

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202491951** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.10.01

(22) Дата подачи заявки
2023.01.27

(51) Int. Cl. **A61K 51/08** (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 5/087 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(54) **КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ PSMA-НАЦЕЛЕННЫХ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ИНГИБИТОРА КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК**

(31) **63/304,181**

(32) **2022.01.28**

(33) **US**

(86) **PCT/CA2023/050110**

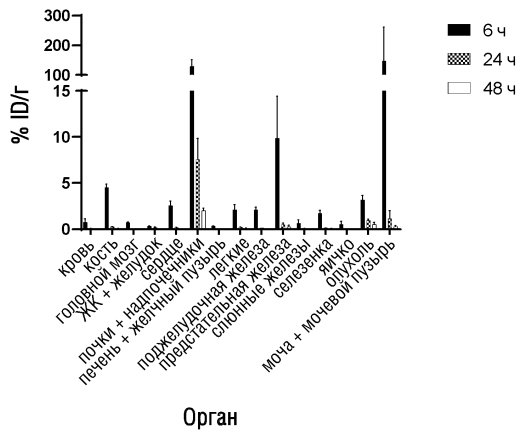
(87) **WO 2023/141719 2023.08.03**

(71) Заявитель:
**ФБЮЖН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНК. (CA)**

(72) Изобретатель:
**Гринштейн Натали (US), Алмаси
Шекоуфех, Махаммад Салимулла
(CA)**

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

(57) Комбинированные терапии, включающие введение PSMA-нацеленных радиофармацевтических средств и одного или более ингибиторов контрольных точек.



A1

202491951

202491951

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581853EA/025

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ PSMA- НАЦЕЛЕННЫХ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ИНГИБИТОРА КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает преимущество согласно предварительной патентной заявке США № 63/304181, поданной 28 января 2022 года, полное содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Предпосылки создания изобретения

Раковые клетки используют различные механизмы, чтобы избежать иммунного надзора, включая супрессию активации Т-клеток.

Иммунная система млекопитающих полагается на молекулы контрольных точек, чтобы отличать нормальные клетки от чужеродных. Молекулы контрольных точек, экспрессируемые на определенных иммунных клетках, должны быть активированы или инактивированы для запуска иммунного ответа. Ингибирование белков контрольных точек приводит к повышенной активации иммунной системы.

Ингибирование контрольных точек было исследовано как метод иммунотерапии рака. Повышение регуляции молекул контрольных точек, таких как белок запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1), лиганд запрограммированной гибели клеток 1 (PD-L1) и цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4 (CTLA-4), естественным образом предназначено для ограничения величины опухоль-специфического иммунного ответа. Таким образом, блокирование этих молекул контрольных точек приводит к более надежной и постоянной активации Т-клеток. Однако ингибирование контрольных точек также может позволить иммунной системе атаковать некоторые нормальные клетки в организме, что может привести к вредным побочным эффектам. Кроме того, только ограниченное количество типов рака, таких как меланома, рак легких, рак мочевого пузыря и опухоли головы и шеи, проявляют внутреннюю чувствительность к ингибированию контрольных точек. В пределах типов опухолей, которые реагируют, типичный общий уровень ответа среди пациентов составляет всего 20-25%.

Поэтому необходимо улучшить методы лечения рака. В частности, необходимо повысить эффективность, не увеличивая токсичность у пациента.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение охватывает понимание сути того, что сочетание ингибирования белков контрольных точек с терапией, которая нацелена на повреждение раковых клеток, может обеспечить менее токсичную терапию с улучшенной эффективностью. Радиоактивный распад может вызывать прямое физическое повреждение (например, одно- или двухцепочечные разрывы ДНК) или косвенное повреждение (например, эффекты свидетеля или перекрестного воздействия) биомолекул,

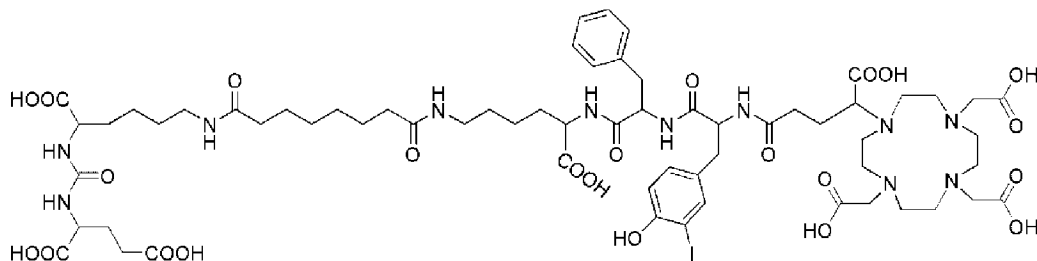
составляющих клетку. Лекарственные средства, которые доставляют радионуклиды к раковым клеткам, т.е. радиофармацевтические препараты, обеспечивают механизм, вызывающий повреждения ДНК с противораковым терапевтическим эффектом. Настоящее изобретение обеспечивает способы комбинирования ^{225}Ac -радиофармацевтических средств, в частности, радиофармацевтических средств на основе малых молекул, нацеленных на простат-специфический мембранный антиген(PSMA)-положительные опухоли и использующих актиний-225 для нацеливания на раковые клетки, с ингибиторами контрольных точек для лечения или облегчения рака.

Более конкретно, представлены способы лечения млекопитающего, больного раком, экспрессирующим простат-специфический мембранный антиген(PSMA), при этом указанный способ включает:

(i) введение млекопитающему ^{225}Ac -радиофармацевтического средства, при этом млекопитающее уже получило или получает один или более ингибиторов контрольных точек;

(ii) введение млекопитающему одного или более ингибиторов контрольных точек, при этом млекопитающее уже получило или получает ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство; или

(iii) введение млекопитающему одного или более ингибиторов контрольных точек одновременно с введением млекопитающему ^{225}Ac -радиофармацевтического средства, при этом в каждом случае указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство включает ^{225}Ac , хелатированный с соединением формулы I или его стереоизомером:



(I).

В некоторых вариантах осуществления указанный способ включает введение млекопитающему одного или более ингибиторов контрольных точек, при этом млекопитающее уже получило или получает ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ включает введение млекопитающему ^{225}Ac -радиофармацевтического средства, при этом млекопитающее уже получило или получает один или более ингибиторов контрольных точек.

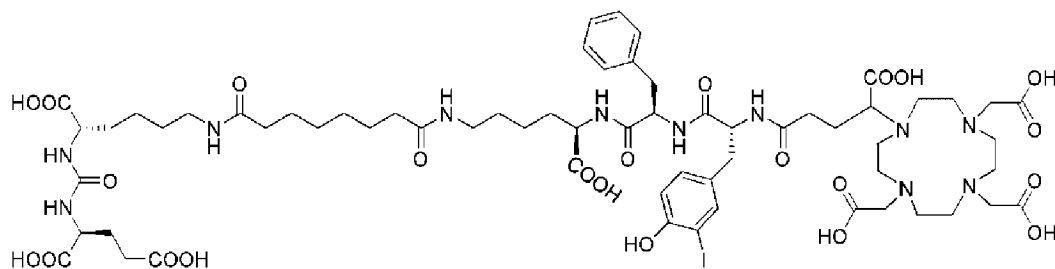
В некоторых вариантах осуществления указанный способ включает введение млекопитающему одного или более ингибиторов контрольных точек одновременно с введением млекопитающему ^{225}Ac -радиофармацевтического средства.

В некоторых вариантах осуществления хелатирующий агент выбран из группы, состоящей из DOTA, DOTA-GA, NOTA, NODA-GA и NODA-SA.

В некоторых вариантах осуществления хелатирующий агент выбран из группы,

состоящей из DTPA, EDTA, CDTA, DFO, ВАТ и HYNIC.

В некоторых вариантах осуществления указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство включает ^{225}Ac , хелатированный со следующей структурой:



В некоторых вариантах осуществления один или более ингибиторов контрольных точек включают ингибитор PD-1 или PD-L1, или ингибитор CTLA-4.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 или PD-L1, или ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело.

В некоторых вариантах осуществления один или более ингибиторов контрольных точек включают как ингибитор PD-1 или PD-L1, так и ингибитор CTLA-4.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 или PD-L1 выбран из группы, состоящей из камрелизумаба, цемиплумаба, достарлимаба, ниволумаба, пембролизумаба, синтилимаба, тислелизумаба, торипалимаба, RMP1-14, атезолизумаба, авелумаба и дурвалумаба.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CTLA-4 выбран из группы, состоящей из BMS-986218, BMS-986249, ипилимумаба, тремелимумаба (прежнее название тицилимумаб, CP-675,206), MK-1308, REGN-4659 и 4F10-11.

В некоторых вариантах осуществления млекопитающее представляет собой человека.

В некоторых вариантах осуществления указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят в дозе менее чем 2 МБк/кг массы тела указанного млекопитающего.

В некоторых вариантах осуществления указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят в дозе менее чем 1 МБк/кг массы тела указанного млекопитающего.

В некоторых вариантах осуществления указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят в дозе менее чем 750 кБк/кг массы тела указанного млекопитающего.

В некоторых вариантах осуществления указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят в дозе менее чем 500 кБк/кг массы тела указанного млекопитающего.

В некоторых вариантах осуществления указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят в дозе менее чем 250 кБк/кг массы тела указанного млекопитающего.

В некоторых вариантах осуществления указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят в дозе менее чем 100 кБк/кг массы тела указанного млекопитающего.

В некоторых вариантах осуществления указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят указанному млекопитающему в виде единичной дозы менее чем 15 МБк.

В некоторых вариантах осуществления указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое

средство вводят указанному млекопитающему в виде единичной дозы менее чем 10 МБк.

В некоторых вариантах осуществления указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят указанному млекопитающему в виде единичной дозы менее чем 5 МБк.

В некоторых вариантах осуществления указанное ингибитор контрольных точек вводят в дозе от около 1 мг/кг до около 10 мг/кг массы тела указанного млекопитающего.

В некоторых вариантах осуществления указанное ингибитор контрольных точек вводят в дозе около 5 мг/кг массы тела указанного млекопитающего.

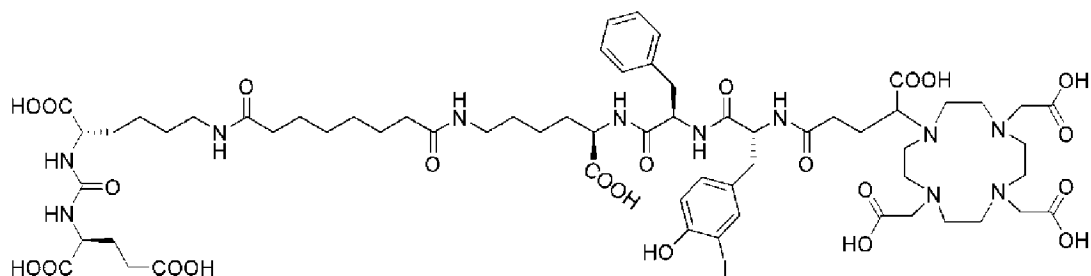
В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из рака предстательной железы, рака молочной железы, колоректального рака, почечно-клеточного рака, рака мочевого пузыря, тестикулярного-эмбрионального рака, нейроэндокринного рака и опухолей головного мозга.

В некоторых вариантах осуществления указанный рак представляет собой рак предстательной железы или рак молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления указанное введение приводит к уменьшению объема опухоли, стабильному объему опухоли или снижению скорости увеличения объема опухоли.

В некоторых вариантах осуществления указанное введение приводит к уменьшению частоты рецидивов или метастазов.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ включает введение млекопитающему одного или более ингибиторов контрольных точек, при этом млекопитающее уже получило или получает ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство, включающее ^{225}Ac , хелатированный со следующей структурой:



где один или более ингибиторов контрольных точек включают как ингибитор PD-1, так и ингибитор CTLA-4, и где указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят в дозе 0,5-1,5 МБк/кг массы тела указанного млекопитающего.

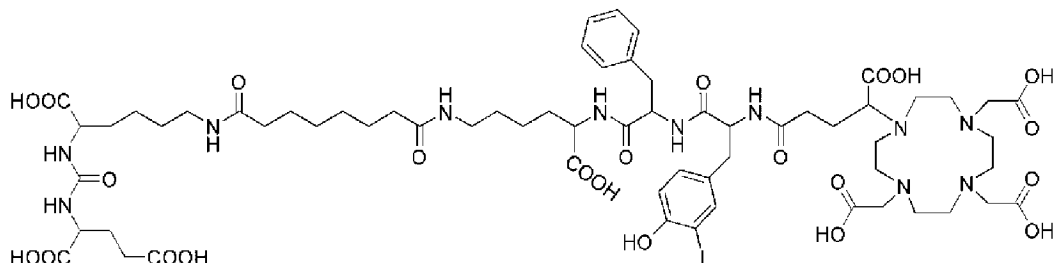
Также представлено применение соединения формулы I для получения лекарственного средства для способа лечения млекопитающего, больного раком, экспрессирующим простат-специфический мембранный антиген(PSMA), у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанный способ включает:

(i) введение млекопитающему ^{225}Ac -радиофармацевтического средства, при этом млекопитающее уже получило или получает один или более ингибиторов контрольных точек;

(ii) введение млекопитающему одного или более ингибиторов контрольных точек,

при этом млекопитающее уже получило или получает ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство; или

(iii) введение млекопитающему одного или более ингибиторов контрольных точек одновременно с введением млекопитающему ^{225}Ac -радиофармацевтического средства, при этом в каждом случае указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство включает ^{225}Ac , хелатированный с соединением формулы I или его стереоизомером:



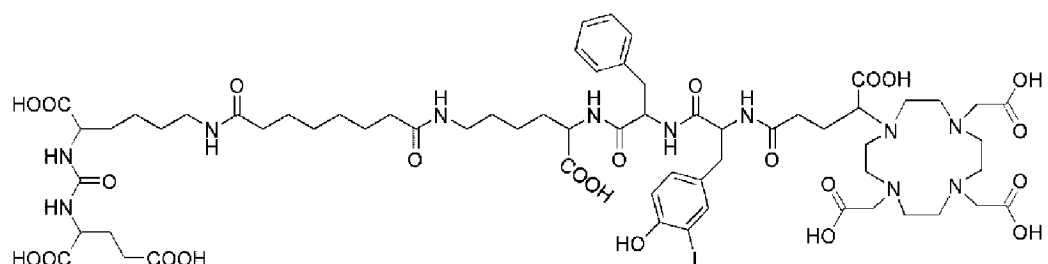
(I).

В другом аспекте представлено соединение формулы I для применения в лечении млекопитающего, больного раком, экспрессирующим простат-специфический мембранный антиген(PSMA), у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанный способ включает:

(i) введение млекопитающему ^{225}Ac -радиофармацевтического средства, при этом млекопитающее уже получило или получает один или более ингибиторов контрольных точек;

(ii) введение млекопитающему одного или более ингибиторов контрольных точек, при этом млекопитающее уже получило или получает ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство; или

(iii) введение млекопитающему одного или более ингибиторов контрольных точек одновременно с введением млекопитающему ^{225}Ac -радиофармацевтического средства, при этом в каждом случае указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство включает ^{225}Ac , хелатированный с соединением формулы I или его стереоизомером:



(I).

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 иллюстрирует биораспределение радиофармацевтического средства [^{177}Lu]-Соединения А в сингенной модели СТ-26.

Фиг. 2 иллюстрирует эффективность *in vivo* радиофармацевтического средства [^{225}Ac]-Соединения А при различных дозах в сингенной иммунокомпетентной мышью

модели СТ-26-mFOLH1.

Фиг. 3А и Фиг. 3В иллюстрируют повышенную терапевтическую эффективность комбинации радиофармацевтического средства [^{225}Ac]-Соединения А и α -CTLA-4/PD-1 в сингенной мышью модели СТ-26-mFOLH1.

Фиг. 4А и Фиг. 4В иллюстрируют повышение общей выживаемости у мышей, обработанных [^{225}Ac]-Соединением А.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к комбинированным терапиям для лечения рака с использованием определенных радиофармацевтических средств и ингибиторов контрольных точек в комбинации. В частности, радиофармацевтические средства представляют собой ^{225}Ac -хелатированные малые молекулы, направленные на простат-специфический мембранный антиген (PSMA).

Радиоактивно-меченные нацеливающие молекулы (также известные как радиофармацевтические средства) предназначены для нацеливания на белок или рецептор (например, PSMA), который активирован при болезненном состоянии и/или является специфическим для пораженных клеток (например, опухолевых клеток), для доставки радиоактивной полезной нагрузки для повреждения и уничтожения представляющих интерес клеток.

Определения

Химические термины

Термин “изомер”, используемый в настоящей заявке, означает любой таутомер, стереоизомер, энантиомер или диастереомер любого соединения. Признано, что соединение формулы I имеет один или несколько хиральных центров и, следовательно, может существовать в виде стереоизомеров, таких как диастереомеры (например, энантиомеры (т.е. (+) или (-))). Если не указано иное, химические структуры, показанные в настоящей заявке, охватывают все соответствующие стереоизомеры, то есть как стереомерно чистую форму (например, геометрически чистую, энантиомерно чистую или диастереомерно чистую), так и энантиомерные и стереоизомерные смеси, например, рацематы. Энантиомерные и стереоизомерные смеси соединений обычно можно разделить на составляющие их энантиомеры или стереоизомеры хорошо известными методами, такими как газовая хроматография с хиральной фазой, высокоэффективная жидкостная хроматография с хиральной фазой, кристаллизация соединения в виде комплекса с хиральной солью или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Энантиомеры и стереоизомеры также можно получить из стереомерно или энантиомерно чистых промежуточных продуктов, реагентов и катализаторов хорошо известными методами асимметричного синтеза.

Термин “стереоизомер”, используемый в настоящей заявке, относится ко всем возможным различным изомерным, а также конформационным формам, которыми может обладать соединение (например, соединение любой формулы, описанной в настоящей заявке), в частности, ко всем возможным стереохимически и конформационно изомерным

формам, всем диастереомерам, энантиомерам и/или конформерам основной молекулярной структуры. Некоторые соединения могут существовать в различных таутомерных формах, все из которых включены в объем настоящего изобретения.

Термин “диастереомер”, используемый в настоящей заявке, означает стереоизомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга и не совпадают при наложении друг на друга.

Термин “энантиомер”, используемый в настоящей заявке, означает каждую индивидуальную оптически активную форму соединения, имеющую оптическую чистоту или энантиомерный избыток (как определено методами, являющимися стандартными в данной области) по меньшей мере 80% (т.е. по меньшей мере 90% одного энантиомера и не более 10% другого энантиомера), предпочтительно по меньшей мере 90% и более предпочтительно по меньшей мере 98%.

Другие термины

В контексте настоящей заявки термин “около” или “приблизительно” относится к отклонению на $\pm 10\%$ от указанного количественного значения (и включает само указанное количественное значение), если иное не указано или не вытекает из контекста. Например, если иное не указано или не вытекает из контекста, доза около 100 кБк/кг означает диапазон доз $100 \pm 10\%$ кБк/кг, т.е. от 90 кБк/кг до 110 кБк/кг включительно.

В контексте настоящей заявки термин «вводимый в комбинации», «комбинированное введение» или «совместно вводимый» означает, что два или более средств вводят субъекту одновременно или с таким интервалом, чтобы могло быть перекрытие эффекта каждого средства у пациента. Таким образом, два или более средств, которые вводят в комбинации, не обязательно должны вводиться вместе. В некоторых вариантах осуществления их вводят друг за другом с интервалом 90 дней (например, с интервалом 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2 или 1 день), с интервалом 28 дней (например, с интервалом 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 день, с интервалом 24 часа (например, с интервалом 12, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 час) или с интервалом приблизительно 60, 30, 15, 10, 5 или 1 минута между их введениями. В некоторых вариантах осуществления введения таких средств осуществляют достаточно близко друг к другу для достижения комбинаторного эффекта.

В контексте настоящей заявки “введение” средства субъекту включает контактирование клеток указанного субъекта с этим средством.

Термин «рак» относится к любому раку, вызванному пролиферацией злокачественных неопластических клеток, таких как опухоли, новообразования, карциномы, саркомы, лейкозы и лимфомы. «Рак солидной опухоли» означает рак, включающий аномальную массу ткани, например, саркомы, карциномы и лимфомы. «Гематологический рак» или «рак жидких тканей», используемые в настоящей заявке взаимозаменяемо, означают рак, присутствующий в жидкости организма, например, лимфомы и лейкозы.

Термин “ингибитор контрольных точек”, также известный как “ингибитор

иммунных контрольных точек” или “ICI,” относится к средству, которое блокирует действие белка иммунной контрольной точки, например, блокирует такие белки иммунных контрольных точек от связывания с их партнерами-белками.

Термин «хелат», используемый в настоящей заявке, относится к органическому соединению или его части, которые могут быть связаны с центральным атомом металла или радиометалла в двух или более точках.

Термин «конъюгат», используемый в настоящей заявке, относится к молекуле, которая содержит хелатирующую группу или ее комплекс с металлом, линкерную группу и которая необязательно содержит терапевтическую часть или нацеливающую часть.

В контексте настоящей заявки термин «соединение» подразумевает включение всех стереоизомеров, геометрических изомеров и таутомеров показанных структур.

Описанные в настоящей заявке соединения могут быть асимметричными (например, иметь один или несколько стереоцентров). Предусматриваются все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, если не указано иное. Соединения по настоящему изобретению, которые содержат асимметрично замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Способы получения оптически активных форм из оптически активных исходных веществ известны в данной области, например разделение рацемических смесей или стереоселективный синтез. Многие геометрические изомеры олефинов, двойные связи C=N и т.п. также могут присутствовать в описанных в настоящей заявке соединениях, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в настоящем раскрытии. Цис- и транс-геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм.

Соединения по настоящему изобретению также включают таутомерные формы. Таутомерные формы возникают в результате обмена одинарной связи с соседней двойной связью и сопутствующей миграции протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые являются изомерными состояниями протонирования, имеющими одинаковую эмпирическую формулу и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают пары кетон - енол, пары амид - иминовая кислота, пары лактам - лактим, пары амид - иминовая кислота, пары енамин - имин и кольцевые формы, где протон может занимать два или более положений гетероциклической системы, такие как 1Н- и 3Н-имидазол, 1Н-, 2Н- и 4Н- 1,2,4-триазол, 1Н- и 2Н-изоиндол и 1Н- и 2Н-пиразол. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или могут быть стерически замкнуты в одну форму посредством соответствующего замещения.

В различных местах настоящего описания заместители соединений по настоящему изобретению раскрываются в группах или в диапазонах. Специально подразумевается, что настоящее изобретение включает каждую отдельную подкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, термин “C₁₋₆ алкил” специально предназначен для индивидуального раскрытия метила, этила, C₃ алкила, C₄ алкила, C₅ алкила и C₆ алкила. В настоящей заявке предполагается, что фраза в форме “необязательно замещенный X”

(например, необязательно замещенный алкил) эквивалентна фразе “X, где X является необязательно замещенным” (например, “алкил, где указанный алкил необязательно замещен”). Предполагается, что она означает, что характерный признак “X” (например, алкил) *per se* является произвольным.

В контексте настоящей заявки термины «уменьшение», «уменьшенный», «увеличение», «увеличенный» или «снижение», «сниженный» (например, в отношении терапевтических результатов или эффектов) имеют значения относительно контрольного уровня. В некоторых вариантах осуществления контрольный уровень означает уровень, определенный путем использования указанного метода с контролем в экспериментальной животной модели или клиническом испытании. В некоторых вариантах осуществления контрольный уровень означает уровень у того же субъекта до или в начале лечения. В некоторых вариантах осуществления контрольный уровень означает средний уровень в популяции, не подвергавшейся лечению указанным способом лечения.

Термин «эффективное количество» средства (например, любого из вышеуказанных конъюгатов), в контексте настоящей заявки, означает количество, достаточное для достижения полезных или желаемых результатов, таких как клинические результаты, и, как таковое, «эффективное количество» зависит от контекста, в котором оно применяется.

Термин «более низкая эффективная доза», при использовании в сочетании со средством (например, терапевтическим средством), относится к дозе средства, которая эффективна терапевтически в комбинированных терапиях по изобретению и которая ниже дозы, которая определена как эффективная терапевтически, когда средство используется в качестве монотерапии в сравнительных экспериментах или в силу других терапевтических рекомендаций.

Термин “фармацевтическая композиция”, в контексте настоящей заявки, означает композицию, содержащую соединение, описанное в настоящей заявке, сформулированное с фармацевтически приемлемым эксципиентом. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция производится или продается с одобрения государственного регулирующего органа как часть терапевтической схемы лечения заболевания у млекопитающего. Фармацевтические композиции могут быть сформулированы, например, для перорального введения в виде стандартной лекарственной формы (например, таблетка, капсула, каплетта, гелевая капсула или сироп); для местного введения (например, в виде крема, геля, лосьона или мази); для внутривенного введения (например, в виде стерильного раствора, свободного от частиц-эмболов, и в системе растворителей, подходящей для внутривенного применения); или в виде любой другой лекарственной формы, описанной в настоящей заявке.

“Фармацевтически приемлемый эксципиент”, в контексте настоящей заявки, относится к любому ингредиенту, отличному от соединений, описанных в настоящей заявке (например, носитель, способный суспендировать или растворять активное соединение), и обладающему свойствами быть нетоксичным и не вызывать воспаления у пациента. Эксципиенты могут включать, например: антиадгезивы, антиоксиданты,

связующие вещества, покрытия, вспомогательные вещества для прессования, дезинтегранты, красители, смягчающие вещества, эмульгаторы, наполнители (разбавители), пленкообразователи или покрытия, ароматизаторы, отдушки, глиданты (усилители текучести), смазывающие вещества, консерванты, печатные краски, радиопротекторы, сорбенты, суспендирующие или диспергирующие агенты, подсластители или воду для увлажнения. Примеры эксципиентов включают, но не ограничиваются этим: аскорбиновую кислоту, гистидин, фосфатный буфер, бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), карбонат кальция, фосфат кальция (двухосновный), стеарат кальция, кроскармеллозу, сшитый поливинилпирролидон, лимонную кислоту, кросповидон, цистеин, этилцеллюлозу, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, лактозу, стеарат магния, мальтитол, маннит, метионин, метилцеллюлозу, метилпарабен, микрокристаллическую целлюлозу, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, повидон, прежелатинизированный крахмал, пропилпарабен, ретинилпальмитат, шеллак, диоксид кремния, натрий карбоксиметилцеллюлозу, цитрат натрия, натрий крахмалгликолят, сорбитол, крахмал (кукурузный), стеариновую кислоту, сахарозу, тальк, диоксид титана, витамин А, витамин Е, витамин С и ксилит.

Термин “фармацевтически приемлемая соль”, используемый в настоящей заявке, означает те соли описанных соединений, которые, в рамках здравого медицинского суждения, подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения или аллергической реакции. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, фармацевтически приемлемые соли описаны в: Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977 и в Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Eds. P.H. Stahl and C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008. Соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений, описанных в настоящей заявке, или отдельно путем взаимодействия группы свободного основания с подходящей органической кислотой.

Соединения могут иметь ионизируемые группы, чтобы их можно было получить в виде фармацевтически приемлемых солей. Эти соли могут быть кислотно-аддитивными солями, включающими неорганические или органические кислоты, или, в случае кислотных форм соединений, соли могут быть получены из неорганических или органических оснований. Часто соединения получают или используют в форме фармацевтически приемлемых солей, полученных в виде продуктов присоединения фармацевтически приемлемых кислот или оснований. Подходящие фармацевтически приемлемые кислоты и основания хорошо известны в данной области, такие как хлористоводородная, серная, бромистоводородная, уксусная, молочная, лимонная или винная кислоты для образования кислотно-аддитивных солей, и гидроксид калия, гидроксид натрия, гидроксид аммония, кофеин, различные амины для образования основных солей. Способы получения соответствующих солей хорошо известны в данной области.

Репрезентативные соли присоединения кислот включают, среди прочих, ацетат, адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, гемисульфат, гептонат, гексаноат, гидробромид, гидрохлорид, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, толуолсульфонат, ундеканоат, валерат. Репрезентативные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция и магния, а также нетоксичные аммониевые, четвертичные аммониевые и аминные катионы, включая, но не ограничиваясь этим, аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламином, диметиламин, триметиламин, триэтиламин и этиламин.

Термин “радиофармацевтическое средство” или “радиоконъюгат”, в контексте настоящей заявки, относится к любому соединению или конъюгату, который включает радиоизотоп или радионуклид, такой как любой из радиоизотопов или радионуклидов, описанных в настоящей заявке.

В контексте настоящей заявки, термин “радионуклид”, относится к атому, который может подвергаться радиоактивному распаду (например, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{35}S , ^{47}Sc , ^{55}Co , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{89}Zr , ^{86}Y , ^{87}Y , ^{90}Y , ^{97}Ru , ^{99}Tc , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{105}Rh , ^{109}Pd , ^{111}In , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{149}Pm , ^{149}Tb , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{198}Au , ^{199}Au , ^{203}Pb , ^{211}At , ^{212}Pb , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Th , ^{229}Th , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{82}Rb , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{201}Tl). Термины радиоактивный нуклид, радиоизотоп или радиоактивный изотоп также могут использоваться для описания радионуклида. Радионуклиды можно использовать в качестве агентов для детекции. В некоторых вариантах осуществления радионуклид представляет собой альфа-излучающий радионуклид. Примеры радионуклидов, используемых в способе по изобретению, включают, но не ограничиваются этим, ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{68}Ga , ^{90}Y , ^{149}Tb , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{211}At , ^{212}Bi , ^{212}Pb , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{225}Ac и ^{227}Th .

В контексте настоящей заявки, а также как хорошо известно в данной области, «лечить» состояние или «лечение» состояния (например, состояний, описанных в настоящей заявке, таких как рак) означает подход к получению полезных или желаемых результатов, таких как клинические результаты. Полезные или желаемые результаты могут включать, но не ограничиваются этим, облегчение или улучшение одного или нескольких симптомов или состояний; уменьшение степени заболевания, расстройства или состояния; стабилизированное (т.е. не ухудшающееся) состояние заболевания, расстройства или состояния; предотвращение распространения заболевания, расстройства или состояния; задержку или замедление прогрессирования заболевания, расстройства или состояния; облегчение или паллиативное облегчение заболевания, расстройства или состояния; и ремиссию (частичную или полную), обнаруживаемую или необнаруживаемую. В контексте лечения рака «улучшение» может включать, например,

снижение частоты метастазов, уменьшение объема опухоли, уменьшение васкуляризации опухоли и/или снижение скорости роста опухоли. «Паллиативное облегчение» заболевания, расстройства или состояния означает, что степень и/или нежелательные клинические проявления заболевания, расстройства или состояния уменьшаются и/или время прогрессирования замедляется или увеличивается по сравнению со степенью или временем при отсутствии лечения.

Ингибиторы контрольных точек

В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек вводят совместно с радиофармацевтическим средством. Как правило, подходящие ингибиторы контрольных точек ингибируют иммуносупрессивный белок контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек ингибирует белок, выбранный из группы, состоящей из цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного антигена 4 (CTLA-4), белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1), лиганда-1 запрограммированной гибели клеток (PD-L1), LAG-3, Т-клеточного иммуноглобулина и муцина-3 (TIM-3), Т-клеточного иммунорецептора с Ig и ITIM доменами (TIGIT) и киллерных иммуноглобулин-подобных рецепторов (KIR).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек способен связываться с CTLA-4, PD-1 или PD-L1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек препятствует взаимодействию (например, препятствует связыванию) между PD-1 и PD-L1.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой малую молекулу.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, например моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой человеческое или гуманизованное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой мышиное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой антитело к CTLA-4. Неограничивающие примеры антител к CTLA-4 включают BMS-986218, BMS-986249, ипилимумаб, тремелиумаб (прежнее название тицилимумаб, CP-675,206), MK-1308 и REGN-4659. Дополнительным примером антитела к CTLA-4 является 4F10-11, мышиное моноклональное антитело.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой антитело к PD-1. Неограничивающие примеры антител к PD-1 включают камрелизумаб, цемиплумаб, достарлиумаб, ниволумаб, пембролизумаб, синтилиумаб, тислелизумаб и торипалиумаб. Дополнительным примером антитела к PD-1 является RMP1-14, мышиное моноклональное антитело.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек представляет

собой антитело к PD-L1. Неограничивающие примеры антител к PD-L1 включают атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб.

В некоторых вариантах осуществления используют комбинацию более чем одного ингибитора контрольных точек. Например, в некоторых вариантах осуществления используют как ингибитор CTLA-4, так и ингибитор PD-1 или PD-L1.

Субъекты

В некоторых раскрытых способах субъекту вводят терапию (например, включающую терапевтическое средство). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее, например человека.

В некоторых вариантах осуществления субъект уже получил или получает другую терапию. Например, в некоторых вариантах осуществления субъект уже получил или получает радиофармацевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления субъект уже получил или получает ингибитор контрольных точек.

В некоторых вариантах осуществления субъект болен раком или имеет риск развития рака. Например, у субъекта мог быть диагностирован рак. Рак может быть первичным раком или метастатическим раком. У субъектов может быть любая стадия рака, например, стадия I, стадия II, стадия III или стадия IV с поражением лимфатических узлов или без него и с метастазами или без них. Представленные композиции могут предотвратить или уменьшить дальнейший рост рака и/или иным образом облегчить рак (например, предотвратить или уменьшить метастазы). В некоторых вариантах осуществления субъект не болен раком, но было установлено, что он имеет риск развития рака, например, из-за наличия одного или нескольких факторов риска, таких как воздействие окружающей среды, присутствие одной или нескольких генетических мутаций или вариантов, семейный анамнез и т.д. В некоторых вариантах осуществления у субъекта не был диагностирован рак.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль.

В некоторых вариантах осуществления солидный рак представляет собой рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы, рак головы и шеи, рак предстательной железы, колоректальный рак, саркому, аденокарциному, нейроэндокринный рак, саркому Юинга, множественную миелому или острый миелоидный лейкоз.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой несолитарный рак (например, рак жидких тканей (например, гематологический рак)).

Введение и дозы

Эффективные и более низкие эффективные дозы

Настоящее изобретение обеспечивает комбинированные терапии, в которых количество каждого терапевтического средства само может быть или может не быть терапевтически эффективным. Например, представлены способы, включающие введение первой терапии и второй терапии в количествах, которые вместе являются эффективными для лечения или облегчения расстройства, например рака. В некоторых вариантах

осуществления по меньшей мере одну из первой и второй терапии вводят субъекту в более низкой эффективной дозе. В некоторых вариантах осуществления обе первую и вторую терапии вводят в более низких эффективных дозах.

В некоторых вариантах осуществления первая терапия включает радиофармацевтическое средство, а вторая терапия включает ингибитор контрольных точек.

В некоторых вариантах осуществления первая терапия включает ингибитор контрольных точек, а вторая терапия включает радиофармацевтическое средство.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические комбинации, раскрытые в настоящей заявке, вводят субъекту способом (например, дозы и время), достаточным для излечения или по меньшей мере частичного прекращения проявления симптомов расстройства и его осложнений. В контексте отдельной терапии («монотерапия») количество, достаточное для достижения этой цели, определяется как «терапевтически эффективное количество», количество соединения, достаточное для существенного улучшения по меньшей мере одного симптома, связанного с заболеванием или медицинским состоянием. «Терапевтически эффективное количество» обычно варьируется в зависимости от терапевтического средства. Для известных терапевтических средств соответствующие терапевтически эффективные количества могут быть известны, или они легко определяются специалистами в данной области.

Например, при лечении рака терапевтически эффективным будет средство или соединение, которое уменьшает, предотвращает, задерживает, подавляет или останавливает любой симптом заболевания или состояния. Терапевтически эффективное количество средства или соединения не обязательно излечивает заболевание или состояние, но обеспечивает лечение заболевания или состояния таким образом, что замедляет, препятствует или предотвращает начало развития заболевания или состояния, или облегчает симптомы заболевания или состояния, или изменяет сроки заболевания или состояния, или, например, заболевание или состояние становится менее тяжелым, или выздоровление субъекта ускоряется. Например, лечение может быть терапевтически эффективным, если оно вызывает регрессию рака или замедляет рост рака.

Режим дозирования (например, количество каждого терапевтического средства, относительные интервалы между введениями терапий и т.д.), который эффективен для этих целей, может зависеть от тяжести заболевания или состояния, а также массы тела и общего состояния субъекта. Например, терапевтически эффективное количество конкретной композиции, содержащей терапевтическое средство, применяемое для млекопитающих (например, человека), может быть определено лицом с обычной квалификацией в данной области с учетом индивидуальных различий в возрасте, массе тела и состоянии млекопитающего. Поскольку определенные конъюгаты по настоящему изобретению демонстрируют повышенную способность нацеливаться на раковые клетки и оставаться в них, доза этих соединений может быть ниже (например, может быть ниже или составлять примерно 90%, 75%, 50%, 40%, 30%, 20%, 15%, 12%, 10%, 8%, 7%, 6%,

5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,1%) эквивалентной дозы, необходимой для терапевтического эффекта неконъюгированного средства. Терапевтически эффективные и/или оптимальные количества также могут быть определены эмпирически специалистами в данной области. Таким образом, более низкие эффективные дозы также могут быть определены специалистами в данной области.

Однократное или многократное введение радиофармацевтического средства или композиции (например, фармацевтической композиции, содержащей терапевтическое средство или радиофармацевтическое средство) можно осуществлять с уровнями доз и схемой, выбираемыми лечащим врачом. Доза и график введения могут быть определены и скорректированы на основе тяжести заболевания или состояния у субъекта, которые могут контролироваться на протяжении всего курса лечения в соответствии с методами, обычно применяемыми врачами, или методами, описанными в настоящей заявке.

В раскрытых способах комбинированной терапии первую и вторую терапии можно вводить субъекту последовательно или одновременно. Например, первую композицию, содержащую первое терапевтическое средство, и вторую композицию, содержащую второе терапевтическое средство, можно вводить субъекту последовательно или одновременно. Альтернативно, субъекту можно вводить композицию, содержащую комбинацию первого терапевтического средства и второго терапевтического средства.

В некоторых вариантах осуществления радиофармацевтическое средство вводят в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления радиофармацевтическое средство вводят более одного раза, т.е. в виде нескольких доз. При многократном введении радиофармацевтического средства доза для каждого введения может быть одинаковой или разной.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек вводят в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек вводят более одного раза, например по меньшей мере два раза, по меньшей мере три раза и т.д. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек вводят несколько раз в соответствии с регулярным или полурегулярным графиком, например, примерно один раз в две недели, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю или более трех раз в неделю. Когда ингибитор контрольных точек вводят более одного раза, доза для каждого введения может быть одинаковой или разной. Например, ингибитор контрольных точек можно вводить в начальной дозе, а затем последующие дозы ингибитора контрольных точек могут быть выше или ниже начальной дозы.

В некоторых вариантах осуществления первую дозу ингибитора контрольных точек вводят одновременно с первой дозой радиофармацевтического средства. В некоторых вариантах осуществления первую дозу ингибитора контрольных точек вводят до первой дозы радиофармацевтического средства. В некоторых вариантах осуществления первую дозу ингибитора контрольных точек вводят после первой дозы радиофармацевтического средства. В некоторых вариантах осуществления вводят последующие дозы ингибитора контрольных точек.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способы, включающие введение млекопитающему ^{225}Ac -радиофармацевтического средства в дозе менее чем 2 МБк/кг (например, менее чем 1 МБк/кг, менее чем 750 кБк/кг, менее чем 500 кБк/кг, менее чем 400 кБк/кг, менее чем 300 кБк/кг, менее чем 250 кБк/кг, менее чем 200 кБк/кг, менее чем 150 кБк/кг, менее чем 100 кБк/кг, или менее чем 50 кБк/кг) массы тела указанного млекопитающего. Каждую из таких доз можно вводить млекопитающему несколько раз.

В некоторых вариантах осуществления указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство можно вводить в дозе между 2 МБк/кг и 1,5 МБк/кг, между 1,5 МБк/кг и 1 МБк/кг, между 1 МБк/кг и 900 кБк/кг, между 900 кБк/кг и 800 кБк/кг, между 800 кБк/кг и 700 кБк/кг, между 700 кБк/кг и 600 кБк/кг, между 600 кБк/кг и 500 кБк/кг, между 500 кБк/кг и 400 кБк/кг, между 400 кБк/кг и 300 кБк/кг, между 300 кБк/кг и 200 кБк/кг, между 200 кБк/кг и 100 кБк/кг или между 100 кБк/кг и 50 кБк/кг. Каждую из таких доз можно вводить млекопитающему несколько раз.

В некоторых вариантах осуществления указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство можно вводить в дозе около 2 МБк/кг, около 1,9 МБк/кг, около 1,8 МБк/кг, около 1,7 МБк/кг, около 1,6 МБк/кг, около 1,5 МБк/кг, около 1,4 МБк/кг, около 1,3 МБк/кг, около 1,2 МБк/кг, около 1,1 МБк/кг, около 1 МБк/кг, около 0,9 МБк/кг, около 0,8 МБк/кг, около 0,7 МБк/кг, около 0,6 МБк/кг, около 0,5 МБк/кг, около 0,4 МБк/кг, около 0,3 МБк/кг, около 0,2 МБк/кг, около 0,1 МБк/кг или около 0,05 МБк/кг. Каждую из таких доз можно вводить млекопитающему несколько раз.

В некоторых вариантах осуществления указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят в дозе менее чем 250 кБк/кг (например, около 240 кБк/кг, около 220 кБк/кг, около 200 кБк/кг, около 180 кБк/кг, около 160 кБк/кг, около 150 кБк/кг, около 140 кБк/кг, около 130 кБк/кг, около 120 кБк/кг, около 110 кБк/кг или около 100 кБк/кг) массы тела указанного млекопитающего. Каждую из таких доз можно вводить млекопитающему несколько раз.

В некоторых вариантах осуществления указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят в дозе менее чем 100 кБк/кг (например, около 90 кБк/кг, около 80 кБк/кг, около 70 кБк/кг, около 60 кБк/кг, около 50 кБк/кг, около 40 кБк/кг, около 30 кБк/кг, около 20 кБк/кг или около 10 кБк/кг) массы тела указанного млекопитающего. Каждую из таких доз можно вводить млекопитающему несколько раз.

В некоторых вариантах осуществления указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят указанному млекопитающему в виде единичной дозы менее чем 15 МБк (например, около 14 МБк, около 13 МБк, около 12 МБк, около 11 МБк, около 10 МБк, около 9 МБк, около 8 МБк, около 7 МБк, около 6 МБк, около 5 МБк, около 4 МБк, около 3 МБк, около 2 МБк, около 1 МБк). Каждую из единичных доз можно вводить млекопитающему несколько раз.

В некоторых вариантах осуществления указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят указанному млекопитающему в виде единичной дозы менее чем 10 МБк.

Каждую из единичных доз можно вводить млекопитающему несколько раз.

В некоторых вариантах осуществления указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят указанному млекопитающему в виде единичной дозы менее чем 5 МБк. Каждую из единичных доз можно вводить млекопитающему несколько раз.

В некоторых вариантах осуществления радиофармацевтические средства (или их композицию) и ингибиторы контрольных точек (или их композицию) вводят друг за другом с интервалом 28 дней (например, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 день) между их введениями.

В некоторых вариантах осуществления радиофармацевтические средства (или их композицию) и ингибиторы контрольных точек (или их композицию) вводят друг за другом с интервалом 90 дней (например, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2 или 1 день) между их введениями. В различных вариантах осуществления ингибитор контрольных точек вводят одновременно с радиофармацевтическим средством. В различных вариантах осуществления ингибитор контрольных точек вводят несколько раз после первого введения радиофармацевтического средства.

В некоторых вариантах осуществления композиции (например, композиции, включающие радиофармацевтические средства) вводят для планирования лучевой терапии или для диагностических целей. При введении для планирования лучевой терапии или для диагностических целей композиции можно вводить субъекту в диагностически эффективной дозе и/или количестве, эффективном для определения терапевтически эффективной дозы. В некоторых вариантах осуществления первую дозу раскрытого конъюгата или его композиции (например, фармацевтической композиции) вводят в количестве, эффективном для планирования лучевой терапии, с последующим введением комбинированной терапии, включающей конъюгат, раскрытый в настоящей заявке, и другое терапевтическое средство.

Фармацевтические композиции, включающие одно или более средств (например, радиофармацевтических средств и/или ингибиторов контрольных точек), могут быть сформулированы для использования в соответствии с раскрытыми способами и системами в различных системах доставки лекарственных средств. Также можно включить в композицию один или несколько физиологически приемлемых эксципиентов или носителей для получения соответствующей лекарственной формы. Примеры подходящих лекарственных форм можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed., 1985. Краткий обзор способов доставки лекарственных средств см., например, в Langer (Science 249:1527-1533, 1990).

Лекарственные формы

Фармацевтические композиции могут быть сформулированы для парентерального, интраназального, местного, перорального или локального введения, например, трансдермальным способом, для профилактического и/или терапевтического лечения. Фармацевтические композиции можно вводить парентерально (например, путем внутривенной, внутримышечной или подкожной инъекции), или путем перорального

приема, или путем местного нанесения, или путем внутрисуставной инъекции в области, пораженные сосудистым или раковым заболеванием. Примеры дополнительных путей введения включают интраваскулярное, интраартериальное, интратуморальное, интраперитонеальное, интравентрикулярное, интраэпидуральное, а также назальное, офтальмологическое, интрасклеральное, интраорбитальное, ректальное, местное или аэрозольное ингаляционное введение. Также специально рассматривается введение с замедленным высвобождением такими средствами, как депо инъекции или эродируемые имплантаты или компоненты. Подходящие композиции включают композиции, содержащие агенты (например, соединения, раскрытые в настоящей заявке), растворенные или суспендированные в приемлемом носителе, предпочтительно водном носителе, например в воде, забуференной воде, физиологическом растворе или PBS, среди прочего, например, для парентерального введения. Композиции могут содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества для приближения к физиологическим условиям, такие как агенты для регулирования pH и буферные агенты, агенты для регулирования тоничности, смачивающие агенты или детергенты, среди прочего. В некоторых вариантах осуществления композиции формулируют для пероральной доставки; например, композиции могут содержать инертные ингредиенты, такие как связующие вещества или наполнители, для получения стандартной лекарственной формы, такой как таблетка или капсула. В некоторых вариантах осуществления композиции формулируют для местного введения; например, композиции могут содержать инертные ингредиенты, такие как растворители или эмульгаторы, для получения крема, мази, геля, пасты или глазных капель.

Композиции могут быть стерилизованы, например с использованием обычных методов стерилизации, или стерильно отфильтрованы. Водные растворы могут быть упакованы для использования как есть или лиофилизированы, при этом лиофилизированный препарат смешивается со стерильным водным носителем перед введением. pH препаратов обычно находится на уровне между 3 и 11, более предпочтительно между 5 и 9 или между 6 и 8, и наиболее предпочтительно между 6 и 7, например 6-6,5. В некоторых вариантах осуществления композиции в твердой форме упакованы в виде множества отдельных дозируемых единиц, каждая из которых содержит фиксированное количество вышеуказанного средства или средств, например, в герметичной упаковке таблеток или капсул. В некоторых вариантах осуществления композиции в твердой форме упакованы в контейнер для гибкого дозирования, например, в сжимаемый тюбик, предназначенный для крема или мази местного применения.

Эффекты

В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению обеспечивают терапевтический эффект.

В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект включает уменьшение объема опухоли, стабильный объем опухоли или снижение скорости увеличения объема опухоли. В некоторых вариантах осуществления терапевтический

эффект включает уменьшение частоты рецидивов или метастазов.

Другие средства

В некоторых вариантах осуществления раскрытые способы дополнительно включают введение антипролиферативного средства, сенсibilизатора радиации или иммунорегулирующего или иммуномодулирующего агента.

Под «антипролиферативным» или «антипролиферативным средством», используемыми взаимозаменяемо в настоящей заявке, подразумевается любое противораковое средство, включая антипролиферативные средства, перечисленные в Таблице 1, любое из которых может использоваться в комбинации с радиофармацевтическим средством для лечения состояния или расстройства. Антипролиферативные средства также включают органоплатиновые производные, производные нафтохинона и бензохинона, хризофановую кислоту и ее антрохиноновые производные.

Под «иммунорегулирующим средством» или «иммуномодулирующим средством», используемыми взаимозаменяемо в настоящей заявке, подразумевается любой иммуномодулятор, включая перечисленные в Таблице 1, любой из которых может использоваться в комбинации с радиофармацевтическим средством, представленным в настоящей заявке.

В настоящей заявке термин «радиосенсibilизатор» включает любое средство, которое повышает чувствительность раковых клеток к лучевой терапии. Радиосенсibilизаторы могут включать, но не ограничиваются этим, 5-фторурацил, аналоги платины (например, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин), гемцитабин, антагонисты EGFR (например, цетуксимаб, gefитиниб), ингибиторы фарнезилтрансферазы, ингибиторы COX-2, антагонисты bFGF и антагонисты VEGF.

Таблица 1

Алкилирующие средства	Бусульфан дакарбазин ифосфамид гексаметилмеламин тиотепан дакарбазин ломустин циклофосфамид	Хлорамбуцил прокарбазин алтретамин эстрамустин фосфат меклоретамин стрептозоцин темозолomid Семустин
Средства на основе платины	спироплатин тетраплатин ормаплатин ипроплатин пикоплатин оксалиплатин карбоплатин	лобаплатин (Aeterna) сатраплатин (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) Мириплатин AP-5280 (Access) цисплатин
Антиметаболиты	азациитидин Флоксуридин 2-хлордезоксаденозин 6-меркаптопурин	триметрексат дезоксикоформицин пентостатин гидроксимочевина

	6-тиогуанин цитарабин 2-фтордезоксцитидин метотрексат томудекс флударабин ралитрексед	децитабин (SuperGen) клофарабин (Bioenvision) ирофулвен (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) этинилцитидин (Taiho) гемцитабин капецитабин
Ингибиторы топоизомера зы	амсакрин эпирубицин этопозид тенипозид или митоксантрон 7-этил-10-гидрокси-камтотецин дексразоксанет (ToroTarget) пиксантрон (Novuspharma) аналог ребеккамицина (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma) рубитекан (SuperGen) иринотекан (CPT-11) топотекан	экзатекан мезилат (Daiichi) хинамед (ChemGenex) гиматекан (Sigma-Tau) дифломотекан (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) элсамитруцин (Spectrum) Эдотекарин Козитекан Белотекан гидроксикамтотецин (SN-38)
Противоопу холевые антибиотики	валрубицин терарубицин идарубицин рубидазон пликамицин порфирамицин митоксантрон (новантрон) амонафид	азонафид антрапиразол оксантразол лозоксантрон Сабарубицин Эпирубицин митоксантрон доксорубицин
Антимитоти ческие средства	колхицин винбластин виндезин доластатин 10 (NCI) ризоксин (Fujisawa) мивобулин (Warner-Lambert) цемадотин (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) эпотилон В (Novartis) Т 900607 (Tularik) Т 138067 (Tularik) криптофицин 52 (Eli Lilly) винфлунин (Fabre) ауристин PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) таксопрексин (Protarga) SB 408075 (GlaxoSmithKline) Винорелбин Трихостатин А	E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTAMedica) ER-86526 (Eisai) комбретастатин А4 (BMS) изогомогалихондрин-В (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) азапотилон В (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) СА-4 пролекарство (OXiGENE) доластатин-10 (NIH) СА-4 (OXiGENE) доцетаксел винкристин паклитаксел

Ингибиторы ароматазы	аминоглутетимид атаместан (BioMedicines) летрозол анастрозол	YM-511 (Yamanouchi) форместан экземестан
Ингибиторы тимидилатсинтазы	пеметрексед (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	нолатрексед (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Антагонисты ДНК	трабектедин (PharmaMar) глуфосфамид (Baxter International) альбумин+32P (Isotope Solutions) тимектацин (NewBiotics)	эдотреотид (Novartis) мафосфамид (Baxter International) апазиквон (Spectrum Pharmaceuticals) Об бензилгуанин (Paligent)
Ингибиторы фарнезилтрансферазы	арглабин (NuOncology Labs) лонафарниб (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	типифарниб (Johnson & Johnson) периллиловый спирт (DOR BioPharma)
Ингибиторы насоса	CBT-1 (CBA Pharma) тариквидар (Xenova) MS-209 (Schering AG)	зосуквидар тригидрохлорид (Eli Lilly) бирикодар дицитрат (Vertex)
Ингибиторы гистонацетильтрансферазы	тацедиалин (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	пивалоилоксиметил бутират (Titan) депсипептид (Fujisawa)
Ингибиторы металлопротеиназы	Неовастат (Aeterna Laboratories) маримастат (British Biotech)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech)
Ингибиторы рибонуклеозидредуктазы	галлия мальтолат (Titan) триапин (Vion)	тезацитабин (Aventis) дидокс (Molecules for Health)
Агонисты/антагонисты TNF-альфа	вирулизин (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	ревимид (Celgene)
Антагонист рецептора эндотелина А	атразентан (Abbott) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Агонисты рецепторов	фенретинид (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	алитретиноин (Ligand)

ретиноевой кислоты		
Иммуномодуляторы	интерферон онкофаг (Antigenics) ГМК (Progenics) вакцина против аденокарциномы (Biomira) СТР-37 (AVI BioPharma) IRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) вакцины synchrovaх (CTL Immuno) вакцина против меланомы (CTL Immuno) p21 RAS вакцина (GemVax) MAGE-A3 (GSK) ниволумаб (BMS) абатацепт (BMS) пембролизумаб (Merck)	дексосомная терапия (Anosys) пентрикс (Australian Cancer Technology) ISF-154 (Tragen) противораковая вакцина (Intercell) норелин (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) β-алетин (Dovetail) CLL терапия (Vasogen) Ипилимумаб (BMS), СМ-10 (сCam BioTherapeutics) атезолизумаб (Genentech)
Гормональные средства	эстрогены конъюгированные эстрогены этинилэстрадиол хлортрианисен иденестрол гидроксипрогестерон капроат медроксипрогестерон тестостерон тестостерон пропионат; флуоксиместерон метилтестостерон диэтилстилбестрол мегестрол бикалутамид флутамид нилутамид	дексаметазон преднизон метилпреднизолон преднизолон аминоглутетимид лейпролид остреотид митотан P-04 (Novogen) 2-метоксиэстрадиол (EntreMed) арзоксифен (Eli Lilly) тамоксифен торемофин госерелин Лейпорелин бикалутамид
Фотодинамические средства	талапорфин (Light Sciences) Тералюкс (Theratechnologies) мотексафин гадолиний (Pharmacyclics)	Pd-бактериофеофорбид (Yeda) Мотексафин лютеций гиперицин
Ингибиторы киназы	иматиниб (Novartis) лефлуномид (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) эрлотиниб (Oncogene Science) канертиниб (Pfizer) скваламин (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) ваталаниб (Novartis)	ЕКВ-569 (Wyeth) кахалиде F (PharmaMar) СЕР-701 (Cephalon) СЕР-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) РКС412 (Novartis) Феноксодиол (Novogen) С225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2С4 (Genentech)

	PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) ЕКВ-509 (Wyeth) трастузумаб (Genentech) OSI-774 (Tarceva™) CI-1033 (Pfizer) SU11248 (Pharmacia) RH3 (York Medical) Генистеин Радицинол Met-MAb (Roche)	MDX-447 (Medarex) АВХ-EGF (Abgenix) ИМС-1С11 (ImClone) Тирфостины Гефитиниб (Iressa) РТК787 (Novartis) EMD 72000 (Merck) Эмодин радицинол Вемурафениб (ингибитор фермента B-Raf, Daiichi Sankyo)
	SR-27897 (ингибитор ССК А, Sanofi-Synthelabo) токладезин (агонист циклического АМФ, Ribapharm) алвоцидиб (ингибитор CDK, Aventis) CV-247 (ингибитор COX-2, Ivy Medical) P54 (ингибитор COX-2, Phytopharm) CapCell™ (стимулятор CYP450, Bavarian Nordic) GCS-100 (антагонист gal3, GlycoGenesys) G17DT иммуноген (ингибитор гастрин, Aphton) эфапроксирал (оксигенатор, Allos Therapeutics) PI-88 (ингибитор гепараназы, Progen) тесмилифен (антагонист гистамина, YM BioSciences) гистамин (агонист гистаминового H2 рецептора, Maxim) тиазофуридин (ингибитор IMPDH, Ribapharm) циленгитин (антагонист интегрин, Merck KGaA) SR-31747 (антагонист IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (ингибитор киназы mTOR, Wyeth) экзисулинд (ингибитор PDE V, Cell Pathways) CP-461 (ингибитор PDE V, Cell Pathways) AG-2037 (ингибитор GARFT, Pfizer) WX-UK1 (ингибитор активатора плазминогена, Willex)	Цефлатонин (промотор апоптоза, ChemGenex) BCX-1777 (ингибитор PNP, BioCryst) ранпирназа (стимулятор рибонуклеазы, Alfacell) галарубицин (ингибитор синтеза РНК, Dong-A) тирапазамин (восстанавливающее средство, SRI International) N-ацетилцистеин (восстанавливающее средство, Zambon) R-флурбипрофен (ингибитор NF-каппаВ, Encore) ЗСРА (ингибитор NF-каппаВ, Active Biotech) сеокальцитол (агонист рецептора витамина D, Leo) 131-I-TM-601 (антагонист ДНК, TransMolecular) эфлорнитин (ингибитор ODC, ILEX Oncology) минодроновая кислота (ингибитор остеокластов, Yamanouchi) индисулам (стимулятор p53, Eisai) аплидин (ингибитор РРТ, PharmaMar) гемтузумаб (антитело к CD33, Wyeth Ayerst) PG2 (усилитель гемопоэза, Pharmagenesis) Immunol™ (триклозан ополаскиватель для рта, Endo) триацетилуридин (уридиновое пролекарство, Wellstat) SN-4071 (средство против саркомы, Signature BioScience) TransMID-107™ (иммунотоксин, KS Biomedix) PCK-3145 (промотор апоптоза, Procyon) доранидазол (промотор апоптоза,

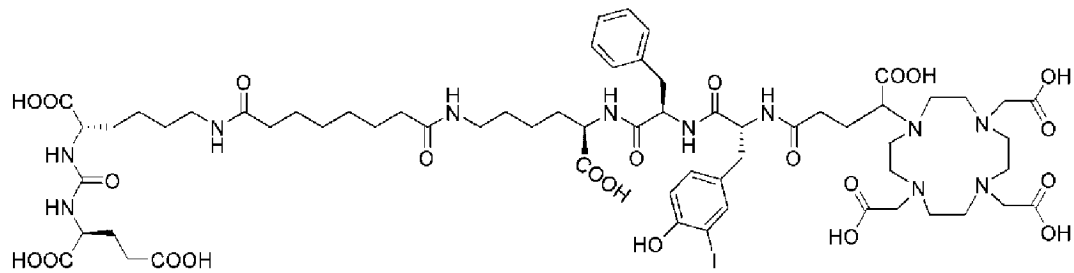
PBI-1402 (стимулятор PMN, ProMetic LifeSciences) бортезомиб (ингибитор протеасомы, Millennium) SRL-172 (стимулятор Т-клеток, SR Pharma) TLK-286 (ингибитор глутатион-S-трансферазы, Telik) PT-100 (агонист фактора роста, Point Therapeutics) мидостаурин (ингибитор PKC, Novartis) бриостатин-1 (стимулятор PKC, GPC Biotech) CDA-II (промотор апоптоза, Everlife) SDX-101 (промотор апоптоза, Salmedix) ритуксимаб (антитело к CD20, Genentech) кармустин Митоксантрон Блеомицин Абсинтин Хризофановая кислота Оксиды цезия ингибиторы BRAF, ингибиторы PD-L1 ингибиторы MEK бевацизумаб ингибиторы ангиогенеза дабрафениб	Pola) CHS-828 (цитотоксическое средство, Leo) транс-ретиноевая кислота (дифференциатор, NIH) MX6 (промотор апоптоза, MAXIA) апомин (промотор апоптоза, ILEX Oncology) уроцидин (промотор апоптоза, Bioniche) Ro-31-7453(промотор апоптоза, La Roche) Бросталлицин (промотор апоптоза, Pharmacia) βлапахон гелонин кафестол кавеол кофеиновая кислота Тирфостин AG ингибиторы PD-1 ингибиторы CTLA-4 сорафениб
---	---

Примеры

Пример 1. Синтез радиофармацевтических средств, включающих Соединение формулы I

Соединения формулы I, включая их стереоизомеры, являются низкомолекулярными антагонистами, нацеленными на PSMA, которые могут быть радиомечеными радионуклидом, таким как Лютеций-177 (^{177}Lu) или Актиний-225 (^{225}Ac), с образованием радионуклид-хелатированных радиофармацевтических средств. Синтез соединений формулы I (или их стереоизомеров) или их радионуклид-хелатированных радиофармацевтических средств описан в следующих документах: Weineisen M, et al. *EJNMMI Research*, 2014, 4:63; Weineisen M, et al. *J Nucl Med* 2015, 56:1169-1176; US 11,129,912 B1; и WO 2018/108287 A1.

Следующее иллюстративное соединение с обозначенной стереоспецифичностью, т.е. Соединение A, полученное в соответствии с вышеуказанными документами, использовали в исследованиях *in vivo*, представленных в Примерах 2-5 ниже.



Соединение А

Пример 2. Биораспределение [^{177}Lu]-Соединения А в сингенной иммунокомпетентной мышинной модели СТ-26-mFOLH1

Соединение А формулы I подвергали радиоактивному мечению Lu-177 с использованием методов, хорошо известных в данной области, для образования [^{177}Lu]-Соединения А. Способность [^{177}Lu]-Соединения А нацеливаться на антиген-экспрессирующие опухоли с высокой экспрессией мышинового NTSR1 *in vivo* была продемонстрирована с использованием сингенной модели СТ-26-mFOLH1. (Ген FOLH1 кодирует PSMA). Поглощение опухолью поддерживалось на уровне 0,5-3% введенной дозы/г (ID/г) от 6 до 48 часов после инъекции. См. Фиг. 1.

Пример 3. Повышенная эффективность [^{225}Ac]-Соединения А в сингенной иммунокомпетентной мышинной модели СТ-26-mFOLH1

Соединение А формулы I подвергали радиоактивному мечению с использованием стандартных методов для образования [^{225}Ac]-Соединения А. Исследование эффективности [^{225}Ac]-Соединения А у иммунокомпетентных мышей осуществляли с использованием дозы 0,148 МБк/кг, или 0,444 МБк/кг, или 0,74 МБк/кг, или 1,48 МБк/кг, или 4,44 МБк/кг (однократная доза, внутривенно) [^{225}Ac]-Соединения А. Было обнаружено, что [^{225}Ac]-Соединение А при наивысшей испытываемой дозе (4,44 МБк/кг) имело повышенную эффективность (по сравнению с соединением А без радиоактивной метки), что касается уменьшения объема опухоли у сингенных мышей СТ-26-mFOLH1 с интактной иммунной системой. См. Фиг. 2.

Пример 4. Лечение с использованием комбинации [^{225}Ac]-Соединения А и α -CTLA-4/PD-1 приводило к повышенной эффективности в сингенной мышинной модели СТ-26-mFOLH1

Исследование *in vivo* осуществляли для проверки эффекта [^{225}Ac]-Соединения А (описанного в Примере 3) в комбинации с ингибиторами контрольных точек, α -CTLA-4 и α -PD-1 антителами, на относительный объем опухоли в мышинной модели СТ-26-mFOLH1. Когда [^{225}Ac]-Соединение А совместно вводили в дозе 0,74 МБк/кг (однократная доза, внутривенно) с 5 мг/кг либо α -CTLA-4, либо α -PD-1, наблюдали повышенную терапевтическую эффективность, включая супрессию опухоли. Совместное введение с обоими α -CTLA-4 и α -PD-1 приводило к регрессии опухоли и существенно меньшему объему опухоли по сравнению с обработкой [^{225}Ac]-Соединением А в присутствии или в отсутствие любого из α -CTLA-4 или α -PD-1. См. Фиг. 3А.

Отдельно осуществляли исследование *in vivo* для проверки эффекта [^{225}Ac]-

Соединения А при различных дозах в комбинации с ингибиторами контрольных точек, α -CTLA-4 и α -PD-1 антителами, на относительный объем опухоли в мышинной модели СТ-26-mFOLH1. Когда [^{225}Ac]-Соединение А совместно вводили в дозе 1,48 МБк/кг (однократная доза, внутривенно) с 5 мг/кг либо α -CTLA-4, либо α -PD-1, или обоими, наблюдали повышенную терапевтическую эффективность, включая супрессию опухоли, тогда как совместное введение с обоими α -CTLA-4 и α -PD-1 приводило к регрессии опухоли и существенно меньшему объему опухоли по сравнению с обработкой [^{225}Ac]-Соединением А в присутствии или в отсутствие любого из α -CTLA-4 или α -PD-1. См. Фиг. 3В.

Пример 5. Повышение общей выживаемости у мышей, обработанных [^{225}Ac]-Соединением А

Осуществляли исследование *in vivo* для проверки эффекта [^{225}Ac]-Соединения А (описанного в Примере 3) в комбинации с ингибиторами контрольных точек, α -CTLA-4 и α -PD-1 антителами, на выживаемость в мышинной модели СТ-26-mFOLH1. Когда [^{225}Ac]-Соединение А совместно вводили в дозе 0,74 МБк/кг доза с 5 мг/кг α -CTLA-4 или α -PD-1 (или обоими), комбинированная обработка приводила к повышенной общей выживаемости по сравнению с контрольной группой, получавшей носитель, или группой, получавшей монотерапию (только [^{225}Ac]-Соединение А). См. Фиг. 4А.

Отдельно осуществляли исследование *in vivo* для проверки эффекта [^{225}Ac]-Соединения А при различных дозах в комбинации с ингибиторами контрольных точек, α -CTLA-4 и α -PD-1 антителами, на выживаемость в мышинной модели СТ-26-mFOLH1. Когда [^{225}Ac]-Соединение А совместно вводили в дозе 1,48 МБк/кг доза с 5 мг/кг α -CTLA-4 или α -PD-1 (или обоими), комбинированная обработка приводила к повышенной общей выживаемости. См. Фиг. 4В.

Другие варианты осуществления

Специалисты в данной области техники смогут распознать, или они смогут установить с использованием не более чем рутинного экспериментирования, множество эквивалентов конкретных вариантов осуществления, описанных в настоящей заявке. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются следующей формулой изобретения.

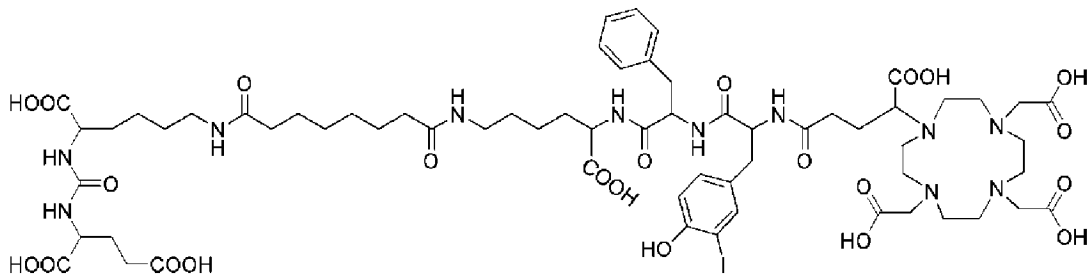
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения млекопитающего, больного раком, экспрессирующим простат-специфический мембранный антиген (PSMA), включающий:

(i) введение млекопитающему ^{225}Ac -радиофармацевтического средства, при этом млекопитающее уже получило или получает один или более ингибиторов контрольных точек;

(ii) введение млекопитающему одного или более ингибиторов контрольных точек, при этом млекопитающее уже получило или получает ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство; или

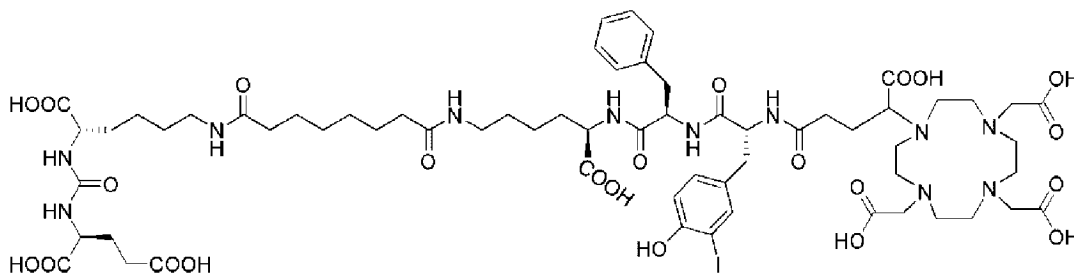
(iii) введение млекопитающему одного или более ингибиторов контрольных точек одновременно с введением млекопитающему ^{225}Ac -радиофармацевтического средства, при этом в каждом случае указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство включает ^{225}Ac , хелатированный с соединением формулы I или его стереоизомером:



(I).

2. Способ по п. 1, включающий введение млекопитающему одного или более ингибиторов контрольных точек, при этом млекопитающее уже получило или получает ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство.

3. Способ по п. 1 или 2, где указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство включает ^{225}Ac , хелатированный со следующей структурой:



4. Способ по любому из пп. 1-3, где один или более ингибиторов контрольных точек включают ингибитор PD-1 или PD-L1, или ингибитор CTLA-4.

5. Способ по п. 4, где ингибитор PD-1 или PD-L1, или ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело.

6. Способ по любому из пп. 1-3, где один или более ингибиторов контрольных точек включают как ингибитор PD-1 или PD-L1, так и ингибитор CTLA-4.

7. Способ по любому из пп. 4-6, где ингибитор PD-1 или PD-L1 выбран из группы,

состоящей из камрелизумаба, цемиплумаба, достарлимаба, ниволумаба, пембролизумаба, синтилимаба, тислелизумаба, торипалимаба, RMP1-14, атезолизумаба, авелумаба и дурвалумаба.

8. Способ по любому из пп. 4-6, где ингибитор CTLA-4 выбран из группы, состоящей из BMS-986218, BMS-986249, ипилимумаба, тремелимумаба (прежнее название тицилимумаб, CP-675,206), MK-1308, REGN-4659 и 4F10-11.

9. Способ по любому из предшествующих пунктов, где млекопитающее представляет собой человека.

10. Способ по любому из предшествующих пунктов, где указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят в дозе менее чем 2 МБк/кг массы тела указанного млекопитающего.

11. Способ по любому из предшествующих пунктов, где указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят в дозе менее чем 750 кБк/кг массы тела указанного млекопитающего.

12. Способ по любому из предшествующих пунктов, где указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят в дозе менее чем 250 кБк/кг массы тела указанного млекопитающего.

13. Способ по любому из предшествующих пунктов, где указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят указанному млекопитающему в виде единичной дозы менее чем 15 МБк.

14. Способ по любому из предшествующих пунктов, где указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят указанному млекопитающему в виде единичной дозы менее чем 10 МБк.

15. Способ по любому из предшествующих пунктов, где указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят указанному млекопитающему в виде единичной дозы менее чем 5 МБк.

16. Способ по любому из предшествующих пунктов, где раковые заболевания выбраны из группы, состоящей из рака предстательной железы, рака молочной железы, колоректального рака, почечно-клеточного рака, рака мочевого пузыря, тестикулярного - эмбрионального рака, нейроэндокринного рак и опухолей головного мозга.

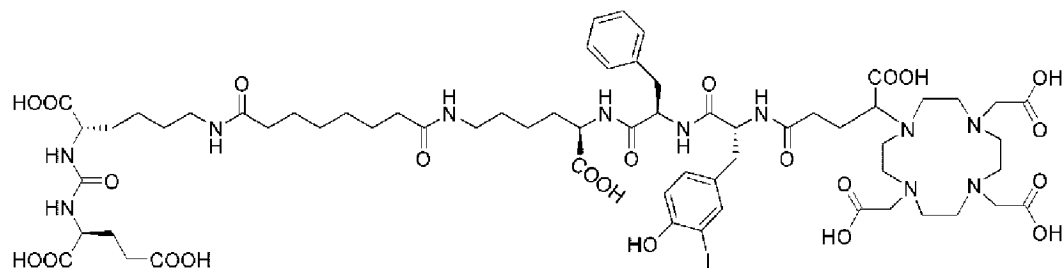
17. Способ по п. 16, где раковые заболевания представляют собой рак предстательной железы или рак молочной железы.

18. Способ по любому из предшествующих пунктов, где указанное введение приводит к уменьшению объема опухоли, стабильному объему опухоли или снижению скорости увеличения объема опухоли.

19. Способ по п. 18, где указанное введение приводит к уменьшению частоты рецидивов или метастазов.

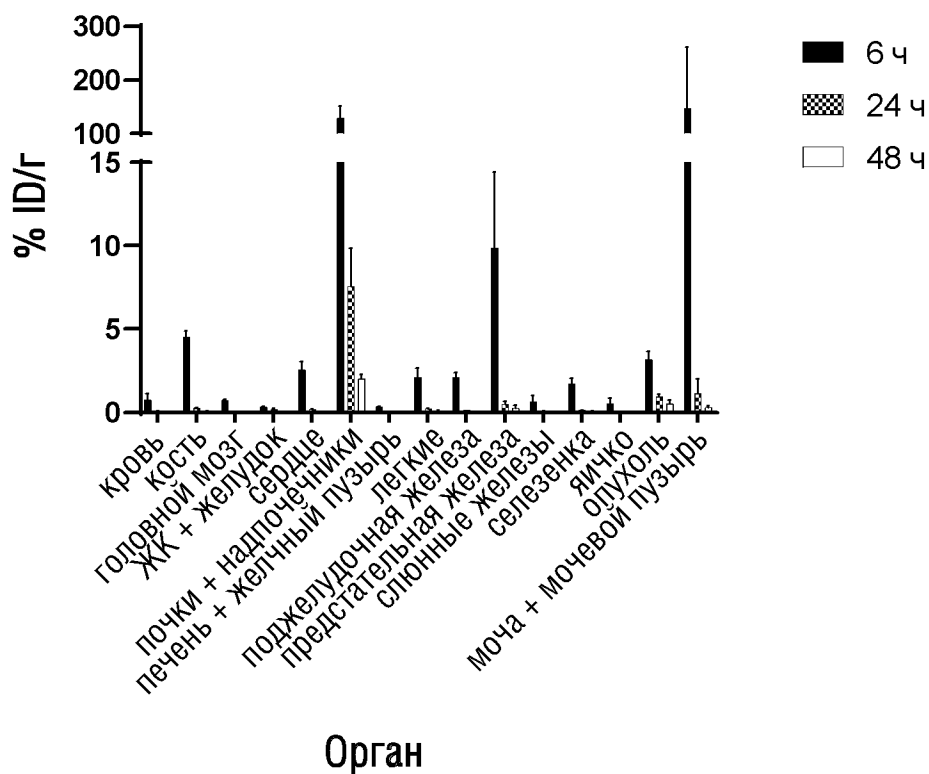
20. Способ по п. 1, включающий введение млекопитающему одного или более ингибиторов контрольных точек, при этом млекопитающее уже получило или получает ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство, включающее ^{225}Ac , хелатированный со

следующей структурой:

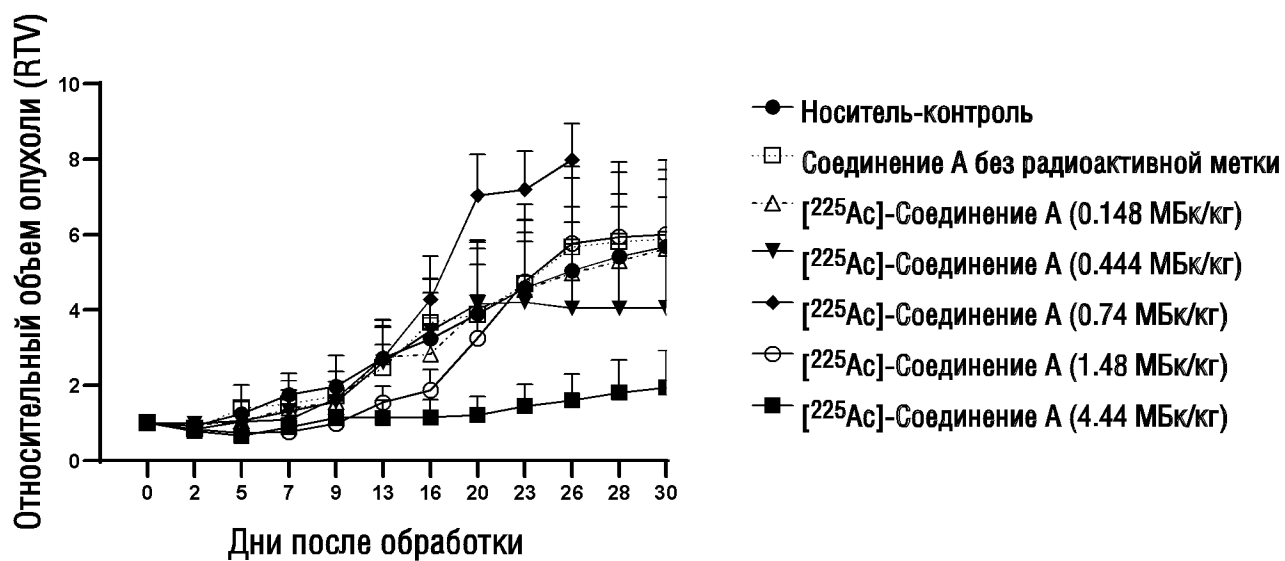


где один или более ингибиторов контрольных точек включают как ингибитор PD-1, так и ингибитор CTLA-4, и где указанное ^{225}Ac -радиофармацевтическое средство вводят в дозе 0,5-1,5 МБк/кг массы тела указанного млекопитающего.

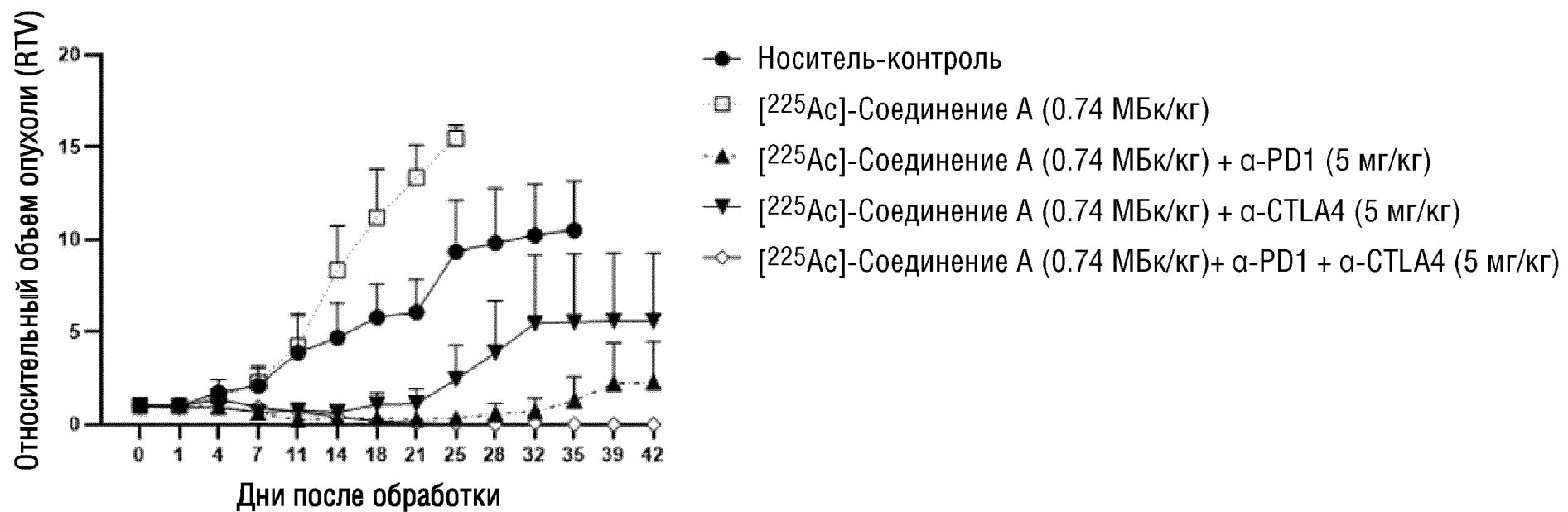
ФИГ.1



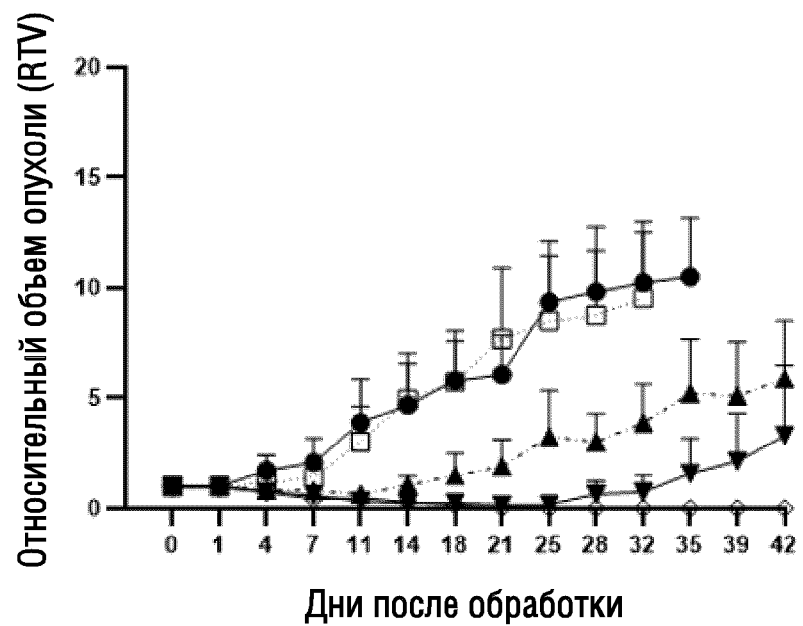
ФИГ.2



ФИГ.3А



ФИГ.3В



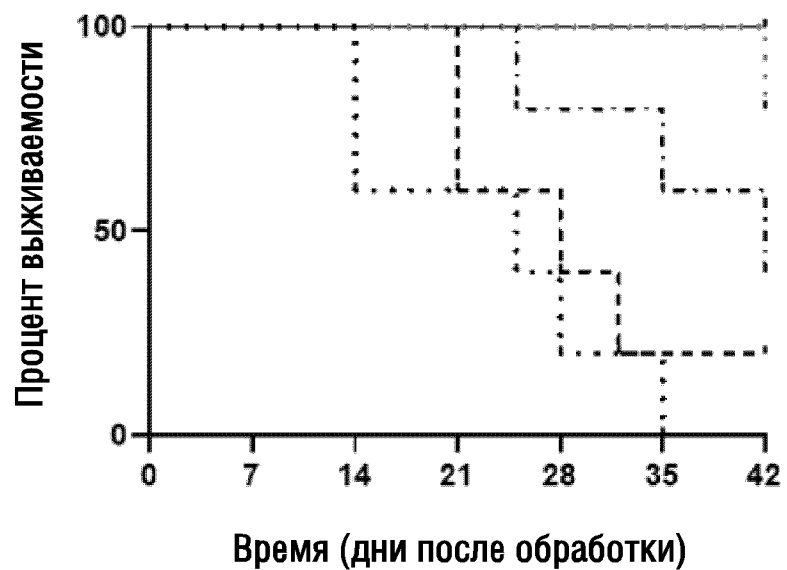
- Носитель-контроль
- [²²⁵Ac]-Соединение А (1.48 МБк/кг)
- ▲ [²²⁵Ac]-Соединение А (1.48 МБк/кг) + α-PD1 (5 мг/кг)
- ▼ [²²⁵Ac]-Соединение А (1.48 МБк/кг) + α-CTLA4 (5 мг/кг)
- ◇ [²²⁵Ac]-Соединение А (1.48 МБк/кг) + α-PD1 + α-CTLA4 (5 мг/кг)

ФИГ.4А



- Носитель-контроль
- [²²⁵Ac]-Соединение А (0.74 МБк/кг)
- · - · - [²²⁵Ac]-Соединение А (0.74 МБк/кг) + α-PD1 (5 мг/кг)
- [²²⁵Ac]-Соединение А (0.74 МБк/кг) + α-CTLA4 (5 мг/кг)
- [²²⁵Ac]-Соединение А (0.74 МБк/кг) + α-PD1 + α-CTLA4 (5 мг/кг)

ФИГ.4В



- Носитель-контроль
- [²²⁵Ac]-Соединение А (1.48 МБк/кг)
- · - · - [²²⁵Ac]-Соединение А (1.48 МБк/кг) + α-PD1 (5 мг/кг)
- [²²⁵Ac]-Соединение А (1.48 МБк/кг) + α-CTLA4 (5 мг/кг)
- [²²⁵Ac]-Соединение А (1.48 МБк/кг) + α-PD1 + α-CTLA4 (5 мг/кг)