе лечения взвешивали. На фигуре 2 показана масса опухоли в каждой группе лечения после применения СУН33 и олапариба по отдельности или в комбинации для лечения голых самок мышей BALB/c с подкожными ксенотрансплантатными опухолями клеток рака яичника человека SK-OV-3. По

сравнению с контролем холостого раствора $**p < 0,05$, $**p < 0,01$, $***p < 0,001$. Как показано в таблице 2 и на фигуре 2, что средняя масса опухоли у подопытных мышей в контрольной группе составила $1,923 \pm 0,351$ г. После лечения СҮНЗЗ (20 мг/кг, 10 мг/кг и 5 мг/кг) по отдельности средняя масса опухоли составляла 0,440 г (степень ингибирования IR: 77,12%, $p < 0,01$) и 0,575 г (IR: 70,10%, $p < 0,01$) соответственно, 0,957 г (IR: 50,23%), а средняя масса опухоли при лечении олапарибом (100 мг/кг) по отдельности составлял 1,151 г (IR: 40,15%). Средняя масса опухоли в группах лечения СҮНЗЗ (20 мг/кг, 10 мг/кг и 5 мг/кг) + олапарибом (100 мг/кг) составляла 0,194 г, 0,351 г и 0,504 г соответственно, а значения IR составляли 89,91% ($p < 0,01$), 81,75% ($p < 0,01$) и 73,79% ($p < 0,01$) соответственно. Это исследование также показало, что ингибирующий эффект лечения СҮНЗЗ + олапарибом был сильнее, чем эффект монотерапии в соответствующей дозе.

[0313] Таким образом, в мышинной модели подкожного ксенотрансплантата опухоли яичника человека SK-OV-3 применение соединения СҮНЗЗ, олапариба по отдельности и в комбинации может ингибировать рост опухоли. По объему и массе опухоли ингибирующий эффект комбинированной терапии СҮНЗЗ + олапарибом был сильный, чем монотерапия любым препаратом. В то же время было обнаружено, что значения Т/С при монотерапии соединением СҮНЗЗ (5 мг/кг) или олапарибом (100 мг/кг) превышали 40%, что не достигла заданного значения эффективности доклинического противоопухолевого лечения, указанные значения при комбинированном лечении двумя препаратами достигли целевого значения критерия эффективности противоопухолевой активности. Множественный статистический анализ показал, что после комбинированного лечения соединением СҮНЗЗ (5, 10, 20 мг/кг) + олапарибом (100 мг/кг) в разных дозах в группе комбинированной терапии наблюдались чрезвычайно значительные различия по сравнению с группой монотерапии олапарибом.

[0314] Эти результаты показывают, что комбинированная терапия соединением СҮНЗЗ + олапарибом может значительно ингибировать рост опухоли, из этого мы заключаем, что комбинированная терапия двумя препаратами также имеет аналогичные эффекты в клинической практике. Комбинированная терапия соединением СҮНЗЗ и олапариба показала более сильное противоопухолевое действие, чем монотерапия любым из них, поэтому мы можем сделать вывод, что комбинированная терапия двумя препаратами может задержать прогрессирование рака или обеспечить клинические преимущества при лечении онкологических пациентов, особенно пациентов с раком яичников, раком молочной железы, раком простаты, холангиокарциномой, раком эндометрия, маточной трубы или первичным раком брюшины и т. д.

[0315] Вариант осуществления 2

[0316] Исследование по определению жизнеспособности клеток *in vitro* были использованы для оценки антипролиферативного эффекта комбинированной терапии СҮНЗЗ + фулвестрантом или палбоциклибом в отношении клеточных линий рака молочной железы T47D.

[0317] 1. Экспериментальные способы

[0318] Линию опухолевых клеток рака молочной железы T47D (ER+, HER2- рака с мутациями *PIK3CA*) культивировали в инкубаторе при 37°C и 5% CO₂. Проводили регулярную пассажную культуру, отобрали клетки в логарифмической фазе роста для

посева в планшеты, и СУН33+ фулвестрант, СУН33+ палбоциклиб и каждый отдельный препарат обрабатывали соединениями соответственно после посева клеток. Среди них СУН33: разбавляли раствор с исходной концентрацией 10 мкМ в три раза, в результате этого были получены девять градиентов концентрации, фулвестрант: разбавляли раствор с исходной концентрацией 1 мкМ в три раза, в результате этого были получены девять градиентов концентрации, палбоциклиб: разбавляли раствор с исходной концентрацией 1 мкМ в три раза, в результате этого были получены девять градиентов концентрации; Конечные концентрации соединения СУН33 с палбоциклибом составили 10, 3,3333, 1,1111, 0,3704, 0,1235, 0,0412, 0,0137, 0,0046, 0,0015 мкМ и конечные концентрации фулвестранта составляли 1, 0,333, 0,111, 0,037, 0,01235, 0,00412, 0,00137, 0,00046, 0,00015 мкМ. После культивирования клеток в течение 72 ч сигнал люминесценции детектировали с помощью набора для набора для люминесцентного анализа активности клеток PromegaCellTiter -Glo (Promega -G7573). Результаты показаны в таблицах 3 и 4.

[0319] 2. Результаты экспериментов

[0320] Результаты комбинированной терапии соединением СУН33 + палбоциклибом приведены в таблице 3, монотерапия соединением СУН33 оказывает сильное ингибирующее действие на пролиферацию клеток Т47D с относительным значением IC_{50} 0,075 мкМ, максимальной степенью ингибирования 74,65%; максимальная степень ингибирования палбоциклиба в диапазоне установленных концентраций составила 40,13%, а относительное значение IC_{50} составило 8,061 мкМ. Когда два препарата использовались в комбинации, максимальная степень ингибирования палбоциклиба в диапазоне концентрации составила 78,54%, а относительное значение IC_{50} составило 0,015 мкМ. Значения CI для каждого F_a были проанализированы с помощью программного обеспечения CompuSyn, как показано в таблице 4. Значения CI для каждого F_a были менее 0,9, что привело к синергическому эффекту, а оптимальное значение CI составляло 0,19488.

[0321] Аналогично, как показано в таблице 3, результаты комбинированной терапии соединением СУН33 + фулвестрантом показывают, что монотерапия соединением СУН33 оказывает сильное ингибирующее действие на пролиферацию клеток Т47D с относительным значением IC_{50} 0,075 мкМ и максимальной степенью ингибирования 74,65%; максимальная степень ингибирования фулвестранта в диапазоне установленных концентраций составила 35,15%, а относительное значение IC_{50} составило 8,061 мкМ. Когда два препарата использовались в комбинации, максимальная степень ингибирования фулвестранта в диапазоне концентрации составила 78,54%, а относительное значение IC_{50} составило 0,001 мкМ. Значения CI для каждого F_a были проанализированы с помощью программного обеспечения CompuSyn, как показано в Таблице 4. Значения CI для каждого F_a были менее 0,9, что привело к синергическому эффекту, а оптимальное значение CI составляло 0,11425.

Таблица 3. Антипролиферативные параметры в клеточной линии рака молочной железы Т47D при комбинированном лечении СУН33 + фулвестрантом или палбоциклибом

Соединение	Абсолютное значение IC_{50} (мкМ)	Относительное значение IC_{50} (мкМ)	Минимальная степень ингибирования (%)	Максимальная степень ингибирования (%)
СУН33 ^a	0,148	0,075	7	74,65
Палбоциклиб	>10	8,061	-11,73	40,13

СУН33+палбоцикл иб	0,038	0,015	13,83	78,54
Фулвестрант	1	0,001	5,23	35,15
СУН33+фулвестра нт	0,002	0,001	6,90	75,64

[0322] Примечание. ^a Начальная концентрация СУН33 составляет 10 мкМ, а параметры СУН33 рассчитываются на основе среднего значения двух параллельных серий экспериментов.

Таблица 4. Значение Fa-CI в клетках T47D при комбинировании лечения СУН33 + палбоциклибом и СУН33 + фулвестрантом

Fa ^c	Применение СУН33 + палбоциклибом ^a		Применение СУН33 + фулвестрантом ^b	
	Значение CI	Общая концентрация (мкМ)	значение CI	Общая концентрация (мкМ)
0,1	0,19488	0,0004	0,22116	0,000144
0,2	0,23964	0,00388	0,11425	0,00154
0,3	0,27496	0,01754	0,14296	0,00750
0,4	0,30776	0,06043	0,19832	0,02736
0,5	0,34131	0,18805	0,27625	0,08975
0,6	0,37852	0,58519	0,38806	0,29444
0,7	0,42371	2,01622	0,56353	1,07460
0,8	0,48622	9,11856	0,88918	5,21363
0,9	0,59810	88,3020	1,76665	56,1152

[0323] Примечание:

^a Соотношение концентраций соединения СУН33 и палбоциклиба составляет 1:1, а общая концентрация представляет собой сумму концентраций соединения СУН33 и палбоциклиба.

^b Соотношение концентраций соединения СУН33 и фулвестранта составляет 10:1, а общая концентрация представляет собой сумму концентраций соединения СУН33 и фулвестранта.

^c Fa представляет собой степень ингибирования (Fraction affected).

[0324] Вариант осуществления 3

[0325] Исследование эффективности комбинированного лечения соединением СУН33 + фулвестрантом или палбоциклибом в модели рака молочной железы на голых мышах

[0326] В данном исследовании мы оценили эффективность комбинированного лечения СУН33 в композиции с фулвестрантом или Палбоциклибом в модели подкожных ксенотрансплантатов ER+, HER2- опухоли клеточной линии рака T47D с мутациями в генах *PIK3CA* на голых мышах-самках линии BALB/c. Мыши были приобретены у ООО шанхайской компании по разведению лабораторных животных Сипур-Бикк. За два дня до инокуляции клеток таблетки 17 β -эстрадиола по 0,18 мг имплантировали подкожно в левую верхнюю конечность мышей. Когда средний объем опухоли достиг примерно 193 мм³, случайным образом разделили животных на 12 групп (по 6 животных в каждой

группе). СҮН33 и палбоциклиб назначались перорально один раз в день в течение 35 дней, а фулвестрант вводился подкожно один раз в неделю, всего 6 приемов.

[0327] Противоопухолевая эффективность лечения СҮН33, фулвестранта или палбоциклиба по отдельности или в комбинации в модели подкожных ксенотрансплантатов опухоли клеточной линии рака T47D с мутациями в генах *PIK3CA* на голых мышах-самках линии BALB/c показана на фигуре 3, таблице 5 и таблице 6. Среди них на фигуре 3 показаны кривые роста объема опухоли в каждой группе лечения после применения СҮН33, фулвестранта или палбоциклиба по отдельности или в комбинации в модели подкожных ксенотрансплантатов опухоли клеточной линии рака T47D с мутациями в генах *PIK3CA* на голых мышах-самках линии BALB/c. При этом точки данных представляют средний объем опухоли у животных в каждой группе (см. таблицу 5). Столбики ошибок представляют собой стандартную ошибку среднего значения (SEM). В Таблице 5 показан средний объем опухоли в каждой группе лечения в первый день введения, а также средний объем опухоли через 35 дней введения, T/C и TGI — показатели реакции опухоли на лечение.

[0328] Как показано на фигуре 3а и в таблице 5, при непрерывном лечении в дозах 2,5 мг/кг, 5 мг/кг и 10 мг/кг в течение 35 дней СҮН33 может дозозависимо ингибировать рост опухоли. После введения в течение 35 дней степень ингибирования роста опухоли (TGI) составляла 30,15%, 36,70% и 77,67% соответственно, а относительная степень пролиферации опухоли (T/C) составляла 75,51%, 70,10% и 36,71% соответственно. Монотерапия СҮН33 в дозах 2,5 мг/кг и 5 мг/кг не достигла заданного значения эффективности доклинического противоопухолевого лечения. Положительный препарат фулвестрант (2 мг/мышь) показал определенное противоопухолевое действие (TGI=52,00%, T/C=57,62%), но не достиг заданного значения эффективности доклинического противоопухолевого лечения. По сравнению с монотерапией соединением СҮН33 и фулвестрантом противоопухолевое действие комбинированной терапии СҮН33 (2,5 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг) и фулвестрантом (2 мг/мышь) сильнее, чем монотерапия любым препаратом, комбинированное лечение ингибировало рост опухоли: TGI составлял 74,28%, 89,63% и 84,82% соответственно, а значения T/C составляли менее 40%, 39,45%, 26,94% и 30,87% соответственно. Комбинированное лечение СҮН33 (5мг/кг) + фулвестрантом (2мг/мышь) оказывало синергический противоопухолевое действие по сравнению с лечением отдельными препаратами (например, TGI группы комбинированной терапии (89,63%) > TGI группы СҮН33 (5мг/кг) (36,7%) +TGI (52%) группы фулвестранта (2мг/мышь).

Таблица 5. Оценка противоопухолевой эффективности комбинированного лечения СҮН33 + фулвестрантом в модели ксенотрансплантатов опухоли T47D (в зависимости от объема опухоли)

Группа	Объем опухоли (мм ³) ^a (День 35)	T/C ^b (%)	TGI ^b (%)	Значение <i>p</i> ^c
Группа 1. Раствор	1043±261	--	--	--
Группа 2. СҮН33 в дозе 2,5 мг/кг,	786±151	75,51	30,15	0,5259
Группа 3. СҮН33 в дозе 5мг/кг,	731±117	70,10	36,70	0,3255
Группа 4. СҮН33 в дозе 10 мг/кг,	382±67	36,71	77,67	0,0028

Группа 5. Фулвестрант в дозе 2 мг/мышь,	601±54	57,62	52,00	0,0744
Группа 6.СУН33 в дозе 2,5 мг/кг + фулвестрант в дозе 2 мг/мышь,	411±86	39,45	74,28	0,0045
Группа 7.СУН33 в дозе 5мг/кг + фулвестрант в дозе 2мг/мышь,	281±12	26,94	89,63	0,0005
Группа 8.СУН33 в дозе 10 мг/кг + фулвестрант в дозе 2 мг/мышь,	322±16	30,87	84,82	0,0010

[0329] Примечание:

^a. Среднее значение ± SEM.

^b. Степень ингибирования роста опухоли была рассчитана по T/C ($T/C (\%) = T_{RTV}/C_{RTV} \times 100$, $RTV = V_{35} / V_0$) и TGI ($TGI (\%) = [1 - (T_{35} - T_0) / (C_{35} - C_0)] \times 100$).

^c. Различия между каждой группой лечения и контрольной группой показателя были получены путем однофакторного дисперсионного анализа (One-way ANOVA) в сочетании с способом Даннетта для множественных сравнений. Значения *p* в таблице были рассчитаны на основании объема опухоли на день 35 после введения препарата.

[0330] Кроме того, были проведены множественные сравнения данных по объему опухоли у животных в каждой группе лечения СУН33 и фулвестрантом по отдельности и в комбинации, различия между каждой группой лечения были получены путем однофакторного дисперсионного анализа (One-way ANOVA) в сочетании с способом Тьюки для множественных сравнений. Противоопухолевое действие комбинированного лечения СУН33 (в дозе 2,5 мг/кг) + фулвестрантом (2 мг/мышь) ($p < 0,05$), СУН33 (в дозе 5 мг/кг) + фулвестрантом (2 мг/мышь) ($p < 0,001$) считается статистически значимым по сравнению с монотерапией СУН33.

[0331] Как показано на фигуре 3b и в таблице 6, монотерапия положительным палбоциклибом (45 мг/кг) оказала сильный ингибирующий опухоль эффект (TGI=75,85%, T/C=38,19%). Применение СУН33 (2,5 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг), палбоциклиба (45 мг/кг) по отдельности и в комбинации эффективно ингибировало рост опухоли, при этом TGI составил 93,07%, 99,52% и 112,39% соответственно, T/C составил 24,15%, 18,89% и 7,96% соответственно, все значения менее 40%, что соответствовало критериям эффективности доклинического противоопухолевого лечения.

Таблица 6. Оценка противоопухолевой эффективности комбинированного применения СУН33 + палбоциклиба в модели ксенотрансплантатов опухоли T47D (в зависимости от объема опухоли)

Группа	Объем опухоли (мм ³) ^a (День 35)	T/C ^a (%)	TGI ^b (%)	Значение <i>p</i> ^c
Группа 1. Раствор	1043±261	--	--	--
Группа 2. СУН33 в дозе 2,5 мг/кг,	786±151	75,51	30,15	0,5557
Группа 3. СУН33 в дозе 5мг/кг,	731±117	70,10	36,70	0,3545
Группа 4. СУН33 в дозе	382±67	36,71	77,67	0,0040

10 мг/кг, Группа 9. Палбоциклиб в дозе 45 мг/кг,	398±92	38,19	75,85	0,0051
Группа 10. СУН33 в дозе 2,5 мг/кг + Палбоциклиб в дозе 45 мг/кг,	251±44	24,15	93,07	0,0005
Группа 11. СУН33 в дозе 5 мг/кг + Палбоциклиб в дозе 45 мг/кг,	192±33	18,89	99,52	0,0004
Группа 12. СУН33 в дозе 10 мг/кг + Палбоциклиб в дозе 45 мг/кг,	80±12	7,96	112,39	<0,0001

[0332] Примечание:

^a. Среднее значение ± SEM.

^b. Степень ингибирования роста опухоли была рассчитана по T/C ($T/C (\%) = T_{RTV}/C_{RTV} \times 100$, $RTV = V_{35} / V_0$) и TGI ($TGI (\%) = [1 - (T_{35} - T_0) / (C_{35} - C_0)] \times 100$).

^c. Различия между каждой группой лечения и контрольной группой показателя были получены путем однофакторного дисперсионного анализа (One-way ANOVA) в сочетании с способом Даннетта для множественных сравнений. Значения p в таблице были рассчитаны на основании объема опухоли на день 35 после введения препарата.

[0333] Кроме того, были проведены множественные сравнения данных об объеме опухоли у животных в каждой группе лечения соединением СУН33 и палбоциклибом по отдельности и в комбинации, различия между каждой группами лечения были получены путем двухфакторного дисперсионного анализа (Two-way ANOVA) в сочетании с способом Тьюки для множественных сравнений. Противоопухолевое действие комбинированного лечения СУН33 (2,5 мг/кг) + палбоциклибом (45 мг/кг) ($p < 0,0001$), СУН33 (5 мг/кг) + палбоциклибом (45 мг/кг) ($p < 0,0001$) считается статистически значимым по сравнению с монотерапией СУН33.

[0334] Таким образом, можно видеть, что в модели подкожных трансплантатов раковой опухоли при *PIK3CA*-мутированном рецепторе эстрогена -положительном раке на голых мышцах BALB/c, комбинированное лечение соединением СУН33 + фулвестрантом, соединением СУН33 + палбоциклибом оказало более сильные результаты по сравнению с монотерапией любым препаратом. Значения T/C в всех группах комбинирования лечения составили менее 40%, достигло заданного значения эффективности доклинического противоопухолевого лечения. Более того, значения TGI показали, что лечение СУН33 (5 мг/кг) + фулвестрантом (2 мг/мышь) оказывает синергетический противоопухолевое действие. Кроме того, множественные статистические анализы показали, что противоопухолевое действие комбинированного лечения двумя препаратами СУН33 (2,5 мг/кг) + палбоциклибом (45 мг/кг) ($p < 0,0001$), СУН33 (5 мг/кг) + фулвестрантом (2 мг/мышь) или палбоциклибом (45 мг/кг) ($p < 0,001$) считается статистически значимым по сравнению с монотерапией СУН33.

[0335] Вариант осуществления 4

[0336] Исследование антипролиферативного эффекта комбинированного лечения СУН33, фулвестрантом и палбоциклиба в отношении клеточной линии рака молочной железы T47D путем экспериментов по изучению активности клеток *in vitro*.

[0337] Линию опухолевых клеток рака молочной железы T47D (ER+, HER2- рака с мутациями *PIK3CA*) культивировали в инкубаторе при 37°C и 5% CO₂. Проводили регулярную пассажную культуру, отобрали клетки в логарифмической фазе роста для посева в планшеты, и СУН33, фулвестрант, палбоциклиб обрабатывали соединениями соответственно после посева клеток. Среди них СУН33: разбавляли раствор с исходной концентрацией 2 мкМ в два раза, в результате этого были получены девять градиентов концентрации, фулвестрант: разбавляли раствор с исходной концентрацией 0,05 мкМ в два раза, в результате этого были получены девять градиентов концентрации, палбоциклиб: разбавляли раствор с исходной концентрацией 10 мкМ в два раза, в результате этого были получены девять градиентов концентрации; После культивирования клеток в течение 72 ч сигнал люминесценции детектировали с помощью набора для набора для люминесцентного анализа активности клеток PromegaCellTiter -Glo (Promega -G7573). Результаты показаны в таблицах 3 и 4. Были изучены антипролиферационные эффекты лечения СУН33 + палбоциклибом, СУН33 и фулвестранта, а также лечения СУН33 + палбоциклибом или фулвестрантом в отношении линии клеток рака молочной железы T47D. Результаты представлены в таблицах 7 и 8, где номера планшета 5 и 6 в таблице 7 и 5 и 6 в таблице 8 соответствуют друг другу.

Таблица 7. Антипролиферативные параметры комбинированного применения СУН33 + фулвестранта и палбоциклиба при лечении рака молочной железы T47D

Номер планшета	Соединение	Начальная концентрация (мкМ)	Абсолютное значение IC ₅₀ (мкМ)	Относительное значение IC ₅₀ (мкМ)	Минимальная степень ингибирования (%)	Максимальная степень ингибирования (%)
5	СУН33	2	0,134	0,066	0,00	77,16
	Палбоциклиб + фулвестрант	10+0,05	0,540	0,025	0,00	57,91
	СУН33+палбоциклиб +фулвестрант ^a	2+10+0,05	0,002	0,002	0,00	100,00
	СУН33+палбоциклиб +фулвестрант ^b	2+10+0,05	0,009	0,009	0,00	100,00
	СУН33+палбоциклиб +фулвестрант ^c	2+10+0,05	<0,001	<0,001	0,00	100,00
6	Палбоциклиб	10	>10	0,916	0,00	59,74
	СУН33+Фульвестрант	2+0,05	0,022	0,010	0,00	75,57
	СУН33+палбоциклиб +фулвестрант ^a	2+10+0,05	0,003	0,001	0,00	88,42
	СУН33+палбоциклиб +фулвестрант ^b	2+10+0,05	0,015	0,006	0,00	88,39
	СУН33+палбоциклиб +фулвестрант ^c	2+10+0,05	<0,001	<0,001	0,00	88,32

[0338] Примечание:

^a. Параметры в эксперименте были рассчитаны на основе концентрации СУН33;

^b. Параметры в эксперименте были рассчитаны на основе концентрации палбоциклиба;

^c. Параметры в эксперименте были рассчитаны на основе концентрации фулвестранта.

Таблица 8. Значения F_a - CI в клетках T47D при комбинированном лечении СУН33 + фулвестрантом и/или палбоциклибом

F_a	Планшет № 5: СУН33 + (палбоциклиб+ фулвестрант) ^a		Планшет № 6: палбоциклиб+ (СУН33 +фулвестрант) ^a	
	Значение CI	Общая концентрация (мкМ)	Значение CI	Общая концентрация (мкМ)
0,1	0,05	$1,82 \times 10^{-7}$	0,01	$2,39 \times 10^{-7}$
0,2	0,03	$1,06 \times 10^{-5}$	0,03	$1,33 \times 10^{-5}$
0,3	0,02	$1,59 \times 10^{-4}$	0,09	$1,92 \times 10^{-4}$
0,4	0,02	$1,45 \times 10^{-3}$	0,20	$1,71 \times 10^{-3}$
0,5	0,02	0,01	0,42	0,01
0,6	0,04	0,08	0,86	0,09
0,7	0,16	0,78	1,91	0,85
0,8	0,94	11,62	5,03	12,23
0,9	13,90	677,88	21,60	679,49

[0339] Примечание:

^a. Соотношение концентраций СУН33, пиперцетиллина и фулвестранта составляло 40:200:1, а общая концентрация — сумма концентраций СУН33, пиперцетиллина и фулвестранта.

[0340] Результаты показали, что комбинированное лечение СУН33 + фулвестрантом + палбоциклибом оказывает более сильное ингибирующее действие на клетки T47D по сравнению с монотерапией СУН33, относительное значение IC_{50} составило 0,066 мкМ, максимальная степень ингибирования составила 77,16%. Самая высокая степень ингибирования при комбинированном лечении фулвестранта + палбоциклиба в пределах диапазона настройки концентрации составляла 57,91%, а относительное значение IC_{50} составило 0,025 мкМ. Когда три препарата используются в комбинации, минимальное относительное значение IC_{50} составляло 0,002 мкМ, а самая высокая степень ингибирования составляла 100%. Значение CI при каждый F_a анализируется с помощью программного обеспечения Compusyn. Значения показаны в таблице 8, Когда $F_a < 0,8$, все значения CI меньше 0,9, что привело к синергическому эффекту.

[0341] Результаты антиклеточного эффекта применения палбоциклиба + СУН33 + фулвестранта показали, что палбоциклиб отдельно оказывал сильное ингибирующее действие на пролиферацию клеток T47D с относительным значением IC_{50} 0,916 мкМ и максимальной степенью ингибирования 59,74%. Максимальная степень ингибирования СУН33 + фулвестрант. в пределах диапазона настройки концентрации составляла 75,57%, а относительное значение IC_{50} составляло 0,010 мкМ. Когда три препарата используются в комбинации, относительное значение IC_{50} составляет 0,001 мкМ, а самая высокая степень ингибирования составляла 88,42%. Значения CI для каждого F_a анализируются с помощью программного обеспечения Compusyn, как показано в таблице. Как показано на фигуре 8, когда $F_a < 0,7$, все значения CI меньше 0,9, что привело к синергическому эффекту.

[0342] Вариант осуществления 5

[0343] Исследование эффективности комбинированного лечения СУН33 + фулвестрантом и палбоциклибом в модели рака молочной железы T47D на голых мышах

[0344] В модели в модели подкожных ксенотрансплантатов ER+, HER2- опухоли клеточной линии рака T47D с мутациями в генах *PIK3CA* на голых мышах линии BALB/c мы оценивали противоопухолевую эффективность *in vivo* применения СУН33, фулвестрант и палбоциклиб по отдельности, в комбинации двух или трех препаратов. Мыши были приобретены у ООО шанхайской компании по разведению лабораторных животных Сипур-Бикк. За два дня до инокуляции клеток таблетки 17 β -эстрадиола по 0,18 мг имплантировали подкожно в левую верхнюю конечность мышей. Когда средний объем опухоли достиг примерно 197 мм³, случайным образом разделили животных на 14 групп (по 6 животных в каждой группе). СУН33 и палбоциклиб назначались перорально один раз в день в течение подряд 28 дней, а фулвестрант вводился подкожно один раз в неделю, всего 5 приемов.

[0345] Противоопухолевая эффективность комбинированного лечения СУН33 + фулвестрантом и палбоциклибом в модели рака молочной железы на голых мышах показана на фигуре 4 и в таблице 9 -таблице 11. На фигуре 4 показаны кривые роста объема опухоли у животных в каждой группе лечения. Точки данных на фигуре 4 представляют собой средний объем опухоли в каждой группе, а столбики ошибок представляют собой стандартную ошибку среднего значения (SEM). В таблице 9 показан средний объем опухоли в каждой группе лечения в первый день введения, а также средний объем опухоли на день 28 после введения, а также показатели реакции опухоли на лечение T/C и TGI. В таблицах 10, 11, 12 показаны результаты множественного сравнительного анализа между группами лечения СУН33, фулвестрантом и палбоциклибом по отдельности и в комбинации двух препаратов или трех препаратов соответственно.

[0346] Как показано на фигуре 4 и в таблице 9, на 28 -й день после лечения средний объем опухоли подопытных мышей в контрольной группе достигал 1337 \pm 170 мм³. Монотерапия СУН33 в дозах 5 мг/кг и 10 мг/кг может дозозависимо ингибировать рост опухоли, при этом степень ингибирования роста опухоли (TGI) составляла 46,41% и 62,02% соответственно, а относительная степень пролиферации опухоли (T/C) составляет 60,26% и 47,16%; T/C при монотерапии фулвестрантом (2 мг/мышь) составлял 59,29%, ни один из которых не достиг заданного значения эффективности доклинического противоопухолевого лечения. При комбинированном лечении СУН33 (5 мг/кг) и фулвестрантом (2 мг) T/C составлял 36,1%, что достигло заданного значения эффективности доклинического противоопухолевого лечения, эффект комбинировании лечения СУН33 (5 мг/кг, 10 мг/кг) + фулвестрантом (2 мг) оказало более сильный опухолеподавляющий эффект (TGI составил 74,91%, 69,82%; T/C составил 36,1%, 40,42%, соответственно) по сравнению с монотерапией СУН33 или фулвестрантом в соответствующей дозе (TGI составляет 47,82%, T/C составляет 59,29%).

[0347] TGI при монотерапии палбоциклибом (20 мг/кг) составлял 25,8%, а T/C — 77,85%, что не достигла заданного значения эффективности доклинического противоопухолевого лечения; а при комбинированном лечении СУН33 (2,5 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг) + палбоциклибом (20 мг/кг) TGI составил 68,58%, 66,32%, 85,55%, а T/C — 41,51%, 43,3%, 27,06% соответственно. Противоопухолевое действие комбинированного

лечения оказало более сильный опухолеподавляющий эффект по сравнению с монотерапией СУН33 или палбоциклибом в соответствующей дозе.

[0348] При применении СУН33 (2,5 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг) в комбинации с фулвестрантом (2 мг) и палбоциклибом (20 мг/кг) TGI составил 91,9%, 96,61%, 102,81%, а T/C — 21,63%, 17,63% и 12,34%, соответственно, что свидетельствовали о том, противоопухолевое действие группы комбинированной терапии тремя препаратами был сильнее, чем эффект группы монотерапии в соответствующих дозах, группы комбинированной терапии СУН33 + фулвестрантом, группы комбинированной терапии двумя препаратами СУН33 + Палбоциклибом или фулвестрантом + Палбоциклибом (TGI 60,37%, T/C 48,55%). Этот результат показал, что комбинированная терапия тремя препаратами СУН33 (10 мг/кг) + фулвестрантом (2 мг/мышь) + Палбоциклибом (20 мг/кг) проявляла более синергическое противоопухолевое действие по сравнению с комбинированной терапией двумя препаратами СУН33 + фулвестрант и монотерапией палбоциклибом.

Таблица 9. Оценка противоопухолевой эффективности комбинированного лечения СУН33 + фулвестрантом и палбоциклибом в модели ксенотрансплантатов опухоли T47D (в зависимости от объема опухоли)

Группа (N ^c =6 мышей /группа)	Объем опухоли (мм ³) ^a (День 28)	T/C ^b (%)	TGI ^b (%)
Группа 1.Раствор	1337±170	--	--
Группа 2.СУН33 (5мг/кг)	808±65	60,26	46,41
Группа 3.СУН33 (10мг/кг)	630±71	47,16	62,02
Группа 4.Фулвестрант (2 мг/мышь)	791±144	59,29	47,82
Группа 5.СУН33 (5мг/кг) + фулвестрант (2мг/мышь)	483±143	36,10	74,91
Группа 6.СУН33 (10мг/кг) + фулвестрант (2мг/мышь)	541±110	40,42	69,82
Группа 7.Палбоциклиб (20 мг/кг)	1043±171	77,85	25,80
Группа 8.СУН33 (2,5 мг/кг) + палбоциклиб (20 мг/кг)	555±112	41,51	68,58
Группа 9.СУН33 (5мг/кг) + палбоциклиб (20мг/кг)	581±107	43,40	66,32
Группа 10. СУН33 (10 мг/кг) + палбоциклиб (20 мг/кг)	361±70	27,06	85,55
Группа 11. Фулвестрант (2 мг/мышь) + палбоциклиб (20 мг/кг)	648±112	48,55	60,37
Группа 12.СУН33 (2,5 мг/кг) + фулвестрант (2 мг/мышь) + палбоциклиб (20 мг/кг)	290±51	21,63	91,90
Группа 13.СУН33 (5мг/кг) + фулвестрант (2мг/мышь) + палбоциклиб (20мг/кг)	236±57	17,63	96,61
Группа 14. СУН33 (10 мг/кг) + фулвестрант (2 мг/мышь) + палбоциклиб (20 мг/кг)	165±44	12,34	102,81

[0349] Примечание:

^a. Среднее значение ± SEM.

^b. Степень ингибирования роста опухоли была рассчитана по T/C (T/C (%))= $T_{RTV}/C_{RTV} \times 100$, RTV= V_{28}/V_0 и TGI (TGI (%))= $[1-(T_{28}-T_0)/(C_{28}-C_0)] \times 100$.

^c: N - количество животных

[0350] Кроме того, был проведен множественный сравнительный анализ данных по монотерапии СУН33, фулвестрантом и палбоциклибом, комбинированному лечению указанными тремя препаратами. Экспериментальные результаты показаны в таблице 10. Различие между СУН33 (2,5 мг/кг, 5 мг/кг и 10 мг/кг), комбинированной терапией тремя препаратами фулвестрантом (2 мг) + палбоциклибом (20 мг/кг), монотерапией СУН33, фулвестрантом и палбоциклибом в соответствующих дозах можно считать статистически значимыми при сравнении.

Таблица 10. Множественные сравнения данных об объеме опухоли (при комбинированном лечении тремя препаратами СУН33, фулвестрантом, палбоциклибом)

Значение <i>p</i>	Раст вор	СУН33 ,5мг/кг	СУН33, 10мг/кг	фулвест рант, 2 мг/мышь	Палбоци клиб, 20мг/кг	СУН33, 2,5 мг/кг + фулвестрант, 2 мг/мышь + палбоциклиб, 20 мг/кг	СУН33, 5мг/кг + фулвестрант, 2мг/мышь + палбоциклиб, 20мг/кг
СУН33,5мг/кг	****	-	-	-	-	-	-
СУН33,10мг/кг	****	нс	-	-	-	-	-
Фулвестрант, 2мг/мышь	****	нс	нс	-	-	-	-
Палбоциклиб, 20мг/кг	нс	нс	**	нс	-	-	-
СУН33, 2,5 мг/кг + фулвестрант, 2 мг/мышь + палбоциклиб, 20 мг/кг	****	****	**	****	****	-	-
СУН33, 5мг/кг + фулвестрант, 2мг/мышь + палбоциклиб, 20мг/кг	****	****	***	****	****	нс	-
СУН33,10мг/кг+фул вестрант,2мг/мышь +палбоциклиб,20м г/кг	****	****	****	****	****	нс	нс

[0351] Примечание: Различия между каждой группой лечения и отдельным препаратом олапарибом были получены путем двухфакторного дисперсионного анализа (Two-way ANOVA) в сочетании с способом Тьюки для множественных сравнений. Значимость в таблице рассчитана на основе объема опухоли на день 21 после введения дозы. * $p < 0,05$ считается статистически значимым различием в данных; ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$ считается высоко статистически значимым различием в данных.

[0352] Кроме того, были проведены множественные сравнительные анализы в отношении группы монотерапии СУН33 и групп текущей стандартной комбинированной терапии двумя препаратами фулвестрантом + палбоциклибом. Результаты исследования показаны в таблице 11. Различия между комбинированной терапией тремя препаратами СУН33 (2,5 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг), фулвестрантом (2 мг) + палбоциклибом (20 мг/кг) и комбинированной терапией двумя препаратами можно считать статистически значимыми. Это показывает, что монотерапия СУН33 и текущая стандартная

комбинированная терапия двумя препаратами фулвестрантом + палбоциклибом оказывают статистически значимое противоопухолевое действие.

Таблица 11. Множественные сравнения данных по объему опухоли (при лечении СУН33 и фулвестрантом + палбоциклибом)

Значение <i>p</i>	Раствор	СУН33 ,5мг/кг	СУН33,1 0мг/кг	Фулвестрант, 2мг/мышь + палбоциклиб , 20мг/кг	СУН33, 2,5 мг/кг + фулвестрант, 2 мг/мышь + палбоциклиб, 20 мг/кг	СУН33, 5мг/кг + фулвестрант, 2мг/мышь + палбоциклиб, 20мг/кг
СУН33 в дозе 5мг/кг	****	-	-	-	-	-
СУН33 в дозе 10мг/кг	****	нс		-	-	-
Фулвестрант в дозе 2мг/мышь + палбоциклиб в дозе 20мг/кг	****	нс	нс	-	-	-
СУН33 в дозе 2,5 мг/кг + фулвестрант в дозе 2 мг/мышь + палбоциклиб в дозе 20 мг/кг	****	****	**	***	-	-
СУН33 в дозе 5мг/кг + фулвестрант в дозе 2мг/мышь + палбоциклиб в дозе 20мг/кг	****	****	***	****	нс	-
СУН33 в дозе 10мг/кг+фулвестран т в дозе 2мг/мышь+пальбоц иклиб в дозе 20мг/кг	****	****	****	****	нс	нс

[0353] Примечание: Различия между каждой группой лечения и отдельным препаратом олапарибом были получены путем двухфакторного дисперсионного анализа (Two -way ANOVA) в сочетании с способом Тьюки для множественных сравнений. Значимость в таблице рассчитана на основе объема опухоли на день 21 после введения дозы. $*p < 0,05$ считается статистически значимым различием в данных; $**p < 0,01$, $***p < 0,001$, $****p < 0,0001$ считается высоко статистически значимым различием в данных.

[0354] Аналогичным образом, множественный сравнительный анализ был также проведен в отношении каждой групп лечения в монотерапии фулвестрантом и комбинированной терапии двумя препаратами СУН33 + палбоциклибом. Результаты исследования показали, что различия между комбинированной терапией тремя препаратами фулвестрантом (2 мг) и комбинированной терапией двумя препаратами СУН33+палбоциклибом можно считать статистически значимыми. Это показывает, что монотерапия фулвестрант и комбинированная терапия двумя препаратами СУН33 (5 мг/кг) + палбоциклибом (20 мг/кг) оказывает синергическое противоопухолевое действие.

[0355] Множественные сравнительные анализы были проведены в отношении группы монотерапии палбоциклибом и группы комбинированной терапии двумя препаратами СУН33 + фулвестрантом. Результаты экспериментов показывают, что комбинированная

терапия тремя препаратами СУН33 (2,5 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг), фулвестрантом (2 мг) и палбоциклибом (20 мг/кг) имеет статистически значимые различия по сравнению с соответствующей монотерапией препаратом палбоциклибом. В то же время установлено, что различия между комбинированной терапией тремя препаратами палбоциклибом (20 мг/кг), СУН33 (10 мг/кг) и фулвестрантом (2 мг) и монотерапией палбоциклибом (20 мг/кг), комбинированной терапией двумя препаратами СУН33 (10 мг/кг) + фулвестрантом можно считать статистически значимыми. Это показывает, что монотерапия палбоциклибом (20 мг/кг) и комбинированная терапия двумя препаратами СУН33 (10 мг/кг) + фулвестрант оказывают синергическое противоопухолевое действие.

[0356] Таким образом, можно видеть, что в модели подкожных трансплантатов раковой опухоли при *PIK3CA*-мутированном рецепторе эстрогена -положительном раке на голых мышцах BALB/c комбинированная терапия тремя препаратами СУН33, фулвестрантом и палбоциклибом продемонстрировала более сильное ингибирующее действие, чем монотерапия любым препаратом. Эффект любого отдельного препарата. Т/С в группе комбинированной терапии тремя препаратами составлял менее 40%, достигло заданного значения эффективности доклинического противоопухолевого лечения. Значение TGI доказывает, что комбинированная терапия СУН33 (10 мг/кг) + фулвестрантом и палбоциклибом оказывает синергический противоопухолевое действие.

[0357] Более того, статистический анализ показал, что комбинированная терапия тремя препаратами в трех дозах оказывает статистически значимое противоопухолевое действие по сравнению с монотерапией любым препаратом, а также имеет статистически значимые различия по сравнению со стандартной комбинированной терапией двумя препаратами фулвестрантом + палбоциклибом. Даже различия между комбинированной терапией тремя препаратами с СУН33 в дозе 5 мг/кг, комбинированной терапией СУН33 + палбоциклибом по -прежнему можно считать статистически значимыми ($p < 0,01$), что свидетельствовали о синергическом противоопухолевом эффекте комбинированной терапии тремя препаратами, СУН33 в дозе 10 мг/кг по сравнению с комбинированной терапией СУН33 + фулвестрантом ($p < 0,001$).

[0358] Вариант осуществления 6

[0359] Клиническое исследование СУН33 + олапарибом

[0360] Клинические исследования проводились с целью клинической оценки безопасности и переносимости применения СУН33 + олапарибом у пациентов с солидными опухолями поздних стадий. В этом исследовании дозировка и режим дозирования СУН33 и олапариба могут быть выбраны на основе следующей доступной информации: информация о безопасности для человека, эффективности и фармакокинетики СУН33, доклиническая информация о безопасности, эффективности и фармакокинетики олапариба, при повышении дозы и расширении дозы определение МТД (максимально переносимой дозы) или RP2D (рекомендованной дозе II фазы) для комбинированной терапии. Расширение дозы в данном исследовании было направлено на оценку клинической эффективности СУН33 + олапарибом у пациентов с солидными опухолями поздних стадий, а также на предварительную оценку потенциала лекарственного взаимодействия комбинации для определения целевых и сопутствующих конечных точек, приведенных в таблице 12.

Таблица 12. Цели и соответствующие конечные точки клинических исследований применения СУНЗЗ + олапарибом

Цель	Конечная точка
Основная цель	
На этапе повышения дозы: определение МТД и/или RP2D комбинации СУНЗЗ + олапариба у пациентов с солидными опухолями поздних стадий с мутациями в генах DDR или <i>PIK3CA</i> .	Частота дозолимитирующей токсичности (DLT) в течение первого цикла (28 -й день) при каждом уровне исследуемой дозы.
На этапе расширения дозы: оценить эффективность применения СУНЗЗ + олапарибом в пяти когортах пациентов с солидными опухолями поздних стадий с мутациями в генах DDR или мутации <i>PIK3CA</i> .	Частота объективной реакции опухоли (ЧОО) определялась как сумма полного реакции (CR) и частичного реакции (PR), оцененных в соответствии с версией RECIST 1.1.
Когорта 1: пациенты с солидными опухолями поздних стадий с мутациями в генах DDR.	
Когорта 2: пациенты с солидными опухолями поздних стадий с мутациями “горячих точек” в гене <i>PIK3CA</i> .	
Когорта 3: пациенты с распространенным плазмацитоидным раком яичников, фаллопиевых труб или первичной брюшины высокой степени тяжести и приобретенной устойчивостью к ингибиторам PARP.	
Когорта 4: пациенты с солидными опухолями поздних стадий с мутациями в генах DDR и приобретенными устойчивостью к ингибиторам PARP.	
Когорта 5: пациенты с платиноустойчивым или рефрактерным рецидивирующим плазмацитоидным раком яичников, фаллопиевых труб или первичной брюшины высокой степени тяжести.	
Вторичная цель.	
Оценить безопасность и переносимость СУНЗЗ + олапарибом у пациентов с солидными опухолями поздних стадий.	Безопасность и переносимость: тип, частота, продолжительность, тяжесть и характеристики нежелательных явлений (AE), а

Цель	Конечная точка
На этапе повышения дозы: оценить предварительную эффективность применения СУН33 + олапарибом.	<p>также изменения в физикальном обследовании, лабораторных анализах, жизненных показателях и ЭКГ оценивались в соответствии с СТСАЕv5.0.</p> <p>Частота объективной реакции опухоли (ORR) определялась как сумма полной реакции (CR) и частичной реакции (PR), оцененных в соответствии с версией RECIST 1.1.</p>
На этапе расширения дозы: дополнительная оценка других показателей эффективности СУН33 + олапарибом в 5 когортах.	<p>Уровень контроля заболевания (DCR) определялся как сумма полной реакции (CR), частичной реакции (PR) и стабильного заболевания (SD), оцененного в соответствии с версией RECIST 1.1.</p> <p>Выживаемость без прогрессирования (PFS).</p>
Оценить фармакокинетические характеристики применения СУН33 + олапарибом.	<p>Полученные кривые зависимости концентрации от времени в крови и основные параметры фармакокинетики, включая, но не ограничиваясь, AUC_{last}, AUC_{inf}, C_{max}, T_{max}, CL/F, V_z/F и $t_{1/2}$, а также другие соответствующие параметры фармакокинетики.</p>
Исследовательская цель	
- Оценить влияние ингибирования пути PI3K на метаболизм глюкозы.	Уровень глюкозы в крови и C - пептид до и после лечения.
Изучить изменения опухолевых маркеров до и после лечения (только при раке яичников и простаты) и оценить, можно ли использовать эти показатели в качестве потенциального индикатора эффективности.	Изменения опухолевых маркеров до и после лечения (CA125 при раке яичников и PSA при раке простаты).
Используя DNA и/или образцы свежей биопсии опухоли до и/или после лечения (если это возможно и необязательно), изучить изменения биомаркеров, связанных с реакцией на лечение, а также влияния СУН33	Изменения биомаркеров до и/или после лечения (например мутации в генах DDR и PIK3CA).

Цель	Конечная точка
на P13K и связанные с ним последующие сигнальные пути.	

[0361] Режим дозирования:

[0362] Исследуемый препарат — СУН33 и олапариб, схема лечения — комбинированная терапия.

[0363] СУН33:

[0364] А: Начальная доза составляет 10 мг перорально один раз в день (QD), цикл составляет 28 дней.

[0365] В: Начальная доза составляет 20 мг один раз в день перорально, цикл составляет 28 дней.

[0366] С: Начальная доза составляет 30 мг один раз в день перорально, цикл составляет 28 дней.

[0367] D: Начальная доза составляет 40 мг один раз в день перорально, цикл составляет 28 дней.

[0368] Олапариб:

[0369] А: Начальная доза составляет 300 мг перорально два раза в день (дважды в день), цикл составляет 28 дней.

[0370] В: Начальная доза составляет 250 мг перорально два раза в день (дважды в день), цикл составляет 28 дней.

[0371] С: Начальная доза составляет 200 мг перорально два раза в день (2 раза в день), цикл составляет 28 дней.

[0372] Показания (зарегистрированные типы опухолей):

[0373] Солидные опухоли на поздней стадии (включая, помимо прочего, рак яичников, рак фаллопиевых труб, первичный рак брюшины, рака простаты, рак эндометрия и т. д.).

[0374] Вариант осуществления 7

[0375] Многоцентровое исследование безопасности, переносимости, фармакокинетических характеристик и предварительной эффективности лечения СУН33 + палбоциклибом и эндокринной терапией с или без него у пациенток с мутированным *PIK3CA*, HR+, HER2- местно -распространенным, рецидивирующим или метастатическим раком молочной железы.

[0376] Цель данного исследования — оценить безопасность, переносимость, фармакокинетический профиль и предварительную эффективность препаратов

СУН33+флувастатина, СУН33+флувастатина+палбоциклиба и СУН33+летрозол+палбоциклиб у пациенток с HR+, HER2, местнораспространенным, рецидивирующим или метастатическим раком молочной железы с мутацией *PIK3CA*, у которых не получалась терапия первой линии.

[0377] Цель и конечные точки исследования показаны в таблице 13 ниже:

Таблица 13.

Цель	Конечная точка
Основная цель	
<p>Определить MTD и/или RP2D комбинаций СУН33 + фулвестрантом, СУН33 + фулвестрантом + палбоциклибом и СУН33 + летрозол + палбоциклибом для пациенток с HR+, HER2 -прогрессирующим раком молочной железы, прошедших предыдущую схему лечения или не желающих проходить текущее стандартное лечение</p>	<p>Частота дозолимитирующей токсичности (DLT) в течение первого цикла лечения (28 дней) при каждом уровне исследуемой дозы.</p>
Вторичная цель	
<p>Оценить безопасность и переносимость комбинаций СУН33+фулвестрант, СУН33+фулвестранта+палбоциклиба и СУН33+летрозол+палбоциклиба.</p>	<p>Безопасность и переносимость. Тип, частота, продолжительность, тяжесть и характеристики нежелательных явлений (НЯ), а также изменения при физическом осмотре, лабораторных тестах, жизненно важных показателях и ECG оценивались в соответствии с CTCAEv5.0.</p>
<p>Оценить предварительную эффективность комбинаций СУН33+фулвестрант, СУН33+фулвестрант+палбоциклиб и СУН33+летрозол+пальбоциклиб.</p>	<p>Частота объективной реакции на опухоль (ЧОО), степень клинической пользы (СВР) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) оценивались в соответствии с версией RECIST 1.1.</p>
<p>Оценить фармакокинетические характеристики комбинаций СУН33+фулвестрант, СУН33+фулвестрант+пальбоциклиб и СУН33+летрозол+пальбоциклиб.</p>	<p>Полученные кривые зависимости концентрации от времени в крови и основные параметры фармакокинетики, включая, но не ограничиваясь, AUC_{0-24h}, C_{trough}, C_{maxmax}, T_{max}, CL/F, Vz/F, а также другие соответствующие параметры фармакокинетики.</p>
<p>Оценить последующие эффекты ингибирования пути PI3K на метаболизм глюкозы.</p>	<p>Изменения уровня сахара в крови и с - пептида до и после лечения.</p>

Цель	Конечная точка
Оцените изменения биомаркеров, связанные с ответом на лечение.	Изменения биомаркеров в образцах ctDNA до и после лечения (например, <i>PIK3CA</i> , <i>PTEN</i> , <i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>AKT</i> , <i>ESR1</i>).

Режим дозирования:

[0378] Исследуемым препаратом был СҮН33 + фулвестрантом или летрозолом, с палбоциклибом или без него, а схемой лечения — комбинированная терапия.

[0379] СҮН33:

[0380] А: Начальная доза составляет 30 мг перорально один раз в день (QD), цикл составляет 28 дней.

[0381] В: Начальная доза составляет 40 мг один раз в день перорально, цикл составляет 28 дней.

[0382] С: Начальная доза составляет 20 мг один раз в день перорально, цикл составляет 28 дней.

[0383] D: Начальная доза составляет 10 мг один раз в день перорально, цикл составляет 28 дней.

[0384] Фулвестрант:

[0385] Инъекции в ягодицы: 500 мг вводят в 1-й и 15 -й дни первого цикла, 500 мг вводят в первый день последующих циклов. цикл составляет 28 дней.

[0386] Летрозол:

[0387] 2,5 мг один раз в день назначают перорально, цикл составляет 28 дней.

[0388] Палбоциклиб:

[0389] А: 125 мг один раз в день назначают перорально, препарат принимают непрерывно в течение 3 недель, а затем прекращают прием на 1 неделю, цикл составляет 28 дней.

[0390] В: 100 мг один раз в день вводят перорально, препарат принимают непрерывно в течение 3 недель, а затем прекращают прием на 1 неделю, цикл составляет 28 дней.

[0391] С: 75 мг QD вводят перорально, препарат принимают непрерывно в течение 3 недель, а затем прекращают прием на 1 неделю, цикл составляет 28 дней.

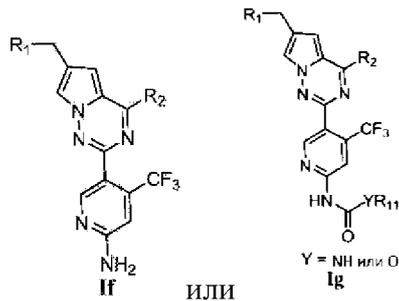
[0392] Показания (зарегистрированные типы опухолей):

[0393] HR+, HER2- рак молочной железы на поздних стадиях с мутациями *PIK3CA*.

Формула

1. Фармацевтическая комбинация, содержащая:

(а) первый активный ингредиент, представляющий собой соединение формулы If или соединение формулы Ig или его фармацевтически приемлемую соль,



где

R₁ представляет собой -NR₅R₆;

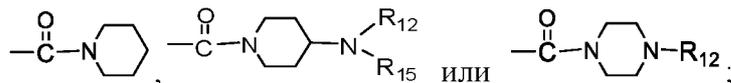


R₅ и R₆, каждый независимо, представляют собой C₁-C₄ алкил, или незамещенное или замещенное пиперазиновое кольцо, образованное с атомом азота, к которому они присоединены, причем указанный заместитель представляет собой -S(O)₂R₁₂;

R₇, R₈, R₉ и R₁₀, каждый независимо, представляют собой H или C₁-C₃ алкил, или R₂ представляет собой

;

R₁₁ представляет собой C₁-C₄ алкил, бензил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, фенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, изоксазол, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, или пиридин, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, причем один или несколько заместителей выбраны из галогена, C₁-C₃ алкила, C₁-C₃ алкокси, -CF₃, -C(O)OR₁₂, -C(O)NR₁₂R₁₅,



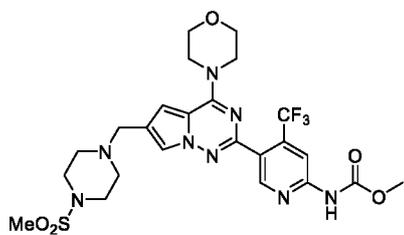
R₁₂ и R₁₅, каждый независимо представляет собой C₁-C₃ алкил;

(b) второй активный ингредиент, представляющий собой один или два препаратов, выбранных из ингибитора PARP-1/2, модулятора эстрогеновых рецепторов, ингибитора

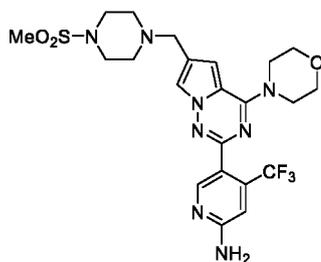
CDK или его фармацевтически приемлемую соль;

Необязательно также содержащая (с) третий активный ингредиент, представляющий собой ингибитор ароматазы или его фармацевтически приемлемую соль.

2. Фармацевтическая комбинация по п.1, где первый активный ингредиент, представляющий собой соединение СУН33 следующей формулы или его фармацевтически приемлемую соль.



или соединение I-27 следующей формулы или его фармацевтически приемлемая соль



3. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где ингибитор PARP-1/2 представляет собой олапариб, рукапариб, нирапариб, талазопариб, флузопариб или памипариб, предпочтительно олапариб, модулятор эстрогеновых рецепторов представляет собой фулвестрант, азоксифен, торемифен, ралоксифен или тамоксифен. ингибирование CDK4/6 Ингредиент, представляющий собой препарата из палбоциклиба, ребоциклиба или абециклиба, причем палбоциклиб является предпочтительным.

4. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где ингибитор ароматазы представляет собой летрозол, анастрозол, эксеместан или ворозол, предпочтительно летрозол.

5. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, содержащая:

(а) первый активный ингредиент, представляющий собой препарат, выбранный из соединения СУН33 или соединения 1-27 или его фармацевтически приемлемой соли, и

(b)любой один или два из олапариба, фулвестранта и палбоциклиба.

6. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, содержащая:

(a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения I-27 или его фармацевтически приемлемой соли,

(b)любой один или два из олапариба, фулвестранта и палбоциклиба, и

(c) летрозол.

7. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, содержащая:

(a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения I-27 или его фармацевтически приемлемой соли, и

(b) олапариб;

или

(a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения I-27 или его фармацевтически приемлемой соли, и

b)фулвестрант;

или

(a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения I-27 или его фармацевтически приемлемой соли, и

(b) палбоциклиб;

или

(a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения I-27 или его фармацевтически приемлемой соли, и

(b)олапариб и фулвестрант;

или

(a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения I-27 или его фармацевтически приемлемой соли, и

(b)Олапариб и палбоциклиб;

или

(a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения I-27 или его фармацевтически приемлемой соли, и

(b) Олапариб и

(c) летрозол;

или

(a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения I-27 или его фармацевтически приемлемой соли, и

(b) фулвестрант и палбоциклиб;

или

(a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения I-27 или его фармацевтически приемлемой соли, и

(b) фулвестрант и

(c) летрозол;

или

(a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения I-27 или его фармацевтически приемлемой соли, и

(b) палбоциклиб и

(c) летрозол;

или

(a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения I-27 или его фармацевтически приемлемой соли, и

(b) олапариб и фулвестрант, и

(c) летрозол;

или

(a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУНЗЗ или соединения I-27 или его фармацевтически

приемлемой соли, и

(b) фулвестрант и палбоциклиб, и

(c) летрозол;

или

(a) первый активный ингредиент, представляющий собой любой препарат, выбранный из соединения СУН33 или соединения I-27 или его фармацевтически приемлемой соли, и

(b) олапариб и Палбоциклиб, и

(c) летрозол.

8. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих пунктов, где первый активный ингредиент представляет собой соединение СУН33 или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно гидрохлорид или метансульфонатную соль соединения СУН33.

9. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих пунктов, где где соединение СУН33 или его фармацевтически приемлемая соль представлен в виде дозированных единиц 10 -50 мг, например 10 -40 мг, 20 -40 мг, 20 -30 мг или 30 -40 мг, например 10 мг, 20 мг, 30 мг или 40 мг, предпочтительно в виде пероральных лекарственных форм.

10. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих пунктов, где соединение СУН33 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе 10 -50 мг, например 10 -40 мг, 20 -40 мг, 20 -30 мг или 30 мг. -40 мг, например 10 мг, 20 мг, 30 мг или 40 мг.

11. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где СУН33 или его фармацевтически приемлемую соль вводят непрерывно в течение каждого цикла, предпочтительно один раз в день.

12. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где каждый цикл составляет 4 недели, указанная фармацевтическую комбинацию вводят по меньшей мере в течение одного цикла, например 2 -12 или более циклов.

13. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где фармацевтическую комбинацию вводят четырехнедельными циклами, при этом соединение СУН33 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе 10 -50 мг, например, 10 мг, 20 мг, 30 мг или 40 мг один раз в день; олапариб вводят в суточной дозе 400 -600 мг в два приема в день;

или

фармацевтическую комбинацию вводят четырехнедельными циклами, при этом соединение СУН33 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе

10 -50 мг, например, 10 мг, 20 мг, 30 мг или 40 мг один раз в день; и при этом фулвестрант вводят в однократной дозе 500 мг в 1-й и 15 -й дни первого цикла и в 1-й день каждого последующего цикла;

или

фармацевтическую комбинацию вводят четырехнедельными циклами, при этом соединение СУН33 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе 10 -50 мг, например, 10 мг, 20 мг, 30 мг или 40 мг один раз в день; и при этом фулвестрант вводят в однократной дозе 500 мг в 1-й и 15 -й дни первого цикла и в 1-й день каждого последующего цикла; и палбоциклиб вводят в суточной дозе 125 мг, 100 мг или 75 мг один раз в день в течение трех недель с последующим недельным перерывом в течение каждого цикла лечения;

или

фармацевтическую комбинацию вводят четырехнедельными циклами, при этом соединение СУН33 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе 10 -50 мг, например, 10 мг, 20 мг, 30 мг или 40 мг один раз в день; и летрозол вводят в суточной дозе 2,5 мг один раз в день;

или

фармацевтическую комбинацию вводят четырехнедельными циклами, при этом соединение СУН33 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе 10 -50 мг, например, 10 мг, 20 мг, 30 мг или 40 мг один раз в день; летрозол вводят в суточной дозе 2,5 мг один раз в день, а палбоциклиб вводят в суточной дозе 125 мг, 100 мг или 75 мг, один раз в день в течение трех недель подряд в течение каждого цикла лечения, а затем прекращают прием на одну неделю.

14. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где отдельные активные ингредиенты могут вводиться отдельно, одновременно или последовательно.

15. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих пунктов для лечения или профилактики заболевания у индивидуумов, нуждающихся в медицинской помощи, где указанные заболевания представляют собой рак, предпочтительно солидную опухоль, такую как солидная опухоль поздних стадий; более предпочтительно указанные заболевания, представляют собой рак яичников, рак молочной железы, рак эндометрия, рак фаллопиевых труб, первичный рак брюшины, рак желчных протоков или рак простаты.

16. Фармацевтическая комбинация по п.15 для указанного применения, где указанные заболевания, представляют собой заболевания с мутациями в генах репарации повреждений DNA, мутациями в генах *PIK3CA*, устойчивые к ингибитору PARP и/или устойчивые к химиотерапии на основе платины.

17. Фармацевтическая комбинация по любому из пп.15-16 для указанного применения, где указанные заболевания представляют собой HR+, HER2- рак молочной железы и/ или с мутациями в генах *PIK3CA*, предпочтительно HR+, HER2- рак молочной

железы с мутациями в генах *PIK3CA*.

18. Способ лечения или профилактики заболевания, содержащий введение индивидуумам, нуждающимся в медицинской помощи эффективного количества фармацевтической комбинаций по любому из пп.1-14, при этом заболевания представляют собой предпочтительно рак, более предпочтительно солидную опухоль, такую как солидная опухоль поздних стадий. Еще более предпочтительно указанные заболевания представляют собой рак яичников, рак молочной железы, рак эндометрия, рак маточных труб, первичный рак брюшины, рак желчных протоков или рака простаты.

19. Способ по п.18, где указанные заболевания представляют собой заболевания с мутациями в генах репарации повреждений DNA, мутациями в генах *PIK3CA*, устойчивые к ингибиторам PARP и/или устойчивые к платиновым химиотерапевтическим ингредиентам.

20. Способ по любому из пп.18-19, где указанные заболевания представляют собой HR+, HER2- рак молочной железы и/ или с мутациями в генах *PIK3CA*, предпочтительно HR+, HER2- рак молочной железы с мутациями в генах *PIK3CA*.

21. Применение лекарственной комбинации по любому из пп.1-14 в получении лекарственного препарата для лечения заболевания, где указанные заболевания представляют собой предпочтительно рак, более предпочтительно солидную опухоль, такую как солидная опухоль поздних стадий; еще более предпочтительно заболевание выбрано из яичников рак молочной железы, эндометрия, фаллопиевых труб, первичный рак брюшины, рак желчных протоков или рак простаты.

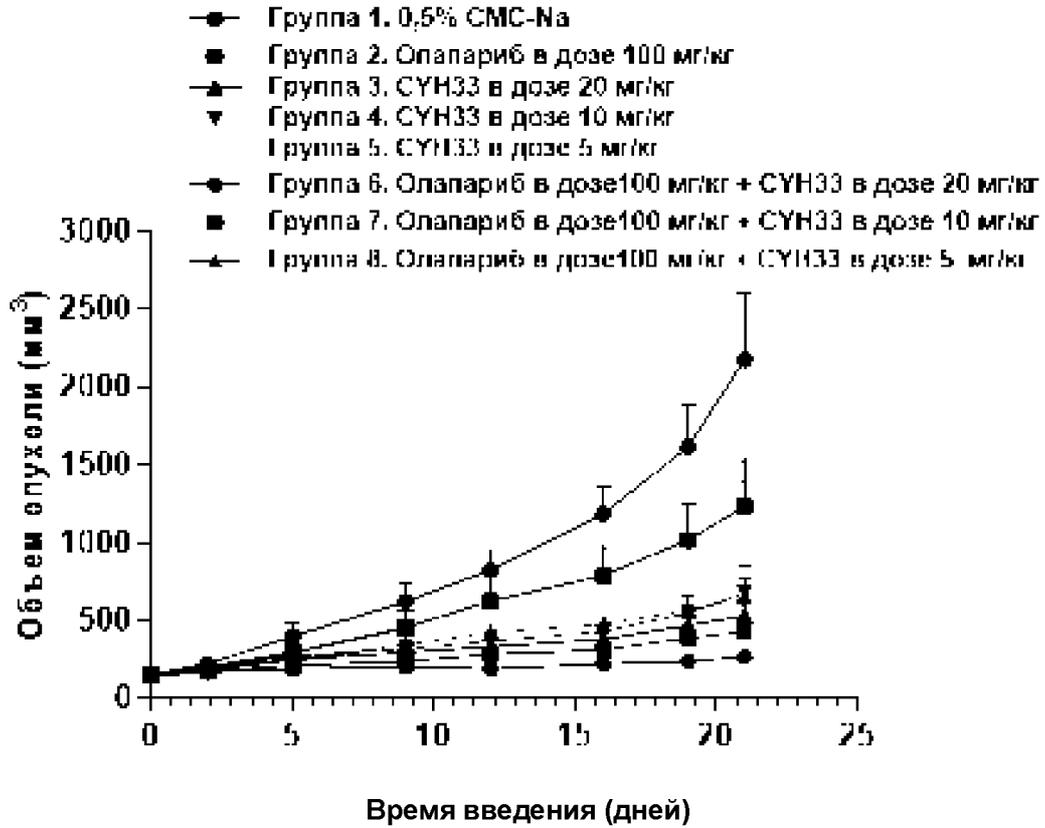
22. Применение по п.21, где указанные заболевания представляют собой заболевания с мутациями в генах репарации повреждений DNA, мутациями в генах *PIK3CA*, устойчивые к ингибитору PARP и/или к химиотерапевтическому ингредиенту на основе платины.

23. Применение по любому из пп.21-22, где указанные заболевания представляют собой HR+, HER2- заболевания, где указанные заболевания представляют собой HR+, HER2- рак молочной железы поздних стадий и/ или рак с мутациями в генах *PIK3CA*, предпочтительно HR+, HER2- рак молочной железы с мутациями в генах *PIK3CA*.

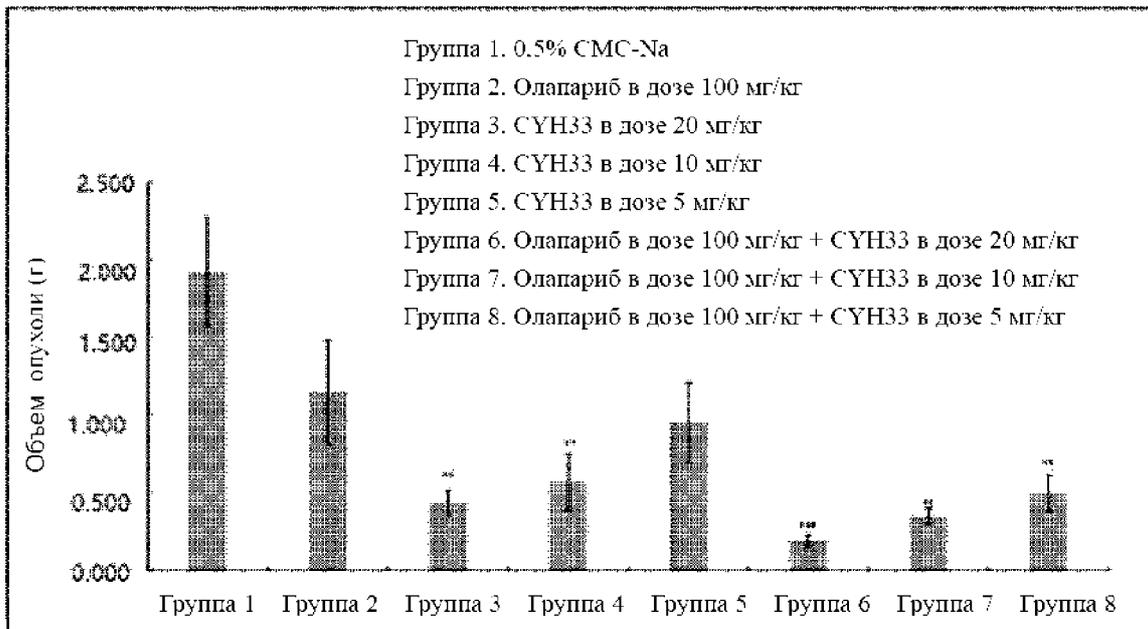
24. Комбинированный препарат, содержащий фармацевтическую комбинацию, определенную по любому из пп. 1-17.

25. Лекарственная композиция, содержащая фармацевтическую комбинацию, определенную по любому из пп. 1-17, и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей.

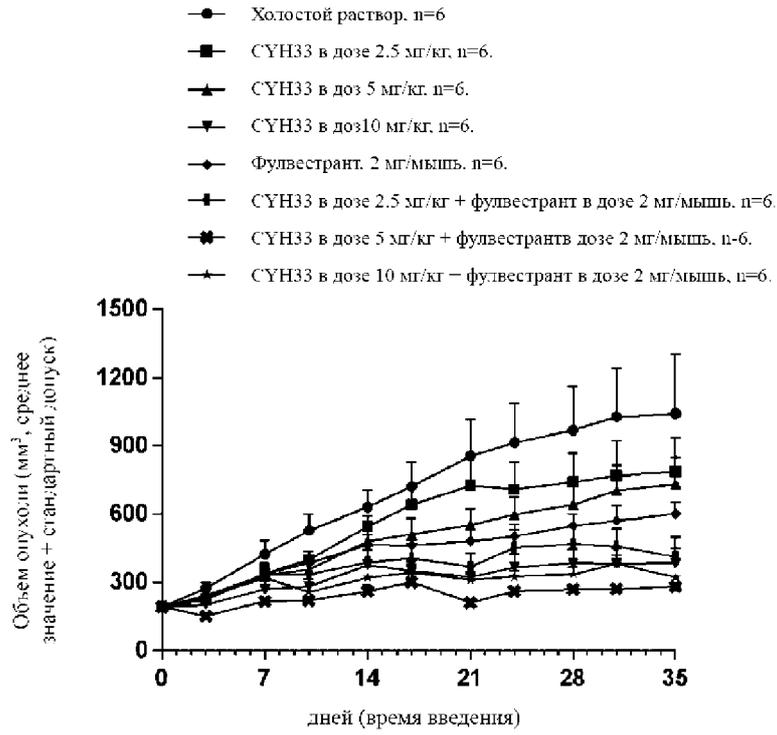
26. Набор таблеток, содержащий фармацевтическую комбинацию, определенную по любому из пп.1-17, и инструкцию по одновременному, отдельному или последовательному применению активных ингредиентов, активные ингредиенты предпочтительно представлены в виде дозированных единиц.



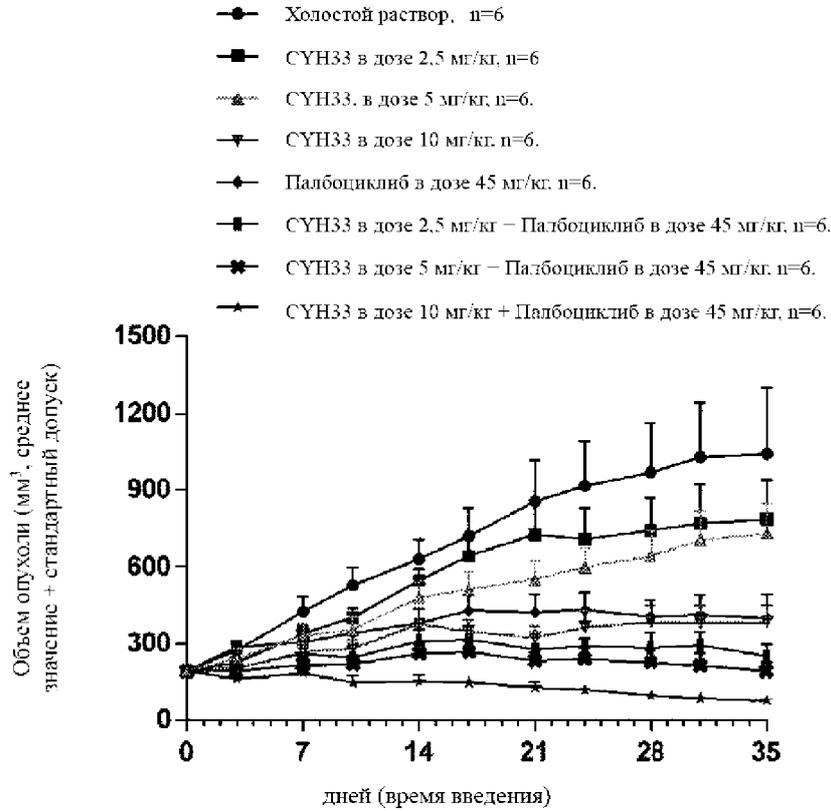
Фигура 1



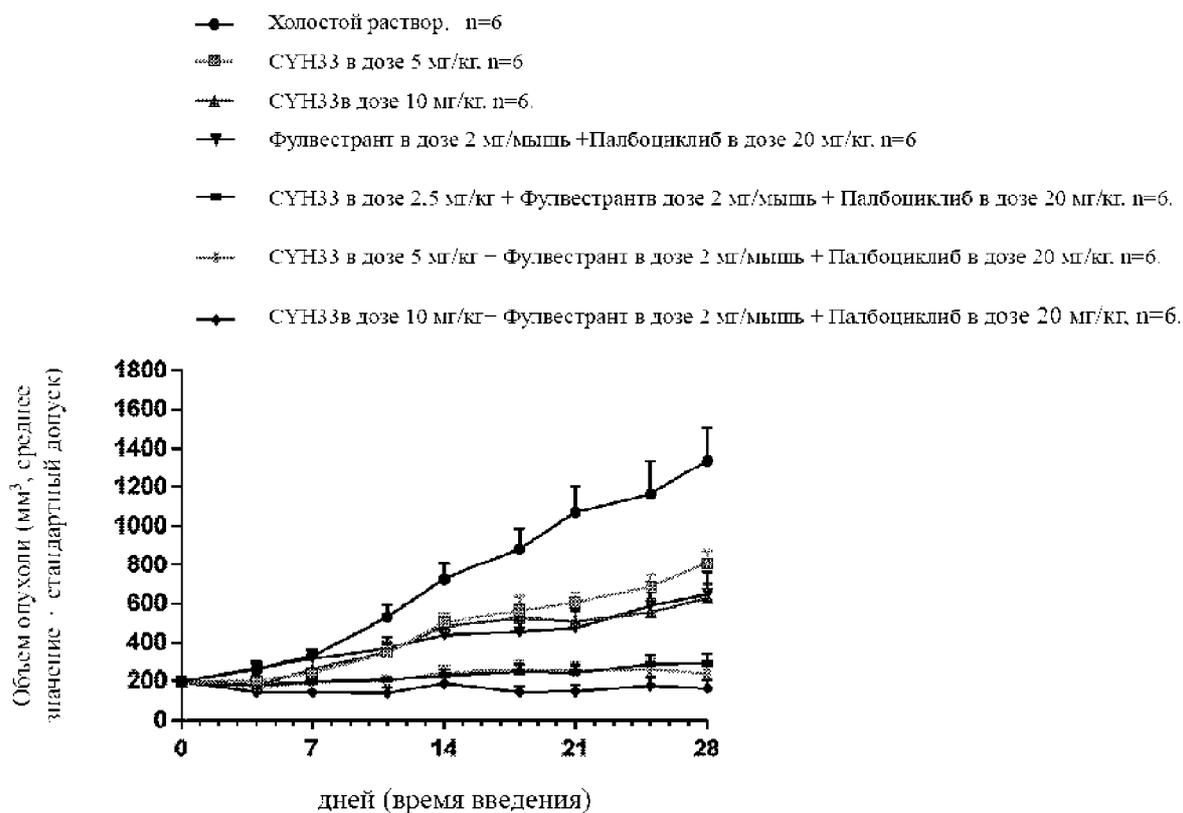
Фигура 2



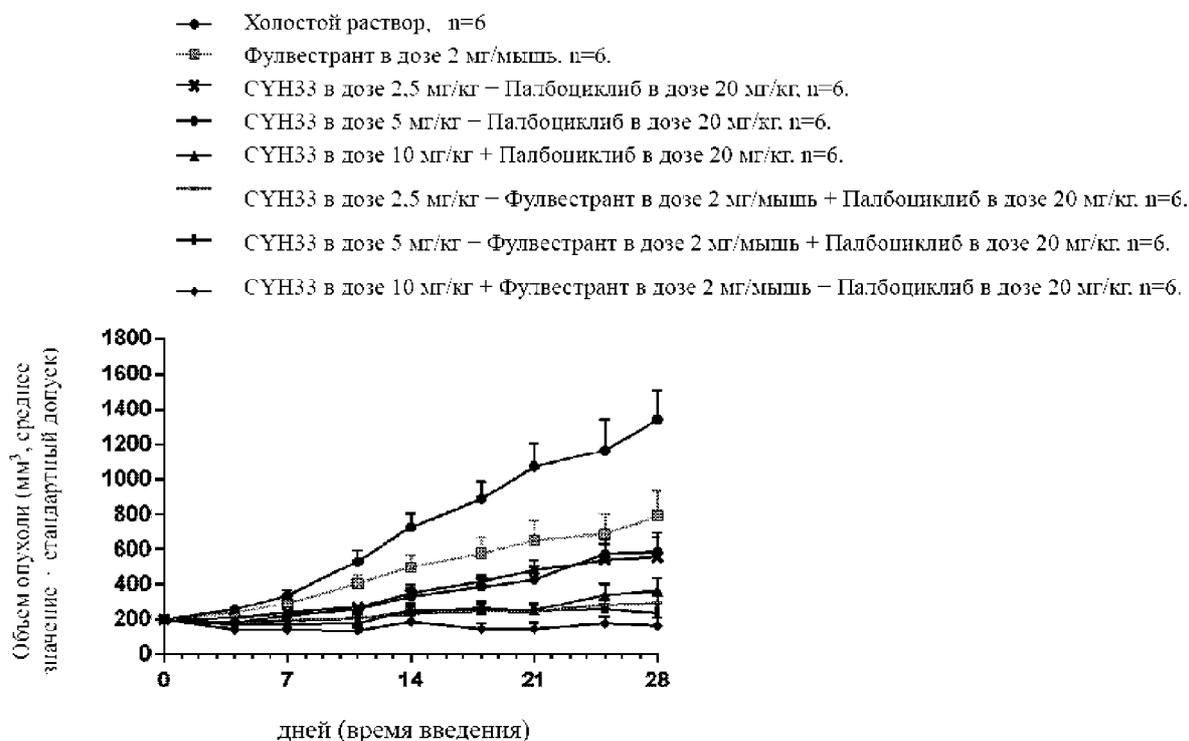
Фигура 3а



Фигура 3б

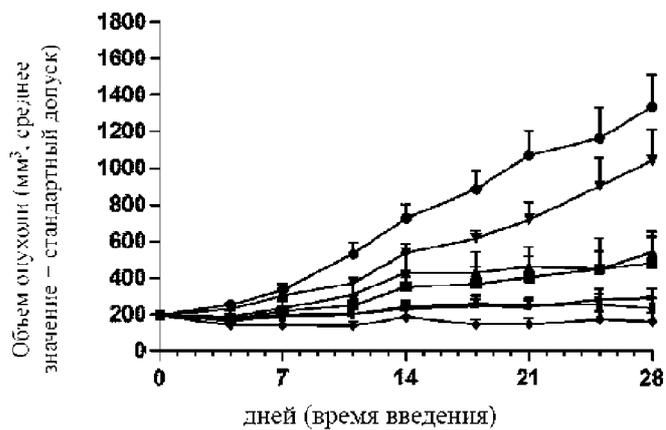


Фигура 4а



Фигура 4 b

- ◆ Холостой раствор, n=6
- СУН33 в дозе 5 мг/кг + Фулвестрант в дозе 2 мг/мышь, n=6
- ▲ СУН33 в дозе 10 мг/кг + Фулвестрант в дозе 2 мг/мышь, n=6
- ▼ Палбоциклиб в дозе 20 мг/кг, n=6.
- СУН33, в дозе 2,5 мг/кг – Фулвестрант, 20 в дозе 2 мг/мышь – Палбоциклиб, в дозе 20 мг/кг, n=6.
- ◆ СУН33 в дозе 5 мг/кг + Фулвестрант в дозе 2 мг/мышь + Палбоциклиб в дозе 20 мг/кг, n=6.
- ◆ СУН33 в дозе 10 мг/кг + Фулвестрант в дозе 2 мг/мышь + Палбоциклиб в дозе 20 мг/кг, n=6.



Фигура 4с