



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **125216** (13) **C2**
(51) МПК (2022.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2019 00684**
(22) Дата подання заявки: **23.06.2017**
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **03.02.2022**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **62/354,637**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **24.06.2016**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.05.2019, Бюл.№ 9**
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **02.02.2022, Бюл.№ 5**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2017/038966, 23.06.2017**
(72) Винахідник(и): **Куток Джеффрі Л. (US)**
(73) Володілець (володільці): **ІНФІНІТІ ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ, ІНК., 780 Memorial Drive, Cambridge, MA 02139, United States of America (US)**
(74) Представник: **Бреус Наталія Володимирівна, реєстр. №167**

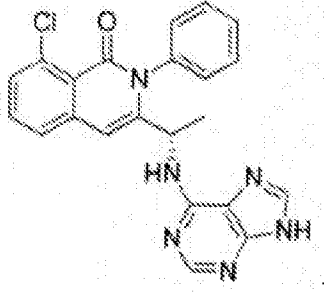
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2015/160975 A2, 22.10.2015
WHITE KERRY ET AL, "Abstract 376: Combination of duvelisib with either ibrutinib or dexamethasone prevents mTOR-dependent feedback in aggressive B-cell lymphoma cell lines", Proceedings of the 107th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2016 Apr 16-20; New Orleans, LA, vol. 76, no. Suppl.14 (201604), CANCER RESEARCH, XP002773652
DAVIDE BEDOGNETTI ET AL, "Checkpoint Inhibitors and Their Application in Breast Cancer (supplementary information)", BREAST CARE, CH, (20160426), vol. 11, no. 2, pages 108-115, XP055296155
DE HENAU OLIVIER ET AL, "Abstract 554: Checkpoint blockade therapy is improved by altering the immune suppressive microenvironment with IPI-549, a potent and selective inhibitor of PI3K-gamma, in preclinical models", & 107TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-ASSOCIATION-FOR-CANCER-RESEARCH (AACR); NEW ORLEANS, LA, USA; APRIL 16 -20, 2016, (201604), CANCER RESEARCH, XP002773653
Duvelisib for relapsed follicular lymphoma – second line and beyond. Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. [april 2016]. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/Duvelisib-relapsed-follicular-lymphoma-April-2016.pdf>
Pawel Robak, Piotr Smolewski & Tadeusz Robak (2015) Emerging immunological drugs for chronic lymphocytic leukemia, Expert Opinion on Emerging Drugs, 20:3, 423-447
Emmanuel Bachy, Bertrand Coiffier, Anti-PD1 antibody: a new approach to treatment of lymphomas, The Lancet Oncology, Volume 15, Issue 1, 2014, Pages 7-8
Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, Schuster SJ, Millenson MM, Cattray D, Freeman GJ, Rodig SJ, Chapuy B, Ligon AH, Zhu L, Grosso JF, Kim SY, Timmerman JM, Shipp MA, Armand P. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015 Jan 22;372(4):311-9. doi: 10.1056/NEJMoa1411087. Epub 2014 Dec 6
Moskowitz CH et al. PD-1 blockade with the monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure: Preliminary results from a Phase 1b study (KEYNOTE-013). Proc ASH 2014; Abstract 290

UA 125216 C2

(54) КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ

(57) Реферат:

Винахід стосується лікування раку у суб'єкта, що включає введення терапевтично ефективної кількості інгібітора РІЗК в комбінації з модулятором контрольної точки, що являє собою ніволумаб, пембролізумаб, підилізумаб, AMP-9 або AMP-224, причому рак являє собою В-клітинну лімфому, фолікулярну лімфому, синдром Ріхтера, лімфому клітин мантийної зони, неходжкінську лімфому, шкірну лімфому або Т-клітинну лімфому.



КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ

[0001] За даною заявкою запитується пріоритет попередньої заявки на патент США № 62/354,637, поданої 24 червня 2016 року, яка включена в даний опис у всій своїй повноті як посилання.

5 РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

[0002] Сигнальний шлях фосфоінозитид-3-кінази (PI3K) є однією з найбільш сильно мутуючих систем при раку людини. PI3K є членами унікального і консервативного сімейства внутрішньоклітинних ліпідкіназ, які фосфорилують 3'-ОН-групу у фосфатидилінозитолах або фосфоінозидах. Сімейство PI3K містить 15 кіназ з різними субстратними специфічностями, патернами експресії і способами регуляції. PI3K класу I (p110 α , p110 β , p110 δ і p110 γ) звичайно активуються тирозинкіназами або рецепторами, зв'язаними з G-білком, з утворенням фосфатидилінозитол-(3,4,5)-трифосфату (PIP3), який активує розташовані нижче ефектори, такі як ефектори шляху AKT/PDK1, mTOR, кінази сімейства Tec і GTPази сімейства Rho. PI3K класу II і III відіграють ключову роль у внутрішньоклітинному транспорті за допомогою синтезу фосфатидилінозитол-3-бісфосфату (PI(3)P) і фосфатидилінозитол-(3,4)-бісфосфату (PI(3,4)P2). PI3K є протеїнкіназами, які контролюють ріст клітин (mTORC1) або перевіряють цілісність геному (ATM, ATR, ДНК-PK і hSmg 1).

[0003] У ссавців існують чотири ізоформи PI3K класу I: PI3K- α , - β , - δ (PI3K класу Ia) і PI3K- γ (PI3K класу Ib). Ці ферменти каталізують продукування PIP3, приводячи до активації нижчерозташованих ефекторних шляхів, важливих для виживання, диференціювання і функціонування клітин. PI3K- α і PI3K- β експресуються значною мірою і є важливими медіаторами передачі сигналів від рецепторів клітинної поверхні. PI3K- α є ізоформою, яка найбільш часто є мутованою при раку і відіграє роль у передачі сигналів інсуліну і гомеостазі глюкози (Knight et al., Cell (2006), 125(4):733-47; Vanhaesebroeck et al., Current Topic Microbiol. Immunol. (2010), 347:1-19). PI3K- β активується при раку, при цьому відбувається видалення гомолога фосфатази і тензину (PTEN). Обидві ізоформи є мішенями для низькомолекулярних терапевтичних засобів, розроблених для лікування раку.

[0004] PI3K- δ і - γ переважно експресуються в лейкоцитах і важливі для їх функціонування. Ці ізоформи також беруть участь у розвитку і підтриманні гематологічних злоякісних новоутворень (Vanhaesebroeck et al., Current Topic Microbiol. Immunol. (2010), 347:1-19; Clayton et al. J. Exp Med. (2002), 196(6):753-63; Fung-Leung Cell Signal. (2011), 23(4):603-8; Okkenhaug et al., Science (2002), 297(5583):1031-34). PI3K- δ активується клітинними рецепторами (наприклад, рецепторними тирозинкіназами) через взаємодію з доменами гомології 2 Sarc (SH2) регуляторної субодиниці PI3K (p85) або через взаємодію безпосередньо з RAS.

35 СУТЬ ВНАХОДУ

[0005] У даній заявці представлені, щонайменше частково, композиції і способи, які включають інгібітор PI3K у комбінації з вибраним другим терапевтичним агентом. В одному з варіантів здійснення показано, що комбінація інгібітору PI3K з другим терапевтичним засобом, вибраним з одного або більше з: 1) модулятора контрольної точки, 2) інгібітору XPO1, 3) анти-CD19 антитіла, 4) агоніста TLR, 5) агоніста STING або 6) ліганду Flt3 або їх комбінації, дає синергічний ефект при лікуванні раку (наприклад, у зниженні росту або життєздатності ракових клітин або того і іншого). Комбінації інгібіторів PI3K і вибраних других терапевтичних агентів дозволяють вводити інгібітор PI3K, другий терапевтичний агент або обидва ці компоненти в більш низьких дозах у порівнянні з дозами, необхідними для досягнення такого ж терапевтичного ефекту при монотерапії. У деяких варіантах здійснення комбінація дозволяє вводити інгібітор PI3K, другий терапевтичний агент або обидва ці компоненти з більш низькою частотою в порівнянні з частотою введення інгібітору PI3K або другого терапевтичного агента при монотерапії. Перевага таких комбінацій може полягати, наприклад, у зменшенні, профілактиці, затриманні і/або зменшенні випадків виникнення одного або більше з наступного: побічних ефектів, токсичності або резистентності, які в іншому випадку були б пов'язані з введенням більш високої дози цих агентів.

[0006] Відповідно, в одному з аспектів у даній заявці пропонується композиція (наприклад, одна або більше фармацевтичних композицій або дозованих форм), яка містить інгібітор PI3K (наприклад, один або більше інгібіторів PI3K) або його фармацевтично прийнятну форму в комбінації з другим агентом (наприклад, одним або більше другими терапевтичними агентами) або його фармацевтично прийнятною формою. У визначених варіантах здійснення другий терапевтичний агент вибирають з одного або більше з: 1) модулятора контрольної точки, 2) інгібітору XPO1, 3) анти-CD19 антитіла, 4) агоніста TLR, 5) агоніста STING або 6) ліганду Flt3 або їх комбінації. Інгібітор PI3K і другий агент можуть бути присутні в одній композиції або у

вигляді двох або більше різних композицій. Інгібітор PI3K і другий агент можна вводити одним і тим же способом введення або різними способами введення.

[0007] У деяких варіантах здійснення композиція (наприклад, одна або більше композицій або дозованих форм), яка містить комбінацію інгібітору PI3K з другим агентом, є синергічною, наприклад дає синергічний ефект при лікуванні раку (наприклад, у зниженні росту або життєздатності ракових клітин або того і іншого). У визначених варіантах здійснення кількість або доза інгібітору PI3K, другого агента або обох, присутніх у композиції(ях), не перевищує рівень при індивідуальному введенні кожного агента, наприклад як монотерапії. У визначених варіантах здійснення кількість або доза інгібітору PI3K, другого агента або обох, присутніх у композиції(ях), нижче (наприклад, на щонайменше 20 %, щонайменше 30 %, щонайменше 40 % або щонайменше 50 %) кількості або дози кожного агента, використовуваного індивідуально, наприклад як монотерапія. В інших варіантах здійснення кількість або доза присутніх у композиції(ях) інгібітору PI3K, другого агента або обох, що приводить до бажаного ефекту (наприклад, лікування раку, інгібування (наприклад, 50 % інгібування), інгібування росту (наприклад, 50 % інгібування росту) або досягнення терапевтичного ефекту), нижче (наприклад, нижче на щонайменше 20 %, щонайменше 30 %, щонайменше 40 % або щонайменше 50 %) кількості або дози кожного агента, використовуваного індивідуально, наприклад як монотерапія. У визначених варіантах здійснення, коли інгібітор PI3K вводять у комбінації з другим агентом, частота введення інгібітору PI3K, при якій досягається терапевтичний ефект, нижче (наприклад, нижче на щонайменше 20, 30, 40 або 50 %) частоти введення тільки одного інгібітору PI3K. У деяких варіантах здійснення, коли другий агент вводять у комбінації з інгібітором PI3K, частота введення другого агента, при якій досягається терапевтичний ефект, нижче (наприклад, нижче на щонайменше 20, 30, 40 або 50 %) частоти введення тільки одного другого агента.

[0008] В іншому аспекті в даній заявці пропонується спосіб лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта. Спосіб включає введення суб'єкту інгібітору PI3K (наприклад, одного або більше інгібіторів PI3K) або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з другим агентом (наприклад, одним або більше другими терапевтичними агентами) або його фармацевтично прийнятною формою. У визначених варіантах здійснення другий терапевтичний агент вибирають з одного або більше з: 1) модулятора контрольної точки, 2) інгібітору XPO1, 3) анти-CD19 антитіла, 4) агоніста TLR, 5) агоніста STING або 6) ліганду Flt3 або їх комбінації. В іншому аспекті в даній заявці пропонується композиція для застосування для лікування раку. Композиція для застосування для лікування раку містить інгібітор PI3K (наприклад, один або більше інгібіторів PI3K) або його фармацевтично прийнятну форму в комбінації з другим агентом (наприклад, одним або більше другими терапевтичними агентами) або його фармацевтично прийнятною формою. Інгібітор PI3K і другий терапевтичний агент можуть знаходитися в одній лікарській формі або у двох або більше лікарських формах.

[0009] Інгібітор PI3K і другий агент, у вигляді комбінації, можуть вводитися спільно в одній композиції або можуть вводитися роздільно у двох або більше різних композиціях, наприклад фармацевтичних композиціях або дозованих формах, як описано в даному документі. Введення інгібітору PI3K і другого агента може здійснюватися в будь-якому порядку. Наприклад, інгібітор PI3K можна вводити одночасно, до або після введення другого агента. В одному з варіантів здійснення другий агент вводять суб'єкту за щонайменше 5 хвилин, 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 годину, 2 години, 4 години, 6 годин, 12 годин, 24 години, 48 годин, 72 години, 96 годин, 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 8 тижнів, 12 тижнів або 16 тижнів до введення інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1) або його фармацевтично прийнятної форми. В іншому варіанті здійснення другий агент вводять одночасно з інгібітором PI3K (наприклад, сполукою 1) або його фармацевтично прийнятною формою, наприклад, у вигляді однієї лікарської форми або роздільних лікарських форм. В іншому варіанті здійснення другий агент вводять суб'єкту через щонайменше 5 хвилин, 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 годину, 2 години, 4 години, 6 годин, 12 годин, 24 години, 48 годин, 72 години, 96 годин, 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 8 тижнів, 12 тижнів або 16 тижнів після введення інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1) або його фармацевтично прийнятної форми. У деяких варіантах здійснення інгібітор PI3K і другий агент вводять з часовими інтервалами, які забезпечують одночасну присутність обох агентів в організмі пацієнта на терапевтичних рівнях. У деяких варіантах здійснення інгібітор PI3K і другий агент вводять послідовно. У деяких варіантах здійснення введення інгібітору PI3K і введення другого агента частково перекриваються. У деяких варіантах здійснення ініціювання введення інгібітору PI3K і другого агента відбувається одночасно. У деяких варіантах здійснення інгібітор PI3K вводять до початку лікування другим агентом. У деяких варіантах здійснення другий агент вводять до початку лікування інгібітором PI3K. У деяких варіантах здійснення введення інгібітору PI3K продовжується після припинення

введення другого агента. У деяких варіантах здійснення введення другого агента продовжується після припинення введення інгібітору PI3K.

[0010] У деяких варіантах здійснення комбінація інгібітору PI3K і другого агента є адитивною, наприклад ефект комбінації аналогічний сумі їх індивідуальних ефектів. У визначених варіантах здійснення комбінація інгібітору PI3K і другого агента є синергічною, наприклад дає синергічний ефект при лікуванні раку (наприклад, у зниженні росту або життєздатності ракових клітин або того і іншого). У деяких варіантах здійснення кількість або доза інгібітору PI3K, другого агента або обох, використовуваних у комбінації, не перевищує рівень при індивідуальному введенні кожного агента, наприклад як монотерапії. У визначених варіантах здійснення кількість або доза використовуваних у комбінації інгібітору PI3K, другого агента або обох нижче (наприклад, на щонайменше 20 %, щонайменше 30 %, щонайменше 40 % або щонайменше 50 %) кількості або дози кожного агента, використовуваного індивідуально, наприклад як монотерапія. В інших варіантах здійснення кількість або доза використовуваних у комбінації інгібітору PI3K, другого агента або обох, що приводить до лікування раку, нижче (наприклад, на щонайменше 20 %, щонайменше 30 %, щонайменше 40 % або щонайменше 50 %) кількості або дози кожного агента, використовуваного індивідуально, наприклад як монотерапія. У визначених варіантах здійснення частота введення використовуваних у комбінації інгібітору PI3K, другого агента або обох агентів, що приводить до лікування раку, нижче (наприклад, нижче на щонайменше 20, 30, 40 або 50 %) частоти введення кожного агента, використовуваного індивідуально, наприклад як монотерапія.

[0011] Комбінацію інгібітору PI3K і другого агента можна вводити в періоди активного прояву розладу або в період ремісії або менш активного прояву захворювання. Комбінацію можна вводити перед третім видом терапії (наприклад, третім терапевтичним засобом або процедурою (наприклад, опроміненням або хірургічним втручанням)), одночасно з третім видом терапії, після третього виду терапії або під час ремісії розладу.

[0012] В іншому аспекті в даній заявці пропонується спосіб інгібування росту, життєздатності ракових клітин або того і іншого, який включає приведення в контакт ракової клітини з інгібітором PI3K (наприклад, одним або більше інгібіторами PI3K) або його фармацевтично прийнятною формою в комбінації з другим агентом (наприклад, одним або більше другими терапевтичними агентами) або його фармацевтично прийнятною формою. У визначених варіантах здійснення другий терапевтичний агент вибирають з одного або більше з: 1) модулятора контрольної точки, 2) інгібітору XPO1, 3) анти-CD19 антитіла, 4) агоніста TLR, 5) агоніста STING або 6) ліганду Flt3 або їх комбінації. Описані в даній заявці способи можна використовувати *in vitro* або *in vivo*, наприклад відносно тварини або як частину терапевтичного протоколу.

[0013] Приведення в контакт клітини з інгібітором PI3K і другим агентом може здійснюватися в будь-якому порядку. У визначених варіантах здійснення клітина контактує з інгібітором PI3K одночасно, до або після приведення в контакт з другим агентом. У визначених варіантах здійснення комбінація інгібітору PI3K і другого агента є синергічною, наприклад дає синергічний ефект при лікуванні раку, наприклад у зменшенні росту або життєздатності ракових клітин або того і іншого. У деяких варіантах здійснення кількість або доза використовуваних у комбінації інгібітору PI3K, другого агента або обох не перевищує рівень при індивідуальному введенні кожного агента, наприклад як монотерапії. У визначених варіантах здійснення кількість або доза використовуваних у комбінації інгібітору PI3K, другого агента або обох нижче (наприклад, на щонайменше 20 %, щонайменше 30 %, щонайменше 40 % або щонайменше 50 %) кількості або дози кожного агента, використовуваного індивідуально, наприклад як монотерапія.

[0014] В іншому аспекті в даній заявці пропонується синергічна комбінація інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і другого терапевтичного агента або його фармацевтично прийнятної форми, де другий агент вибраний з одного або більше з: 1) модулятора контрольної точки, 2) інгібітору XPO1, 3) анти-CD19 антитіла, 4) агоніста TLR, 5) агоніста STING або 6) ліганду Flt3 або їх комбінації, для застосування при лікуванні раку. В іншому аспекті в даному документі представлена синергічна комбінація інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і другого терапевтичного агента або його фармацевтично прийнятної форми, де другий агент вибирають з одного або більше з: 1) модулятора контрольної точки, 2) інгібітору XPO1, 3) анти-CD19 антитіла, 4) агоніста TLR, 5) агоніста STING або 6) ліганду Flt3 або їх комбінації, для застосування в лікарському засобі. В іншому аспекті в даному документі пропонується застосування синергічної комбінації інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і другого терапевтичного агента або його фармацевтично прийнятної форми, де другий агент вибирають з одного або більше з: 1) модулятора контрольної точки, 2) інгібітору XPO1, 3) анти-CD19 антитіла, 4) агоніста TLR, 5) агоніста STING

або 6) ліганду Flt3 або їх комбінації, для лікування раку. В іншому аспекті в даній заявці пропонується застосування синергічної комбінації інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і другого терапевтичного агента або його фармацевтично прийнятної форми, де другий агент вибирають з одного або більше з: 1) модулятора контрольної точки, 2) інгібітору XPO1, 3) анти-CD19 антитіла, 4) агоніста TLR, 5) агоніста STING або 6) ліганду Flt3 або їх комбінації, для виготовлення лікарського засобу для лікування раку.

[0015] Додаткові ознаки або варіанти здійснення композицій або способів, описаних у даній заявці, включають одне або більше з наступного.

[0016] У визначених варіантах здійснення комбінація інгібітору PI3K і другого агента, використовуваних у композиціях і способах, описаних у даній заявці, є синергічною, наприклад, згідно з показником адитивності, значення якого для комбінації інгібітору PI3K з другим агентом менше 1. У визначених варіантах здійснення комбінація є синергічною згідно з показником адитивності, значення якого для комбінації інгібітору PI3K з другим агентом нижче 0,7. У визначених варіантах здійснення комбінація є синергічною згідно з показником адитивності, значення якого для комбінації інгібітору PI3K з другим агентом нижче 0,5. У визначених варіантах здійснення комбінація є синергічною згідно з показником адитивності, значення якого для комбінації інгібітору PI3K з другим агентом нижче 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 або 0,1. У деяких варіантах здійснення комбінація інгібітору PI3K і другого агента, використовуваних у композиціях і способах, описаних у даній заявці, є адитивною, наприклад, згідно з показником адитивності, значення якого для комбінації інгібітору PI3K з другим агентом дорівнює приблизно 1. У визначених варіантах здійснення показник адитивності оцінюють при 50 % інгібуванні, наприклад, як описано в даній заявці в прикладах. У визначених варіантах здійснення показник адитивності оцінюють при 50 % інгібуванні росту, наприклад, як описано в даній заявці в прикладах. У визначених варіантах здійснення показник адитивності оцінюють при 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 або 90 % інгібуванні або інгібуванні росту. У визначених варіантах здійснення показник адитивності обчислюють, як описано в даній заявці в прикладах.

[0017] В інших варіантах здійснення комбінація інгібітору PI3K і другого агента, використовуваних у композиціях і способах, описаних у даній заявці, є синергічною, наприклад, про що свідчить бал синергізму вище 1, 2 або 3. У визначених варіантах здійснення комбінація є синергічною, про що свідчить бал синергізму вище 1. У визначених варіантах здійснення комбінація є синергічною, про що свідчить бал синергізму вище 2. У визначених варіантах здійснення комбінація є синергічною, про що свідчить бал синергізму вище 3. У деяких варіантах здійснення комбінація інгібітору PI3K і другого агента, використовуваних у композиціях і способах, описаних у даній заявці, є адитивною, наприклад, про що свідчить бал синергізму, що дорівнює нулю. У визначених варіантах здійснення бал синергізму обчислюють, як описано в даній заявці в прикладах.

[0018] У деяких варіантах здійснення протираковий ефект, забезпечуваний комбінацією інгібітору PI3K і другого агента, використовуваних у композиціях і способах, описаних у даному документі, перевищує протираковий ефект, забезпечуваний агентом (наприклад, інгібітором PI3K або другим агентом), використовуваним індивідуально, наприклад як монотерапія. У визначених варіантах здійснення протираковий ефект, забезпечуваний комбінацією інгібітору PI3K і другого агента, щонайменше в 2 рази, щонайменше в 3 рази, щонайменше в 5 разів або щонайменше в 10 разів перевищує протираковий ефект, забезпечуваний агентом, використовуваним індивідуально, наприклад як монотерапія (наприклад, монотерапія з такою ж дозою інгібітору PI3K або монотерапія з такою ж дозою другого агента).

[0019] У деяких варіантах здійснення протираковий ефект, забезпечуваний комбінацією інгібітору PI3K і другого агента, використовуваних у композиціях і способах, описаних у даній заявці, перевищує протираковий ефект, забезпечуваний агентом (наприклад, інгібітором PI3K або другим агентом), використовуваним окремо, наприклад як монотерапія. У визначених варіантах здійснення протираковий ефект, забезпечуваний комбінацією, перевищує щонайменше в 2 рази, щонайменше в 3 рази, щонайменше в 5 разів або щонайменше в 10 разів протираковий ефект, забезпечуваний монотерапією з такою ж дозою інгібітору PI3K.

[0020] У деяких варіантах здійснення протираковий ефект, забезпечуваний комбінацією інгібітору PI3K і другого агента, використовуваних у композиціях і способах, описаних у даній заявці, перевищує протираковий ефект, забезпечуваний монотерапією з такою ж дозою другого агента. У визначених варіантах здійснення протираковий ефект, забезпечуваний комбінацією інгібітору PI3K і другого агента, перевищує щонайменше в 2 рази, щонайменше в 3 рази, щонайменше в 5 разів або щонайменше в 10 разів протираковий ефект, забезпечуваний монотерапією з такою ж дозою другого агента.

[0021] У деяких варіантах здійснення один або більше побічних ефектів, що викликаються інгібітором PI3K, другим агентом або обома, знижені в порівнянні з побічними ефектами, що викликаються кожним агентом, використовуваним індивідуально, наприклад як монотерапія (наприклад, монотерапія, що містить інгібітор PI3K без другого агента в дозі, яка забезпечує такий же терапевтичний ефект, або монотерапія, що містить другий агент без інгібітору PI3K). Наприклад, відбувається зменшення, запобігання, затримання або зниження виникнення або ймовірності виникнення одного або більше побічних ефектів, токсичності або резистентності, які в іншому випадку були б пов'язані з введенням щонайменше одного з агентів, наприклад інгібітору PI3K.

[0022] У деяких варіантах здійснення один або більше побічних ефектів, що викликаються композиціями або способами, описаними в даній заявці, зменшуються в порівнянні з побічними ефектами при монотерапії, що містить або другий агент (або його фармацевтично прийнятну форму), або інгібітор PI3K (або його фармацевтично прийнятну форму) у дозі, яка забезпечує такий же терапевтичний ефект.

[0023] У деяких варіантах здійснення зазначені один або більше побічних ефектів включають рівень ферменту в печінці, наприклад токсичний рівень ферменту в печінці.

[0024] У деяких варіантах здійснення комбінація інгібітору PI3K і другого агента, використовуваних у композиціях і способах, описаних у даній заявці, приводить до зниження резистентності (наприклад, зниження міри резистентності або зниження ймовірності розвитку резистентності) або затримання розвитку резистентності щонайменше до одного з агентів, наприклад резистентності (наприклад, набутої резистентності) до інгібітору PI3K.

[0025] У деяких варіантах здійснення комбінація інгібітору PI3K і другого агента, використовуваних у композиціях і способах, описаних у даній заявці, приводить до зменшення мінімальної залишкової хвороби (MRD). У визначених варіантах здійснення комбінація інгібітору PI3K (наприклад, інгібітору PI3K, описаного в даній заявці) і другого агента (наприклад, другого агента, описаного в даній заявці) ефективна для зменшення MRD у суб'єкта, наприклад, нижче рівня, виміряного раніше у суб'єкта (наприклад, рівня, виміряного до введення комбінації). У визначених варіантах здійснення комбінація інгібітору PI3K і другого агента ефективна для зменшення MRD у суб'єкта нижче рівня, спостережуваного під час або після монотерапії, наприклад монотерапії або інгібітором PI3K, або другим агентом. У визначених варіантах здійснення MRD знижується нижче рівня, спостережуваного під час монотерапії інгібітором PI3K. У визначених варіантах здійснення MRD знижується нижче рівня, спостережуваного під час монотерапії другим агентом. У визначених варіантах здійснення комбінація ефективна для зменшення рівня MRD нижче попередньо вибраного порогового значення (наприклад, 1 злаякісної клітини на 100 нормальних клітин, 1 злаякісної клітини на 1000 нормальних клітин або 1 злаякісної клітини на 10000 нормальних клітин). У визначених варіантах здійснення попередньо вибране порогове значення становить 1 злаякісну клітину на 1000 або 10000 нормальних клітин. У деяких варіантах здійснення суб'єкт є негативним по MRD (або є MRD-негативним), якщо MRD нижче попередньо вибраного порогового значення (наприклад, попередньо вибраного порогового значення, як описано в даній заявці). У деяких варіантах здійснення рівень MRD не визначається стандартними лабораторними методами.

[0026] В іншому аспекті в даній заявці пропонується спосіб зменшення рівня MRD у суб'єкта, що страждає на рак. Спосіб включає:

(а) введення суб'єкту інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1) або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з другим агентом (наприклад, другим агентом, вибраним з одного або більше з: модулятора контрольної точки, інгібітору XPO1, анти-CD19 антитіла, агоніста TLR, агоніста STING або ліганду Flt3 або їх комбінації, як описано в даній заявці) (також називаним "першою терапією");

(b) спостереження рівня MRD у суб'єкта, наприклад, одним або більше способами, описаними в даній заявці або відомими в даній галузі техніки (наприклад, методом проточної цитометрії, секвенування або ПЛР); а також

(c) зміну комбінованого лікування (наприклад, зменшення дози або частоти (наприклад, на приблизно 20, 30, 40 або 50 %) введення інгібітору PI3K, другого агента або обох або припинення першої терапії), якщо у суб'єкта рівень MRD нижче попередньо вибраного порогового значення (наприклад, 1 злаякісної клітини на 100 нормальних клітин, 1 злаякісної клітини на 1000 нормальних клітин або 1 злаякісної клітини на 10000 нормальних клітин), наприклад, протягом деякого періоду часу після терапії (наприклад, щонайменше 1, 2, 3, 6, 9, 12 місяців).

[0027] У деяких варіантах здійснення спосіб додатково включає спостереження суб'єкта після зміни комбінованого лікування (наприклад, після зменшення дози або частоти (наприклад,

на приблизно 20, 30, 40 або 50 %) введення інгібітору PI3K, другого агента або обох або припинення першої терапії) (наприклад, протягом періоду щонайменше 6 місяців, 9 місяців або 12 місяців), і, якщо рівень MRD збільшується, наприклад підвищується вище попередньо вибраного порогового значення (наприклад, попередньо вибраного порогового значення, як описано в даній заявці (наприклад, 1 злоякісної клітини на 100 нормальних клітин, 1 злоякісної клітини на 1000 нормальних клітин або 1 злоякісної клітини на 10000 нормальних клітин)), то застосовується друга терапія. В одному з варіантів здійснення друга терапія являє собою монотерапію інгібітором PI3K. В іншому варіанті здійснення друга терапія містить інгібітор PI3K у комбінації з другим агентом (наприклад, другим агентом, як описано в даній заявці, наприклад одним або більше з: модулятора контрольної точки, інгібітору XPO1, анти-CD19 антитіла, агоніста TLR, агоніста STING або ліганду Flt3 або їх комбінації, як описано в даній заявці). В одному з варіантів здійснення друга терапія містить такий же другий агент, що і перша терапія. В іншому варіанті здійснення друга терапія містить другий агент, який відрізняється від другого агента першої терапії. В іншому варіанті здійснення друга терапія містить інгібітор PI3K у комбінації з третім агентом (наприклад, анти-CD20 антитілом або інгібітором BTK, таким як ібрутиніб). В іншому варіанті здійснення друга терапія містить інгібітор PI3K, другий агент (наприклад, другий агент, описаний у даній заявці, наприклад один або більше з: модулятора контрольної точки, інгібітору XPO1, анти-CD19 антитіла, агоніста TLR, агоніста STING або ліганду Flt3 або їх комбінації, як описано в даній заявці).

[0028] В іншому аспекті в даній заявці пропонується спосіб зниження рівня MRD у суб'єкта, що страждає на рак. Спосіб включає:

(а) введення суб'єкту інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1) або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з другим агентом (наприклад, другим агентом, вибраним з одного або більше з: модулятора контрольної точки, інгібітору XPO1, анти-CD19 антитіла, агоніста TLR, агоніста STING або ліганду Flt3 або їх комбінації, як описано в даній заявці) (також називаним "першою терапією");

(b) спостереження рівня MRD у суб'єкта, наприклад, одним або більше способами, описаними в даній заявці або відомими в даній галузі (наприклад, методом проточної цитометрії, секвенування або ПЛР); а також

(c) припинення першої терапії (наприклад, комбінації), якщо рівень MRD у суб'єкта опускається нижче попередньо вибраного порогового значення (наприклад, 1 злоякісної клітини на 100 нормальних клітин, 1 злоякісної клітини на 1000 нормальних клітин або 1 злоякісної клітини на 10000 нормальних клітин).

[0029] У деяких варіантах здійснення спосіб додатково включає (d) спостереження рівня MRD у суб'єкта, наприклад, одним або більше способами, описаними в даній заявці або відомими в даній галузі (наприклад, методом проточної цитометрії, секвенування або ПЛР), і (e) застосування другої терапії (наприклад, монотерапії, що містить інгібітор PI3K, або введення додаткової комбінації, яка містить інгібітор PI3K або його фармацевтично прийнятну форму), якщо рівень MRD збільшується, наприклад стає вище попередньо вибраного порогового значення (наприклад, 1 злоякісної клітини на 100 нормальних клітин, 1 злоякісної клітини на 1000 нормальних клітин або 1 злоякісної клітини на 10000 нормальних клітин). В одному з варіантів здійснення етапи (b), (c), (d) і (e) повторюють один або більше разів. В одному з варіантів здійснення друга терапія являє собою монотерапію інгібітором PI3K. В іншому варіанті здійснення друга терапія містить інгібітор PI3K у комбінації з другим агентом (наприклад, другим агентом, як описано в даній заявці, наприклад одним або більше з: модулятора контрольної точки, інгібітору XPO1, анти-CD19 антитіла, агоніста TLR, агоніста STING або ліганду Flt3 або їх комбінації, як описано в даній заявці). В одному з варіантів здійснення друга терапія містить такий же другий агент, що перша терапія. В іншому варіанті здійснення друга терапія містить другий агент, який відрізняється від другого агента, використовуваного в першій терапії. В іншому варіанті здійснення друга терапія містить інгібітор PI3K у комбінації з третім агентом (наприклад, анти-CD20 антитілом або інгібітором BTK, таким як ібрутиніб). В іншому варіанті здійснення друга терапія містить інгібітор PI3K, другий агент (наприклад, другий агент, описаний у даній заявці, наприклад один або більше з: модулятора контрольної точки, інгібітору XPO1, анти-CD19 антитіла, агоніста TLR, агоніста STING або ліганду Flt3 або їх комбінації, як описано в даній заявці).

[0030] Вищезгадані композиції і способи можна використовувати в комбінації з монотерапією (наприклад, монотерапевтичним введенням або дозуванням інгібітору PI3K, другого агента або третього агента). В одному з варіантів здійснення суб'єкт одержує монотерапію інгібітором PI3K, за якою може йти введення комбінованої композиції або застосування способу, описаних у даній заявці. Наприклад, якщо у суб'єкта розвивається або він ідентифікований як суб'єкт, у якого

розвивається зниження чутливості до першої монотерапії (наприклад, інгібітором PI3K, другим агентом або третім агентом), то може бути введена будь-яка з комбінованих композицій або застосований спосіб, описані в даній заявці. У визначених варіантах здійснення комбінованих композицій або способи, описані в даній заявці, поліпшують чутливість (наприклад, про що

свідчить зниження рівня MRD, наприклад зниження рівня MRD нижче рівня, спостережуваного під час першої монотерапії). Альтернативно, введення будь-якої з комбінованих композицій або застосування способів, описаних у даній заявці, може відбуватися на фоні монотерапії, наприклад інгібітором PI3K, другим агентом або третім агентом.

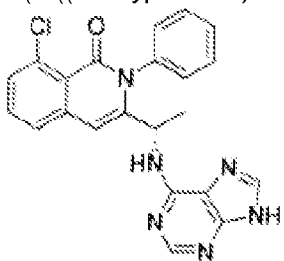
[0031] В інших варіантах здійснення композицій і способи, описані в даній заявці, можуть

включати додаткові агенти або терапії, включаючи, без обмеження, хіміотерапію, опромінення або хірургічне втручання.

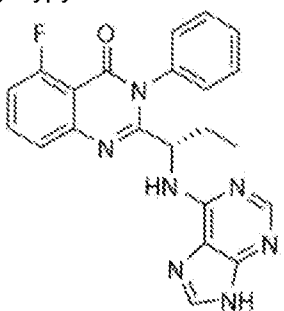
[0032] У деяких варіантах здійснення інгібітор PI3K вибирають з одного або більше з: сполуки 1, AMG-319, GSK 2126458, GSK 1059615, GDC-0032, GDC-0980, GDC-0941, XL147, XL499, XL765, BKM 120, GS1101, CAL 263, SF1126, PX-866, BEZ235, CAL-120, BYL719, RP6503, RP6530, TGR1202, INK1117, PX-886, BAY 80-6946, IC87114, паломіду 529, ZSTK474, PWT33597, TG100-115, GNE-477, CUDC-907, AEZS-136, BGT-226, PF-05212384, LY3023414, PI-103, LY294002, INCB-040093, CAL-130 і вортманіну.

[0033] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну форму. Сполука 1 має хімічну назву

(S)-3-(1-((9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-8-хлор-2-фенілізохінолін-1(2H)-он і має наступну структуру:



[0034] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою іделалісіб (GS1101, CAL-101) або його фармацевтично прийнятну форму. Іделалісіб (GS1101, CAL-101) має хімічну назву (S)-2-(1-(9H-пурин-6-іламіно)пропіл)-5-фтор-3-фенілхіназолін-4(3H)-он і має наступну структуру:



[0035] У визначених варіантах здійснення композицій і способів, описаних у даній заявці, інгібітор PI3K являє собою інгібітор PI3K-дельта. В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма.

[0036] Комбінації, описані в даній заявці, можуть додатково включати третій терапевтичний агент, який являє собою хіміотерапевтичний агент. Хіміотерапевтичний агент може являти собою, наприклад, бендамустин, хлорамбуцил, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрістин, флударабін або будь-яку їх комбінацію, таку як CHOP (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрістин, преднізон) або FC (флударабін, циклофосфамід).

[0037] У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція додатково містить фармацевтично прийнятний наповнювач (наприклад, один або більше фармацевтично прийнятних наповнювачів).

[0038] У деяких варіантах здійснення композицій і способів, описаних у даному документі, комбінація інгібітору PI3K і другого агента є терапевтично ефективною (наприклад, синергічно ефективною) при лікуванні раку у суб'єкта, наприклад при лікуванні раку, описаного в даній заявці.

[0039] В одному з варіантів здійснення рак має гемопоетичне походження. В одному з варіантів здійснення рак являє собою лімфому або лейкоз. В одному з варіантів здійснення рак

являє собою В-клітинну лімфому, лімфому клітин мантийної зони, неходжкінську лімфому (наприклад, В-клітинну неходжкінську лімфому), Т-клітинну лімфому, шкірну лімфому, анапластичну великоклітинну лімфому, множинну мієлому, мієлому або плазмочитою. В одному з варіантів здійснення рак являє собою множинну мієлому. В одному з варіантів здійснення рак являє собою хронічний лімфолейкоз (CLL).

[0040] В інших варіантах здійснення рак являє собою неходжкінську лімфому. У визначених варіантах здійснення рак являє собою В-клітинну неходжкінську лімфому. У визначених варіантах здійснення неходжкінська лімфома являє собою дифузійну великоклітинну В-клітинну лімфому. У визначених варіантах здійснення неходжкінська лімфома являє собою дифузійну великоклітинну В-клітинну лімфому з клітин, подібних активованим В-клітинам, або дифузійну великоклітинну В-клітинну лімфому з клітин, подібних В-клітинам зародкових центрів. У визначених варіантах здійснення рак являє собою індолентну неходжкінську лімфому, наприклад фолікулярну лімфому. У визначених варіантах здійснення рак являє собою лімфому з клітин мантийної зони. У визначених варіантах здійснення рак являє собою Т-клітинну неходжкінську лімфому.

[0041] У деяких варіантах здійснення рак являє собою Т-клітинну лімфому, наприклад периферичну Т-клітинну лімфому (PTCL) або шкірну Т-клітинну лімфому (CTCL).

[0042] В одному з варіантів здійснення суб'єкт є ссавцем, наприклад людиною. В одному з варіантів здійснення суб'єкт має ризик розвитку раку або страждає від раку, наприклад від раку, описаного в даній заявці.

[0043] В одному з варіантів здійснення спосіб дозволяє затримувати розвиток резистентності раку, наприклад, до терапевтичного агента, наприклад до інгібітору PI3K, такого як сполука 1, або до другого агента. В одному з варіантів здійснення спосіб зменшує ризик того, що рак стане резистентним, наприклад, до терапевтичного агента, наприклад до інгібітору PI3K, такого як сполука 1, або до другого агента. В одному з варіантів здійснення рак не стає резистентним (наприклад, до інгібітору PI3K) протягом щонайменше 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30 або 36 місяців. В одному з варіантів здійснення спосіб продовжує ремісію (наприклад, повну ремісію або часткову ремісію) у суб'єкта. В одному з варіантів здійснення у суб'єкта спостерігається ремісія (наприклад, повна ремісія або часткова ремісія) протягом щонайменше 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30 або 36 місяців. В одному з варіантів здійснення спосіб збільшує ймовірність того, що у суб'єкта досягається повна ремісія. В одному з варіантів здійснення у суб'єкта досягається повна ремісія. В одному з варіантів здійснення спосіб забезпечує зниження рівня мінімальної залишкової хвороби (MRD). В одному з варіантів здійснення у суб'єкта по суті відсутня виявлювана MRD. У деяких варіантах здійснення у суб'єкта після лікування інгібітором PI3K і другим агентом спостерігається одна або більше з зазначених вище характеристик (наприклад, ремісія) протягом терапевтично ефективного періоду часу, наприклад щонайменше 1, 2, 3 або 4 тижнів або 1, 2, 4, 6, 9 або 12 місяців.

[0044] В одному з варіантів здійснення у суб'єкта спостерігається знижена чутливість до інгібітору PI3K (наприклад, суб'єкт є резистентним або рефрактерним до лікування інгібітором PI3K, наприклад сполукою 1). В одному з варіантів здійснення суб'єкт ідентифікований як такий, що має знижену сприйнятливості (наприклад, має резистентність або набуту резистентність) до монотерапії інгібітором PI3K (наприклад, сполукою 1 або іделалісібом) або його фармацевтично прийнятною формою. В одному з варіантів здійснення суб'єкт ідентифікований як такий, що має знижену сприйнятливості (наприклад, має резистентність або набуту резистентність) до монотерапії інгібітором PI3K (наприклад, сполукою 1) або його фармацевтично прийнятною формою. В одному з варіантів здійснення суб'єкт ідентифікований як такий, що має підвищену сприйнятливості до комбінованого лікування, пропонованого в даній заявці.

[0045] У деяких варіантах здійснення композицій і способів, описаних у даній заявці, інгібітор PI3K і другий терапевтичний агент є єдиними терапевтично активними інгредієнтами для лікування раку.

[0046] Способами і композиціями, описаними в даній заявці, охоплені додаткові комбінації трьох або більше агентів.

[0047] У визначених варіантах здійснення в даній заявці пропонується композиція (наприклад, фармацевтична композиція), що містить інгібітор PI3K, наприклад один або більше інгібіторів PI3K (наприклад, сполуку 1 або іделалісіб або обидва), або його фармацевтично прийнятну форму в комбінації з модулятором контрольної точки (наприклад, одним або більше модуляторами контрольних точок) або його фармацевтично прийнятною формою. Інгібітор PI3K і модулятор контрольної точки можуть знаходитися в одній композиції або у двох або більше різних композиціях. У деяких варіантах здійснення композиція (наприклад, одна або більше

композицій, що містять комбінацію інгібітору PI3K і модулятора контрольної точки) є синергічною, наприклад має синергічний ефект при лікуванні раку (наприклад, у зменшенні росту або життєздатності ракових клітин або того і іншого, наприклад, як описано в даній заявці). У деяких варіантах здійснення кількість або доза інгібітору PI3K, модулятора контрольної точки або обох, присутніх у композиції(ях), нижче (наприклад, на щонайменше 20 %, щонайменше 30 %, щонайменше 40 % або щонайменше 50 %) кількості або дози кожного агента, використововуваного індивідуально, наприклад як монотерапія.

[0048] У визначених варіантах здійснення в даній заявці пропонується спосіб лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, який включає введення суб'єкту інгібітору PI3K, наприклад одного або більше інгібіторів PI3K (наприклад, сполуки 1 або іделалісибу або обох), або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з модулятором контрольної точки (наприклад, одним або більше модуляторами контрольних точок) або його фармацевтично прийнятною формою. У деяких варіантах здійснення комбінація інгібітору PI3K і модулятора контрольної точки є синергічною, наприклад має синергічний ефект при лікуванні раку (наприклад, у зменшенні росту або життєздатності ракових клітин або того і іншого). У деяких варіантах здійснення кількість або доза інгібітору PI3K і модулятора контрольної точки або обох, використовуваних у комбінації, не перевищує рівень при індивідуальному введенні кожного, наприклад, як монотерапії. У деяких варіантах здійснення кількість або доза інгібітору PI3K, модулятора контрольної точки або обох, використовуваних у комбінації, нижче (наприклад, на щонайменше 20 %, щонайменше 30 %, щонайменше 40 % або щонайменше 50 %) кількості або дози кожного агента, використововуваного індивідуально, наприклад як монотерапія. В інших варіантах здійснення кількість або доза використовуваних у комбінації інгібітору PI3K, модулятора контрольної точки або обох, що приводить до лікування раку, нижче (наприклад, на щонайменше 20 %, щонайменше 30 %, щонайменше 40 % або щонайменше 50 %) кількості або дози кожного агента, використововуваного індивідуально, наприклад як монотерапія.

[0049] В одному з варіантів здійснення композицій і способів, представлених у даній заявці, модулятор контрольної точки являє собою анти-PD-1 антитіло, анти-PD-L1 антитіло, анти-PD-L2 антитіло або анти-CTLA-4 антитіло або їх комбінацію. В одному з варіантів здійснення анти-PD-1 антитіло являє собою ніволумаб, пембролізумаб, підилізумаб, AMP-514 або AMP-224 або їх комбінацію. В одному з варіантів здійснення анти-PD-L1 антитіло являє собою MDX-1105, YW243.55.S70, MDPL3280A, MSB0010718C або дурвалумаб або їх комбінацію. В одному з варіантів здійснення анти-CTLA-4 антитіло являє собою тремеліумаб або іпіліумаб або їх комбінацію.

[0050] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується композиція (наприклад, одна або більше фармацевтичних композицій або дозованих форм), яка містить інгібітор PI3K, наприклад один або більше інгібіторів PI3K (наприклад, сполуку 1 або іделалісиб або обидва), або його фармацевтично прийнятну форму в комбінації з інгібітором XPO1 (наприклад, одним або більше інгібіторами XPO1) або його фармацевтично прийнятною формою. Інгібітор PI3K і інгібітор XPO1 можуть знаходитися в одній композиції або у двох або більше різних композиціях. У деяких варіантах здійснення композиція (наприклад, одна або більше композицій, що містять комбінацію інгібітору PI3K і інгібітору XPO1) є синергічною, наприклад має синергічний ефект при лікуванні раку (наприклад, у зменшенні росту або життєздатності ракових клітин або того і іншого, наприклад, як описано в даній заявці). У визначених варіантах здійснення кількість або доза інгібітору PI3K, інгібітору XPO1 або обох агентів, присутніх у композиції(ях), нижче (наприклад, на щонайменше 20 %, щонайменше 30 %, щонайменше 40 % або щонайменше 50 %) кількості або дози кожного агента, використововуваного індивідуально, наприклад як монотерапія.

[0051] У визначених варіантах здійснення в даній заявці пропонується спосіб лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, який включає введення суб'єкту інгібітору PI3K, наприклад одного або більше інгібіторів PI3K (наприклад, сполуки 1 або іделалісибу або обох), або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з інгібітором XPO1 (наприклад, одним або більше інгібіторами XPO1) або його фармацевтично прийнятною формою. У визначених варіантах здійснення комбінація інгібітору PI3K і інгібітору XPO1 є синергічною, наприклад має синергічний ефект при лікуванні раку (наприклад, у зменшенні росту або життєздатності ракових клітин або того і іншого). У деяких варіантах здійснення кількість або доза інгібітору PI3K, інгібітору XPO1 або обох агентів, використовуваних у комбінації, не перевищує рівень при індивідуальному введенні кожного агента, наприклад як монотерапії. У деяких варіантах здійснення кількість або доза інгібітору PI3K, інгібітору XPO1 або обох агентів, використовуваних у комбінації, нижче (наприклад, на щонайменше 20 %, щонайменше 30 %, щонайменше 40 % або щонайменше 50 %) кількості або дози кожного агента,

використовуваного індивідуально, наприклад як монотерапія. В інших варіантах здійснення кількості або доза використовуваних у комбінації інгібітору PI3K, інгібітору XPO1 або обох, що приводить до лікування раку, нижче (наприклад, на щонайменше 20 %, щонайменше 30 %, щонайменше 40 % або щонайменше на 50 %) кількості або дози кожного агента, використовуваного індивідуально, наприклад як монотерапія.

[0052] В одному з варіантів здійснення способів і композицій, описаних у даній заявці, інгібітор XPO1 являє собою селінексор, KPT-251, KPT-276 або SL-801 або їх комбінацію. В одному з варіантів здійснення інгібітор XPO1 являє собою селінексор.

[0053] У визначених варіантах здійснення в даній заявці пропонується композиція (наприклад, фармацевтична композиція), яка містить інгібітор PI3K (наприклад, сполуку 1 або іделалісіб) або його фармацевтично прийнятну форму в комбінації з анти-CD19 антитілом (наприклад, одним або більше анти-CD19 антитілами) або його фармацевтично прийнятною формою. Інгібітор PI3K і анти-CD19 антитіло можуть знаходитися в одній композиції або у двох або більше різних композиціях. У деяких варіантах здійснення композиція (наприклад, одна або більше композицій, що містять комбінацію інгібітору PI3K і анти-CD19 антитіла) є синергічною, наприклад має синергічний ефект при лікуванні раку (наприклад, у зменшенні росту або життєздатності ракових клітин або того і іншого, наприклад, як описано в даній заявці). У визначених варіантах здійснення кількість або доза інгібітору PI3K, другого агента або обох, присутніх у композиції(ях), нижче (наприклад, на щонайменше 20 %, щонайменше 30 %, щонайменше 40 % або щонайменше 50 %) кількості або дози кожного агента, використовуваного індивідуально, наприклад як монотерапія.

[0054] У визначених варіантах здійснення в даній заявці пропонується спосіб лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, який включає введення суб'єкту інгібітору PI3K, наприклад одного або більше інгібіторів PI3K (наприклад, сполуки 1 або іделалісіб) або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з анти-CD19 антитілом (наприклад, одним або більше анти-CD19 антитілами) або його фармацевтично прийнятною формою. У визначених варіантах здійснення комбінація інгібітору PI3K і анти-CD19 антитіла є синергічною, наприклад має синергічний ефект при лікуванні раку (наприклад, у зменшенні росту або життєздатності ракових клітин або того і іншого). У деяких варіантах здійснення кількість або доза інгібітору PI3K, анти-CD19 антитіла або обох, використовуваних у комбінації, не перевищує рівень при індивідуальному введенні кожного агента, наприклад як монотерапії. У визначених варіантах здійснення кількість або доза інгібітору PI3K, анти-CD19 антитіла або обох, використовуваних у комбінації, нижче (наприклад, на щонайменше 20 %, щонайменше 30 %, щонайменше 40 % або щонайменше 50 %) кількості або дози кожного агента, використовуваного індивідуально, наприклад як монотерапія. В інших варіантах здійснення кількість або доза використовуваних у комбінації інгібітору PI3K, анти-CD19 антитіла або обох, що приводить до лікування раку, нижче (наприклад, на щонайменше 20 %, щонайменше 30 %, щонайменше 40 % або щонайменше на 50 %) кількості або дози кожного агента, використовуваного індивідуально, наприклад як монотерапія.

[0055] В одному з варіантів здійснення способів і композицій, описаних у даній заявці, анти-CD19 антитіло являє собою блінатумомаб.

[0056] У визначених варіантах здійснення в даній заявці пропонується композиція, наприклад одна або більше фармацевтичних композицій, яка містить інгібітор PI3K, наприклад один або більше інгібіторів PI3K (наприклад, сполуку 1 або іделалісіб), або його фармацевтично прийнятну форму в комбінації з агоністом TLR (наприклад, одним або більше агоністами TLR) або його фармацевтично прийнятною формою. Інгібітор PI3K і агоніст TLR можуть знаходитися в одній композиції або у двох або більше різних композиціях. У деяких варіантах здійснення композиція (наприклад, одна або більше композицій, що містять комбінацію інгібітору PI3K і агоніста TLR) є синергічною, наприклад має синергічний ефект при лікуванні раку (наприклад, у зменшенні росту або життєздатності ракових клітин або того і іншого). У деяких варіантах здійснення кількість або доза інгібітору PI3K, агоніста TLR або обох, присутніх у композиції(ях), нижче (наприклад, на щонайменше 20 %, щонайменше 30 %, щонайменше 40 % або щонайменше 50 %) кількості або дози кожного агента, використовуваного індивідуально, наприклад як монотерапія.

[0057] У визначених варіантах здійснення в даній заявці пропонується спосіб лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта. Спосіб включає введення суб'єкту інгібітору PI3K, наприклад одного або більше інгібіторів PI3K (наприклад, сполуки 1 або іделалісіб) або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з агоністом TLR (наприклад, одним або більше агоністами TLR) або його фармацевтично прийнятною формою. У визначених варіантах здійснення комбінація інгібітору PI3K і агоніста TLR є синергічною, наприклад має синергічний

ефект при лікуванні раку (наприклад, у зменшенні росту або життєздатності ракових клітин або того і іншого). У деяких варіантах здійснення кількість або доза інгібітору PI3K, агоніста TLR або обох, використовуваних у комбінації, не перевищує рівень при індивідуальному введенні кожного агента, наприклад як монотерапії. У деяких варіантах здійснення кількість або доза інгібітору PI3K, агоніста TLR або обох, використовуваних у комбінації, нижче (наприклад, на щонайменше 20 %, щонайменше 30 %, щонайменше 40 % або щонайменше 50 %) кількості або дози кожного агента, використовуваного індивідуально, наприклад як монотерапія. В інших варіантах здійснення кількість або доза використовуваних у комбінації інгібітору PI3K, агоніста TLR або обох, що приводить до лікування раку, нижче (наприклад, на щонайменше 20 %, щонайменше 30 %, щонайменше 40 % або щонайменше на 50 %) кількості або дози кожного агента, використовуваного індивідуально, наприклад як монотерапія.

[0058] У визначених варіантах здійснення в даній заявці пропонується композиція, наприклад одна або більше фармацевтичних композицій, яка містить інгібітор PI3K, наприклад один або більше інгібіторів PI3K (наприклад, сполуку 1 або іделалісіб), або його фармацевтично прийнятну форму в комбінації з агоністом STING (наприклад, одним або більше агоністами STING) або його фармацевтично прийнятною формою. Інгібітор PI3K і агоніст STING можуть знаходитися в одній композиції або у двох або більше різних композиціях. У деяких варіантах здійснення композиція (наприклад, одна або більше композицій, що містять комбінацію інгібітору PI3K і агоніста STING) є синергічною, наприклад має синергічний ефект при лікуванні раку (наприклад, у зменшенні росту або життєздатності ракових клітин або того і іншого). У деяких варіантах здійснення кількість або доза інгібітору PI3K, агоніста STING або обох, присутніх у композиції(ях), нижче (наприклад, на щонайменше 20 %, щонайменше 30 %, щонайменше 40 % або щонайменше 50 %) кількості або дози кожного агента, використовуваного індивідуально, наприклад як монотерапія.

[0059] У визначених варіантах здійснення в даній заявці пропонується спосіб лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта. Спосіб включає введення суб'єкту інгібітору PI3K, наприклад одного або більше інгібіторів PI3K (наприклад, сполуки 1 або іделалісіб або обох), або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з агоністом STING (наприклад, одним або більше агоністами STING) або його фармацевтично прийнятною формою. У деяких варіантах здійснення комбінація інгібітору PI3K і агоніста STING є синергічною, наприклад має синергічний ефект при лікуванні раку (наприклад, у зменшенні росту або життєздатності ракових клітин або того і іншого). У деяких варіантах здійснення кількість або доза інгібітору PI3K, агоніста STING або обох, використовуваних у комбінації, не перевищує рівень при індивідуальному введенні кожного агента, наприклад як монотерапії. У деяких варіантах здійснення кількість або доза інгібітору PI3K, агоніста STING або обох, використовуваних у комбінації, нижче (наприклад, на щонайменше 20 %, щонайменше 30 %, щонайменше 40 % або щонайменше 50 %) кількості або дози кожного агента, використовуваного індивідуально, наприклад як монотерапія. В інших варіантах здійснення кількість або доза використовуваних у комбінації інгібітору PI3K, агоніста STING або обох, що приводить до лікування раку, нижче (наприклад, на щонайменше 20 %, щонайменше 30 %, щонайменше 40 % або щонайменше на 50 %) кількості або дози кожного агента, використовуваного індивідуально, наприклад як монотерапія.

[0060] У визначених варіантах здійснення в даній заявці пропонується композиція, наприклад одна або більше фармацевтичних композицій, яка містить інгібітор PI3K, наприклад один або більше інгібіторів PI3K (наприклад, сполуку 1 або іделалісіб), або його фармацевтично прийнятну форму в комбінації з лігандом Flt3 (наприклад, одним або більше лігандами Flt3) або його фармацевтично прийнятною формою. Інгібітор PI3K і ліганд Flt3 можуть знаходитися в одній композиції або у двох або більше різних композиціях. У деяких варіантах здійснення композиція (наприклад, одна або більше композицій, що містять комбінацію інгібітору PI3K і ліганду Flt3) є синергічною, наприклад має синергічний ефект при лікуванні раку (наприклад, у зменшенні росту або життєздатності ракових клітин або того і іншого). У деяких варіантах здійснення кількість або доза інгібітору PI3K, ліганду Flt3 або обох, присутніх у композиції(ях), нижче (наприклад, на щонайменше 20 %, щонайменше 30 %, щонайменше 40 % або щонайменше 50 %) кількості або дози кожного агента, використовуваного індивідуально, наприклад як монотерапія.

[0061] У визначених варіантах здійснення в даному документі пропонується спосіб лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта. Спосіб включає введення суб'єкту інгібітору PI3K, наприклад одного або більше інгібіторів PI3K (сполуки 1 або іделалісіб або обох), або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з лігандом Flt3 (наприклад, одним або більше лігандами Flt3) або його фармацевтично прийнятною формою. У деяких

варіантах здійснення комбінація інгібітору PI3K і ліганду Flt3 є синергічною, наприклад має синергічний ефект при лікуванні раку (наприклад, у зменшенні росту або життєздатності ракових клітин або того і іншого). У деяких варіантах здійснення кількість або доза інгібітору PI3K, ліганду Flt3 або обох, використовуваних у комбінації, не перевищує рівень при індивідуальному введенні кожного агента, наприклад як монотерапії. У визначених варіантах здійснення кількість або доза інгібітору PI3K, ліганду Flt3 або обох, використовуваних у комбінації, нижче (наприклад, на щонайменше 20 %, щонайменше 30 %, щонайменше 40 % або щонайменше 50 %) кількості або дози кожного агента, використовуваного індивідуально, наприклад як монотерапія. В інших варіантах здійснення кількість або доза використовуваних у комбінації інгібітору PI3K, ліганду Flt3 або обох, що приводить до лікування раку, нижче (наприклад, на щонайменше 20 %, щонайменше 30 %, щонайменше 40 % або щонайменше на 50 %) кількості або дози кожного агента, використовуваного індивідуально, наприклад як монотерапія.

[0062] Нижче наведені варіанти здійснення, що стосуються доз агентів, включених у композиції і способи, описані в даній заявці. В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K, наприклад сполуку 1, вводять у дозі від приблизно 0,01 мг до приблизно 75 мг на добу, а другий терапевтичний агент вводять у дозі від приблизно 0,01 мг до приблизно 1100 мг на добу.

[0063] У визначених варіантах здійснення кількість або доза інгібітору PI3K, другого агента або обох, використовуваних у способі або композиції, нижче (наприклад, на щонайменше 20 %, щонайменше 30 %, щонайменше 40 % або щонайменше 50 %) кількості або дози кожного агента, використовуваного індивідуально, наприклад як монотерапія. В інших варіантах здійснення кількість або доза присутніх у композиції(ях) інгібітору PI3K, другого агента або обох, що приводить до бажаного ефекту (наприклад, лікуванню раку), нижче (наприклад, нижче на щонайменше 20 %, щонайменше 30 %, щонайменше 40 %, щонайменше 50 %, щонайменше 60 %, щонайменше 70 % або щонайменше 80 %) кількості або дози кожного агента, використовуваного індивідуально, наприклад як монотерапія.

[0064] В одному з варіантів здійснення молярне відношення інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми до другого терапевтичного агента або його фармацевтично прийнятної форми знаходиться в діапазоні від приблизно 10000:1 до приблизно 1:10000.

[0065] В одному з варіантів здійснення композиція містить інгібітор PI3K або його фармацевтично прийнятну форму в кількості від приблизно 0,01 мг до приблизно 75 мг і другий терапевтичний агент або його фармацевтично прийнятну форму в кількості від приблизно 0,01 мг до приблизно 1100 мг.

[0066] У визначених варіантах здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1 у дозі 25 мг (наприклад, 25 мг два рази на добу (BID)). У визначених варіантах здійснення сполука 1 є ефективною як монотерапія в дозі 25 мг (наприклад, 25 мг BID). У визначених варіантах здійснення комбінація сполуки 1 і другого агента є ефективною, наприклад при лікуванні раку і/або в зниженні росту або життєздатності ракових клітин, коли сполука 1 вводиться в дозі нижче ніж 25 мг (наприклад, 25 мг BID). В інших варіантах здійснення доза сполуки 1, включеної в комбінацію, становить від 5 до 20 мг (наприклад, від 5 до 20 мг BID). В інших варіантах здійснення доза сполуки 1, включеної в комбінацію, становить від 10 до 25 мг (наприклад, від 10 до 25 мг BID), від 15 до 25 мг (наприклад, від 15 до 25 мг BID), від 5 до 50 мг (наприклад, від 5 до 50 мг BID), від 5 до 25 мг (наприклад, від 5 до 25 мг BID), від 5 до 10 мг (наприклад, від 5 до 10 мг BID), від 10 до 15 мг (наприклад, від 10 до 15 мг BID), від 15 до 20 мг (наприклад, від 15 до 20 мг BID), від 20 до 25 мг (наприклад, від 20 до 25 мг BID), від 25 до 30 мг (наприклад, від 25 до 30 мг BID), від 30 до 35 мг (наприклад, від 30 до 35 мг BID), від 35 до 40 мг (наприклад, від 35 до 40 мг BID), від 40 до 45 мг (наприклад, від 40 до 45 мг BID) або від 45 до 50 мг (наприклад, від 45 до 50 мг BID). У деяких варіантах здійснення доза сполуки 1 становить 22,5 мг (наприклад, 22,5 мг BID), 20 мг (наприклад, 20 мг BID), 17,5 мг (наприклад, 17,5 мг BID), 15 мг (наприклад, 15 мг BID), 12,5 мг (наприклад, 12,5 мг BID), 10 мг (наприклад, 10 мг BID), 7,5 мг (наприклад, 7,5 мг BID) або 5 мг (наприклад, 5 мг BID).

[0067] У деяких варіантах здійснення інгібітор PI3K, наприклад сполуку 1, вводять з частотою введення дози два рази на добу (BID), один раз на добу, один раз на два дні, один раз на три дні, один раз на чотири дні, один раз на п'ять днів, один раз на шість днів або один раз на тиждень. У визначених варіантах здійснення комбінація інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1) і другого агента є ефективною, наприклад при лікуванні раку і/або в зниженні росту або життєздатності ракових клітин, коли інгібітор PI3K (наприклад, сполука 1) вводиться з частотою введення дози два рази на добу (BID), один раз на добу, один раз на два дні, один раз на три дні, один раз на чотири дні, один раз на п'ять днів, один раз на шість днів або один раз на тиждень.

[0068] У деяких варіантах здійснення інгібітор PI3K являє собою іделалісіб у дозі 150 мг (наприклад, 150 мг BID). У визначених варіантах здійснення іделалісіб є ефективним як монотерапія в дозі 150 мг (наприклад, 150 мг BID). У визначених варіантах здійснення комбінація іделалісібу і другого агента є ефективною, наприклад при лікуванні раку і/або в
 5 зниженні росту або життєздатності ракових клітин, коли доза іделалісібу нижче 150 мг (наприклад, 150 мг BID). У деяких варіантах здійснення доза іделалісібу, включеного в комбінацію, становить від 30 до 135 мг (наприклад, від 30 до 135 мг BID). У визначених варіантах здійснення доза іделалісібу становить 135 мг (наприклад, 135 мг BID), 120 мг (наприклад, 120 мг BID), 105 мг (наприклад, 105 мг BID), 90 мг (наприклад, 90 мг BID), 75 мг
 10 (наприклад, 75 мг BID), 60 мг (наприклад, 60 мг BID), 45 мг (наприклад, 45 мг BID) або 30 мг (наприклад, 30 мг BID).

[0069] У деяких варіантах здійснення інгібітор PI3K являє собою іделалісіб і вводиться з частотою введення дози два рази на добу, один раз на добу, один раз на два дні, один раз на три дні, один раз на чотири дні, один раз на п'ять днів, один раз на шість днів або один раз на тиждень. У визначених варіантах здійснення комбінація іделалісібу і другого агента ефективна, наприклад при лікуванні раку і/або в зниженні росту або життєздатності ракових клітин, коли іделалісіб вводять з частотою введення дози два рази на добу (BID), один раз на добу, один раз на два дні, один раз на три дні, один раз на чотири дні, один раз на п'ять днів, один раз на шість днів або один раз на тиждень.

[0070] В одному з варіантів здійснення другий агент вводять суб'єкту за щонайменше 5 хвилин, 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 годину, 2 години, 4 години, 6 годин, 12 годин, 24 години, 48 годин, 72 години, 96 годин, 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 8 тижнів, 12 тижнів або 16 тижнів до введення інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1) або його фармацевтично прийнятної форми. В іншому варіанті здійснення другий агент вводять
 25 одночасно з інгібітором PI3K (наприклад, сполукою 1) або його фармацевтично прийнятною формою, наприклад в одній лікарській формі або в окремих лікарських формах. В іншому варіанті здійснення другий агент вводять суб'єкту через щонайменше 5 хвилин, 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 годину, 2 години, 4 години, 6 годин, 12 годин, 24 години, 48 годин, 72 години, 96 годин, 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 8 тижнів, 12 тижнів або
 30 16 тижнів після введення інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1) або його фармацевтично прийнятної форми.

[0071] В одному з варіантів здійснення в даній заявці представлений спосіб зниження ймовірності розвитку у суб'єкта резистентності до лікування інгібітором PI3K, який включає:

(а) введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості монотерапії, що містить інгібітор
 35 PI3K або його фармацевтично прийнятну форму, протягом першого періоду часу;

(b) після завершення першого періоду часу введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості комбінованої терапії, що містить інгібітор PI3K у комбінації з другим агентом або його фармацевтично прийнятною формою, де другий агент вибирають з одного або більше з: 1) модулятора контрольної точки, 2) інгібітору XPO1, 3) анти-CD19 антитіла, 4) агоніста TLR, 5) агоніста STING або 6) ліганду Flt3, протягом другого періоду часу; і

(с) необов'язково, повторення етапів (а) і (b) один або більше разів.

[0072] В одному з варіантів здійснення в даній заявці представлений спосіб зниження ймовірності розвитку у суб'єкта резистентності до лікування інгібітором PI3K, який включає:

(а) введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості монотерапії, що містить другий
 45 агент або його фармацевтично прийнятну форму, де другий агент вибирають з одного або декількох з: 1) модулятора контрольної точки, 2) інгібітору XPO1, 3) анти-CD19 антитіла, 4) агоніста TLR, 5) агоніста STING або 6) ліганду Flt3, протягом першого періоду часу;

(b) після завершення першого періоду часу введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості комбінованої терапії, що містить інгібітор PI3K у комбінації з другим агентом або його
 50 фармацевтично прийнятною формою; і

(с) необов'язково, повторення етапів (а) і (b) один або більше разів.

[0073] У визначених варіантах здійснення суб'єкт ідентифікований як суб'єкт, у якого розвивається резистентність (наприклад, набута резистентність) до монотерапії.

[0074] У визначених аспектах даний винахід стосується способу затримання розвитку або
 55 зниження резистентності у суб'єкта, що страждає на рак, який включає введення суб'єкту синергічної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і другого терапевтичного агента, вибраного з: 1) модулятора контрольної точки, 2) інгібітору XPO1, 3) анти-CD19 антитіла, 4) агоніста TLR, 5) агоніста STING або 6) ліганду Flt3, або його фармацевтично прийнятної форми. У спорідненому аспекті в даній заявці пропонується
 60 композиція для застосування для затримання розвитку або зниження резистентності у суб'єкта,

що має рак, причому зазначена композиція містить синергічну кількість інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і другого терапевтичного агента, вибраного з 1) модулятора контрольної точки, 2) інгібітору XPO1, 3) анти-CD19 антитіла, 4) агоніста TLR, 5) агоніста STING або 6) ліганду Flt3, або його фармацевтично прийнятної форми. В одному з варіантів здійснення резистентність являє собою резистентність до інгібітору PI3K. В одному з варіантів здійснення спосіб включає введення інгібітору PI3K перед введенням другого терапевтичного агента.

[0075] У деяких аспектах у даній заявці пропонується спосіб зниження ризику того, що рак стане резистентним до інгібітору PI3K, який включає введення суб'єкту, що страждає на рак, синергічної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і другого терапевтичного агента, вибраного з одного або більше з: 1) модулятора контрольної точки, 2) інгібітору XPO1, 3) анти-CD19 антитіла, 4) агоніста TLR, 5) агоніста STING або 6) ліганду Flt3, або його фармацевтично прийнятної форми.

[0076] У деяких аспектах у даній заявці пропонується спосіб продовження ремісії у суб'єкта, що страждає на рак, який включає введення суб'єкту синергічної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і другого терапевтичного агента, вибраного з: 1) модулятора контрольної точки, 2) інгібітору XPO1, 3) анти-CD19 антитіла, 4) агоніста TLR, 5) агоніста STING або 6) ліганду Flt3, або його фармацевтично прийнятної форми.

[0077] У деяких аспектах у даній заявці пропонується спосіб збільшення ймовірності настання повної ремісії у суб'єкта, що страждає на рак, який включає введення суб'єкту синергічної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і другого терапевтичного агента, вибраного з одного або більше з: 1) модулятора контрольної точки, 2) інгібітору XPO1, 3) анти-CD19 антитіла, 4) агоніста TLR, 5) агоніста STING або 6) ліганду Flt3, або його фармацевтично прийнятної форми.

[0078] У деяких аспектах у даній заявці пропонується спосіб зниження рівня мінімальної залишкової хвороби (MRD) у суб'єкта, що страждає на рак, який включає введення суб'єкту синергічної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і другого терапевтичного агента, вибраного з одного або більше з: 1) модулятора контрольної точки, 2) інгібітору XPO1, 3) анти-CD19 антитіла, 4) агоніста TLR, 5) агоніста STING або 6) ліганду Flt3, або його фармацевтично прийнятної форми. В іншому аспекті в даній заявці пропонується композиція для застосування для зниження рівня мінімальної залишкової хвороби (MRD), яка містить синергічну кількість інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і другого терапевтичного агента, вибраного з: 1) модулятора контрольної точки, 2) інгібітору XPO1, 3) анти-CD19 антитіла, 4) агоніста TLR, 5) агоніста STING або 6) ліганду Flt3, або його фармацевтично прийнятної форми.

[0079] Розкриття включає всі комбінації будь-яких одного або більше з вищезгаданих аспектів і/або варіантів здійснення, а також комбінації з будь-якими одним або більше варіантами здійснення, викладеними в докладному описі і прикладах.

ВКЛЮЧЕННЯ ЯК ПОСИЛАННЯ

[0080] Усі публікації, патенти і заявки на патенти, згадані в даному описі, включені як посилання у всій своїй повноті і тією мірою, як яби кожна окрема публікація, патент або заявка на патент була б зазначена конкретно і індивідуально як включена як посилання.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

[0081] На кресленні показана ізоболограма, що демонструє синергічний ефект комбінації сполуки 1 і селінексу в клітинній лінії H9.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

1. ВИЗНАЧЕННЯ

[0082] Якщо не визначене інше, усі технічні і наукові терміни, використовувані в даній заявці, мають загальноприйняте значення, зрозуміле фахівцю в галузі техніки, до якої належить даний винахід.

[0083] У даному описі і у прикладеній формулі винаходу форми однини також мають на увазі множину, якщо інше не впливає в явному вигляді з контексту.

[0084] Використовуваний у даному описі термін "приблизно", якщо не зазначене інше, означає помилку, прийнятну для конкретного значення, визначеного фахівцем у даній галузі техніки, яка частково залежить від способу вимірювання або визначення значення. У деяких варіантах здійснення термін "приблизно" означає в межах 1, 2, 3 або 4 стандартних відхилень. У деяких варіантах здійснення термін "приблизно" означає в межах 50, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,5 або 0,05 % від заданого значення або діапазону.

[0085] Використовуваний у даній заявці термін "агоніст" стосується сполуки або агента, що має здатність ініціювати або підсилювати біологічну функцію цільового білка або поліпептиду, таку як підвищення активності або експресії цільового білка або поліпептиду. Відповідно, термін

"агоніст" визначається в контексті біологічної ролі цільового білка або поліпептиду. Хоча деякі агоністи за даною заявкою специфічно взаємодіють (наприклад, зв'язуються) з мішенню, сполуки і/або агенти, які ініціюють або підсилюють біологічну активність цільового білка або поліпептиду через взаємодію з іншими членами шляху сигнальної трансдукції, членом якого є

5 цільовий поліпептид, також спеціально включені в це визначення.

[0086] Терміни "антагоніст" і "інгібітор" використовуються взаємозамінно і стосуються сполуки або агента, що має здатність знижувати або інгібувати біологічну функцію цільового білка або поліпептиду, наприклад, шляхом зниження або інгібування активності або експресії цільового білка або поліпептиду. Відповідно, терміни "антагоніст" і "інгібітор" визначаються в

10 контексті біологічної ролі цільового білка або поліпептиду. Інгібітор не повинен повністю пригнічувати біологічну функцію цільового білка або поліпептиду і у деяких варіантах здійснення знижує активність щонайменше на 50, 60, 70, 80, 90, 95 або 99 %. Хоча деякі антагоністи за даною заявкою специфічно взаємодіють (наприклад, зв'язуються) з мішенню, сполуки, які інгібують біологічну активність цільового білка або поліпептиду через взаємодію з іншими

15 членами шляху сигнальної трансдукції, членом якого є цільовий білок або поліпептид, також спеціально включені в це визначення. Необмежувальні приклади біологічної активності, інгібованої антагоністом, включають активність, пов'язану з розвитком, ростом або поширенням пухлини або небажаною імунною відповіддю, що проявляється при аутоімунному захворюванні.

[0087] Термін "ефективна кількість" або "терапевтично ефективна кількість" стосується

20 кількості описаної в даній заявці сполуки або фармацевтичної композиції, яка є достатньою для здійснення передбачуваного застосування, включаючи, без обмеження, лікування захворювання, як показано нижче. Терапевтично ефективна кількість може змінюватися залежно від передбачуваного застосування (in vitro або in vivo) або суб'єкта і хворобливого стану, що підлягає лікуванню, наприклад ваги і віку суб'єкта, тяжкості хворобливого стану,

25 способу введення і т. п., що може бути легко визначено фахівцем у даній галузі техніки. Цей термін також застосовується до дози, яка буде індукувати конкретну відповідь у клітинах-мішенях, наприклад зменшення адгезії тромбоцитів і/або міграції клітин. Конкретна доза буде змінюватися залежно від, наприклад, конкретних вибраних сполук, режиму дозування, якого необхідно дотримуватися, від того, чи вводиться ця сполука в комбінації з іншими агентами, від

30 часу введення, від тканини, у яку вона вводиться, і від фізичної системи доставки, у якій це здійснюється.

[0088] Як використовується в даній заявці, добова доза може бути досягнута шляхом одноразового введення цільової дози або шляхом декількох введень меншої кількості(ей) дози. Наприклад, добова доза, що дорівнює 150 мг, може бути досягнута шляхом одноразового

35 введення 150 мг терапевтичного агента на добу, двох введень терапевтичного агента на добу по 75 мг або трьох введень терапевтичного агента на добу по 50 мг або т. п.

[0089] Використовувані в даній заявці терміни "лікування" і "лікуючий" стосуються підходу одержання корисних або бажаних результатів, включаючи, без обмеження, терапевтичну користь. Терапевтична користь включає, без обмеження, знищення, інгібування, зменшення або

40 полегшення основного захворювання, що підлягає лікуванню. Крім того, терапевтична користь досягається за рахунок усунення, інгібування, зменшення або ослаблення одного або більше фізіологічних симптомів, пов'язаних з основним розладом, у зв'язку з чим у пацієнта спостерігається поліпшення, незважаючи на те, що пацієнт усе ще може страждати від основного розладу.

[0090] Використовувані в даній заявці терміни "профілактика" і "запобігання" використовуються для позначення підходу одержання корисних або бажаних результатів, включаючи, без обмеження, профілактичну користь. Для одержання профілактичної користі фармацевтичні композиції можна вводити пацієнту, що має ризик розвитку конкретного

45 захворювання, або пацієнту, що повідомив про один або більше фізіологічних симптомів захворювання, навіть без наявності встановленого діагнозу цього захворювання.

[0091] Термін "терапевтичний ефект", як використовується в даній заявці, охоплює терапевтичну користь і/або профілактичну користь, описані вище. Профілактичний ефект включає затримання або усунення появи захворювання або стану, затримання або усунення

50 появи симптомів захворювання або стану, уповільнення, зупинення або купірування прогресування захворювання або стану або будь-яку їх комбінацію.

[0092] Фраза "спосіб лікування" або його еквівалент, коли застосовується, наприклад, до раку, стосується процедури або курсу дій, які призначені для зменшення або усунення кількості ракових клітин у тварини або для полегшення симптомів раку. "Спосіб лікування" раку або

55 іншого проліферативного розладу не обов'язково означає, що ракові клітини або інший розлад, фактично, будуть усунуті, що число клітин або розлад буде фактично зменшено або симптоми

раку або іншого розладу, фактично, будуть полегшені. Найчастіше спосіб лікування раку застосовується навіть при низькій ймовірності успіху, але, проте, враховуючи історію хвороби і передбачувану виживаність тварини, він, проте, вважається загальною корисною дією.

[0093] Термін "терапевтично ефективний агент" або "терапевтичний агент" означає композицію, яка буде викликати біологічну або медичну реакцію тканини, системи, тварини або людини, необхідну досліднику, ветеринарному лікарю, лікарю або іншому клініцисту.

[0094] Використовуваний у даній заявці термін "агресивність" пухлини або раку стосується швидкості, з якою росте пухлина. Таким чином, пухлина є більш агресивною відносно іншої пухлини або раку, якщо вона розвивається з більшою швидкістю. Для вимірювання рівня агресивності пухлини або раку можуть бути використані інші детермінанти, наприклад виявлення клітин пухлини або ракових клітин під мікроскопом для визначення ступеня диференціювання клітин пухлини. Добре диференційована пухлина має тенденцію бути більш агресивною в порівнянні зі слабо диференційованою пухлиною або раком.

[0095] Термін "селективне інгібування" або "селективно інгібувати" відносно біологічно активного агента стосується здатності агента селективно знижувати цільову сигнальну активність у порівнянні з нецільовою сигнальною активністю за допомогою прямої або опосередкованої взаємодії з мішенню. Наприклад, сполука, яка селективно інгібує одну ізоформу PI3K у порівнянні з іншою ізоформою PI3K, активна відносно першої ізоформи щонайменше більше ніж приблизно 1X (наприклад, щонайменше приблизно 2X, 3X, 5X, 10X, 20X, 50X, 100X, 200X, 500X або 1000X) у порівнянні з активністю цієї сполуки відносно другої ізоформи. У визначених варіантах здійснення ці терміни стосуються (1) описаної в даній заявці сполуки, яка селективно інгібує гамма-ізоформу, а не альфа-, бета- або дельта-ізоформу; або (2) сполуки, описаної в даному документі, яка селективно інгібує дельта-ізоформу, а не альфа-, бета- або гамма-ізоформу. Як необмежувальний приклад, відношення селективності може бути більше, ніж приблизно в 1 раз, більше, ніж приблизно в 2 рази, більше, ніж приблизно в 3 рази, більше, ніж приблизно в 5 разів, більше, ніж приблизно в 10 разів, більше, ніж приблизно в 50 разів, більше, ніж приблизно в 100 разів, більше, ніж приблизно в 200 разів, більше, ніж приблизно в 400 разів, більше, ніж приблизно в 600 разів, більше, ніж приблизно в 800 разів, більше, ніж приблизно в 1000 разів, більше, ніж приблизно в 1500 разів, більше, ніж приблизно в 2000 разів, більше, ніж приблизно в 5000 разів, більше, ніж приблизно в 10000 разів, або більше, ніж приблизно в 20000 разів, при цьому селективність може бути виміряна по IC₅₀. У деяких варіантах здійснення IC₅₀ може бути виміряна за допомогою *in vitro* або *in vivo* аналізів.

[0096] Термін "суб'єкт" або "пацієнт", якому передбачається введення, включає, без обмеження, людей (наприклад, чоловіків або жінок будь-якої вікової групи, наприклад суб'єктів дитячого віку (наприклад, немовля, дитину, підлітка) або дорослого суб'єкта (наприклад, молодого пацієнта, пацієнта середнього віку або старшого віку)) і/або інших приматів (наприклад, яванського макака, макака-резус); ссавців, включаючи комерційно значимих ссавців, таких як велика рогата худоба, свині, коні, вівці, кози, кішки і/або собаки; і/або птахів, включаючи комерційно значимих птахів, таких як кури, качки, гусаки, перепели і/або індики.

[0097] Термін "*in vivo*" стосується події, яка відбувається в тілі суб'єкта.

[0098] Термін "*in vitro*" стосується події, яка відбувається поза тілом суб'єкта. Наприклад, аналіз *in vitro* охоплює будь-який аналіз, що проводиться поза організмом суб'єкта. Аналізи *in vitro* включають клітинні аналізи, у яких використовуються живі або мертві клітини. Аналізи *in vitro* також включають безклітинний аналіз, у якому відсутні інтактні клітини.

[0099] Комбінована терапія або "у комбінації з" стосується застосування більше ніж однієї сполуки або агента для лікування конкретного розладу або стану. Наприклад, сполуку 1 можна вводити в комбінації щонайменше з одним додатковим терапевтичним агентом. "У комбінації з" не має на увазі, що інший терапевтичний агент і сполуку 1 необхідно вводити в один і той же час і/або що вони повинні знаходитися в одній лікарській формі для спільної доставки, хоча такі способи доставки входять в обсяг винаходу. Сполуку 1 можна вводити одночасно, до (наприклад, за 5 хвилин, 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 годину, 2 години, 4 години, 6 годин, 12 годин, 24 години, 48 годин, 72 години, 96 годин, 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 8 тижнів, 12 тижнів або 16 тижнів) або після (наприклад, через 5 хвилин, 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 годину, 2 години, 4 години, 6 годин, 12 годин, 24 години, 48 годин, 72 години, 96 годин, 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 8 тижнів, 12 тижнів або через 16 тижнів) введення одного або більше інших додаткових агентів. Як правило, кожний терапевтичний агент можна вводити в дозі і/або за графіком, визначеним для цього конкретного агента. Інший терапевтичний агент може бути введений зі сполукою 1 за винаходом в одній композиції або окремо в іншій композиції. У даному описі також розглядаються більш складні комбінації, наприклад трикомпонентна терапія.

[00100] Використовувані в даній заявці терміни "спільне введення" і "що спільно вводиться" і їх граматичні еквіваленти охоплюють введення двох або більше агентів суб'єкту таким чином, щоб обидва агенти і/або їх метаболіти були присутні в організмі суб'єкта в один і той же або практично в один і той же час. В одному з варіантів здійснення спільне введення інгібітору PI3K з додатковим протираковим агентом (обидва компоненти далі згадуються як "два активні агенти") належить до будь-якого введення двох активні агентів, роздільного або спільного, при якому два активні агенти вводяться як частина відповідної схеми дозування, призначеної для одержання переваг, забезпечуваних комбінованою терапією. Таким чином, два активні агенти можна вводити або як частину однієї і тієї ж фармацевтичної композиції, або в окремих фармацевтичних композиціях. Додатковий агент можна вводити до, одночасно або після введення інгібітору PI3K або в будь-якій комбінації. Коли інгібітор PI3K вводять пацієнту з повторюваними інтервалами, наприклад під час стандартного курсу лікування, додатковий агент можна вводити до, одночасно або після кожного введення інгібітору PI3K або в якій-небудь комбінації, або через різні інтервали відносно лікування інгібітором PI3K, або у вигляді однієї дози до, у будь-який момент під час або після курсу лікування інгібітором PI3K. У визначених варіантах здійснення перший агент можна вводити до (наприклад, за 5 хвилин, 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 годину, 2 години, 4 години, 6 годин, 12 годин, 24 години, 48 годин, 72 години, 96 годин, 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 8 тижнів або 12 тижнів), по суті, одночасно або після (наприклад, через 5 хвилин, 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 годину, 2 години, 4 години, 6 годин, 12 годин, 24 години, 48 годин, 72 години, 96 годин, 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 8 тижнів або через 12 тижнів) введення другого терапевтичного агента.

[00101] Використовуваний у даній заявці термін "монотерапія" стосується індивідуального застосування агента (також згадуваного в даному документі як тільки одного) (наприклад, як єдиної сполуки або агента), наприклад без другого активного інгредієнта, для лікування такого ж показання, наприклад раку. Наприклад, у цьому контексті термін монотерапія включає застосування для лікування раку тільки або інгібітору PI3K, або другого агента.

[00102] Термін "синергізм" або "синергічний" включає ефект, що перевищує адитивний ефект, забезпечуваний комбінацією двох або більше агентів у порівнянні з їх індивідуальними ефектами. У визначених варіантах здійснення синергізм або синергічний ефект належить до переважного ефекту, що виникає в результаті застосування двох або більше агентів у комбінації, наприклад у фармацевтичній композиції або в способі лікування. У визначених варіантах здійснення один або більше переважних ефектів досягаються шляхом використання інгібітору PI3K у комбінації з другим терапевтичним агентом (наприклад, одним або більше другими терапевтичними агентами), як описано в даній заявці.

[00103] У деяких варіантах здійснення синергічний ефект полягає в тому, що для досягнення ефекту необхідна більш низька доза одного або обох агентів. Наприклад, комбінація може забезпечувати вибраний ефект, наприклад терапевтичний ефект, коли щонайменше один з агентів вводиться в більш низькій дозі, у порівнянні з дозою цього агента, необхідною для досягнення такого ж терапевтичного ефекту при введенні цього агента у вигляді монотерапії. У визначених варіантах здійснення комбінація інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1) і другого агента (як описано в даній заявці) дозволяє вводити інгібітор PI3K у більш низькій дозі в порівнянні з дозою, необхідною для досягнення такого ж терапевтичного ефекту при введенні інгібітору PI3K у вигляді монотерапії.

[00104] У деяких варіантах здійснення синергічний ефект являє собою зменшення, запобігання, затримання або зменшення появи або ймовірності появи одного або більше побічних ефектів, токсичності або резистентності, які в іншому випадку були б викликані введенням щонайменше одного цього агента.

[00105] У деяких варіантах здійснення синергічний ефект являє собою зменшення резистентності (наприклад, зменшення міри резистентності або зниження ймовірності розвитку резистентності) або затримання розвитку резистентності щонайменше до одного з агентів.

[00106] У деяких варіантах здійснення синергічний ефект являє собою зменшення мінімальної залишкової хвороби (MRD). У визначених варіантах здійснення комбінація інгібітору PI3K (наприклад, інгібітору PI3K, описаного в даній заявці) і другого агента (наприклад, другого агента, описаного в даній заявці) ефективна для зменшення MRD у суб'єкта, наприклад, нижче рівня, вимірюваного раніше у суб'єкта (наприклад, рівня, вимірюваного до введення комбінації). У визначених варіантах здійснення комбінація інгібітору PI3K і другого агента ефективна для зменшення MRD у суб'єкта нижче рівня, спостережуваного під час або після монотерапії, наприклад монотерапії або інгібітором PI3K, або другим агентом. У визначених варіантах здійснення MRD знижується нижче рівня, спостережуваного під час монотерапії інгібітором

PI3K. У визначених варіантах здійснення MRD знижується нижче рівня, спостережуваного під час монотерапії другим агентом. У визначених варіантах здійснення комбінація ефективна для зниження рівня MRD нижче попередньо вибраного порогового значення (наприклад, 1 злаякісної клітини на 100 нормальних клітин, 1 злаякісної клітини на 1000 нормальних клітин або 1 злаякісної клітини на 10000 нормальних клітин). У визначених варіантах здійснення попередньо вибране порогове значення становить 1 злаякісну клітину на 1000 нормальних клітин. У визначених варіантах здійснення попередньо вибране порогове значення становить 1 злаякісну клітку на 100000 нормальних клітин.

[00107] У деяких варіантах здійснення синергічний ефект стосується комбінації інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної форми) і другого терапевтичного агента (наприклад, одного або більше додаткових терапевтичних агентів) або його фармацевтично прийнятної форми, як описано в даній заявці, що забезпечує терапевтичний ефект, який перевищує адитивний ефект, що викликається інгібітором PI3K і другим агентом.

[00108] У деяких варіантах здійснення синергічний ефект означає, що показник адитивності нижче вибраного значення, наприклад, для даного ефекту, наприклад, при вибраному відсотку (наприклад, 50 %) інгібування або інгібування росту, наприклад, як описано в даній заявці в прикладах. У визначених варіантах здійснення вибране значення дорівнює 1. У визначених варіантах здійснення вибране значення дорівнює 0,7. У визначених варіантах здійснення вибране значення дорівнює 0,5.

[00109] У деяких варіантах здійснення синергічний ефект означає, що бал синергізму дорівнює 1 або більше. У визначених варіантах здійснення бал синергізму перевищує 1. У визначених варіантах здійснення бал синергізму перевищує 2. У визначених варіантах здійснення бал синергізму перевищує 3.

[00110] Показник адитивності (CI) є мірою зсуву потужності. Показник адитивності відомий у даній галузі і описаний, наприклад, в Chou et al., Adv. Enzyme Regul. 1984, 22:27-55; і в публікації патенту США № 2013/0295102, зміст яких включений в даний опис як посилання. Значення CI більше 1 указує на антагоністичний ефект; значення CI, що дорівнює 1,0, указує на адитивний ефект; а значення CI менше 1 указує на синергічний ефект, забезпечуваний комбінацією. Значення CI може бути визначене при різних відсотках інгібування або інгібування росту.

[00111] CI забезпечує оцінку частки початкових (монотерапевтичних) доз кожного з двох лікарських засобів, які можуть знадобитися в комбінації, відносно доз одиничних агентів, необхідних для досягнення необхідного рівня ефекту. Наприклад, коли показник адитивності має значення 0,1, потрібна всього лише приблизно одна десята від суми часткових кількостей індивідуальних агентів (виражена у вигляді частки кількості цього агента для досягнення необхідного ефекту у випадку його введення як монотерапії) комбінації для досягнення такого ж необхідного рівня ефекту. Наприклад, якщо для досягнення потрібного ефекту потрібна доза 100 мг/кг тільки лікарської речовини А або доза 200 мг/кг тільки лікарської речовини В, і показник адитивності дорівнює 0,1, то потрібний ефект може бути досягнутий при дозі лікарської речовини А, що дорівнює приблизно 5 мг/кг, і дозі лікарської речовини В, що дорівнює приблизно 10 мг/кг (одна двадцята вихідних доз кожного взятого окремо агента дає в сумі одну десяту). Дози одиничних агентів можна не зменшувати на одну і ту ж дробову величину, за умови, що сума їх дробових значень дорівнює показнику адитивності; таким чином, у цьому прикладі доза лікарського засобу А, що дорівнює приблизно 8 мг/кг, і доза лікарського засобу В, що дорівнює приблизно 4 мг/кг, також забезпечили б потрібний ефект (що становить 0,08 вихідної дози лікарської речовини А і 0,02 подібної дози лікарської речовини В; сума дробових значень (0,08+0,02) дорівнює показнику адитивності 0,1).

[00112] Відповідно до одного з варіантів здійснення бал синергізму є мірою ефектів комбінації, що перевищують адитивність по Леві (Loewe). В одному з прикладів бал синергізму є скалярною мірою, що характеризує силу синергічної взаємодії. Бал синергізму може бути обчислений наступним чином:

$$\text{Бал синергізму} = \log f_x \log f_y \sum \max(0, I_{data}) (I_{data} - I_{Loewe})$$

У цьому прикладі фракційне інгібування для кожного агента-компонента і точки комбінації в матриці обчислюють відносно медіани всіх контрольних ямок, оброблених носієм. Ілюстративне рівняння бала синергізму інтегрує спостережувану в експерименті величину активності в кожній точці матриці, що перевищує поверхню моделі, чисельно одержану з активності агентів-компонентів за допомогою моделі Леві для адитивності. Додаткові члени в рівнянні для бала синергізму (вище) використовуються для нормалізації різних коефіцієнтів розведення, використовуваних для індивідуальних агентів, і для забезпечення можливості порівняння балів

синергізму у всьому експерименті. Включення стробування позитивного інгібування або множника I_{data} видаляє шум близько нульового рівня ефекту і зсуває у бік результати для синергічних взаємодій, що виникають при високих рівнях активності. Відповідно до інших варіантів здійснення бал синергізму може бути обчислений з використанням підходу підбору кривої, при якому кривизну графіка бала синергізму екстраполюють шляхом введення медіанного значення і вихідного значення (наприклад, нульової дози).

[00113] Міру бал синергізму можна використовувати для аналізу самоперетинання. Очікується, що бали синергізму для самоперетинань є адитивними за визначенням і, отже, дорівнюють нулю. Проте, у той час як деякі бали синергізму для самоперетинань близькі до нуля, багато які з них вище нуля, свідчаючи про те, що експериментальний шум або неоптимальна підгонка кривих відповіді одиничних агентів на дозу додає внесок у невеликі збурення при оцінці. Ця стратегія орієнтована на клітинні лінії, сфокусована на поведінці самоперетинань для кожної клітинної лінії відносно глобальної оцінки активності панелі клітинних ліній. Комбінації, у яких бал синергізму вище за середнє значення самоперетинання плюс два стандартні відхилення або три стандартні відхилення, можуть розглядатися як кандидати на синергізм з рівнями достовірності 95 і 99 %, відповідно. Адитивність повинна зберігати бал синергізму рівним нулю, а бал синергізму, що дорівнює двом або трьом стандартним відхиленням, указує на те, що комбінація є синергічною на статистично значимих рівнях, 95 і 99 %.

[00114] Величина Леві (Loewe Vol) використовується для оцінки загальної величини комбінованої взаємодії, що перевищує модель адитивності Леві. Величина Леві особливо корисна для проведення відмінності між синергічним збільшенням у фенотипічній активності (позитивна величина Леві) від синергічного антагонізму (негативна величина Леві). Коли спостерігається антагонізм, слід оцінити величину Леві для перевірки того, чи є яка-небудь кореляція між антагонізмом і конкретною цільовою активністю лікарської речовини або клітинним генотипом. Ця модель визначає адитивність як несинергічну комбіновану взаємодію, при якій поверхня матриці комбінованої дози не повинна відрізнятися від будь-якого лікарського засобу, що перетинається (об'єданий) із самим собою. Адитивність по Леві обчислюється наступним чином:

$$I_{Loewe} \text{ що відповідає } \left(\frac{X}{X_i} \right) + \left(\frac{Y}{Y_i} \right) = 1,$$

де X_i і Y_i є ефективними концентраціями одиничного агента для спостережуваного комбінованого ефекту I . Наприклад, якщо 50 % інгібування досягається при 1 мкМ окремо взятої лікарської речовини А або 1 мкМ окремо взятої лікарської речовини В, то комбінація, що складається з 0,5 мкМ А і 0,5 мкМ В, також повинна інгібувати на 50 %.

[00115] Термін "протираковий ефект" стосується ефекту, що надається терапевтичним агентом на рак, наприклад, шляхом зменшення росту, життєздатності ракових клітин або того і іншого. IC_{50} ракових клітин може бути використана як міра протиракового ефекту.

[00116] IC_{50} належить до міри ефективності терапевтичного агента при інгібуванні ракових клітин на 50 %.

[00117] Термін "пухлина" стосується будь-якого росту і проліферації пухлинних клітин, як злоякісних, так і доброякісних, а також будь-яких передракових і ракових клітин і тканин. Використовуваний у даній заявці термін "пухлинний" стосується росту клітин з порушеною регуляцією або нерегульованого росту клітин, як злоякісних, так і доброякісних, що приводить до аномального росту тканини. Таким чином, "пухлинні клітини" включають злоякісні і доброякісні клітини, регуляція росту яких порушена або ріст яких не регулюється.

[00118] Термін "рак" включає, без обмеження, солідні пухлини і пухлини гемопоетичного походження. Термін "рак" стосується захворювання шкірних тканин, органів, крові і судин, включаючи, без обмеження, рак сечового міхура, кістки або крові, головного мозку, грудей, шийки матки, молочної залози, товстої кишки, ендометрія, стравоходу, очей, голови, нирок, печінки, лімфатичних вузлів, легенів, рота, шиї, яєчників, підшлункової залози, передміхурової залози, прямої кишки, шлунка, яєчка, горла і матки.

[00119] Гематопоетичне походження має на увазі участь клітин, генерованих під час гемопоезу, процесу, за допомогою якого генеруються клітинні елементи крові, такі як лімфоцити, лейкоцити, тромбоцити, еритроцити і натуральні клітини-кілери. Види раку гемопоетичного походження включають лімфому і лейкомію.

[00120] "Резистентний" або "рефрактерний" стосується раку, який має знижену чутливість до лікування, наприклад до того моменту, коли рак перестає реагувати на лікування. Рак може бути резистентним на початку лікування або може стати резистентним під час лікування.

Суб'єкт, хворий на рак, може мати одну або більше мутацій, які приводять до резистентності раку до лікування, або у суб'єкта можуть з'явитися такі мутації під час лікування. Термін "рефрактерний" може стосуватися раку, лікування якого (наприклад, хіміотерапевтичними препаратами, біологічними агентами і/або променевою терапією) виявилось неефективним.

5 Рефрактерна ракова пухлина може зменшуватися, але не до такої міри, при якій лікування вважається ефективним. Однак, як правило, величина пухлини залишається такою ж, як вона була до лікування (стабільне захворювання), або пухлина збільшується (прогресуюче захворювання).

10 [00121] "Чутливість (сприйнятливність)" до, "відповідати" на лікування, і інші форми цього терміна, використовувані в даній заявці, стосуються реакції суб'єкта на лікування терапевтичним засобом, наприклад інгібітором PI3K, використовуваним окремо або в комбінації, наприклад при монотерапії або комбінованій терапії. В одному з варіантів здійснення визначають відповідь на інгібітор PI3K. Чутливість до терапії, наприклад лікування інгібітором PI3K окремо або в комбінації, може бути оцінена за допомогою будь-яких зі змін/біомаркерів,

15 розкритих у даній заявці, і/або шляхом порівняння реакції суб'єкта на терапію по одному або більше клінічних критеріях, таких як IWCLL 2008 (для CLL), описаний, наприклад, в Hallek M. et al. (2008), Blood, 111(12):5446-5456; критерію RECIST для солідних пухлин (критерії оцінки відповіді при солідних пухлинах) і т. п. Додаткові класифікації чутливості наведені в Brown J.R. (2014), Blood, 123(22):3390-3397; і Chesson B.D. et al., Journal of Clinical Oncology, 30(23):2820-2822.

20

[00122] Ці критерії надають набір опублікованих правил, які визначають, коли стан хворих на рак поліпшується ("відповідає"), залишається таким же ("стабільне") або погіршується ("прогресує") під час лікування.

25 [00123] В одному з варіантів здійснення суб'єкт, що має CLL, може бути визначений як такий, що знаходиться в стані повної ремісії (CR) або часткової ремісії (PR). Наприклад, згідно з IWCLL 2008, суб'єкт вважається таким, що знаходиться у стані CR, якщо задоволені щонайменше всі з наступних критеріїв, оцінених після завершення терапії: (i) рівень лімфоцитів периферичної крові (оцінюваний по крові і різних показниках) нижче $4 \times 10^9/\text{л}$ (4000 мкл); (ii) при фізичному огляді не виявлена гепатомегалія або спленомегалія; (iii) відсутні конституціональні симптоми; і (iv) показники крові (наприклад, нейтрофіли, тромбоцити, гемоглобін) вище значень, зазначених в Hallek M. et al. див. вище, стор. 5451. Часткову ремісію (PR) для CLL визначають згідно з IWCLL 2008, що включає одне з наступного: (i) зменшення кількості лімфоцитів крові на 50 % або більше від значення, визначеного до терапії; (ii) зменшення лімфаденопатії, виявлене за допомогою комп'ютерної томографії або пальпації; або (iii) зменшення збільшення селезінки або печінки в порівнянні з розмірами до лікування на 50 % або більше, згідно з результатами комп'ютерної томографії або пальпації; і аналіз крові (наприклад, рівень нейтрофілів, тромбоцитів, гемоглобіну) знаходиться у відповідності зі значеннями, зазначеними в Hallek M. et al., див. вище, стор. 5451.

30

40 [00124] В інших варіантах здійснення суб'єкта, що має CLL, визначають як такого, що має прогресуюче захворювання (PD) або стабільне захворювання (SD). Наприклад, згідно з IWCLL 2008, вважається, що суб'єкт знаходиться в стані PD під час терапії або після терапії, якщо виконаний щонайменше один з наступних критеріїв: (i) прогресування лімфаденопатії; (ii) збільшення селезінки або печінки в порівнянні з рівнем до лікування на 50 % або більше, або поява de novo гепатомегалії або спленомегалії; (iii) збільшення кількості лімфоцитів крові на 50 % або більше, щонайменше 5000 В-лімфоцитів на мікролітр; (iv) перехід до більш агресивної гістології (наприклад, синдром Ріхтера); або (v) виникнення цитопенії (нейтропенії, анемії або тромбоцитопенії), обумовленої CLL, як описано в Hallek M. et al., див. вище, стор. 5452. Стабільне захворювання (SD) у випадку CLL визначають згідно з IWCLL 2008, якщо у пацієнта не досягнутий стан CR або PR і не спостерігається прогресуюче захворювання, як описано в Hallek M. et al., див. вище, стор. 5452.

45

50

[00125] В одному з варіантів здійснення суб'єкт з CLL відповідає на лікування інгібітором PI3K, якщо щонайменше один з критеріїв прогресування захворювання по IWCLL уповільнений або зменшений, наприклад на приблизно 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 % або більше. В іншому прикладі суб'єкт відповідає на лікування інгібітором PI3K, якщо у суб'єкта спостерігається збільшення тривалості життя, наприклад збільшення приблизно на 5, 10, 20, 30, 40, 50 % або більше, від очікуваної тривалості життя без лікування. В іншому прикладі суб'єкт відповідає на лікування інгібітором PI3K, якщо у суб'єкта спостерігається одне або більше з наступного: збільшена виживаність без прогресування, загальна виживаність або збільшений час до початку прогресування (ТТР), наприклад, як описано в Hallek M. et al., див. вище, стор. 5452.

55

60

[00126] В іншому варіанті здійснення, у випадку солідних пухлин, суб'єкт відповідає на лікування інгібітором PI3K, якщо ріст пухлини у суб'єкта уповільнений на приблизно 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 % або більше. В іншому прикладі суб'єкт відповідає на лікування інгібітором PI3K, якщо розмір пухлини у суб'єкта скорочується на приблизно 5, 10, 20, 30, 40, 50 % або більше згідно з будь-яким придатним параметром, наприклад по масі або об'єму. В іншому прикладі суб'єкт відповідає на лікування інгібітором PI3K, якщо тривалість життя пацієнта збільшується приблизно на 5, 10, 20, 30, 40, 50 % або більше понад очікувану тривалість життя без лікування. В іншому прикладі суб'єкт реагує на лікування інгібітором PI3K у випадку збільшення безрецидивної виживаності, загальної виживаності або збільшеного часу до початку прогресування. Для визначення, чи відповідає пацієнт на лікування, можна використовувати декілька методів, включаючи критерії RECIST.

[00127] Термін "одержувати" або "що одержує", як використовується в даній заявці, стосується одержання, визначення або оцінки значення або інформації (наприклад, одного або більше з: наявності, відсутності, кількості або рівня) про зміну або біомаркер шляхом "безпосереднього одержання" або "опосередкованого одержання" того ж самого. "Безпосереднє одержання" означає виконання процесу (наприклад, виконання тесту) для одержання значення або інформації про зміну або біомаркер. "Опосередковане одержання" стосується одержання значення або інформації про зміну або біомаркер від іншого учасника або джерела (наприклад, постачальника діагностичних послуг, стороннього клініциста або медичного працівника).

Хімічні визначення

[00128] Використовувана в даній заявці "фармацевтично прийнятна форма" розкритої сполуки включає, без обмеження, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні розкритих сполук. В одному з варіантів здійснення "фармацевтично прийнятна форма" включає, без обмеження, фармацевтично прийнятні солі, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні розкритих сполук.

[00129] У визначених варіантах здійснення фармацевтично прийнятна форма являє собою фармацевтично прийнятну сіль. Використовуваний у даній заявці термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується солей, які з точки зору медицини придатні для використання в контакт з тканинами суб'єктів без прояву надмірної токсичності, не викликаючи подразнення, алергічної відповіді і т. п., і мають розумне співвідношення користь/ризик. Фармацевтично прийнятні солі добре відомі в даній галузі. Наприклад, Berge et al. докладно описують фармацевтично прийнятні солі в J. Pharmaceutical Sciences (1977), 66:1-19. Фармацевтично прийнятні солі сполук, представлених у даній заявці, включають солі, одержані з придатних неорганічних і органічних кислот і основ. Прикладами фармацевтично прийнятних солей приєднання нетоксичних кислот є солі аміногрупи, утвореної з неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота і хлорна кислота, або з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота або малоновна кислота, або одержана іншими методами, використовуваними в даній галузі, такими як іонний обмін. Інші фармацевтично прийнятні солі включають адипат, альгінат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бесилат, бензоат, бісульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропіонат, диглюконат, додецилсульфат, етансульфонат, форміат, фумарат, глюкогептонат, гліцерофосфат, глюконат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гідройодид, 2-гідроксіетансульфонат, лактобіонат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, нітрат, олеат, оксалат, пальмітат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, фосфат, пікрат, півалат, пропіонат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тіоціанат, п-толуолсульфонат, ундеканат, валерат і т. п. У деяких варіантах здійснення органічні кислоти, з яких можуть бути одержані солі, включають, наприклад, оцтову кислоту, пропіонову кислоту, гліколеву кислоту, піровиноградну кислоту, щавлеву кислоту, малеїнову кислоту, малонову кислоту, бурштинову кислоту, фумарову кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, бензойну кислоту, коричну кислоту, мигдалеву кислоту, метансульфонову кислоту, етансульфонову кислоту, п-толуолсульфонову кислоту, саліцилову кислоту і т.п.

[00130] Фармацевтично прийнятні солі, одержані з відповідних основ, включають солі лужних металів, лужноземельних металів, амонію і $N^+(C_{1-4}alkyl)_4$. Типові солі лужних або лужноземельних металів включають натрій, літій, калій, кальцій, магній, залізо, цинк, мідь, марганець, алюміній і т.п. Інші фармацевтично прийнятні солі включають, коли це необхідно, нетоксичні катіони амонію, четвертинного амонію і аміну, утворені за допомогою протиіонів, таких як галогенід, гідроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нітрат, нижчий алкілсульфонат і арилсульфонат. Органічні основи, з яких можуть бути одержані солі, включають, наприклад,

первинні, вторинні і третинні аміни, заміщені аміни, включаючи заміщені аміни, що зустрічаються в природі, циклічні аміни, основні іонообмінні смоли і т. п., такі як ізопропіламін, триметиламін, діетиламін, триетиламін, трипропіламін і етаноламін. У деяких варіантах здійснення фармацевтично прийнятну сіль приєднання основи вибирають з солей амонію, калію, натрію, кальцію і магнію.

[00131] У деяких варіантах здійснення фармацевтично прийнятна форма являє собою сольват (наприклад, гідрат). Використовуваний тут термін "сольват" стосується сполук, які додатково включають стехіометричну або нестехіометричну кількість розчинника, зв'язаного нековалентними міжмолекулярними силами. Сольватом може бути розкрита сполука або її фармацевтично прийнятна сіль. Коли розчинником є вода, сольват являє собою "гідрат". Фармацевтично прийнятні сольвати і гідрати являють собою комплекси, які, наприклад, можуть включати від 1 до приблизно 100 або від 1 до приблизно 10, або від 1 до приблизно 2, приблизно 3 або приблизно 4 молекул розчинника або води. Зрозуміло, що використовуваний тут термін "сполука" охоплює сполуку і сольвати сполуки, а також їх суміші.

[00132] У визначених варіантах здійснення фармацевтично прийнятна форма являє собою проліки. Використовуваний у даній заявці термін "проліки" стосується сполук, які трансформуються *in vivo* з одержанням розкритої сполуки або фармацевтично прийнятної форми цієї сполуки. Проліки можуть бути неактивними при введенні суб'єкту, але перетворюються *in vivo* в активну сполуку, наприклад, у результаті гідролізу (наприклад, гідролізу в крові). У деяких випадках проліки мають поліпшені фізичні властивості і/або властивості, пов'язані з доставкою, у порівнянні з вихідною сполукою. Проліки звичайно призначені для посилення фармацевтичних і/або фармакокінетичних властивостей, асоційованих з вихідною сполукою. Проліки часто забезпечують переваги з точки зору розчинності, сумісності з тканинами або уповільненого вивільнення в організмі ссавця (див., наприклад, Bundgard H., *Design of Prodrugs* (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)). Огляд проліків можна знайти в Higuchi T. et al., "Prodrugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, Chp 1, pp. 1-12; і *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, обидва з яких включені в даний опис у всій своїй повноті як посилання. Приклади переваг, забезпечуваних проліками, можуть включати, без обмеження, фізичні властивості, такі як підвищена розчинність у воді для парентерального введення при фізіологічному рН у порівнянні з вихідною сполукою або поліпшене усмоктування з травного тракту, або можливе підвищення стабільності лікарського засобу для тривалого зберігання.

[00133] Термін "проліки" також має на увазі включення будь-яких ковалентно зв'язаних носіїв, які вивільняють активну сполуку *in vivo* при введенні зазначених проліків суб'єкту. Проліки активної сполуки, як описано в даній заявці, можуть бути одержані шляхом модифікації функціональних груп, присутніх в активній сполуці, таким чином, щоб модифікації відщеплювалися або в ході звичайних маніпуляцій, або *in vivo*, утворюючи вихідну активну сполуку. Проліки включають сполуки, у яких гідрокси-, аміно- або меркаптогрупа зв'язана з будь-якою групою, яка, при введенні проліків активної сполуки суб'єкту, відщеплюється з утворенням вільної гідроксильної групи, вільної аміногрупи або вільної меркаптогрупи, відповідно. Приклади проліків включають, без обмеження, ацетатні, форміатні і бензоатні похідні спирту або ацетаміду, формамідні і бензамідні похідні аміноної функціональної групи в активній сполуці і т. п. Інші приклади проліків включають сполуки, які містять фрагменти -NO, -NO₂, -ONO або -ONO₂. Як правило, проліки можуть бути одержані добре відомими способами, такими як способи, описані в *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed., 1995); і *Design of Prodrugs* (H. Bundgaard ed., Elsevier, New York, 1985).

[00134] Наприклад, якщо розкрита сполука або фармацевтично прийнятна форма сполуки містить функціональну групу карбонової кислоти, проліки можуть містити фармацевтично прийнятний складний ефір, утворений заміною атома водню кислотної групи групою, такою як (C₁-C₈)алкіл, (C₂-C₁₂)алканойлоксиметил, 1-(алканойлокси)етил з 4-9 атомами вуглецю, 1-метил-1-(алканойлокси)етил з 5-10 атомами вуглецю, алкоксикарбонілоксиметил з 3-6 атомами вуглецю, 1-(алкоксикарбонілокси)етил з 4-7 атомами вуглецю, 1-метил-1-(алкоксикарбонілокси)етил з 5-8 атомами вуглецю, N-(алкоксикарбоніл)амінометил з 3-9 атомами вуглецю, 1-(N-(алкоксикарбоніл)аміно)етил з 4-10 атомами вуглецю, 3-фталідил, 4-кротонолактоніл, гамма-бутиролактон-4-іл, ді-N,N-(C₁-C₂)алкіламіно(C₂-C₃)алкіл (такий як β-диметиламіноетил), карбамоїл-(C₁-C₂)алкіл, N,N-ді(C₁-C₂)алкілкарбамоїл-(C₁-C₂)алкіл і піперидино-, піролідино- або морфоліно(C₂-C₃)алкіл.

[00135] Аналогічно, якщо розкрита сполука або фармацевтично прийнятна форма сполуки містить спиртову функціональну групу, проліки можуть бути утворені шляхом заміни атома

водню спиртової групи групою, такою як (C₁-C₆)алканойлоксиметил, 1-((C₁-C₆)алканойлокси)етил, 1-метил-1-((C₁-C₆)алканойлокси)етил(C₁-C₆)алкоксикарбонілоксиметил, N-(C₁-C₆)алкоксикарбоніламінометил, сукциноіл, (C₁-C₆)алканойл, α-аміно(C₁-C₄)алканойл, арилацил і α-аміноацил або α-аміноацил-α-аміноацил, де кожна α-аміноацильна група незалежно вибрана з L-амінокислот, що зустрічаються в природі, P(O)(OH)₂, P(O)(O(C₁-C₆)алкіл)₂ і глікозилу (радикала, одержаного в результаті видалення гідроксильної групи напівацетальної форми вуглеводу).

[00136] Якщо розкрита сполука або фармацевтично прийнятна форма сполуки включає амінну функціональну групу, проліки можуть бути утворені заміною атома водню в аміногрупі групою, такою як R-карбоніл, RO-карбоніл, NRR'-карбоніл, де R і R', кожен незалежно, являють собою (C₁-C₁₀)алкіл, (C₃-C₇)циклоалкіл, бензил, природний α-аміноацил або природний α-аміноацил-природний α-аміноацил, -C(OH)C(O)OY¹, де Y¹ являє собою H, (C₁-C₆)алкіл або бензил, C(OY²)Y³, де Y² являє собою (C₁-C₄)алкіл, і Y³ являє собою (C₁-C₆)алкіл, карбокси(C₁-C₆)алкіл, аміно(C₁-C₄)алкіл або моно-N- або ді-N,N-(C₁-C₆)алкіламіноалкіл, -C(Y⁴)Y⁵, де Y⁴ позначає H або метил, а Y⁵ позначає моно-N- або ді-N,N-(C₁-C₆)алкіламіно, морфоліно, піперидин-1-іл або піролідин-1-іл.

[00137] У визначених варіантах здійснення фармацевтично прийнятна форма являє собою ізомер. "Ізомери" являють собою різні сполуки, які мають однакову молекулярну формулу. "Стереοізомери" - це ізомери, які відрізняються тільки розташуванням атомів у просторі. Використовуваний тут термін "ізомер" включає будь-які і усі геометричні ізомери і стереοізомери. Наприклад, "ізомери" включають геометричні цис- і транс-ізомери з подвійним зв'язком, також називані E- і Z-ізомерами; R- і S-енантіомери; діастереοмери, (d)-ізомери і (l)-ізомери, їх рацемічні суміші; і інші їх суміші, що входять в обсяг даного розкриття.

[00138] "Енантіомери" являють собою пару стереοізомерів, які при накладенні не є дзеркальним відображенням один одного. 1:1 суміш пари енантіοмерів являє собою "рацемічну" суміш. Термін "(±)" використовується для позначення рацемічної суміші, де це необхідно. "Діастереοізомери" являють собою стереοізомери, які мають щонайменше два асиметричні атоми, але не є дзеркальним відображенням один одного. Абсолютна стереохімія визначається відповідно до R/S-номенклатури згідно з системою Кана-Інгольда-Прелога. Коли сполука є чистим енантіοмером, стереохімія кожного хірального вуглецю може бути позначена або як R, або як S. Розчинені сполуки, абсолютна конфігурація яких невідома, можуть бути позначені як (+) або як (-) залежно від напрямку (правообертальні або лівообертальні), у якому вони обертають площину поляризації світла при довжині хвилі, яка відповідає D-лінії натрієвої лампи. Деякі з описаних тут сполук містять один або більше асиметричних центрів і, таким чином, можуть давати енантіοмери, діастереοмери і інші стереοізомерні форми, які можуть бути визначені в термінах абсолютної стереохімії як (R)- або (S)-. Передбачається, що дані хімічні об'єкти, фармацевтичні композиції і способи включають усі такі можливі ізомери, включаючи рацемічні суміші, оптично чисті форми і проміжні суміші. Оптично активні (R)- і (S)-ізомери можуть бути одержані за допомогою хіральних синтонів або хіральних реагентів або можуть бути розділені звичайними методами. Коли описані в даній заявці сполуки містять олефінові подвійні зв'язки або інші центри геометричної асиметрії, то, якщо не зазначене інше, мається на увазі, що сполуки включають як E, так і Z геометричні ізомери.

[00139] Використовуваний у даній заявці термін "енантіοмерна чистота" стосується відносних кількостей, виражених у відсотках, присутнього конкретного енантіοмера відносно іншого енантіοмера. Наприклад, якщо сполука, яка потенційно може знаходитися в (R)- або (S)-ізомерній конфігурації, присутня у вигляді рацемічної суміші, енантіοмерна чистота становить приблизно 50 % відносно або (R)-, або (S)-ізомеру. Якщо ця сполука має одну ізомерну форму, що переважає над іншою, наприклад 80 % (S)- і 20 % (R)-, енантіοмерна чистота сполуки відносно (S)-ізомерної форми становить 80 %. Енантіοмерна чистота сполуки може бути визначена декількома способами, відомими в даній галузі, включаючи, без обмеження, хроматографію на хіральній нерухомій фазі, поляриметричне вимірювання обертання поляризованого світла, спектроскопію ядерного магнітного резонансу за участі реагентів хіального зсуву, які включають, без обмеження, лантаноїдвімісні хіральні комплекси або спирти Піркля, або дериватизацію сполук за допомогою хіальної сполуки, такої як кислота Мошера, з наступною хроматографією або спектроскопією ядерного магнітного резонансу.

[00140] У визначених варіантах здійснення фармацевтично прийнятна форма являє собою таутомер. Використовуваний у даній заявці термін "таутомер" стосується типу ізомеру, який включає дві або більше взаємоперетворюваних сполук, утворюваних у результаті щонайменше однієї формальної міграції атома водню і щонайменше однієї зміни валентності (наприклад, одинарного зв'язку в подвійний зв'язок, потрібного зв'язку в подвійний зв'язок або потрібного

зв'язку в одинарний зв'язок, або навпаки). "Таутомеризація" включає прототропну таутомеризацію або таутомеризацію зі зсувом протонів, яка вважається підмножиною хімічних реакцій кислота-основа. "Прототропна таутомеризація" або "таутомеризація зі зсувом протонів" включає міграцію протона, що супроводжується зміною порядку зв'язку. Точне співвідношення таутомерів залежить від декількох факторів, включаючи температуру, розчинник і рН. Коли таутомеризація можлива (наприклад, у розчині), може бути досягнута хімічна рівновага таутомерів. Таутомеризація (тобто реакція, що забезпечує таутомерну пару) може каталізуватися кислотою або основою або може відбуватися без впливу або присутності зовнішнього агента. Типові таутомеризації включають, без обмеження, кето-енол; амід-імід; лактам-лактим; енамін-імін і енамін-(інший)енамін таутомеризації. Конкретним прикладом кето-енольної таутомеризації є взаємоперетворення таутомерів пентан-2,4-діону і 4-гідроксипент-3-ен-2-ону. Іншим прикладом таутомеризації є фенол-кето-таутомеризація. Конкретним прикладом фенол-кето-таутомеризації є взаємоперетворення таутомерів, таких як піридин-4-ол і піридин-4(1H)-он.

[00141] Якщо не зазначене інше, структури, зображені в даному описі, також мають на увазі включення сполук, які відрізняються тільки присутністю одного або більше ізотопно збагачених атомів. Наприклад, сполуки, що мають наведені в даному описі структури, за винятком заміни або збагачення водню дейтерієм або тритієм в одному або більше атомах у молекулі або заміни або збагачення вуглецю ^{13}C або ^{14}C у одному або більше атомах у молекулі, включені в обсяг даної заявки. В одному з варіантів здійснення в даній заявці представлені ізотопно мічені сполуки, що мають один або більше атомів водню, заміщених або збагачених дейтерієм. В одному з варіантів здійснення в даній заявці представлені ізотопно мічені сполуки, що мають один або більше атомів водню, заміщених або збагачених тритієм. В одному з варіантів здійснення в даній заявці представлені ізотопно мічені сполуки, що мають один або більше атомів вуглецю, заміщених або збагачених ^{13}C . В одному з варіантів здійснення в даній заявці представлені ізотопно мічені сполуки, що мають один або більше атомів вуглецю, заміщених або збагачених ^{14}C .

[00142] Розкриття також включає ізотопно мічені сполуки, які ідентичні описаним у даній заявці сполукам, за винятком того, що один або більше атомів замінені атомами, атомна маса або масове число яких відрізняються від атомної маси або масового числа, що звичайно зустрічаються в природі. Приклади ізотопів, які можуть бути включені в розкриті сполуки, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору і хлору, такі як, наприклад, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F і ^{36}Cl , відповідно. Визначені ізотопно мічені розкриті сполуки (наприклад, мічені ^3H і/або ^{14}C) корисні в аналізах розподілу сполук і/або субстрату в тканинах. Ізотопи, мічені тритієм (тобто ^3H) і вуглецем-14 (тобто ^{14}C), можуть полегшувати процеси одержання і виявлення. Крім того, заміна більш важкими ізоотопами, такими як дейтерій (тобто ^2H), може дати певні терапевтичні переваги, обумовлені більшою метаболічною стабільністю (наприклад, збільшений період напіввиведення *in vivo* або знижені вимоги до дозування). Розкриті ізотопно мічені сполуки, як правило, можна одержувати шляхом заміни не міченого ізоотопами реагенту реагентом, міченим ізоотопами. У деяких варіантах здійснення в даному документі представлені сполуки, які також можуть містити пропорції атомних ізотопів, що не зустрічаються в природі, одного або більше атомів, які складають такі сполуки. Усі ізотопні варіанти сполук, розкритих у даному документі, незалежно від того, радіоактивні вони чи ні, включені в обсяг даного винаходу.

[00143] Використовуваний у даній заявці "поліморф", якщо не зазначене інше, може використовуватися для опису кристалічного матеріалу, наприклад кристалічної форми. У визначених варіантах здійснення термін "поліморф", використовуваний у даній заявці, також має на увазі включення всіх кристалічних і аморфних форм сполуки або її солі, включаючи, наприклад, кристалічні форми, поліморфи, псевдополіморфи, сольвати, гідрати, співкристали, несольватовані поліморфи (включаючи ангідрати), конформаційні поліморфи, таутомерні форми, неупорядковані кристалічні форми і аморфні форми, а також їх суміші, якщо не зазначена конкретна кристалічна або аморфна форма. Сполуки за даним винаходом включають кристалічні і аморфні форми цих сполук, включаючи, наприклад, кристалічні форми, поліморфи, псевдополіморфи, сольвати, гідрати, співкристали, несольватовані поліморфи (включаючи ангідрати), конформаційні поліморфи, таутомерні форми, неупорядковані кристалічні форми і аморфні форми сполук або їх солей, а також їх суміші.

[00144] "Фармацевтично прийнятний носій" або "фармацевтично прийнятний наповнювач" включає будь-які і усі розчинники, дисперсійні середовища, покриття, антибактеріальні і протигрибкові агенти, ізотонічні агенти і агенти, що уповільнюють усмоктування, і т. п. Використання таких середовищ і агентів для фармацевтично активних речовин добре відоме в

даний галузі. За винятком випадків, коли який-небудь звичайний носій або агент не сумісний з активним інгредієнтом, передбачається його використання в терапевтичних композиціях, описаних у даній заявці. У фармацевтичні композиції також можуть бути включені додаткові активні інгредієнти.

5 [00145] Слід зазначити, що, якщо є невідповідність між зображеною структурою і назвою, наданою цій структурі, зображена структура має перевагу. Крім того, якщо стереохімія структури або частини структури не позначені, наприклад жирними або пунктирними лініями, структуру або частину структури слід інтерпретувати як таку, що охоплює всі стереоізмери структури.

10 2. КОМПОЗИЦІЇ І СПОСОБИ

[00146] У способах і композиціях, описаних у даній заявці, інгібітор PI3K може являти собою будь-який описаний у даній заявці інгібітор PI3K, включаючи його фармакологічно прийнятні солі або поліморфи.

15 [00147] Використовуваний у даній заявці термін "інгібітор фосфоінозитид-3-кінази (PI3K)" або "інгібітор PI3K" стосується інгібітору будь-якої PI3K. PI3K є членами унікального і консервативного сімейства внутрішньоклітинних ліпідкіназ, які фосфорилують 3'-ОН-групу у фосфатидилінозитолах або фосфоінозидах. Сімейство PI3K включає кінази з різними субстратними специфічностями, патернами експресії і способами регуляції (див., наприклад, Katso et al., 2001, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17, 615-675; Foster F.M. et al., 2003, J. Cell Sci. 116, 3037-3040). PI3K класу I (наприклад, p110 α , p110 β , p110 δ і p110 γ) звичайно активуються тирозинкіназами або рецепторами, зв'язаними з G-білком, з утворенням PIP3, який активує розташовані нижче ефектори, такі як ефектори в шляху Akt/PDK1, mTOR, кінази сімейства Tec і GTPази сімейства Rho. PI3K класу II (наприклад, PI3K-C2 α , PI3K-C2 β , PI3K-C2 γ) і PI3K класу III (наприклад, Vps34) відіграють ключову роль у внутрішньоклітинному транспорті через синтез PI(3)P і PI(3,4)P2. У даному описі розкриті конкретні типові інгібітори PI3K.

25 [00148] PI3K класу I містять каталітичну субодиницю p110 і регуляторну адаптерну субодиницю. Див., наприклад, Cantrell D.A. (2001), Journal of Cell Science, 114:1439-1445. Чотири ізоформи субодиниці p110 (включаючи ізоформи PI3K- α (альфа), PI3K- β (бета), PI3K- γ (гамма) і PI3K- δ (дельта)) беруть участь у різних біологічних функціях. PI3K- α класу I бере участь, наприклад, у передачі сигналів інсуліну, і було виявлено, що він мутує в солідних пухлинах. PI3K- β класу I бере участь, наприклад, в активації тромбоцитів і передачі сигналів інсуліну. PI3K- γ класу I відіграє роль в активації тучних клітин, функціонуванні вродженої імунної системи і транспорті імунних клітин (хемокіни). PI3K- δ класу I бере участь, наприклад, в активації і функціонуванні В-клітин і Т-клітин і в передачі сигналів Fc-рецептора в тучних клітинах. У деяких варіантах здійснення, представлених у даній заявці, інгібітор PI3K являє собою інгібітор PI3K класу I. У деяких таких варіантах здійснення інгібітор PI3K інгібує ізоформу PI3K- α (альфа), PI3K- β (бета), PI3K- γ (гамма) або PI3K- δ (дельта) або їх комбінацію.

30 [00149] Розташовані нижче медіатори шляху передачі сигналу PI3K включають Akt і мішень рапаміцину (mTOR) у ссавців. Manning et al., Cell 129, 1261-1274, 29 June 2007. Akt має домен гомології плекстрину (PH), який зв'язує PIP3, що приводить до активації Akt-кінази. Akt фосфорилує багато які субстрати і є центральним розташованим нижче ефектором PI3K різних клітинних відповідей. Однією з важливих функцій Akt є збільшення активності mTOR через фосфорилування TSC2 і інші механізми. mTOR являє собою серин-треонінкіназу, зв'язану з ліпідкіназами сімейства PI3K. Laplante et al., Cell 149, 274-293, 13 April 2012. mTOR бере участь у широкому спектрі біологічних процесів, включаючи ріст клітин, проліферацію клітин, рухливість клітин і виживання. Порушення регуляції шляху mTOR виявлене в різних типах раку. mTOR - це багатофункціональна кіназа, яка об'єднує фактори росту і сигнали для біогенних елементів для регулювання трансляції білка, усмоктування живильних речовин, аутофагії і мітохондріальної функції.

45 [00150] У визначених варіантах здійснення в даній заявці пропонуються фармацевтичні композиції, які містять інгібітор PI3K або його фармацевтично прийнятну форму в комбінації з другим терапевтичним агентом або його фармацевтично прийнятною формою, де другий агент вибирають з одного або більше з: 1) модулятора контрольної точки, 2) інгібітору XPO1, 3) анти-CD19 антитіла, 4) агоніста TLR, 5) агоніста STING або 6) ліганду Flt3. У визначених варіантах здійснення комбінація є терапевтично ефективною. У визначених варіантах здійснення комбінація є синергічною, наприклад має один або більше синергічних ефектів, наприклад синергічних терапевтичних ефектів.

50 [00151] У даній заявці також пропонуються способи лікування контролю або профілактики раку у суб'єкта, які включають введення суб'єкту інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з другим терапевтичним агентом (наприклад, одним або більше

другими агентами) або його фармацевтично прийнятною формою, де другий агент вибирають з одного або більше з: 1) модулятора контрольної точки, 2) інгібітору XPO1, 3) анти-CD19 антитіла, 4) агоніста TLR, 5) агоніста STING або 6) ліганду Flt3. У визначених варіантах здійснення комбінація є терапевтично ефективною. У визначених варіантах здійснення комбінація є синергічною, наприклад має один або більше синергічних ефектів, наприклад синергічних терапевтичних ефектів.

[00152] У визначених варіантах здійснення композиції і способи, представлені в даній заявці, використовуються в тому випадку, коли монотерапія одним з терапевтичних агентів стає менш ефективною через лікарську резистентність або коли відносно високі дози монотерапії приводять до небажаних побічних ефектів.

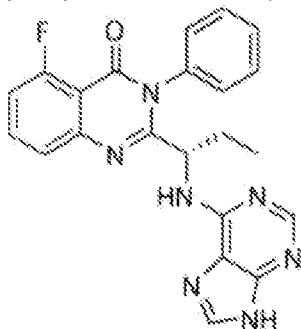
2.1. Інгібітори PI3K

[00153] Інгібітори PI3K, які можна використовувати в композиціях і способах, представлених у даній заявці, включають, без обмеження, інгібітори, описані, наприклад, в WO 09/088990, WO 09/088086, WO 2011/008302, WO 2010/036380, WO 2010/006086, WO 09/114870, WO 05/113556, WO 2014072937, WO 2014071125, US 2009/0312310 і US 2011/0046165, включені в даний опис у всій своїй повноті як посилання. Додаткові інгібітори PI3K, які можна використовувати в композиціях і способах, наведених у даній заявці, включають, без обмеження, AMG-319, GSK 2126458

(2,4-дифтор-N-{2-(метилокси)-5-[4-(4-піридазиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонамід), GSK 1059615 (5Z-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]метиле-2,4-тіазолідиндіон), GDC-0032 (4-[5,6-дигідро-2-[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-1,2,4-триазол-5-іл]імідазо[1,2-d][1,4]бензоксазепін-9-іл]-α,α-диметил-1H-піразол-1-ацетамід), GDC-0980 ((S)-1-(4-((2-(2-амінопіримідин-5-іл)-7-метил-4-морфолінотієно[3,2-d]піримідин-6-іл)метил)-піперазин-1-іл)-2-гідроксипропан-1-он), GDC-0941 (2-(1H-індазол-4-іл)-6-((4-(метилсульфоніл)піперазин-1-іл)метил)-4-морфолінотієно[3,2-d]піримідин), XL147 (N-(3-(бензо[с][1,2,5]-тіадіазол-5-іламіно)хіноксалін-2-іл)-4-метилбензолсульфонамід), XL499, XL765 (SAR245409, N-[4-[[[3-((3,5-диметоксибеніл)аміно)-2-хіноксалініл]аміно]сульфоніл]феніл]-3-метокси-4-метилбензамід), PF-4691502 (2-аміно-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-8-[(1R, 4R)-4-(2-гідроксіетокси)циклогексил]-7H, 8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он), BKM 120 (бупарлісіб, 5-(2,6-диморфолінопіримідин-4-іл)-4-(трифторметил)піридин-2-амін), іделалісіб (CAL-101, GS1101, (S)-2-(1-(9H-пурин-6-іламіно)пропіл)-5-фтор-3-фенілхіназолін-4(3H)-он), CAL 263, SF1126 (3-[[2-[[5-[[аміно(азаніуміл)метиліден]аміно]-2-[[4-оксо-4-[4-(4-оксо-8-фенілхромен-2-іл)морфолін-4-іум-4-іл]оксибутаноіл]аміно]пентаноіл]аміно]ацетил]аміно]-4-(1-карбоксилатпропіламіно)-4-оксобутаноат), PX-866 (сонолісіб, [(3aR, 6E, 9S, 9aR, 10R, 11aS)-6-[[біс(проп-2-еніл)аміно]метиліден]-5-гідрокси-9-(метоксиметил)-9a, 11a-диметил-1,4,7-триоксо-2,3,3a, 9,10,11-гексагідроіндено[4,5-h]ізохромен-10-іл]ацетат), BEZ235 (2-метил-2-(4-(3-метил-2-оксо-8-(хінолін-3-іл)-2,3-дигідроімідазо[4,5-с]хінолін-1-іл)феніл)пропаннітрил), GS9820 (CAL-120, (S)-2-(1-((9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-6-фтор-3-фенілхіназолін-4(3H)-он), BYL719 ((2S)-1,2-піролідиндикарбоксамід, N1-[4-метил-5-[2-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилетил)-4-піридиніл]-2-тіазоліл]), RP6503, RP6530, TGR1202 ((S)-2-(1-(4-аміно-3-(3-фтор-4-ізопропоксибеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-6-фтор-3-(3-фторфеніл)-4H-хромен-4-он), INK1117 (MLN-1117), PX-866, BAY 80-6946 (2-аміно-N-(7-метокси-8-(3-морфолінопропокси)-2,3-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін-5-іл)піримідин-5-карбоксамід), IC87114 (2-((6-аміно-9H-пурин-9-іл)метил)-5-метил-3-о-толільхіназолін-4(3H)-он), паломід 529 (3-(4-метоксибензилокси)-8-(1-гідроксіетил)-2-метокси-6H-бензо[с]хромен-6-он), ZSTK474 (2-(дифторметил)-1-(4,6-диморфоліно-1,3,5-триазин-2-іл)-1H-бензо[с]імідазол), PWT33597, TG100-115 (6,7-біс(3-гідроксифеніл)птеридин-2,4-діамін), GNE-477 (5-[7-метил-4-(морфолін-4-іл)-6-[(4-метилсульфоніл)піперазин-1-іл]метил]тієно[3,2-d]піримідин-2-іл]піримідин-2-амін), CUDC-907 (N-гідрокси-2-(((2-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-морфолінотієно[3,2-d]піримідин-6-іл)метил)(метил)аміно)піримідин-5-карбоксамід), AEZS-136, BGT-226 (8-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1-(4-(піперазин-1-іл)-3-(трифторметил)феніл)-1H-імідазо[4,5-с]хінолін-2(3H)-он малеїнової кислоти), PF-05212384 (1-(4-(4-(диметиламіно)піперидин-1-карбоніл)феніл)-3-(4-(4,6-диморфоліно-1,3,5-триазин-2-іл)феніл)сечовина), LY3023414, PI-103 (3-[4-(4-морфолініл)піридо[3',2':4,5]фуоро[3,2-d]піримідин-2-іл]-фенол), INCB040093, CAL-130 ((S)-2-(1-((2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-5-метил-3-(о-толіль)хіназолін-4(3H)-он), LY294002 (2-морфолін-4-іл-8-фенілхромен-4-он) і вортманін.

[00154] В одному з варіантів здійснення інгібітором PI3K є іделалісіб (GS1101), CAL-130, BKM 120, GDC-0941, PX-866, GDC-0032, BAY 80-6946, BEZ235, BYL719, BGT-226, PF-4691502, GDC-0980, GSK 2126458, PF-05212384, XL765 або XL147.

[00155] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою іделалісіб (також відомий як GS1101 або CAL-101) і має хімічну назву (S)-2-(1-(9H-пурин-6-іламіно)пропіл)-5-фтор-3-фенілхіназолін-4(3H)-он і наступну структуру:



[00156] У деяких варіантах здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку, яка інгібує одну або більше ізоформ PI3K, наприклад альфа-, бета-, дельта- або гамма-ізоформу. В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку, яка інгібує одну або більше ізоформ PI3K з IC_{50} менше ніж приблизно 1000 нМ, менше ніж приблизно 900 нМ, менше ніж приблизно 800 нМ, менше ніж приблизно 700 нМ, менше ніж приблизно 600 нМ, менше ніж приблизно 500 нМ, менше ніж приблизно 400 нМ, менше ніж приблизно 300 нМ, менше ніж приблизно 200 нМ, менше ніж приблизно 100 нМ, менше ніж приблизно 75 нМ, менше ніж приблизно 50 нМ, менше ніж приблизно 25 нМ, менше ніж приблизно 20 нМ, менше ніж приблизно 15 нМ, менше ніж приблизно 10 нМ, менше ніж приблизно 10 нМ, менше ніж приблизно 5 нМ або менше ніж приблизно 1 нМ.

[00157] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку, яка інгібує альфа-, бета-, дельта- і гамма-ізоформи PI3K. В іншому варіанті здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку, яка інгібує бета-, дельта- і гамма-ізоформи PI3K. В іншому варіанті здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку, яка інгібує дельта- і гамма-ізоформи PI3K.

[00158] У визначених варіантах здійснення інгібітор PI3K являє собою селективний інгібітор ізоформи PI3K. В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою селективний інгібітор PI3K-альфа. В іншому варіанті здійснення інгібітор PI3K являє собою селективний інгібітор PI3K-бета.

[00159] У визначених варіантах здійснення інгібітор PI3K є селективним інгібітором PI3K-дельта. В одному з варіантів здійснення селективний інгібітор PI3K-дельта селективно інгібує дельта-ізоформу PI3K, а не гамма-ізоформу PI3K. В одному з варіантів здійснення селективний інгібітор PI3K-дельта має відношення селективності гамма/дельта більше 1, більше приблизно 5, більше приблизно 10, більше приблизно 50, більше приблизно 100, більше приблизно 200, більше приблизно 400, більше приблизно 600, більше приблизно 800, більше приблизно 1000, більше приблизно 1500, більше приблизно 2000, більше приблизно 5000, більше приблизно 10000 або більше приблизно 20000. В одному з варіантів здійснення селективний інгібітор PI3K-дельта має відношення селективності гамма/дельта в діапазоні від більше 1 до приблизно 5, від приблизно 5 до приблизно 10, від приблизно 10 до приблизно 50, від приблизно 50 до приблизно 850 або більше ніж приблизно 850. В одному з варіантів здійснення відношення селективності гамма/дельта визначають шляхом ділення IC_{50} інгібітору до гамма-ізоформи PI3K на IC_{50} інгібітору до дельта-ізоформи PI3K.

[00160] У визначених варіантах здійснення інгібітор PI3K є селективним інгібітором PI3K-дельта. В одному з варіантів здійснення селективний інгібітор PI3K-дельта селективно інгібує дельта-ізоформу PI3K, а не альфа-ізоформу PI3K. В одному з варіантів здійснення селективний інгібітор PI3K-дельта має відношення селективності альфа/дельта більше 1, більше приблизно 5, більше приблизно 10, більше приблизно 50, більше приблизно 100, більше приблизно 200, більше приблизно 400, більше приблизно 600, більше приблизно 800, більше приблизно 1000, більше приблизно 1500, більше приблизно 2000, більше приблизно 5000, більше приблизно 10000 або більше приблизно 20000. В одному з варіантів здійснення селективний інгібітор PI3K-дельта має відношення селективності альфа/дельта в діапазоні від більше 1 до приблизно 5, від приблизно 5 до приблизно 10, від приблизно 10 до приблизно 50, від приблизно 50 до приблизно 850 або більше ніж приблизно 850. В одному з варіантів здійснення відношення селективності альфа/дельта визначають шляхом ділення IC_{50} інгібітору до альфа-ізоформи PI3K на IC_{50} інгібітору до дельта-ізоформи PI3K.

[00161] У визначених варіантах здійснення інгібітор PI3K є селективним інгібітором PI3K-дельта. В одному з варіантів здійснення селективний інгібітор PI3K-дельта селективно інгібує

дельта-ізоформу PI3K, а не бета-ізоформу PI3K. В одному з варіантів здійснення селективний інгібітор PI3K-дельта має відношення селективності бета/дельта більше 1, більше приблизно 5, більше приблизно 10, більше приблизно 50, більше приблизно 100, більше приблизно 200, більше приблизно 400, більше приблизно 600, більше приблизно 800, більше приблизно 1000, більше приблизно 1500, більше приблизно 2000, більше приблизно 5000, більше приблизно 10000 або більше приблизно 20000. В одному з варіантів здійснення селективний інгібітор PI3K-дельта має відношення селективності бета/дельта в діапазоні від більше 1 до приблизно 5, від приблизно 5 до приблизно 10, від приблизно 10 до приблизно 50, від приблизно 50 до приблизно 850 або більше приблизно 850. В одному з варіантів здійснення відношення селективності бета/дельта визначають шляхом ділення IC_{50} інгібітору до бета-ізоформи PI3K на IC_{50} інгібітору до дельта-ізоформи PI3K.

[00162] У визначених варіантах здійснення інгібітор PI3K є селективним як відносно гамма-, так і відносно дельта-ізоформи. В одному з варіантів здійснення селективний інгібітор PI3K-гамма і -дельта селективно інгібує гамма- і дельта-ізоформи PI3K, а не бета-ізоформу PI3K. В одному з варіантів здійснення селективний інгібітор PI3K-гамма і -дельта має відношення селективності бета/дельта більше ніж 1, більше ніж приблизно 5, більше ніж приблизно 10, більше ніж приблизно 50, більше ніж приблизно 100, більше ніж приблизно 200, більше ніж приблизно 400, більше ніж приблизно 600, більше ніж приблизно 800, більше ніж приблизно 1000, більше ніж приблизно 1500, більше ніж приблизно 2000, більше ніж приблизно 5000, більше ніж приблизно 10000 або більше ніж приблизно 20000, і відношення селективності бета/гамма більше ніж 1, більше ніж приблизно 5, більше ніж приблизно 10, більше ніж приблизно 50, більше ніж приблизно 100, більше ніж приблизно 200, більше ніж приблизно 400, більше ніж приблизно 600, більше ніж приблизно 800, більше ніж приблизно 1000, більше ніж приблизно 1500, більше ніж приблизно 2000, більше ніж приблизно 5000, більше ніж приблизно 10000 або більше ніж приблизно 20000. В одному з варіантів здійснення селективний інгібітор PI3K дельта має відношення селективності бета/дельта в діапазоні від більше 1 до приблизно 5, від приблизно 5 до приблизно 10, від приблизно 10 до приблизно 50, від приблизно 50 до приблизно 850 або більше ніж приблизно 850, і відношення селективності бета/гамма в діапазоні від більше 1 до приблизно 5, від приблизно 5 до приблизно 10, від приблизно 10 до приблизно 50, від приблизно 50 до приблизно 850 або більше ніж приблизно 850. В одному з варіантів здійснення відношення селективності бета/дельта визначають шляхом ділення IC_{50} інгібітору до бета-ізоформи PI3K на IC_{50} інгібітору до дельта-ізоформи PI3K, а відношення селективності бета/гамма визначають шляхом ділення IC_{50} інгібітору до бета-ізоформи PI3K на IC_{50} інгібітору до гамма-ізоформи PI3K.

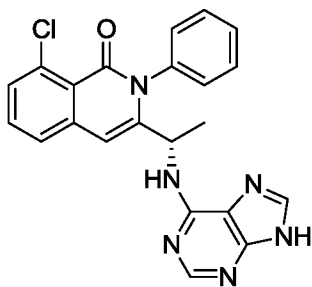
[00163] Інгібітори PI3K-дельта, які можна використовувати в композиціях і способах, наведених у даній заявці, включають, без обмеження, GSK-2269557 (2-(6-(1H-індол-4-іл)-1H-індазол-4-іл)-5-((4-ізопропілпіперазин-1-іл)метил)оксазол), GS-9820, GS-1101 (5-фтор-3-феніл-2-([S])-1-[9H-пурин-6-іламіно]-пропіл)-3H-хіназолін-4-он), AMG319 або TGR-1202 ((S)-2-(1-(4-аміно-3-(3-фтор-4-ізопропоксифеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-6-фтор-3-(3-фторфеніл)-4H-хромен-4-он) або їх суміш. В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K-дельта являє собою ідеалісиб.

[00164] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою інгібітор PI3K, описаний у документі WO 2005/113556, включеному в даний опис у всій своїй повноті як посилання. В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку № 113 або 107, описані в WO 2005/113556.

[00165] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою інгібітор PI3K, описаний у документі WO 2014/006572, включеному в даний опис у всій своїй повноті як посилання. В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуки №№ A1, A2, B, B1 або B2, описані в WO 2014/006572.

[00166] У визначених варіантах здійснення інгібітор PI3K являє собою подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма. В одному з варіантів здійснення подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма має значення IC_{50} до альфа-ізоформи PI3K, яка щонайменше в 5X, 10X, 20X, 50X, 100X, 200X, 500X або 1000X вище значення IC_{50} до дельта- і гамма-ізоформ.

[00167] У деяких варіантах здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, що має структуру:



, сполука 1

або її фармацевтично прийнятну форму.

[00168] Сполука 1 має хімічну назву: (S)-3-(1-((9H-пурін-6-іл)аміно)етил)-8-хлор-2-фенілізохінолін-1(2H)-он. Приклад способу для синтезу сполуки 1 описаний у патенті США № 8193182, включеному в даний опис у всій своїй повноті як посилання. Не обмежуючись якою-небудь конкретною теорією, сполука 1 є подвійним інгібітором PI3K-дельта/гамма і може бути використана для лікування раку. Див. патент США № 8193182.

[00169] Сполука 1, представлена в даній заявці, містить один хіральний центр і може знаходитися у вигляді суміші енантіомерів, наприклад рацемічної суміші. Дана заявка включає застосування стереомерно чистих форм такої сполуки, а також застосування сумішей цих форм. У способах і композиціях, розкритих у даній заявці, можуть бути використані, наприклад, суміші, які містять рівні або нерівні кількості енантіомерів сполуки 1, представленої в даній заявці. Ці ізомери можуть бути асиметрично синтезовані або розділені стандартними методами, такими як за допомогою хіральних колонок або хіральних агентів розділення. Див., наприклад, Jacques J. et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen S.H. et al., Tetrahedron, 33:2725 (1977); Eliel E.L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); і Wilen S.H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

[00170] В одному з варіантів здійснення представлений у даній заявці інгібітор PI3K являє собою суміш сполуки 1 і її (R)-енантіомера. В одному з варіантів здійснення представлений у даній заявці інгібітор PI3K являє собою рацемічну суміш сполуки 1 і її (R)-енантіомера. В інших варіантах здійснення суміш сполук має (S)-енантіомерну чистоту більше ніж приблизно 55 %, приблизно 60 %, приблизно 65 %, приблизно 70 %, приблизно 75 %, приблизно 80 %, приблизно 85 %, приблизно 90 %, приблизно 95 %, приблизно 96 %, приблизно 97 %, приблизно 98 %, приблизно 99 %, приблизно 99,5 % або більше. В інших варіантах здійснення суміш сполук має (S)-енантіомерну чистоту від більше ніж приблизно 55 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 60 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 65 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 70 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 75 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 80 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 85 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 90 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 95 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 96 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 97 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 98 % до більше ніж приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 99 % до приблизно 99,5 % або більше.

[00171] В інших варіантах здійснення суміш сполук має (R)-енантіомерну чистоту більше ніж приблизно 55 %, приблизно 60 %, приблизно 65 %, приблизно 70 %, приблизно 75 %, приблизно 80 %, приблизно 85 %, приблизно 90 %, приблизно 95 %, приблизно 96 %, приблизно 97 %, приблизно 98 %, приблизно 99 %, приблизно 99,5 % або більше. В інших варіантах здійснення суміш сполук має (R)-енантіомерну чистоту від більше ніж приблизно 55 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 60 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 65 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 70 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 75 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 80 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 85 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 90 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 95 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 96 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 97 % до приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 98 % до більше ніж приблизно 99,5 %, від більше ніж приблизно 99 % до приблизно 99,5 % або більше.

[00172] Використовувана в даному описі сполука 1 також належить до будь-якої кристалічної форми або поліморфу (S)-3-(1-((9H-пурін-6-іл)аміно)етил)-8-хлор-2-фенілізохінолін-1(2H)-ону. У деяких варіантах здійснення використовується поліморф сполуки 1 або його фармацевтична форма, розкрита в даній заявці. Приклади поліморфів розкриті в публікації патенту США № 2012/0184568, включений в даний опис у всій своїй повноті як посилання. В одному з варіантів здійснення сполука являє собою форму А сполуки 1. В одному з варіантів здійснення сполука

являє собою форму В сполуки 1. В одному з варіантів здійснення сполука являє собою форму С сполуки 1. В одному з варіантів здійснення сполука являє собою форму D сполуки 1. В одному з варіантів здійснення сполука являє собою форму Е сполуки 1. В одному з варіантів здійснення сполука являє собою форму F сполуки 1. В одному з варіантів здійснення сполука являє собою форму G сполуки 1. В одному з варіантів здійснення сполука являє собою форму Н сполуки 1. В одному з варіантів здійснення сполука являє собою форму I сполуки 1. В одному з варіантів здійснення сполука являє собою форму J сполуки 1. В одному з варіантів здійснення сполука являє собою суміш твердих форм (наприклад, поліморфів і/або аморфних форм) розкритої в даній заявці сполуки 1.

[00173] В одному з варіантів здійснення композиція містить селективний інгібітор PI3K-дельта (наприклад, іделалісиб) або його фармацевтично прийнятну форму в кількості, достатній для досягнення профілю концентрації в плазмі крові з AUC (площею під кривою) від приблизно 1 нг/мл*год. до приблизно 1 мг/мл*год., від приблизно 10 нг/мл*год. до приблизно 100 мкг/мл*год., від приблизно 100 нг/мл*год. до приблизно 10 мкг/мл*год., від приблизно 1 мкг/мл*год. до приблизно 10 мкг/мл*год. В одному з варіантів здійснення композиція містить селективний інгібітор PI3K-дельта (наприклад, GS1101) або його фармацевтично прийнятну форму в кількості, достатній для досягнення профілю концентрації в плазмі крові з AUC (площею під кривою) від приблизно 0,1 мкг/мл*год. до приблизно 10 мкг/мл*год., від приблизно 0,2 мкг/мл*год. до приблизно 9 мкг/мл*год., від приблизно 0,3 мкг/мл*год. до приблизно 8 мкг/мл*год., від приблизно 0,4 мкг/мл*год. до приблизно 7 мкг/мл*год., від приблизно 0,5 мкг/мл*год. до приблизно 6 мкг/мл*год., від приблизно 0,6 мкг/мл*год. до приблизно 5 мкг/мл*год., від приблизно 0,7 мкг/мл*год. до приблизно 4 мкг/мл*год., від приблизно 0,8 мкг/мл*год. до приблизно 3 мкг/мл*год., від приблизно 0,9 мкг/мл*год. до приблизно 2 мкг/мл*год. або від приблизно 0,9 мкг/мл*год. до приблизно 1 мкг/мл*год. В одному з варіантів здійснення композиція містить селективний інгібітор PI3K-дельта, який являє собою іделалісиб або його фармацевтично прийнятну форму, у кількості, достатній для досягнення профілю концентрації в плазмі крові з AUC (площею під кривою) від приблизно 1 мкг/мл*год. до приблизно 10 мкг/мл*год., від приблизно 5 мкг/мл*год. до приблизно 9 мкг/мл*год. або від приблизно 6 мкг/мл*год. до приблизно 8 мкг/мл*год.

[00174] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K-дельта (наприклад, іделалісиб) вводять у кількості, що досягає площі під кривою залежності концентрації в плазмі від часу в рівноважному стані (AUC_{ss}), від приблизно 5000 нг/мл*год. до приблизно 10000 нг/мл*год., від приблизно 5000 нг/мл*год. до приблизно 9000 нг/мл*год., від приблизно 6000 нг/мл*год. до приблизно 9000 нг/мл*год., від приблизно 6000 нг/мл*год. до приблизно 8000 нг/мл*год., від приблизно 6500 нг/мл*год. до приблизно 7500 нг/мл*год. або приблизно 7000 нг/мл*год.

[00175] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K-дельта (наприклад, іделалісиб) вводять у кількості, що досягає площі під кривою залежності концентрації в плазмі від часу в рівноважному стані (AUC_{ss}), менше ніж приблизно 10000 нг/мл*год., менше ніж приблизно 9500 нг/мл*год., менше ніж приблизно 9000 нг/мл*год., менше ніж приблизно 8500 нг/мл*год., менше ніж приблизно 8000 нг/мл*год., менше ніж приблизно 7000 нг/мл*год., менше ніж приблизно 6000 нг/мл*год., менше ніж приблизно 5000 нг/мл*год., менше ніж приблизно 4000 нг/мл*год., менше ніж приблизно 3000 нг/мл*год., менше ніж приблизно 2000 нг/мл*год., менше ніж приблизно 1000 нг/мл*год., менше ніж приблизно 500 нг/мл*год., менше ніж приблизно 100 нг/мл*год., менше ніж приблизно 10 нг/мл*год. або менше ніж приблизно 1 нг/мл*год.

[00176] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K-дельта (наприклад, іделалісиб) вводять у кількості, що забезпечує досягнення максимальної концентрації в плазмі в рівноважному стані (C_{maxss}), від приблизно 1000 нг/мл до приблизно 5000 нг/мл, від приблизно 1000 нг/мл до приблизно 4000 нг/мл, від приблизно 1000 нг/мл до приблизно 3000 нг/мл, від приблизно 1000 нг/мл до приблизно 2500 нг/мл, від приблизно 1400 нг/мл до приблизно 2300 нг/мл, від приблизно 2000 нг/мл до приблизно 2300 нг/мл або приблизно 2200 нг/мл.

[00177] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K-дельта (наприклад, іделалісиб) вводять у кількості, що забезпечує максимальну концентрацію в плазмі в рівноважному стані (C_{maxss}), менше ніж приблизно 5000 нг/мл, менше ніж приблизно 4000 нг/мл, менше ніж приблизно 3000 нг/мл, менше ніж приблизно 2000 нг/мл, менше ніж приблизно 1500 нг/мл, менше ніж приблизно 1000 нг/мл, менше ніж приблизно 500 нг/мл, менше ніж приблизно 100 нг/мл, менше ніж приблизно 50 нг/мл, менше ніж приблизно 25 нг/мл, менше ніж приблизно 10 нг/мл або менше ніж приблизно 1 нг/мл.

[00178] В одному з варіантів здійснення композиція містить інгібітор PI3K-дельта (наприклад, іделалісиб) або його фармацевтично прийнятну форму в кількості в діапазоні від приблизно 0,1 мг до приблизно 500 мг, від приблизно 1 мг до приблизно 500 мг, від приблизно 10 мг до

від приблизно 5000 нг/мл*год. до приблизно 9000 нг/мл*год., від приблизно 6000 нг/мл*год. до приблизно 9000 нг/мл*год., від приблизно 7000 нг/мл*год. до приблизно 9000 нг/мл*год., від приблизно 8000 нг/мл*год. до приблизно 9000 нг/мл*год. або приблизно 8787 нг/мл*год.

5 [00184] В одному з варіантів здійснення подвійний інгібітор PI3K дельта/гамма (наприклад, сполуку 1) вводять у кількості, що дозволяє досягати площі під кривою концентрація в плазмі-
 час у рівноважному стані (AUC_{ss}), менше ніж приблизно 10000 нг/мл*год., менше ніж приблизно
 9500 нг/мл*год., менше ніж приблизно 9000 нг/мл*год., менше ніж приблизно 8500 нг/мл*год.,
 менше ніж приблизно 8000 нг/мл*год., менше ніж приблизно 7000 нг/мл*год., менше ніж
 10 приблизно 6000 нг/мл*год., менше ніж приблизно 5000 нг/мл*год., менше ніж приблизно 4000
 нг/мл*год., менше ніж приблизно 3000 нг/мл*год., менше ніж приблизно 2000 нг/мл*год., менше
 ніж приблизно 1000 нг/мл*год., менше ніж приблизно 500 нг/мл*год., менше ніж приблизно 100
 нг/мл*год., менше ніж приблизно 10 нг/мл*год. або менше ніж приблизно 1 нг/мл*год.

15 [00185] В одному з варіантів здійснення подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма (наприклад, сполуку 1) вводять у кількості, що дозволяє досягати максимальну концентрацію в плазмі в
 рівноважному стані (C_{maxss}), від приблизно 1000 нг/мл до приблизно 5000 нг/мл, від приблизно
 1000 нг/мл до приблизно 4000 нг/мл, від приблизно 1000 нг/мл до приблизно 3000 нг/мл, від
 приблизно 1000 нг/мл до приблизно 2500 нг/мл, від приблизно 1400 нг/мл до приблизно 2000
 нг/мл, від приблизно 1400 нг/мл до 1500 нг/мл або приблизно 1487 нг/мл.

20 [00186] В одному з варіантів здійснення подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма (наприклад, сполуку 1) вводять у кількості, що дозволяє досягати максимальну концентрацію в плазмі в
 рівноважному стані (C_{maxss}), менше ніж приблизно 5000 нг/мл, менше ніж приблизно 4000
 нг/мл, менше ніж приблизно 3000 нг/мл, менше ніж приблизно 2000 нг/мл, менше ніж приблизно
 1500 нг/мл, менше ніж приблизно 1000 нг/мл, менше ніж приблизно 500 нг/мл, менше ніж
 25 приблизно 100 нг/мл, менше ніж приблизно 50 нг/мл, менше ніж приблизно 25 нг/мл, менше ніж
 приблизно 10 нг/мл або менше ніж приблизно 1 нг/мл.

[00187] В одному з варіантів здійснення композиція містить подвійний інгібітор PI3K-
 дельта/гамма (наприклад, сполуку 1) або його фармацевтично прийнятну форму в кількості в
 діапазоні від приблизно 0,1 мг до приблизно 75 мг, від приблизно 1 мг до приблизно 75 мг, від
 приблизно 5 мг до приблизно 75 мг, від приблизно 5 мг до приблизно 60 мг, від приблизно 5 мг
 30 до приблизно 50 мг, від приблизно 5 мг до приблизно 30 мг, від приблизно 5 мг до приблизно 25
 мг, від приблизно 10 мг до приблизно 25 мг або від приблизно 10 мг до приблизно 20 мг.

[00188] В одному з варіантів здійснення композиція містить подвійний інгібітор PI3K-
 дельта/гамма (наприклад, сполуку 1) або його фармацевтично прийнятну форму в кількості
 менше ніж приблизно 25 мг, менше ніж приблизно 20 мг, менше ніж приблизно 19 мг, менше ніж
 35 приблизно 18 мг, менше ніж приблизно 17 мг, менше ніж приблизно 16 мг, менше ніж приблизно
 15 мг, менше ніж приблизно 14 мг, менше ніж приблизно 13 мг, менше ніж приблизно 12 мг,
 менше ніж приблизно 11 мг або менше ніж приблизно 10 мг.

[00189] В одному з варіантів здійснення подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма (наприклад, сполуку 1) або його фармацевтично прийнятну форму вводять у дозі в діапазоні від приблизно
 40 0,1 мг до приблизно 75 мг, від приблизно 1 мг до приблизно 75 мг, від приблизно 5 мг до
 приблизно 75 мг, від приблизно 5 мг до приблизно 60 мг, від приблизно 5 мг до приблизно 50 мг,
 від приблизно 5 мг до приблизно 30 мг, від приблизно 5 мг до приблизно 25 мг, від приблизно 10
 мг до приблизно 25 мг або від приблизно 10 мг до приблизно 20 мг на добу.

[00190] В одному з варіантів здійснення подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма (наприклад, сполуку 1) або його фармацевтично прийнятну форму вводять у дозі менше ніж приблизно 25
 45 мг, менше ніж приблизно 20 мг, менше ніж приблизно 19 мг, менше ніж приблизно 18 мг, менше
 ніж приблизно 17 мг, менше ніж приблизно 16 мг, менше ніж приблизно 15 мг, менше ніж
 приблизно 14 мг, менше ніж приблизно 13 мг, менше ніж приблизно 12 мг, менше ніж приблизно
 11 мг або менше ніж приблизно 10 мг на добу.

50 [00191] В одному з варіантів здійснення композиція включає сполуку 1 або її фармацевтично
 прийнятну форму в кількості, достатній для досягнення профілю концентрації в плазмі крові з
 AUC (площею під кривою) від приблизно 1 нг/мл*год. до приблизно 1 мг/мл*год., від приблизно
 10 нг/мл*год. до приблизно 100 мкг/мл*год., від приблизно 100 нг/мл*год. до приблизно 10
 мкг/мл*год., від приблизно 1 мкг/мл*год. до приблизно 10 мкг/мл*год. В одному з варіантів
 55 здійснення композиція містить сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну форму в кількості,
 достатній для досягнення профілю концентрації в плазмі крові з AUC (площею під кривою) від
 приблизно 0,1 мкг/мл*год. до приблизно 10 мкг/мл*год., від приблизно 0,2 мкг/мл*год. до
 приблизно 9 мкг/мл*год., від приблизно 0,3 мкг/мл*год. до приблизно 8 мкг/мл*год., від
 приблизно 0,4 мкг/мл*год. до приблизно 7 мкг/мл*год., від приблизно 0,5 мкг/мл*год. до
 60 приблизно 6 мкг/мл*год., від приблизно 0,6 мкг/мл*год. до приблизно 5 мкг/мл*год., від

приблизно 50 мг, приблизно 37,5 мг, приблизно 25 мг, приблизно 20 мг, приблизно 15 мг, приблизно 10 мг, приблизно 5 мг або приблизно 1 мг на добу.

[00200] Будь-яка з розкритих у даній заявці сполук може знаходитися у формі фармацевтично прийнятних солей, гідратів, сольватів, хелатів, нековалентних комплексів, ізомерів, проліків, ізотопно мічених похідних або їх сумішей.

2.2. Комбінації інгібіторів PI3K і модуляторів контрольних точок

[00201] У визначених варіантах здійснення в даній заявці пропонуються способи лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, які включають введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з модулятором контрольної точки або його фармацевтично прийнятною формою.

[00202] У визначених варіантах здійснення в даній заявці пропонуються фармацевтичні композиції, які містять терапевтично ефективну кількість інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і модулятор контрольної точки або його фармацевтично прийнятну форму.

[00203] Використовуваний у даній заявці термін "модулятор імунної контрольної точки" або "модулятор контрольної точки" стосується молекул, які повністю або частково впливають на або модулюють одну або більше молекул контрольних точок. В одному з варіантів здійснення модулятор контрольної точки являє собою "інгібітор контрольної точки", який належить до молекули, яка інгібує, зменшує або впливає на активність інгібуючої молекули контрольної точки. Не обмежуючись якою-небудь конкретною теорією, інгібуюча молекула контрольної точки пригнічує імунні відповіді (наприклад, активацію Т-клітин) шляхом доставки негативного сигналу до Т-клітин після їх взаємодії з лігандами або контррецепторами. В іншому варіанті здійснення модулятор контрольної точки являє собою активатор коstimулюючої молекули.

[00204] У визначених варіантах здійснення інгібітори контрольних точок, призначені для використання зі способами і композиціями, представленими в даній заявці, можуть безпосередньо інгібувати активність інгібуючої молекули контрольної точки або зменшувати експресію інгібуючої молекули контрольної точки, або заважати взаємодії інгібуючої молекули контрольної точки з партнером по зв'язуванню (наприклад, лігандом). Модулятори контрольних точок, призначені для використання зі способами і композиціями, представленими в даній заявці, включають, без обмеження, білок, поліпептид, пептид, антисмисловий олігонуклеотид, антитіло, фрагмент антитіла або молекулу РНК (наприклад, інгібуючу молекулу РНК, яка націлена на експресію інгібуючої молекули контрольної точки).

[00205] У деяких варіантах здійснення інгібуючу молекулу контрольної точки вибирають з групи, що складається з цитотоксичного Т-лімфоцитарного антигену-4 (CTLA-4), CD80, CD86, білка запрограмованої загибелі клітин 1 (PD-1), ліганду 1 білка запрограмованої загибелі клітин (PD-L1), ліганду 2 білка запрограмованої загибелі клітин (PD-L2), гена активації лімфоцитів-3 (LAG-3; також відомого як CD223), галектину-3, атенуатора В- і Т-лімфоцитів (BTLA), Т-клітинного мембранного білка 3 (TIM3), галектину-9 (GAL9), B7-H1, B7-H3, B7-H4, Т-клітинного імунорецептора з доменами Ig і ITIM (TIGIT/Vstm3/WUCAM/VSIG9), V-доменного Ig-супресора активації Т-клітин (VISTA), індукованого глюкокортикоїдом білка, зв'язаного з рецептором фактора некрозу пухлин (GITR), медіатора проникнення вірусу герпесу (HVEM), OX40, CD27, CD28, CD137. CGEN-15001T, CGEN-15022, CGEN-15027, CGEN-15049, CGEN-15052 і CGEN-15092.

[00206] В одному з варіантів здійснення модулятор імунної контрольної точки являє собою інгібітор інгібуючої молекули контрольної точки, наприклад інгібітор PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 і/або TGFR-бета. Наприклад, інгібітор інгібуючої молекули контрольної точки може інгібувати PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3 або CTLA-4 або будь-яку їх комбінацію.

[00207] Інгібування інгібуючої молекули може відбуватися на рівні ДНК, РНК або білка. Наприклад, для інгібування експресії інгібуючої молекули можна використовувати інгібуючу нуклеїнову кислоту (наприклад, длРНК, міРНК або шРНК). В інших варіантах здійснення інгібітором інгібуючого сигналу є поліпептид, наприклад розчинний ліганд (наприклад, PD-1-Ig або CTLA-4-Ig), або антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, що зв'язується з інгібуючою молекулою, наприклад антитіло або його фрагмент (також називані в даній заявці "молекула антитіла"), що зв'язується з PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 і/або TGFR-бета, або їх комбінація.

[00208] Молекула антитіла може бути, наприклад, цілим антитілом або його фрагментом (наприклад, Fab, F(ab')₂, Fv або одноланцюжковим фрагментом Fv (scFv)). Молекула антитіла може бути, наприклад, у вигляді молекули біспецифічного антитіла. В одному з варіантів здійснення молекула біспецифічного антитіла має першу специфічність зв'язування з PD-1 або

PD-L1 і другу специфічність зв'язування, наприклад другу специфічність зв'язування з TIM-3, LAG-3 або PD-L2.

[00209] У деяких варіантах здійснення модулятор імунної контрольної точки являє собою інгібітор PD-1, наприклад людський PD-1. В іншому варіанті здійснення модулятор імунної контрольної точки являє собою інгібітор PD-L1, наприклад людський PD-L1. В одному з варіантів здійснення інгібітор PD-1 або PD-L1 являє собою молекулу антитіла до PD-1 або PD-L1. Інгібітор PD-1 або PD-L1 можна вводити окремо або в комбінації з іншими модуляторами імунних контрольних точок, наприклад у комбінації з інгібітором LAG-3, TIM-3 або CTLA-4. У деяких варіантах здійснення інгібітор PD-1 або PD-L1, наприклад молекулу антитіла до PD-1 або анти-PD-L1, вводять у комбінації з інгібітором LAG-3, наприклад молекулою анти-LAG-3 антитіла. В іншому варіанті здійснення інгібітор PD-1 або PD-L1, наприклад молекулу антитіла до PD-1 або PD-L1, вводять у комбінації з інгібітором TIM-3, наприклад молекулою анти-TIM-3 антитіла. В інших варіантах здійснення інгібітор PD-1 або PD-L1, наприклад молекулу анти-PD-1 антитіла, вводять у комбінації з інгібітором LAG-3, наприклад молекулою анти-LAG-3 антитіла, і інгібітором TIM-3, наприклад молекулою анти-TIM-3 антитіла. В іншому варіанті здійснення в даній заявці представлені інші комбінації модуляторів імунних контрольних точок з інгібітором PD-1 (наприклад, одного або більше з PD-L2, CTLA-4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 і/або TGFR). В одному з варіантів здійснення молекули інгібітору PI3K, розкриті в даній заявці, використовуються у вищезгаданих комбінаціях інгібіторів молекули контрольної точки.

[00210] В одному з варіантів здійснення модулятор контрольної точки являє собою інгібітор PD-1/PD-L1. Приклади інгібіторів PD-1/PD-L1 включають, без обмеження, інгібітори, описані в документах US 7,488,802, US 7,943,743, US 8,008,449, US 8,168,757, US 8,217,149, US 8,609,089, US 2010/028330, US 2012/0114649, WO 2003/042402, WO 2008/156712, WO 2010/089411, WO 2010/036959, WO 2011/066342, WO 2011/159877, WO 2011/082400 і WO 2011/161699, які всі включені у даний опис у всій своїй повноті як посилання.

[00211] В одному з варіантів здійснення модулятор контрольної точки являє собою інгібітор PD-1. В одному з варіантів здійснення модулятор контрольної точки являє собою анти-PD-1 антитіло.

[00212] У деяких варіантах здійснення анти-PD-1 антитіло являє собою ніволумаб. Альтернативні назви ніволумабу включають MDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538 або BMS-936558 і мають реєстраційний номер CAS: 946414-94-4. Ніволумаб є повністю людським моноклональним IgG4 антитілом, яке специфічно блокує PD-1. Ніволумаб (клон 5C4) і інші людські моноклональні антитіла, які специфічно зв'язуються з PD-1, розкриті в US 8,008,449 і WO 2006/121168.

[00213] В інших варіантах здійснення анти-PD-1 антитіло являє собою пембролізумаб. Пембролізумаб (торговельна назва KEYTRUDA, раніше відома як ламбролізумаб, також відома як Merck 3745, MK-3475 або SCH-900475) являє собою гуманізоване моноклональне IgG4 антитіло, яке зв'язується з PD-1. Пембролізумаб розкритий, наприклад, в Hamid O. et al. (2013), New England Journal of Medicine, 369(2):134-44, WO 2009/114335 і US 8 354 509.

[00214] У деяких варіантах здійснення анти-PD-1 антитіло являє собою підилізумаб. Підилізумаб (CT-011; Cure Tech) являє собою гуманізоване моноклональне IgG1k антитіло, яке зв'язується з PD-1. Підилізумаб і інші гуманізовані моноклональні анти-PD-1 антитіла розкриті в WO 2009/101611. Інші анти-PD1 антитіла розкриті в US 8609089, US 2010/028330 і/або US 2012/0114649.

[00215] У деяких варіантах здійснення анти-PD-1 антитіло являє собою AMP-514 (амплімун).

[00216] У деяких варіантах здійснення анти-PD-1 антитіло являє собою AMP-224, злитий білок.

[00217] У деяких варіантах здійснення інгібітор PD-1 являє собою імуноадгезин (наприклад, імуноадгезин, що містить позаклітинну або PD-1-зв'язувальну частину PD-L1 або PD-L2, злику з константною областю (наприклад, областю Fc послідовності імуноглобуліну)).

[00218] В одному з варіантів здійснення модулятор контрольної точки являє собою інгібітор PD-L1. В одному з варіантів здійснення модулятор контрольної точки являє собою анти-PD-L1 антитіло.

[00219] В одному з варіантів здійснення анти-PD-L1 антитіло являє собою MDX-1105. MDX-1105, також відомий як BMS-936559, являє собою анти-PD-L1 антитіло, описане в WO 2007/005874.

[00220] В одному з варіантів здійснення анти-PD-L1 антитіло являє собою YW243.55.S70. Антитіло YW243.55.S70 являє собою анти-PD-L1 антитіло, описане в WO 2010/077634.

Послідовності варіабельних областей важкого і легкого ланцюгів YW243.55.S70 також описані в WO 2010/077634.

[00221] В одному з варіантів здійснення анти-PD-L1 антитіло являє собою MDPL3280A (Genentech/Roche). MDPL3280A являє собою Fc-оптимізоване моноклональне IgG1 антитіло людини, яке зв'язується з PD-L1. MDPL3280A і інші людські моноклональні анти-PD-L1 антитіла описані в US 7,943,743 і US 2012/0039906.

[00222] В одному з варіантів здійснення анти-PD-L1 антитіло являє собою MSB0010718C. MSB0010718C (також називаний A09-246-2; Merck Serono) являє собою моноклональне антитіло, яке зв'язується з PD-L1. Інші гуманізовані анти-PD-L1 антитіла розкриті в WO 2013/079174.

[00223] В одному з варіантів здійснення анти-PD-L1 антитіло являє собою дурвалумаб (також відомий як MEDI-4736).

[00224] В одному з варіантів здійснення модулятор контрольної точки являє собою інгібітор PD-L2. В одному з варіантів здійснення модулятор контрольної точки являє собою анти-PD-L2 антитіло. В одному з варіантів здійснення анти-PD-L2 антитіло являє собою rHlgM12B7A.

[00225] В одному з варіантів здійснення модулятор контрольної точки являє собою інгібітор гена-3 активації лімфоцитів (LAG-3). В одному з варіантів здійснення модулятор контрольної точки являє собою анти-LAG-3 антитіло. В одному з варіантів здійснення анти-LAG-3 антитіло являє собою BMS-986016. BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb) являє собою моноклональне антитіло, яке зв'язується з LAG-3. BMS-986016 і інші гуманізовані анти-LAG-3 антитіла описані в US 2011/0150892, WO 2010/019570 і WO 2014/008218. В іншому варіанті здійснення анти-LAG-3 антитіло являє собою IMP321, розчинний Ig-злитий білок (Brignone et al., J. Immunol., 2007, 179, 4202-4211).

[00226] В одному з варіантів здійснення модулятор контрольної точки являє собою розчинний ліганд (наприклад, CTLA-4-Ig) або антитіло або фрагмент антитіла, який зв'язується з CTLA-4. В одному з варіантів здійснення модулятор контрольної точки являє собою інгібітор CTLA-4. В одному з варіантів здійснення модулятор контрольної точки являє собою анти-CTLA-4 антитіло. Приклади анти-CTLA-4 антитіл включають, без обмеження, антитіла, описані в документах US 5,811,097, US 5,811,097, US 5,855,887, US 6,051,227, US 6,207,157, US 6,682,736, US 6,984,720 і US 6,605,238, кожний з яких включений у даний опис у всій своїй повноті.

[00227] В одному з варіантів здійснення анти-CTLA-4 антитіло являє собою тремеліумаб (моноклональне IgG2 антитіло, доступне від Pfizer, раніше відоме як тициліумаб, CP-675,206).

[00228] В одному з варіантів здійснення анти-CTLA-4 антитіло являє собою іпіліумаб (також відомий як MDX-010, Yervoy, CAS № 477202-00-9). Іпіліумаб є повністю людським моноклональним IgG антитілом, яке зв'язується з CTLA-4.

[00229] В одному з варіантів здійснення модулятор контрольної точки являє собою інгібітор B7. В одному з варіантів здійснення інгібітор B7 являє собою інгібітор B7-H3 або інгібітор B7-H4. В одному з варіантів здійснення інгібітор B7-H3 являє собою MGA271, анти-B7-H3 антитіло (Loo et al., Clin. Cancer Res., 2012, 3834).

[00230] В одному з варіантів здійснення модулятор контрольної точки являє собою інгібітор TIM3 (Fourcade et al., J. Exp. Med., 2010, 207, 2175-86; Sakuishi et al., J. Exp. Med., 2010, 207, 2187-94).

[00231] В одному з варіантів здійснення модулятор контрольної точки являє собою інгібітор IDO (індоламін 2,3-діоксигенази) і/або TDO (триптофан 2,3-діоксигенази). В одному з варіантів здійснення модулятор контрольної точки являє собою інгібітор IDO. В одному з варіантів здійснення інгібітор IDO являє собою індоксимод, NLG919, INCB024360, F001287, норхарман, розмаринову кислоту або альфа-метилтриптофан. В одному з варіантів здійснення інгібітор IDO являє собою INCB024360. В іншому варіанті здійснення інгібітор IDO являє собою індоксимод. Хоча інгібітори IDO діють усередині TME, вони є специфічними відносно MDSC. Надекспресія IDO дендритними клітинами створює імуносупресивне мікросередовище пухлини.

[00232] В одному з варіантів здійснення модулятор контрольної точки являє собою активатор коstimулюючої молекули. В одному з варіантів здійснення модулятор контрольної точки вибирають з агоніста (наприклад, агоністичного антитіла або його антигензв'язувального фрагмента або розчинного злитого білка) ліганду OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 або CD83.

[00233] В одному з варіантів здійснення модулятор контрольної точки являє собою агоніст OX40. В одному з варіантів здійснення модулятор контрольної точки являє собою анти-OX40 антитіло. В одному з варіантів здійснення анти-OX40 антитіло являє собою MEDI6469.

[00234] В одному з варіантів здійснення модулятор контрольної точки являє собою агоніст, асоційований з позитивним сигналом, який включає костимулюючий домен CD28, CD27, ICOS і GITR.

5 [00235] В одному з варіантів здійснення модулятор контрольної точки являє собою агоніст GITR. В одному з варіантів здійснення модулятор контрольної точки являє собою анти-GITR антитіло. Приклади агоністів GITR включають, наприклад, GITR злиті білки і анти-GITR антитіла (наприклад, бівалентні анти-GITR антитіла), такі як GITR злиті білки, описані в US 6,111,090, EP 090505 B1, US 8,586,023, WO 2010/003118 і WO 2011/090754, або анти-GITR антитіло, описане, наприклад, в US 7,025,962, EP 1947183 B1, US 7,812,135, US 8,388,967, US 8,591,886, EP 10 1866339, WO 2011/028683, WO 2013/039954, WO 2005/007190, WO 2007/133822, WO 2005/055808, WO 99/40196, WO 2001/03720, WO 99/20758, WO 2006/083289, WO 2005/115451, US 7,618,632 і WO 2011/051726. В одному з варіантів здійснення анти-GITR антитіло являє собою TRX518.

15 [00236] В одному з варіантів здійснення модулятор контрольної точки являє собою агоніст CD137. В одному з варіантів здійснення модулятор контрольної точки являє собою анти-CD137 антитіло. В одному з варіантів здійснення анти-CD137 антитіло являє собою урелумаб. В іншому варіанті здійснення анти-CD137 антитіло являє собою PF-05082566.

20 [00237] В одному з варіантів здійснення модулятор контрольної точки являє собою агоніст CD40. В одному з варіантів здійснення модулятор контрольної точки являє собою анти-CD40 антитіло. В одному з варіантів здійснення анти-CD40 антитіло являє собою CF-870,893.

[00238] У деяких варіантах здійснення модулятор контрольної точки являє собою костимулюючий ліганд. У деяких варіантах здійснення костимулюючий ліганд являє собою OX40L, 41BBL, CD153, ICOSL, CD40L або GMCSF.

25 [00239] У деяких варіантах здійснення модулятор контрольної точки являє собою інгібітор MCSF/CSF-1R. Анти-CSF-1R може виснажувати TAM, приводячи до інгібування росту пухлини. Cancer Cell 25, 1-14, June 16, 2014. У деяких варіантах здійснення інгібітор CSF-1R являє собою BLZ945, GW2850, RO5509554 або PLX3397. У деяких варіантах здійснення інгібітор CSF-1R являє собою BLZ945 або GW2850. У деяких варіантах здійснення інгібітор CSF-1R являє собою PLX3397.

30 [00240] У деяких варіантах здійснення модулятор контрольної точки являє собою інгібітор CXCR4/CXCL12. У деяких варіантах здійснення інгібітор CXCR4/CXCL12 являє собою AMD3100, AMD11070, AMD12118, AMD11814 або AMD13073. У деяких варіантах здійснення інгібітор CXCR4/CXCL12 являє собою AMD3100.

35 [00241] У деяких варіантах здійснення модулятор контрольної точки являє собою антагоніст CCL2 і/або CCR2. У деяких варіантах здійснення антагоніст CCL2 і/або CCR2 являє собою анти-CCL2 або CCR2 антитіло. CCL2 являє собою хемокін, а CCR2 являє собою рецептор хемокіну. CCL2 і CCR2, згідно з необмежувальною теорією, відіграють роль у міграції MDSC.

40 [00242] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується спосіб лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з модулятором контрольної точки або його фармацевтично прийнятною формою, де інгібітор PI3K являє собою інгібітор PI3K-дельта.

45 [00243] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і модулятор контрольної точки або його фармацевтично прийнятну форму, де інгібітор PI3K являє собою інгібітор PI3K-дельта.

50 [00244] В одному з варіантів здійснення композицій і способів, запропонованих у даній заявці, інгібітор PI3K являє собою інгібітор PI3K-дельта, а модулятор контрольної точки являє собою анти-PD-1 антитіло, анти-PD-L1 антитіло, анти-PD-L2 антитіло або анти-CTLA-4 антитіло або їх комбінацію. В одному з варіантів здійснення анти-PD-1 антитіло являє собою ніволумаб, пембролізумаб, підилізумаб, AMP-514 або AMP-224 або їх комбінацію. В одному з варіантів здійснення анти-PD-L1 антитіло являє собою MDX-1105, YW243.55.S70, MDPL3280A, MSB0010718C або дурвалумаб або їх комбінацію. В одному з варіантів здійснення анти-CTLA-4 антитіло являє собою тремелімумаб або іпілімумаб або їх комбінацію.

55 [00245] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою інгібітор PI3K-дельта, а модулятор контрольної точки являє собою ніволумаб.

[00246] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою інгібітор PI3K-дельта, а модулятор контрольної точки являє собою пембролізумаб.

60 [00247] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою інгібітор PI3K-дельта, а модулятор контрольної точки являє собою підилізумаб.

[00248] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою інгібітор PI3K-дельта, а модулятор контрольної точки являє собою MDX-1105.

[00249] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою інгібітор PI3K-дельта, а модулятор контрольної точки являє собою MDPL3280A.

5 [00250] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою інгібітор PI3K-дельта, а модулятор контрольної точки являє собою дурвалумаб.

[00251] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою інгібітор PI3K-дельта, а модулятор контрольної точки являє собою тремеліумаб.

10 [00252] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою інгібітор PI3K-дельта, а модулятор контрольної точки являє собою іпіліумаб.

[00253] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці способів інгібітор PI3K-дельта (наприклад, іделалісіб) або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в межах від приблизно 0,01 мг до приблизно 75 мг, а модулятор контрольної точки або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в межах від приблизно 0,01 мг до приблизно 1100 мг.

15 [00254] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці композицій і способів молярне відношення інгібітору PI3K-дельта (наприклад, іделалісибу) або його фармацевтично прийнятної форми до модулятора контрольної точки або його фармацевтично прийнятної форми знаходиться в діапазон від приблизно 500:1 до приблизно 1:500, від приблизно 400:1 до приблизно 1:400, від приблизно 300:1 до приблизно 1:300, від приблизно 200:1 до приблизно 1:200, від приблизно 100:1 до приблизно 1:100, від приблизно 75:1 до приблизно 1:75, від приблизно 50:1 до приблизно 1:50, від приблизно 40:1 до приблизно 1:40, від приблизно 30:1 до приблизно 1:30, від приблизно 20:1 до приблизно 1:20, від приблизно 10:1 до приблизно 1:10, від приблизно 5:1 до приблизно 1:5.

25 [00255] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K-дельта (наприклад, іделалісіб) вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,5 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 8 разів, від приблизно 4 разів до приблизно 6 разів або приблизно в 5 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні; і

30 модулятор контрольної точки вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,1 разу до приблизно 50 разів, від приблизно в 1,1 разу до приблизно 40 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 30 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 10 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні.

35 [00256] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується спосіб лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з модулятором контрольної точки або його фармацевтично прийнятною формою, де інгібітор PI3K являє собою іделалісіб.

40 [00257] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і модулятор контрольної точки або його фармацевтично прийнятну форму, де інгібітор PI3K являє собою іделалісіб.

45 [00258] В одному з варіантів здійснення представлених у даній заявці композицій і способів інгібітор PI3K являє собою іделалісіб, а модулятор контрольної точки являє собою анти-PD-1 антитіло, анти-PD-L1 антитіло, анти-PD-L2 антитіло або анти-CTLA-4 антитіло або їх комбінацію. В одному з варіантів здійснення анти-PD-1 антитіло являє собою ніволумаб, пембролізумаб, піділізумаб, AMP-514 або AMP-224 або їх комбінацію. В одному з варіантів здійснення анти-PD-L1 антитіло являє собою MDX-1105, YW243.55.S70, MDPL3280A, MSB0010718C або дурвалумаб або їх комбінацію. В одному з варіантів здійснення анти-CTLA-4 антитіло являє собою тремеліумаб або іпіліумаб або їх комбінацію.

50 [00259] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою іделалісіб, а модулятор контрольної точки являє собою ніволумаб.

55 [00260] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою іделалісіб, а модулятор контрольної точки являє собою пембролізумаб.

[00261] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою іделалісіб, а модулятор контрольної точки являє собою піділізумаб.

[00262] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою іделалісіб, а модулятор контрольної точки являє собою MDX-1105.

[00263] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою іделалісіб, а модулятор контрольної точки являє собою MDPL3280A.

5 [00264] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою іделалісіб, а модулятор контрольної точки являє собою дурвалумаб.

[00265] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою іделалісіб, а модулятор контрольної точки являє собою тремеліумаб.

10 [00266] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою іделалісіб, а модулятор контрольної точки являє собою іпіліумаб.

[00267] В одному з варіантів здійснення розкритих у даній заявці способів іделалісіб або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в межах від приблизно 0,01 мг до приблизно 75 мг, а модулятор контрольної точки або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в межах від приблизно 0,01 мг до приблизно 1100 мг.

15 [00268] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці композицій і способів молярне відношення іделалісіб до його фармацевтично прийнятної форми до модулятора контрольної точки або його фармацевтично прийнятної форми знаходиться в діапазоні від приблизно 500:1 до приблизно 1:500, від приблизно 400:1 до приблизно 1:400, від приблизно 300:1 до приблизно 1:300, від приблизно 200:1 до приблизно 1:200, від приблизно 100:1 до
20 приблизно 1:100, від приблизно 75:1 до приблизно 1:75, від приблизно 50:1 до приблизно 1:50, від приблизно 40:1 до приблизно 1:40, від приблизно 30:1 до приблизно 1:30, від приблизно 20:1 до приблизно 1:20, від приблизно 10:1 до приблизно 1:10, від приблизно 5:1 до приблизно 1:5.

[00269] В одному з варіантів здійснення іделалісіб вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,5 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 25 разів, від
25 приблизно 1,5 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 8 разів, від приблизно 4 разів до приблизно 6 разів або приблизно в 5 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні; і

модулятор контрольної точки вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,1 разу до
30 приблизно 50 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 40 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 30 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 10 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні.

[00270] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується спосіб лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з модулятором контрольної точки або його фармацевтично прийнятною формою, де інгібітор PI3K являє собою подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма.

[00271] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і модулятор контрольної точки або його фармацевтично прийнятну форму, де інгібітор PI3K являє собою подвійний інгібітор дельта/гамма ізоформ PI3K.

[00272] В одному з варіантів здійснення представлених у даній заявці композицій і способів інгібітор PI3K являє собою подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма, а модулятор контрольної
45 точки являє собою анти-PD-1 антитіло, анти-PD-L1 антитіло, анти-PD-L2 антитіло або анти-CTLA-4 антитіло або їх комбінацію. В одному з варіантів здійснення анти-PD-1 антитіло являє собою ніволумаб, пембролізумаб, підилізумаб, AMP-514 або AMP-224 або їх комбінацію. В одному з варіантів здійснення анти-PD-L1 антитіло являє собою MDX-1105, YW243.55.S70, MDPL3280A, MSB0010718C або дурвалумаб або їх комбінацію. В одному з варіантів здійснення
50 анти-CTLA-4 антитіло являє собою тремеліумаб або іпіліумаб або їх комбінацію.

[00273] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма, а модулятор контрольної точки являє собою ніволумаб.

[00274] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма, а модулятор контрольної точки являє собою пембролізумаб.

55 [00275] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма, а модулятор контрольної точки являє собою підилізумаб.

[00276] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма, а модулятор контрольної точки являє собою MDX-1105.

[00277] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма, а модулятор контрольної точки являє собою MDPL3280A.

[00278] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма, а модулятор контрольної точки являє собою дурвалумаб.

[00279] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма, а модулятор контрольної точки являє собою тремеліумаб.

5 [00280] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма, а модулятор контрольної точки являє собою іпіліумаб.

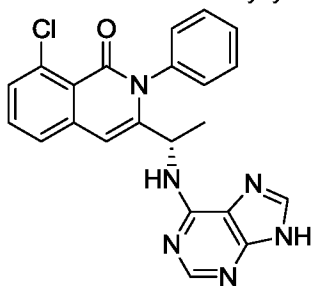
[00281] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці способів подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма (сполуку 1) або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в межах від приблизно 0,01 мг до приблизно 75 мг, а модулятор контрольної точки або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в межах від приблизно 0,01 мг до приблизно 1100 мг.

[00282] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці композицій і способів молярне відношення подвійного інгібітору PI3K-дельта/гамма (наприклад, сполуки 1) або його фармацевтично прийнятної форми до модулятора контрольної точки або його фармацевтично прийнятної форми знаходиться в діапазоні від приблизно 500:1 до приблизно 1:500, від приблизно 400:1 до приблизно 1:400, від приблизно 300:1 до приблизно 1:300, від приблизно 200:1 до приблизно 1:200, від приблизно 100:1 до приблизно 1:100, від приблизно 75:1 до приблизно 1:75, від приблизно 50:1 до приблизно 1:50, від приблизно 40:1 до приблизно 1:40, від приблизно 30:1 до приблизно 1:30, від приблизно 20:1 до приблизно 1:20, від приблизно 10:1 до приблизно 1:10, від приблизно 5:1 до приблизно 1:5.

[00283] В одному з варіантів здійснення подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма (наприклад, сполуку 1) вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,5 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 8 разів, від приблизно 4 разів до приблизно 6 разів або приблизно в 5 разів відносно кількості, використаної при індивідуальному введенні; і

модулятор контрольної точки вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,1 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 40 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 30 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 10 разів відносно кількості, використаної при індивідуальному введенні.

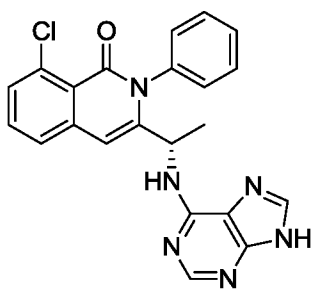
[00284] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується спосіб лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з модулятором контрольної точки або його фармацевтично прийнятною формою, де інгібітор PI3K являє собою сполуку 1



сполука 1

або її фармацевтично прийнятну форму.

40 [00285] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і модулятор контрольної точки або його фармацевтично прийнятну форму, де інгібітор PI3K являє собою сполуку 1



сполука 1

або її фармацевтично прийнятну форму.

[00286] В одному з варіантів здійснення представлених у даній заявці композицій і способів інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, а модулятор контрольної точки являє собою анти-PD-1 антитіло, анти-PD-L1 антитіло, анти-PD-L2 антитіло або анти-CTLA-4 антитіло або їх комбінацію. В одному з варіантів здійснення анти-PD-1 антитіло являє собою ніволумаб, пембролізумаб, підилізумаб, AMP-514 або AMP-224 або їх комбінацію. В одному з варіантів здійснення анти-PD-L1 антитіло являє собою MDX-1105, YW243.55.S70, MDPL3280A, MSB0010718C або дурвалумаб або їх комбінацію. В одному з варіантів здійснення анти-CTLA-4 антитіло являє собою тремеліумаб або іпіліумаб або їх комбінацію.

[00287] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, а модулятор контрольної точки являє собою ніволумаб.

[00288] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, а модулятор контрольної точки являє собою пембролізумаб.

[00289] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, а модулятор контрольної точки являє собою підилізумаб.

[00290] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, а модулятор контрольної точки являє собою MDX-1105.

[00291] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, а модулятор контрольної точки являє собою MDPL3280A.

[00292] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, а модулятор контрольної точки являє собою дурвалумаб.

[00293] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, а модулятор контрольної точки являє собою тремеліумаб.

[00294] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, а модулятор контрольної точки являє собою іпіліумаб.

[00295] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці способів сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в межах від приблизно 0,01 мг до приблизно 75 мг, а модулятор контрольної точки або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в межах від приблизно 0,01 мг до приблизно 1100 мг.

[00296] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці композицій і способів молярне відношення сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної форми до модулятора контрольної точки або його фармацевтично прийнятної форми знаходиться в діапазоні від приблизно 500:1 до приблизно 1:500, від приблизно 400:1 до приблизно 1:400, від приблизно 300:1 до приблизно 1:300, від приблизно 200:1 до приблизно 1:200, від приблизно 100:1 до приблизно 1:100, від приблизно 75:1 до приблизно 1:75, від приблизно 50:1 до приблизно 1:50, від приблизно 40:1 до приблизно 1:40, від приблизно 30:1 до приблизно 1:30, від приблизно 20:1 до приблизно 1:20, від приблизно 10:1 до приблизно 1:10, від приблизно 5:1 до приблизно 1:5.

[00297] В одному з варіантів здійснення сполуку 1 вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,5 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 8 разів, від приблизно 4 разів до приблизно 6 разів або приблизно в 5 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні; і

модулятор контрольної точки вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,1 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 40 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 30 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 10 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні.

[00298] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, модулятор контрольної точки являє собою ніволумаб, а рак являє собою Т-клітинну лімфому. В одному з варіантів здійснення Т-клітинна лімфома являє собою периферичні Т-клітинні лімфоми (PTCL).

В іншому варіанті здійснення Т-клітинна лімфома являє собою шкірну Т-клітинну лімфому (CTCL).

[00299] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, модулятор контрольної точки являє собою ніволумаб, а рак являє собою DLBCL.

5 [00300] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, модулятор контрольної точки являє собою ніволумаб, а рак являє собою фолікулярну лімфому.

[00301] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, модулятор контрольної точки являє собою пембролізумаб, а рак являє собою Т-клітинну лімфому. В одному з варіантів здійснення Т-клітинна лімфома являє собою периферичні Т-клітинні лімфоми (PTCL). В іншому варіанті здійснення Т-клітинна лімфома являє собою шкірну Т-клітинну лімфому (CTCL).

[00302] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, модулятор контрольної точки являє собою пембролізумаб, а рак являє собою DLBCL.

15 [00303] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, модулятор контрольної точки являє собою пембролізумаб, а рак являє собою фолікулярну лімфому.

[00304] В одному з варіантів здійснення представлених у даній заявці способів модулятор контрольної точки являє собою ніволумаб, який вводять внутрішньовенно. В одному з варіантів здійснення ніволумаб вводять кожні 2 тижні в дозі від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 5 мг/кг, від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 3 мг/кг, від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 2 мг/кг, від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 1 мг/кг або від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 0,5 мг/кг. В одному з варіантів здійснення ніволумаб вводять кожні 2 тижні в дозі приблизно 3 мг/кг, приблизно 2,5 мг/кг, приблизно 2 мг/кг, приблизно 1,5 мг/кг, приблизно 1 мг/кг або приблизно 0,5 мг/кг. В одному з варіантів здійснення частота введення ніволумабу знижується до одного разу кожні 3 тижні або до одного разу кожні 4 тижні. В одному з варіантів здійснення дозу ніволумабу вводять внутрішньовенно протягом приблизно 60 хвилин. В одному з варіантів здійснення дозу ніволумабу вводять внутрішньовенно протягом приблизно 30 хвилин.

[00305] В одному з варіантів здійснення представлених у даній заявці способів модулятор контрольної точки являє собою пембролізумаб, що вводиться внутрішньовенно. В одному з варіантів здійснення пембролізумаб вводять кожні 3 тижні в дозі від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 5 мг/кг, від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 3 мг/кг, від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 2 мг/кг, від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 1 мг/кг або від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 0,5 мг/кг. В одному з варіантів здійснення пембролізумаб вводять кожні 3 тижні в дозі приблизно 3 мг/кг, приблизно 2,5 мг/кг, приблизно 2 мг/кг, приблизно 1,5 мг/кг, приблизно 1 мг/кг або приблизно 0,5 мг/кг. В одному з варіантів здійснення частота введення пембролізумабу знижується до одного разу кожні 4 тижні, одного разу кожні 5 тижнів або одного разу кожні 6 тижнів. В одному з варіантів здійснення дозу пембролізумабу вводять внутрішньовенно протягом приблизно 30 хвилин. В одному з варіантів здійснення дозу пембролізумабу вводять внутрішньовенно протягом приблизно 15 хвилин.

[00306] В одному з варіантів здійснення модулятор контрольної точки або його фармацевтично прийнятну форму вводять суб'єкту за 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 годину, 2 години, 4 години, 6 годин, 12 годин, 24 години, 48 годин, 72 години, 96 годин, 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 8 тижнів, 12 тижнів або 16 тижнів до введення інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1) або його фармацевтично прийнятної форми. В іншому варіанті здійснення модулятор контрольної точки або його фармацевтично прийнятну форму вводять одночасно з інгібітором PI3K (наприклад, сполукою 1) або його фармацевтично прийнятною формою в одній лікарській формі або окремих лікарських формах. В іншому варіанті здійснення модулятор контрольної точки або його фармацевтично прийнятну форму вводять суб'єкту через щонайменше 5 хвилин, 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 годину, 2 години, 4 години, 6 годин, 12 годин, 24 години, 48 годин, 72 години, 96 годин, 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 8 тижнів, 12 тижнів або 16 тижнів після введення інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1) або його фармацевтично прийнятної форми.

[00307] У визначених варіантах здійснення інгібітор PI3K (наприклад, сполуку 1) або його фармацевтично прийнятну форму і модулятор контрольної точки вводять одним і тим же способом, наприклад перорально. В інших варіантах здійснення інгібітор PI3K (наприклад, сполуку 1) або його фармацевтично прийнятну форму і модулятор контрольної точки вводять різними способами, наприклад один вводять перорально, а інший вводять внутрішньовенно. В одному з варіантів здійснення сполуку 1 вводять перорально, а модулятор контрольної точки вводять внутрішньовенно.

60 [00308] У визначених варіантах здійснення інгібітор PI3K (наприклад, сполука 1) або його фармацевтично прийнятна форма і модулятор контрольної точки або його фармацевтично

прийнятна форма є єдиними терапевтично активними інгредієнтами композицій і способів, представлених у даній заявці. В інших варіантах здійснення представлені в даній заявці композиції містять і в представлених в даній заявці способах використовується щонайменше ще один терапевтично активний інгредієнт. В одному з варіантів здійснення представлені в даній заявці композиції містять і в представлених в даній заявці способах використовуються інгібітор PI3K-дельта (наприклад, іделалісіб), подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма і модулятор контрольної точки.

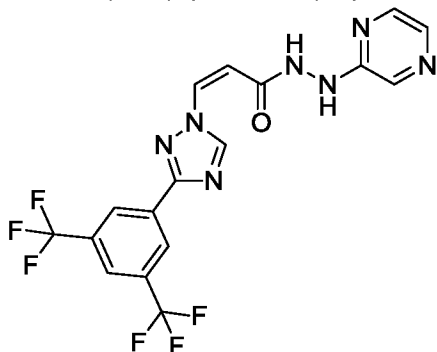
2.3. Комбінації інгібіторів PI3K і інгібіторів XPO1

[00309] У визначених варіантах здійснення в даній заявці пропонуються способи лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, які включають введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з інгібітором XPO1 або його фармацевтично прийнятною формою.

[00310] У визначених варіантах здійснення в даній заявці пропонуються фармацевтичні композиції, які містять терапевтично ефективну кількість інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і інгібітору XPO1 або його фармацевтично прийнятної форми.

[00311] Експортин 1 (XPO1), також відомий як білок 1 підтримання структури хромосом (CRM1), являє собою еукаріотичний білок, який забезпечує ядерний експорт білків, рРНК, шРНК і деяких мРНК. У визначених варіантах здійснення інгібітори XPO1, використовувані в способах і композиціях, представлених у даній заявці, включають, без обмеження, селінексор, KPT-251, KPT-276 і SL-801.

[00312] В одному з варіантів здійснення інгібітор XPO1 являє собою селінексор. Селінексор, також відомий як KPT-330, має хімічну назву (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(піразин-2-іл)акрилогідразид і має структуру:



[00313] В одному з варіантів здійснення інгібітор XPO1 являє собою SL-801.

[00314] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується спосіб лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з інгібітором XPO1 або його фармацевтично прийнятною формою, де інгібітор PI3K являє собою інгібітор PI3K-дельта.

[00315] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і інгібітор XPO1 або його фармацевтично прийнятну форму, де інгібітор PI3K являє собою інгібітор PI3K-дельта.

[00316] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці композицій і способів інгібітор PI3K являє собою інгібітор PI3K-дельта, і інгібітор XPO3 являє собою селінексор, KPT-251, KPT-276 або SL-801 або їх комбінацію.

[00317] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою інгібітор PI3K-дельта, а інгібітор XPO1 являє собою селінексор.

[00318] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці способів інгібітор PI3K (наприклад іделалісіб) або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в межах від приблизно 0,01 мг до приблизно 75 мг, і інгібітор XPO1 (наприклад селінексор) або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в межах від приблизно 0,01 мг до приблизно 1100 мг.

[00319] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці композицій і способів молярне відношення інгібітору PI3K-дельта (наприклад, іделалісibu) або його фармацевтично прийнятної форми до інгібітору XPO1 (наприклад, селінексору) або його фармацевтично прийнятної форми знаходиться в діапазоні від приблизно 500:1 до приблизно 1:500, від приблизно 400:1 до приблизно 1:400, від приблизно 300:1 до приблизно 1:300, від приблизно

200:1 до приблизно 1:200, від приблизно 100:1 до приблизно 1:100, від приблизно 75:1 до приблизно 1:75, від приблизно 50:1 до приблизно 1:50, від приблизно 40:1 до приблизно 1:40, від приблизно 30:1 до приблизно 1:30, від приблизно 20:1 до приблизно 1:20, від приблизно 10:1 до приблизно 1:10, від приблизно 5:1 до приблизно 1:5.

5 [00320] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K-дельта (наприклад, іделалісіб) вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,5 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 8 разів, від приблизно 4 разів до
10 приблизно 6 разів або приблизно в 5 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні; і

також інгібітор XPO1 (наприклад, селінексор) вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,1 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 40 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 30 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 25 разів, від
15 приблизно 1,1 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 10 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні.

[00321] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується спосіб лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично
20 ефективної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з інгібітором XPO1 або його фармацевтично прийнятною формою, де інгібітор PI3K являє собою іделалісіб.

[00322] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість інгібітору PI3K або його
25 фармацевтично прийнятної форми і інгібітор XPO1 або його фармацевтично прийнятну форму, де інгібітор PI3K являє собою іделалісіб.

[00323] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці способів і композицій інгібітор XPO3 являє собою селінексор, KPT-251, KPT-276 або SL-801 або їх комбінацію.

[00324] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою іделалісіб, а інгібітор
30 XPO3 являє собою селінексор.

[00325] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці способів іделалісіб або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в межах від приблизно 0,01 мг до приблизно 75 мг, а інгібітор XPO1 (наприклад селінексор) або його фармацевтично прийнятну
форму вводять у добовій дозі в межах від приблизно 0,01 мг до приблизно 1100 мг.

35 [00326] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці композицій і способів молярне відношення іделалісибу або його фармацевтично прийнятної форми до інгібітору XPO1 (наприклад, селінексору) або його фармацевтично прийнятної форми знаходиться в діапазоні приблизно від 500:1 до приблизно 1:500, від приблизно 400:1 до приблизно 1:400, від
40 приблизно 300:1 до приблизно 1:300, від приблизно 200:1 до приблизно 1:200, від приблизно 100:1 до приблизно 1:100, від приблизно 75:1 до приблизно 1:75, від приблизно 50:1 до приблизно 1:50, від приблизно 40:1 до приблизно 1:40, від приблизно 30:1 до приблизно 1:30, від приблизно 20:1 до приблизно 1:20, від приблизно 10:1 до приблизно 1:10, від приблизно 5:1 до приблизно 1:5.

[00327] В одному з варіантів здійснення іделалісіб вводять у кількості, зменшеній на від
45 приблизно 1,5 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 8 разів, від приблизно 4 разів до приблизно 6 разів або
50 приблизно в 5 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні; і

інгібітор XPO1 (наприклад, селінексор) вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,1
разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 40 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 30 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,1
разу до приблизно 10 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні.

55 [00328] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується спосіб лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з модулятором контрольної точки або його фармацевтично прийнятною формою, де інгібітор PI3K являє собою подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма.

[00329] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і модулятор контрольної точки або його фармацевтично прийнятну форму, де інгібітор PI3K являє собою подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма.

[00330] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці композицій і способів інгібітор PI3K являє собою подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма, і інгібітор XPO1 являє собою селінексор, KPT-251, KPT-276 або SL-801 або їх комбінацію.

[00331] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма, а інгібітор XPO1 являє собою селінексор.

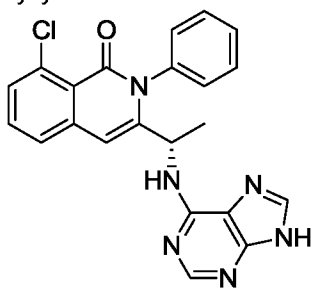
[00332] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці способів подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма (сполуку 1) або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в межах від приблизно 0,01 мг до приблизно 75 мг, а інгібітор XPO1 (наприклад селінексор) або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в межах від приблизно 0,01 мг до приблизно 1100 мг.

[00333] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці композицій і способів молярне відношення подвійного інгібітору PI3K-дельта/гамма (сполуки 1) або його фармацевтично прийнятної форми до інгібітору XPO1 (наприклад, селінексору) або його фармацевтично прийнятної форми знаходиться в діапазоні приблизно від 500:1 до приблизно 1:500, від приблизно 400:1 до приблизно 1:400, від приблизно 300:1 до приблизно 1:300, від приблизно 200:1 до приблизно 1:200, від приблизно 100:1 до приблизно 1:100, від приблизно 75:1 до приблизно 1:75, від приблизно 50:1 до приблизно 1:50, від приблизно 40:1 до приблизно 1:40, від приблизно 30:1 до приблизно 1:30, від приблизно 20:1 до приблизно 1:20, від приблизно 10:1 до приблизно 1:10, від приблизно 5:1 до приблизно 1:5.

[00334] В одному з варіантів здійснення подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма (сполуку 1) вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,5 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 8 разів, від приблизно 4 разів до приблизно 6 разів або приблизно в 5 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні; і

інгібітор XPO1 (наприклад, селінексор) вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,1 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 40 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 30 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 10 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні.

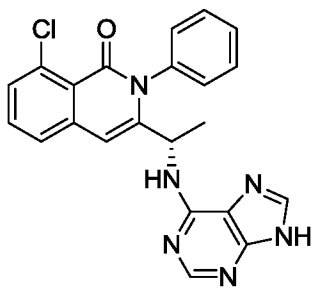
[00335] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується спосіб лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з інгібітором XPO1 або його фармацевтично прийнятною формою, де інгібітор PI3K являє собою сполуку 1



сполука 1

або її фармацевтично прийнятну форму.

[00336] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і інгібітор XPO1 або його фармацевтично прийнятну форму, де інгібітор PI3K являє собою сполуку 1



сполука 1

або її фармацевтично прийнятну форму.

[00337] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці способів і композицій інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, і інгібітор ХРО3 являє собою селінексор, KPT-251, KPT-276 або SL-801 або їх комбінацію.

[00338] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, і інгібітор ХРО1 являє собою селінексор.

[00339] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці способів сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в межах від приблизно 0,01 мг до приблизно 75 мг, а інгібітор ХРО1 (наприклад селінексор) або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в межах від приблизно 0,01 мг до приблизно 1100 мг.

[00340] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці композицій і способів молярне відношення сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної форми до інгібітору ХРО1 (наприклад, селінексору) або його фармацевтично прийнятної форми знаходиться в діапазоні приблизно від 500:1 до приблизно 1:500, від приблизно 400:1 до приблизно 1:400, від приблизно 300:1 до приблизно 1:300, від приблизно 200:1 до приблизно 1:200, від приблизно 100:1 до приблизно 1:100, від приблизно 75:1 до приблизно 1:75, від приблизно 50:1 до приблизно 1:50, від приблизно 40:1 до приблизно 1:40, від приблизно 30:1 до приблизно 1:30, від приблизно 20:1 до приблизно 1:20, від приблизно 10:1 до приблизно 1:10, від приблизно 5:1 до приблизно 1:5.

[00340] В одному з варіантів здійснення сполуку 1 вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,5 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 8 разів, від приблизно 4 разів до приблизно 6 разів або приблизно в 5 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні; і

інгібітор ХРО1 (наприклад, селінексор) вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,1 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 40 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 30 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 10 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні.

[00342] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, інгібітор ХРО1 являє собою селінексор, а рак являє собою гематологічне злоякісне новоутворення. В одному з варіантів здійснення гематологічним злоякісним новоутворенням є лейкоз. В одному з варіантів здійснення гематологічним злоякісним новоутворенням є лімфома. В одному з варіантів здійснення гематологічним злоякісним новоутворенням є мієлома.

[00343] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, інгібітор ХРО1 являє собою селінексор, а рак являє собою гострий мієлолейкоз. В одному з варіантів здійснення AML є рецидивуючим або рефрактерним. В одному з варіантів здійснення AML не піддається лікуванню. В одному з варіантів здійснення AML являє собою гострий мієлолейкоз у дорослих з аномаліями 11q23 (MLL), гострий мієлолейкоз у дорослих з Del(5q), гострий мієлолейкоз у дорослих з Inv(16)(p13;q22), гострий мієлолейкоз у дорослих з t(15;17)(q22;q12), гострий мієлолейкоз у дорослих з t(16;16)(p13;q22), гострий мієлолейкоз у дорослих з t(8;21)(q22;q22), рецидивуючий гострий мієлолейкоз у дорослих або вторинний гострий мієлолейкоз.

[00344] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, інгібітор ХРО1 являє собою селінексор, а рак являє собою множинну мієлому. В одному з варіантів здійснення множинна мієлома є рецидивуючою або рефрактерною.

[00345] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, інгібітор ХРО1 являє собою селінексор, і рак являє собою дифузійну великоклітинну В-клітинну лімфому. В одному з варіантів здійснення DLBCL є рецидивуючою або рефрактерною.

[00346] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, інгібітор XPO1 являє собою селінексор, а рак являє собою гострий лімфобластний лейкоз (ALL). В одному з варіантів здійснення ALL є рецидивуючим або рефрактерним.

5 [00347] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, інгібітор XPO1 являє собою селінексор, а рак являє собою гострий лейкоз зі змішаним фенотипом (MPAL).

[00348] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, інгібітор XPO1 являє собою селінексор, а рак являє собою пролімфоцитарний лейкоз.

10 [00349] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, інгібітор XPO1 являє собою селінексор, а рак являє собою хронічний лімфолейкоз (CLL). В одному з варіантів здійснення CLL є рецидивуючим або рефрактерним.

[00350] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, інгібітор XPO1 являє собою селінексор, а рак являє собою хронічний мієлолейкоз (CML). В одному варіанті здійснення CML є рецидивуючим або рефрактерним.

15 [00351] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, інгібітор XPO1 являє собою селінексор, а рак являє собою неходжкінську лімфому (NHL). В одному варіанті здійснення NHL є рецидивуючою або рефрактерною.

[00352] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, інгібітор XPO1 являє собою селінексор, а рак являє собою лімфому Ходжкіна (HL). В одному з варіантів здійснення HL є рецидивуючою або рефрактерною.

20 [00353] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, інгібітор XPO1 являє собою селінексор, і рак являє собою агресивну В-клітинну лімфому.

[00354] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, інгібітор XPO1 являє собою селінексор, а рак являє собою лімфому клітин мантийної зони (MCL). В одному варіанті здійснення MCL є рецидивуючою або рефрактерною.

25 [00355] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, інгібітор XPO1 являє собою селінексор, а рак являє собою фолікулярну лімфому (FL). В одному варіанті здійснення FL є рецидивуючою або рефрактерною.

[00356] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, інгібітор XPO1 являє собою селінексор, а рак являє собою макроглобулінемію Вальденстрема. В одному з варіантів здійснення макроглобулінемія Вальденстрема є рецидивуючою або рефрактерною.

[00357] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, інгібітор XPO1 являє собою селінексор, а рак являє собою мієлодиспластичний синдром (MDS). В одному з варіантів здійснення MDS являє собою мієлодиспластичний синдром de novo або вторинний мієлодиспластичний синдром.

35 [00358] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, інгібітор XPO1 являє собою селінексор, а рак являє собою Т-клітинну лімфому. В одному з варіантів здійснення Т-клітинна лімфома являє собою периферичні Т-клітинні лімфоми (PTCL). В іншому варіанті здійснення Т-клітинна лімфома являє собою шкірну Т-клітинну лімфому (CTCL).

40 [00359] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, інгібітор XPO1 являє собою селінексор, а рак являє собою солідну пухлину. В одному з варіантів втілення солідна пухлина являє собою солідну пухлину у дітей.

[00360] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, інгібітор XPO1 являє собою селінексор, а рак являє собою гліому. В одному варіанті здійснення гліома є рецидивуючою.

45 [00361] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, інгібітор XPO1 являє собою селінексор, а рак являє собою рак яєчника. В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, інгібітор XPO1 являє собою селінексор, а рак являє собою карциному ендометрія. В одному з варіанті здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, інгібітор XPO1 являє собою селінексор, а рак являє собою рак шийки матки.

50 [00362] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, інгібітор XPO1 являє собою селінексор, а рак являє собою рак молочної залози. В одному з варіантів здійснення рак молочної залози є тричі негативним раком молочної залози (TNBC).

55 [00363] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, інгібітор XPO1 являє собою селінексор, а рак являє собою рак підшлункової залози. В одному з варіантів здійснення рак підшлункової залози являє собою ацинарноклітинну аденокарциному підшлункової залози, протокову клітинну аденокарциному підшлункової залози або рак підшлункової залози стадії IV.

60 [00364] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, інгібітор XPO1 являє собою селінексор, а рак являє собою ліпосаркому. В одному з варіантів здійснення рак являє собою дедиференційовану ліпосаркому.

[00365] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, інгібітор XPO1 являє собою селінексор, а рак являє собою меланому. В одному з варіантів здійснення меланома є рецидивуючою.

5 [00366] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, інгібітор XPO1 являє собою селінексор, а рак являє собою рак прямої кишки. В одному з варіантів здійснення рак прямої кишки є локально прогресуючим.

[00367] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, інгібітор XPO1 являє собою селінексор, а рак являє собою рак товстої і прямої кишки.

10 [00368] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, інгібітор XPO1 являє собою селінексор, і рак являє собою рак передміхурової залози. В одному з варіантів здійснення рак передміхурової залози являє собою метастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози (mCRPC).

[00369] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, інгібітор XPO1 являє собою селінексор, а рак являє собою рак стравоходу або рак шлунка.

15 [00370] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, інгібітор XPO1 являє собою селінексор, і рак являє собою рак слинних залоз.

[00371] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, інгібітор XPO1 являє собою селінексор, а рак являє собою рак печінки.

20 [00372] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, інгібітор XPO1 являє собою селінексор, а рак являє собою рак легені. В одному варіанті здійснення рак легені являє собою дрібноклітинний рак легені. В одному з варіантів здійснення рак легені є рецидивуючим. В одному з варіантів здійснення рак легені являє собою рецидивуючу плоскоклітинну карциному легені або плоскоклітинну карциному легені стадії IV.

25 [00373] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці способів інгібітор XPO1 (наприклад, селінексор) або його фармацевтично прийнятну форму вводять у дозі від приблизно 30 мг до приблизно 200 мг два рази на тиждень, від приблизно 45 мг до приблизно 150 мг два рази на тиждень або від приблизно 60 мг до приблизно 100 мг два рази на тиждень. В одному з варіантів здійснення інгібітор XPO1 (наприклад, селінексор) або його фармацевтично прийнятну форму вводять два рази на тиждень у дозі приблизно 20 мг, 30 [приблизно 30 мг, приблизно 40 мг, приблизно 50 мг, приблизно 60 мг, приблизно 70 мг, приблизно 80 мг, приблизно 90 мг або приблизно 100 мг. В одному з варіантів здійснення доза становить приблизно 60 мг два рази на тиждень. В одному з варіантів здійснення доза становить приблизно 80 мг два рази на тиждень. В одному з варіантів здійснення доза становить приблизно 100 мг два рази на тиждень. В одному з варіантів здійснення тривалість 35 введення становить 28-денний цикл.

[00374] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці способів інгібітор XPO1 (наприклад, селінексор) або його фармацевтично прийнятну форму вводять у дозі від приблизно 30 мг до приблизно 200 мг один раз на тиждень, від приблизно 45 мг до приблизно 150 мг один раз на тиждень або від приблизно 60 мг до приблизно 100 мг один раз на тиждень. 40 В одному з варіантів здійснення інгібітор XPO1 (наприклад, селінексор) або його фармацевтично прийнятну форму вводять один раз на тиждень у дозі приблизно 20 мг, приблизно 30 мг, приблизно 40 мг, приблизно 50 мг, приблизно 60 мг, приблизно 70 мг, приблизно 80 мг, приблизно 90 мг або приблизно 100 мг. В одному з варіантів здійснення доза становить приблизно 60 мг раз на тиждень. В одному з варіантів здійснення доза становить 45 приблизно 80 мг раз на тиждень. В одному з варіантів здійснення доза становить приблизно 100 мг раз на тиждень. В одному з варіантів здійснення тривалість введення становить 28-денний цикл.

[00375] В одному з варіантів здійснення інгібітор XPO1 вводять суб'єкту за щонайменше 5 хвилин, 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 годину, 2 години, 4 години, 6 годин, 12 годин, 24 50 години, 48 годин, 72 години, 96 годин, 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 8 тижнів, 12 тижнів або 16 тижнів до введення сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної форми. В іншому варіанті здійснення інгібітор XPO1 або його фармацевтично прийнятну форму вводять одночасно зі сполукою 1 або її фармацевтично прийнятною формою в одній лікарській формі або окремих лікарських формах. В іншому варіанті здійснення інгібітор XPO1 вводять суб'єкту 55 через щонайменше 5 хвилин, 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 годину, 2 години, 4 години, 6 годин, 12 годин, 24 години, 48 годин, 72 години, 96 тижнів, 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 8 тижнів, 12 тижнів або 16 тижнів після введення сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної форми. В одному з варіантів здійснення інгібітор XPO1 являє собою селінексор.

[00376] У визначених варіантах здійснення інгібітор PI3K (наприклад, сполука 1) або його фармацевтично прийнятна форма і інгібітор XPO1 (наприклад, селінексор) або його фармацевтично прийнятна форма знаходяться в одній лікарській формі. В інших варіантах здійснення інгібітор PI3K (наприклад, сполука 1) або його фармацевтично прийнятна форма і інгібітор XPO1 (наприклад, селінексор) або його фармацевтично прийнятна форма знаходяться в окремих лікарських формах.

[00377] У визначених варіантах здійснення інгібітор PI3K (наприклад, сполуку 1) або його фармацевтично прийнятну форму і інгібітор XPO1 (наприклад, селінексор) або його фармацевтично прийнятну форму вводять одним і тим же способом, наприклад перорально. В інших варіантах здійснення інгібітор PI3K (наприклад, сполуку 1) або його фармацевтично прийнятну форму і інгібітор XPO1 (наприклад, селінексор) або його фармацевтично прийнятну форму вводять різними способами, наприклад один вводять перорально, а інший вводять внутрішньовенно.

[00378] У визначених варіантах здійснення інгібітор PI3K (наприклад, сполука 1) або його фармацевтично прийнятна форма і інгібітор XPO1 (наприклад, селінексор) або його фармацевтично прийнятна форма є єдиними терапевтично активними інгредієнтами композицій і способів, представлених у даній заявці. В інших варіантах здійснення представлені в даній заявці композиції містять і в представлених в даній заявці способах використовується щонайменше ще один терапевтично активний інгредієнт. В одному з варіантів здійснення представлені в даній заявці композиції містять і в представлених в даній заявці способах використовуються інгібітор PI3K-дельта, подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма і інгібітор XPO1 (наприклад, селінексор).

2.4. Комбінації інгібіторів PI3K і анти-CD19 антитіл

[00379] У визначених варіантах здійснення в даній заявці пропонуються способи лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, які включають введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з анти-CD19 антитілом або його фармацевтично прийнятною формою.

[00380] У визначених варіантах здійснення в даній заявці пропонуються фармацевтичні композиції, які містять терапевтично ефективну кількість інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і анти-CD19 антитіло або його фармацевтично прийнятну форму.

[00381] В-лімфоцитарний антиген CD19, також відомий як CD19 (кластер диференціювання 19), являє собою білок, який у людини кодується геном CD19. Він знаходиться на поверхні В-клітин, типу лейкоцитів.

[00382] В одному з варіантів здійснення анти-CD19 антитіло являє собою блінатумомаб. Блінатумомаб являє собою рекомбінантне одноланцюжкове моноклональне антитіло, що має сайти розпізнавання антигену CD3 і CD19.

[00383] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується спосіб лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з анти-CD19 антитілом або його фармацевтично прийнятною формою.

[00384] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і анти-CD19 антитіло або його фармацевтично прийнятну форму, де інгібітор PI3K являє собою інгібітор PI3K-дельта.

[00385] В одному з варіантів здійснення представлених у даній заявці композицій і способів інгібітор PI3K являє собою інгібітор PI3K-дельта, і анти-CD19 антитіло являє собою блінатумомаб.

[00386] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці способів інгібітор PI3K-дельта (наприклад, іделалісіб) або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в діапазоні від приблизно 0,01 мг до приблизно 75 мг, і анти-CD19 антитіло (наприклад, блінатумомаб) або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в діапазоні від приблизно 0,01 мг до приблизно 1100 мг.

[00387] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці композицій і способів молярне відношення інгібітору PI3K-дельта (наприклад, іделалісіб) або його фармацевтично прийнятної форми до анти-CD19 антитіла (наприклад, блінатумомабу) або його фармацевтично прийнятної форми знаходиться в діапазоні від приблизно 500:1 до приблизно 1:500, від приблизно 400:1 до приблизно 1:400, від приблизно 300:1 до приблизно 1:300, від приблизно 200:1 до приблизно 1:200, від приблизно 100:1 до приблизно 1:100, від приблизно 75:1 до приблизно 1:75, від приблизно 50:1 до приблизно 1:50, від приблизно 40:1 до приблизно 1:40,

від приблизно 30:1 до приблизно 1:30, від приблизно 20:1 до приблизно 1:20, від приблизно 10:1 до приблизно 1:10, від приблизно 5:1 до приблизно 1:5.

[00388] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K-дельта (наприклад, іделалісіб) вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,5 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 8 разів, від приблизно 4 разів до приблизно 6 разів або приблизно в 5 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні; і

анти-CD19 антитіло (наприклад, блінатумомаб) вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,1 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 40 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 30 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 10 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні.

[00389] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується спосіб лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з анти-CD19 антитілом або його фармацевтично прийнятною формою, де інгібітор PI3K являє собою іделалісіб.

[00390] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і анти-CD19 антитіло або його фармацевтично прийнятну форму, де інгібітор PI3K являє собою іделалісіб.

[00391] В одному з варіантів здійснення представлених у даній заявці композицій і способів інгібітор PI3K являє собою іделалісіб, і анти-CD19 антитіло являє собою блінатумомаб.

[00392] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці способів іделалісіб або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі від приблизно 0,01 мг до приблизно 75 мг, і анти-CD 19-антитіло (наприклад, блінатумомаб) або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі від приблизно 0,01 до приблизно 1100 мг.

[00393] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці композицій і способів молярне відношення іделалісибу або його фармацевтично прийнятної форми до анти-CD19 антитіла (наприклад, блінатумомабу) або його фармацевтично прийнятної форми знаходиться в діапазоні від приблизно 500:1 до приблизно 1:500, від приблизно 400:1 до приблизно 1:400, від приблизно 300:1 до приблизно 1:300, від приблизно 200:1 до приблизно 1:200, від приблизно 100:1 до приблизно 1:100, від приблизно 75:1 до приблизно 1:75, від приблизно 50:1 до приблизно 1:50, від приблизно 40:1 до приблизно 1:40, від приблизно 30:1 до приблизно 1:30, від приблизно 20:1 до приблизно 1:20, від приблизно 10:1 до приблизно 1:10, від приблизно 5:1 до приблизно 1:5.

[00394] В одному з варіантів здійснення іделалісіб вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,5 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 8 разів, від приблизно 4 разів до приблизно 6 разів або приблизно в 5 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні; і

анти-CD19 антитіло (наприклад, блінатумомаб) вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,1 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 40 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 30 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 10 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні.

[00395] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується спосіб лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з анти-CD19 антитілом або його фармацевтично прийнятною формою, де інгібітор PI3K являє собою подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма.

[00396] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і анти-CD19 антитіло або його фармацевтично прийнятну форму, де інгібітор PI3K являє собою подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма.

[00397] В одному з варіантів здійснення представлених у даній заявці композицій і способів інгібітор PI3K являє собою подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма, і анти-CD19 антитіло являє собою блінатумомаб.

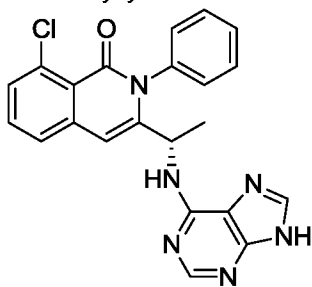
5 [00398] В одному з варіантів здійснення описаного в даній заявці способу подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма (наприклад, сполуку 1) або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в межах від приблизно 0,01 мг до приблизно 75 мг, і анти-CD19 антитіло (наприклад, блінатумомаб) або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в межах від приблизно 0,01 мг до приблизно 1100 мг.

10 [00399] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці композицій і способів молярне відношення подвійного інгібітору PI3K-дельта/гамма (наприклад, сполуки 1) або його фармацевтично прийнятної форми до анти-CD19 антитіла (наприклад, блінатумомабу) або його фармацевтично прийнятної форми знаходиться в діапазоні від приблизно 500:1 до приблизно 1:500, від приблизно 400:1 до приблизно 1:400, від приблизно 300:1 до приблизно 1:300, від приблизно 200:1 до приблизно 1:200, від приблизно 100:1 до приблизно 1:100, від приблизно 75:1 до приблизно 1:75, від приблизно 50:1 до приблизно 1:50, від приблизно 40:1 до приблизно 1:40, від приблизно 30:1 до приблизно 1:30, від приблизно 20:1 до приблизно 1:20, від приблизно 10:1 до приблизно 1:10, від приблизно 5:1 до приблизно 1:5.

20 [00400] В одному з варіантів здійснення подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма (наприклад, сполуку 1) вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,5 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 8 разів, від приблизно 4 разів до приблизно 6 разів або приблизно в 5 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні;

25 анти-CD19 антитіло (наприклад, блінатумомаб) вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,1 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 40 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 30 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 10 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні.

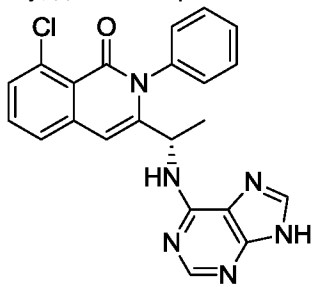
30 [00401] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується спосіб лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з анти-CD19 антитілом або його фармацевтично прийнятною формою, де інгібітор PI3K являє собою сполуку 1



сполука 1

або її фармацевтично прийнятну форму.

40 [00402] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і анти-CD19 антитіло або його фармацевтично прийнятну форму, де інгібітор PI3K являє собою сполуку 1



сполука 1

або її фармацевтично прийнятну форму.

[00403] В одному з варіантів здійснення представлених у даній заявці композицій і способів інгібітор PI3K являє собою сполуку 1, і анти-CD1 антитіло являє собою блінатумомаб.

5 [00404] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці способів сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в діапазоні від приблизно 0,01 мг до приблизно 75 мг, і анти-CD19 антитіло (наприклад, блінатумомаб) або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в діапазоні від приблизно 0,01 мг до приблизно 1100 мг.

10 [00405] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці композицій і способів молярне відношення сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної форми до анти-CD19 антитіла (наприклад, блінатумомабу) або його фармацевтично прийнятної форми знаходиться в діапазоні від приблизно 500:1 до приблизно 1:500, від приблизно 400:1 до приблизно 1:400, від приблизно 300:1 до приблизно 1:300, від приблизно 200:1 до приблизно 1:200, від приблизно 100:1 до приблизно 1:100, від приблизно 75:1 до приблизно 1:75, від приблизно 50:1 до приблизно 1:50, від приблизно 40:1 до приблизно 1:40, від приблизно 30:1 до приблизно 1:30, від приблизно 20:1 до приблизно 1:20, від приблизно 10:1 до приблизно 1:10, від приблизно 5:1 до приблизно 1:5.

20 [00406] В одному з варіантів здійснення сполуку 1 вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,5 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 8 разів, від приблизно 4 разів до приблизно 6 разів або приблизно в 5 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні; і

25 анти-CD19 антитіло (наприклад, блінатумомаб) вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,1 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 40 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 30 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 10 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні.

30 [00407] В одному з варіантів здійснення представлених у даній заявці способів анти-CD19 антитіло являє собою блінатумомаб, що вводиться внутрішньовенно. В одному з варіантів здійснення блінатумомаб вводять у дозі від приблизно 1 мг/кг до приблизно 60 мкг/м²/добу, від приблизно 1 мг/кг до приблизно 50 мкг/м²/добу, від приблизно 1 мг/кг до приблизно 40 мкг/м²/добу, від приблизно 1 мг/кг до приблизно 30 мкг/м²/добу, від приблизно 1 мг/кг до приблизно 20 мкг/м²/добу або від приблизно 1 мг/кг до приблизно 10 мкг/м²/добу. В одному з варіантів здійснення блінатумомаб вводять у дозі приблизно 60 мкг/м²/добу, приблизно 50 мкг/м²/добу, приблизно 40 мкг/м²/добу, приблизно 30 мкг/м²/добу, приблизно 20 мкг/м²/добу або приблизно 10 мкг/м²/добу. В одному з варіантів здійснення частота введення блінатумомабу знижена до одного разу кожні 2 дні, одного разу кожні 3 дні, одного разу щотижня або одного разу кожні 2 тижні.

40 [00408] В одному з варіантів здійснення анти-CD19 антитіло (наприклад, блінатумомаб) або його фармацевтично прийнятну форму вводять суб'єкту за щонайменше 5 хвилин, 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 годину, 2 години, 4 години, 6 годин, 12 годин, 24 години, 48 годин, 72 години, 96 годин, 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 8 тижнів, 12 тижнів або 16 тижнів до введення інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1) або його фармацевтично прийнятної форми. В іншому варіанті здійснення анти-CD19 антитіло (наприклад, блінатумомаб) або його фармацевтично прийнятну форму вводять одночасно з інгібітором PI3K (наприклад, сполукою 1) або його фармацевтично прийнятною формою, наприклад в одній лікарській формі або окремих лікарських формах. В іншому варіанті здійснення анти-CD19 антитіло (наприклад, блінатумомаб) вводять суб'єкту через щонайменше 5 хвилин, 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 годину, 2 години, 4 години, 6 годин, 12 годин, 24 години, 48 годин, 72 години, 96 годин, 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 8 тижнів, 12 тижнів або 16 тижнів після введення інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1) або його фармацевтично прийнятної форми.

55 [00409] У деяких варіантах здійснення інгібітор PI3K (наприклад, сполуку 1) або його фармацевтично прийнятну форму і анти-CD19 антитіло (наприклад, блінатумомаб) вводять одним і тим же способом. В інших варіантах здійснення інгібітор PI3K (наприклад, сполуку 1) або його фармацевтично прийнятну форму і анти-CD19 антитіло (наприклад, блінатумомаб) вводять різними способами, наприклад один вводять перорально, а інший вводять внутрішньовенно. В одному з варіантів здійснення сполуку 1 вводять перорально, а анти-CD19 антитіло (наприклад, блінатумомаб) вводять внутрішньовенно.

[00410] У визначених варіантах здійснення інгібітор PI3K (наприклад, сполука 1) або його фармацевтично прийнятна форма і анти-CD19 антитіло (наприклад, блінатумомаб) або його фармацевтично прийнятна форма є єдиними терапевтично активними інгредієнтами композицій і способів, представлених у даній заявці. В інших варіантах здійснення представлені в даній заявці композиції містять і в представлених в даній заявці способах використовується щонайменше ще один терапевтично активний інгредієнт. В одному з варіантів здійснення представлені в даній заявці композиції містять і в представлених в даній заявці способах використовуються інгібітор PI3K-дельта (наприклад, іделалісіб), подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма і анти-CD19 антитіло (наприклад, блінатумомаб).

2.5. Комбінації інгібіторів PI3K і агоністів TLR

[00411] У визначених варіантах здійснення в даній заявці пропонуються способи лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, які включають введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з агоністом TLR або його фармацевтично прийнятною формою.

[00412] У визначених варіантах здійснення в даній заявці пропонуються фармацевтичні композиції, які містять терапевтично ефективну кількість інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і агоніст TLR або його фармацевтично прийнятну форму.

[00413] Toll-подібні рецептори (TLR) являють собою клас білків, які відіграють ключову роль в уродженій імунній системі. Вони є одиночними некаталітичними трансмембранними рецепторами, які звичайно експресуються в дозорних клітинах, таких як макрофаги і дендритні клітини, які розпізнають структурно консервативні молекули мікробного походження. Як тільки ці мікроби долають фізичні бар'єри, такі як слизова оболонка шкіри або кишкового тракту, вони розпізнаються TLR, які активують імунні клітинні відповіді. TLR включають TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12 і TLR13, хоча останні два не виявлені у людей.

[00414] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується спосіб лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з агоністом TLR або його фармацевтично прийнятною формою, де інгібітор PI3K являє собою інгібітор PI3K-дельта.

[00415] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і агоніст TLR або його фармацевтично прийнятну форму, де інгібітор PI3K являє собою інгібітор PI3K-дельта.

[00416] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці способів інгібітор PI3K-дельта (наприклад, іделалісіб) або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в діапазоні від приблизно 0,01 мг до приблизно 75 мг, і агоніст TLR або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі від приблизно 0,01 мг до приблизно 1100 мг.

[00417] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці композицій і способів молярне відношення інгібітору PI3K-дельта (наприклад, іделалісіб) або його фармацевтично прийнятної форми до агоніста TLR або його фармацевтично прийнятної форми знаходиться в діапазоні від приблизно 500:1 до приблизно 1:500, від приблизно 400:1 до приблизно 1:400, від приблизно 300:1 до приблизно 1:300, від приблизно 200:1 до приблизно 1:200, від приблизно 100:1 до приблизно 1:100, від приблизно 75:1 до приблизно 1:75, від приблизно 50:1 до приблизно 1:50, від приблизно 40:1 до приблизно 1:40, від приблизно 30:1 до приблизно 1:30, від приблизно 20:1 до приблизно 1:20, від приблизно 10:1 до приблизно 1:10, від приблизно 5:1 до приблизно 1:5.

[00418] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K-дельта (наприклад, іделалісіб) вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,5 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 8 разів, від приблизно 4 разів до приблизно 6 разів або приблизно в 5 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні; і

агоніст TLR вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,1 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 40 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 30 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 10 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні.

[00419] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується спосіб лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з агоністом TLR або його фармацевтично прийнятною формою, де інгібітор PI3K являє собою іделалісіб.

[00420] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і агоніст TLR або його фармацевтично прийнятну форму, де інгібітор PI3K являє собою іделалісіб.

[00421] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці способів іделалісіб або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в діапазоні від приблизно 0,01 мг до приблизно 75 мг, і агоніст TLR або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в діапазоні від приблизно 0,01 мг до приблизно 1100 мг.

[00422] В одному з варіантів здійснення описаних у даному документі композицій і способів молярне відношення іделалісіб до його фармацевтично прийнятної форми до агоніста TLR або його фармацевтично прийнятної форми знаходиться в діапазоні від приблизно 500:1 до приблизно 1:500, від приблизно 400:1 до приблизно 1:400, від приблизно 300:1 до приблизно 1:300, від приблизно 200:1 до приблизно 1:200, від приблизно 100:1 до приблизно 1:100, від приблизно 75:1 до приблизно 1:75, від приблизно 50:1 до приблизно 1:50, від приблизно 40:1 до приблизно 1:40, від приблизно 30:1 до приблизно 1:30, від приблизно 20:1 до приблизно 1:20, від приблизно 10:1 до приблизно 1:10, від приблизно 5:1 до приблизно 1:5.

[00423] В одному з варіантів здійснення іделалісіб вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,5 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 8 разів, від приблизно 4 разів до приблизно 6 разів або приблизно в 5 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні; і

агоніст TLR вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,1 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 40 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 30 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 10 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні.

[00424] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується спосіб лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з агоністом TLR або його фармацевтично прийнятною формою, де інгібітор PI3K являє собою подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма.

[00425] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і агоніст TLR або його фармацевтично прийнятну форму, де інгібітор PI3K являє собою подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма.

[00426] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці способів подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма (наприклад, сполуку 1) або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в діапазоні від приблизно 0,01 мг до приблизно 75 мг, і агоніст TLR або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в діапазоні від приблизно 0,01 мг до приблизно 1100 мг.

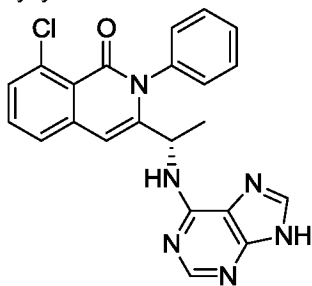
[00427] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці композицій і способів молярне відношення подвійного інгібітору PI3K-дельта/гамма (наприклад, сполуки 1) або його фармацевтично прийнятної форми до агоніста TLR або його фармацевтично прийнятної форми знаходиться в діапазоні від приблизно 500:1 до приблизно 1:500, від приблизно 400:1 до приблизно 1:400, від приблизно 300:1 до приблизно 1:300, від приблизно 200:1 до приблизно 1:200, від приблизно 100:1 до приблизно 1:100, від приблизно 75:1 до приблизно 1:75, від приблизно 50:1 до приблизно 1:50, від приблизно 40:1 до приблизно 1:40, від приблизно 30:1 до приблизно 1:30, від приблизно 20:1 до приблизно 1:20, від приблизно 10:1 до приблизно 1:10, від приблизно 5:1 до приблизно 1:5.

[00428] В одному з варіантів здійснення подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма (наприклад, сполуку 1) вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,5 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 8 разів, від

приблизно 4 разів до приблизно 6 разів або приблизно в 5 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні;

агоніст TLR вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,1 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 40 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 30 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 10 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні.

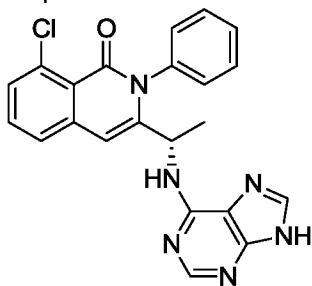
[00429] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується спосіб лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з агоністом TLR або його фармацевтично прийнятною формою, де інгібітор PI3K являє собою сполуку 1



сполука 1

або її фармацевтично прийнятну форму.

[00430] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і агоніст TLR або його фармацевтично прийнятну форму, де інгібітор PI3K являє собою сполуку 1



сполука 1

або її фармацевтично прийнятну форму.

[00431] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці способів сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в діапазоні від приблизно 0,01 мг до приблизно 75 мг, і агоніст TLR або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в діапазоні від приблизно 0,01 мг до приблизно 1100 мг.

[00432] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці композицій і способів молярне відношення сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної форми до агоніста TLR або його фармацевтично прийнятної форми знаходиться в діапазоні від приблизно 500:1 до приблизно 1:500, від приблизно 400:1 до приблизно 1:400, від приблизно 300:1 до приблизно 1:300, від приблизно 200:1 до приблизно 1:200, від приблизно 100:1 до приблизно 1:100, від приблизно 75:1 до приблизно 1:75, від приблизно 50:1 до приблизно 1:50, від приблизно 40:1 до приблизно 1:40, від приблизно 30:1 до приблизно 1:30, від приблизно 20:1 до приблизно 1:20, від приблизно 10:1 до приблизно 1:10, від приблизно 5:1 до приблизно 1:5.

[00433] В одному з варіантів здійснення сполуку 1 вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,5 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 8 разів, від приблизно 4 разів до приблизно 6 разів або приблизно в 5 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні; і

агоніст TLR вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,1 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 40 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 30 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 10 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні.

[00434] В одному з варіантів здійснення агоніст TLR або його фармацевтично прийнятну форму вводять суб'єкту за щонайменше 5 хвилин, 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 годину, 2 години, 4 години, 6 годин, 12 годин, 24 години, 48 годин, 72 години, 96 годин, 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 8 тижнів, 12 тижнів або 16 тижнів до введення інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1) або його фармацевтично прийнятної форми. В іншому варіанті здійснення агоніст TLR або його фармацевтично прийнятну форму вводять одночасно з інгібітором PI3K (наприклад, сполукою 1) або його фармацевтично прийнятною формою, наприклад в одній лікарській формі або окремих лікарських формах. В іншому варіанті здійснення агоніст TLR або його фармацевтично прийнятну форму вводять суб'єкту через щонайменше 5 хвилин, 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 годину, 2 години, 4 години, 6 годин, 12 годин, 24 години, 48 годин, 72 години, 96 годин, 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 8 тижнів, 12 тижнів або 16 тижнів після введення інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1) або його фармацевтично прийнятної форми.

[00435] У визначених варіантах здійснення інгібітор PI3K (наприклад, сполуку 1) або його фармацевтично прийнятну форму і агоніст TLR вводять одним і тим же способом, наприклад перорально. В інших варіантах здійснення інгібітор PI3K (наприклад, сполуку 1) або його фармацевтично прийнятну форму і агоніст TLR вводять різними способами, наприклад один вводять перорально, а інший вводять внутрішньовенно. В одному з варіантів здійснення сполуку 1 вводять перорально, а агоніст TLR вводять внутрішньовенно.

[00436] У визначених варіантах здійснення інгібітор PI3K (наприклад, сполука 1) або його фармацевтично прийнятна форма і агоніст TLR або його фармацевтично прийнятна форма є єдиними терапевтично активними інгредієнтами композицій і способів, представлених у даній заявці. В інших варіантах здійснення представлені в даній заявці композиції містять і в представлених в даній заявці способах використовується щонайменше ще один терапевтично активний інгредієнт. В одному з варіантів здійснення представлені в даній заявці композиції містять і в представлених в даній заявці способах використовуються інгібітор PI3K-дельта (наприклад, іделалісіб), подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма і агоніст TLR.

2.6. Комбінації інгібіторів PI3K і агоністів STING

[00437] У визначених варіантах здійснення в даній заявці пропонуються способи лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, які включають введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з агоністом STING або його фармацевтично прийнятною формою.

[00438] У визначених варіантах здійснення в даній заявці пропонуються фармацевтичні композиції, які містять терапевтично ефективну кількість інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і агоніст STING або його фармацевтично прийнятну форму.

[00439] Стимулятор генів інтерферону (STING), також відомий як трансмембранний білок 173 (TMEM173) і MPYS/MITA/ERIS, являє собою білок, який у людини кодується геном TMEM173. STING відіграє важливу роль в уродженому імунитеті. STING індукує вироблення інтерферону типу I, коли клітини інфіковані внутрішньоклітинними патогенами, такими як віруси, мікобактерії і внутрішньоклітинні паразити. Інтерферон типу I, опосередкований STING, захищає інфіковані клітини і прилеглі клітини від локальної інфекції, зв'язуючись з тією ж самою клітиною, яка його секретує (аутокринна передача сигналів), і сусідніми клітинами (паракринна передача сигналів).

[00440] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується спосіб лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з агоністом STING або його фармацевтично прийнятною формою, де інгібітор PI3K являє собою інгібітор PI3K-дельта.

[00441] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і агоніст STING або його фармацевтично прийнятну форму, де інгібітор PI3K являє собою інгібітор PI3K-дельта.

[00442] В одному з варіантів здійснення описаних у даному документі способів інгібітор PI3K-дельта (наприклад, іделалісіб) або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в діапазоні від приблизно 0,01 мг до приблизно 75 мг, і агоніст STING або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі від приблизно 0,01 мг до приблизно 1100 мг.

[00443] В одному з варіантів здійснення описаних у даному документі композицій і способів молярне відношення інгібітору PI3K-дельта (наприклад, іделалісибу) або його фармацевтично прийнятної форми до агоніста STING або його фармацевтично прийнятної форми знаходиться в

діапазоні від приблизно 500:1 до приблизно 1:500, від приблизно 400:1 до приблизно 1:400, від приблизно 300:1 до приблизно 1:300, від приблизно 200:1 до приблизно 1:200, від приблизно 100:1 до приблизно 1:100, від приблизно 75:1 до приблизно 1:75, від приблизно 50:1 до приблизно 1:50, від приблизно 40:1 до приблизно 1:40, від приблизно 30:1 до приблизно 1:30, від приблизно 20:1 до приблизно 1:20, від приблизно 10:1 до приблизно 1:10, від приблизно 5:1 до приблизно 1:5.

[00444] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K-дельта (наприклад, іделалісіб) вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,5 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 8 разів, від приблизно 4 разів до приблизно 6 разів або приблизно в 5 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні; і

антагоніст STING вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,1 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 40 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 30 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 10 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні.

[00445] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується спосіб лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з агоністом STING або його фармацевтично прийнятною формою, де інгібітор PI3K являє собою іделалісіб.

[00446] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і агоніст STING або його фармацевтично прийнятну форму, де інгібітор PI3K являє собою іделалісіб.

[00447] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці способів іделалісіб або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в діапазоні від приблизно 0,01 мг до приблизно 75 мг, і агоніст STING або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в діапазоні від приблизно 0,01 мг до приблизно 1100 мг.

[00448] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці композицій і способів молярне відношення іделалісібу або його фармацевтично прийнятної форми до агоніста STING або його фармацевтично прийнятної форми знаходиться в діапазоні від приблизно 500:1 до приблизно 1:500, від приблизно 400:1 до приблизно 1:400, від приблизно 300:1 до приблизно 1:300, від приблизно 200:1 до приблизно 1:200, від приблизно 100:1 до приблизно 1:100, від приблизно 75:1 до приблизно 1:75, від приблизно 50:1 до приблизно 1:50, від приблизно 40:1 до приблизно 1:40, від приблизно 30:1 до приблизно 1:30, від приблизно 20:1 до приблизно 1:20, від приблизно 10:1 до приблизно 1:10, від приблизно 5:1 до приблизно 1:5.

[00449] В одному з варіантів здійснення іделалісіб вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,5 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 8 разів, від приблизно 4 разів до приблизно 6 разів або приблизно в 5 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні; і

антагоніст STING вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,1 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 40 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 30 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 10 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні.

[00450] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується спосіб лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з агоністом STING або його фармацевтично прийнятною формою, де інгібітор PI3K являє собою подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма.

[00451] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і агоніст STING або його фармацевтично прийнятну форму, де інгібітор PI3K являє собою подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма.

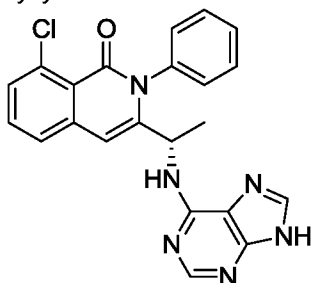
[00452] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці способів подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма (наприклад, сполуку 1) або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в межах від приблизно 0,01 мг до приблизно 75 мг, і агоніст STING або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в межах від приблизно 0,01 мг до приблизно 1100 мг.

[00453] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці композицій і способів молярне відношення подвійного інгібітору PI3K-дельта/гамма (наприклад, сполуки 1) або його фармацевтично прийнятної форми до агоніста STING або його фармацевтично прийнятної форми знаходиться в діапазоні від приблизно 500:1 до приблизно 1:500, від приблизно 400:1 до приблизно 1:400, від приблизно 300:1 до приблизно 1:300, від приблизно 200:1 до приблизно 1:200, від приблизно 100:1 до приблизно 1:100, від приблизно 75:1 до приблизно 1:75, від приблизно 50:1 до приблизно 1:50, від приблизно 40:1 до приблизно 1:40, від приблизно 30:1 до приблизно 1:30, від приблизно 20:1 до приблизно 1:20, від приблизно 10:1 до приблизно 1:10, від приблизно 5:1 до приблизно 1:5.

[00454] В одному з варіантів здійснення подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма (наприклад, сполуку 1) вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,5 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 8 разів, від приблизно 4 разів до приблизно 6 разів або приблизно в 5 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні; і

антагоніст STING вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,1 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 40 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 30 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 10 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні.

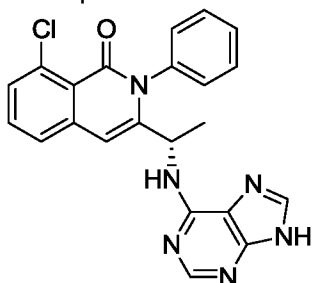
[00455] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується спосіб лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з агоністом STING або його фармацевтично прийнятною формою, де інгібітор PI3K являє собою сполуку 1



сполука 1

або її фармацевтично прийнятну форму.

[00456] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і агоніст STING або його фармацевтично прийнятну форму, де інгібітор PI3K являє собою сполуку 1



сполука 1

або її фармацевтично прийнятну форму.

[00457] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці способів сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в межах від приблизно 0,01 мг до приблизно 75 мг, і агоніст STING або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в межах від приблизно 0,01 мг до приблизно 1100 мг.

[00458] В одному з варіантів здійснення описаних у даному документі композицій і способів молярне відношення сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної форми до агоніста STING або його фармацевтично прийнятної форми знаходиться в діапазоні від приблизно 500:1 до приблизно 1:500, від приблизно 400:1 до приблизно 1:400, від приблизно 300:1 до приблизно 1:300, від приблизно 200:1 до приблизно 1:200, від приблизно 100:1 до приблизно 1:100, від приблизно 75:1 до приблизно 1:75, від приблизно 50:1 до приблизно 1:50, від приблизно 40:1 до приблизно 1:40, від приблизно 30:1 до приблизно 1:30, від 20:1 до приблизно 1:20, від приблизно 10:1 до приблизно 1:10, від приблизно 5:1 до приблизно 1:5.

[00459] В одному з варіантів здійснення сполуку 1 вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,5 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 8 разів, від приблизно 4 разів до приблизно 6 разів або приблизно в 5 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні; і

антагоніст STING вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,1 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 40 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 30 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 10 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні.

[00460] В одному з варіантів здійснення агоніст STING або його фармацевтично прийнятну форму вводять суб'єкту за щонайменше 5 хвилин, 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 годину, 2 години, 4 години, 6 годин, 12 годин, 24 години, 48 годин, 72 години, 96 годин, 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 8 тижнів, 12 тижнів або 16 тижнів до введення інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1) або його фармацевтично прийнятної форми. В іншому варіанті здійснення агоніст STING або його фармацевтично прийнятну форму вводять одночасно з інгібітором PI3K (наприклад, сполукою 1) або його фармацевтично прийнятною формою, наприклад в одній лікарській формі або окремих лікарських формах. В іншому варіанті здійснення агоніст STING або його фармацевтично прийнятну форму вводять суб'єкту через щонайменше 5 хвилин, 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 годину, 2 години, 4 години, 6 годин, 12 годин, 24 години, 48 годин, 72 години, 96 годин, 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 8 тижнів, 12 тижнів або 16 тижнів після введення інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1) або його фармацевтично прийнятної форми.

[00461] У деяких варіантах здійснення інгібітор PI3K (наприклад, сполуку 1) або його фармацевтично прийнятну форму і агоніст STING вводять одним і тим же способом, наприклад перорально. В інших варіантах здійснення інгібітор PI3K (наприклад, сполуку 1) або його фармацевтично прийнятну форму і агоніст STING вводять різними способами, наприклад один вводять перорально, а інший вводять внутрішньовенно. В одному з варіантів здійснення сполуку 1 вводять перорально, і агоніст STING вводять внутрішньовенно.

[00462] У визначених варіантах здійснення інгібітор PI3K (наприклад, сполука 1) або його фармацевтично прийнятна форма і агоніст STING або його фармацевтично прийнятна форма є єдиними терапевтично активними інгредієнтами композицій і способів, представлених у даній заявці. В інших варіантах здійснення представлені в даній заявці композиції містять і в представлених в даній заявці способах використовується щонайменше ще один терапевтично активний інгредієнт. В одному з варіантів здійснення представлені в даній заявці композиції містять і в представлених в даній заявці способах використовуються інгібітор PI3K-дельта (наприклад, іделалісіб), подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма і агоніст STING.

2.7. Комбінації інгібіторів PI3K і лігандів Flt3

[00463] У визначених варіантах здійснення в даній заявці пропонуються способи лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, які включають введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з лігандом Flt3 або його фармацевтично прийнятною формою.

[00464] У визначених варіантах здійснення в даній заявці пропонуються фармацевтичні композиції, які містять терапевтично ефективну кількість інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і ліганд Flt3 або його фармацевтично прийнятну форму.

[00465] Зв'язаний з Fms ліганд 3 тирозинкінази (FLT3LG) являє собою білок, який у людини кодується геном FLT3LG. Ліганд Flt3 являє собою гемопоетичний цитокін, що складається з чотирьох спіральних пучків. Він структурно гомологічний фактору стовбурових клітин (SCF) і колонієстимулюючому фактору 1 (CSF-1). При синергізмі з іншими факторами росту ліганд Flt3 стимулює проліферацію і диференціювання різних клітин-попередників крові.

[00466] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується спосіб лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з лігандом Flt3 або його фармацевтично прийнятною формою, де інгібітор PI3K являє собою

інгібітор PI3K-дельта.

[00467] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і ліганд Flt3 або його фармацевтично прийнятну форму, де інгібітор PI3K являє собою інгібітор PI3K-дельта.

[00468] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці способів інгібітор PI3K-дельта (наприклад, іделалісіб) або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в межах від приблизно 0,01 мг до приблизно 75 мг, і ліганд Flt3 або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в межах від приблизно 0,01 мг до приблизно 1100 мг.

[00469] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці композицій і способів молярне відношення інгібітору PI3K (наприклад, іделалісіб) або його фармацевтично прийнятної форми до ліганду Flt3 або його фармацевтично прийнятної форми знаходиться в діапазоні від приблизно 500:1 до приблизно 1:500, від приблизно 400:1 до приблизно 1:400, від приблизно 300:1 до приблизно 1:300, від приблизно 200:1 до приблизно 1:200, від приблизно 100:1 до приблизно 1:100, від приблизно 75:1 до приблизно 1:75, від приблизно 50:1 до приблизно 1:50, від приблизно 40:1 до приблизно 1:40, від приблизно 30:1 до приблизно 1:30, від приблизно 20:1 до приблизно 1:20, від приблизно 10:1 до приблизно 1:10, від приблизно 5:1 до приблизно 1:5.

[00470] В одному з варіантів здійснення інгібітор PI3K-дельта (наприклад, іделалісіб) вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,5 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 8 разів, від приблизно 4 разів до приблизно 6 разів або приблизно в 5 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні; і

ліганд Flt3 вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,1 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 40 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 30 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 10 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні.

[00471] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується спосіб лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з лігандом Flt3 або його фармацевтично прийнятною формою, де інгібітор PI3K являє собою іделалісіб.

[00472] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і ліганд Flt3 або його фармацевтично прийнятну форму, де інгібітор PI3K являє собою іделалісіб.

[00473] В одному з варіантів здійснення описаного в даній заявці способу іделалісіб або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в межах від приблизно 0,01 мг до приблизно 75 мг, і ліганд Flt3 або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в межах від приблизно 0,01 мг до приблизно 1100 мг.

[00474] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці способів молярне відношення іделалісіб або його фармацевтично прийнятної форми до ліганду Flt3 або його фармацевтично прийнятної форми знаходиться в діапазоні від приблизно 500:1 до приблизно 1:500, від приблизно 400:1 до приблизно 1:400, від приблизно 300:1 до приблизно 1:300, від приблизно 200:1 до приблизно 1:200, від приблизно 100:1 до приблизно 1:100, від приблизно 75:1 до приблизно 1:75, від приблизно 50:1 до приблизно 1:50, від приблизно 40:1 до приблизно 1:40, від приблизно 30:1 до приблизно 1:30, від приблизно 20:1 до приблизно 1:20, від приблизно 10:1 до приблизно 1:10, від приблизно 5:1 до приблизно 1:5.

[00475] В одному з варіантів здійснення іделалісіб вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,5 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 10 разів, від

приблизно 2 разів до приблизно 8 разів, від приблизно 4 разів до приблизно 6 разів або приблизно в 5 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні; і

ліганд Flt3 вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,1 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 40 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 30 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 10 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні.

[00476] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується спосіб лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з лігандом Flt3 або його фармацевтично прийнятною формою, де інгібітор PI3K являє собою подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма.

[00477] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми і ліганд Flt3 або його фармацевтично прийнятну форму, де інгібітор PI3K являє собою подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма.

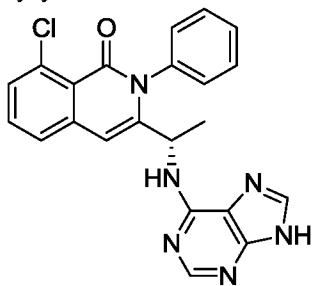
[00478] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці способів подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма (наприклад, сполуку 1) або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в межах від приблизно 0,01 мг до приблизно 75 мг, і ліганд Flt3 або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в межах від приблизно 0,01 мг до приблизно 1100 мг.

[00479] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці композицій і способів молярне відношення подвійного інгібітору PI3K-дельта/гамма (наприклад, сполуки 1) або його фармацевтично прийнятної форми до ліганду Flt3 або його фармацевтично прийнятної форми знаходиться в діапазоні від приблизно 500:1 до приблизно 1:500, від приблизно 400:1 до приблизно 1:400, від приблизно 300:1 до приблизно 1:300, від приблизно 200:1 до приблизно 1:200, від приблизно 100:1 до приблизно 1:100, від приблизно 75:1 до приблизно 1:75, від приблизно 50:1 до приблизно 1:50, від приблизно 40:1 до приблизно 1:40, від приблизно 30:1 до приблизно 1:30, від приблизно 20:1 до приблизно 1:20, від приблизно 10:1 до приблизно 1:10, від приблизно 5:1 до приблизно 1:5.

[00480] В одному з варіантів здійснення подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма (наприклад, сполуку 1) вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,5 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно в 20 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 8 разів, від приблизно 4 разів до приблизно 6 разів або приблизно в 5 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні; і

ліганд Flt3 вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,1 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 40 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 30 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 10 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні.

[00481] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується спосіб лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітору PI3K або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з лігандом Flt3 або його фармацевтично прийнятною формою, де інгібітор PI3K являє собою сполуку 1

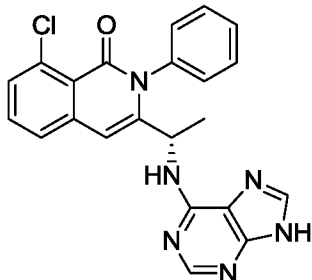


сполука 1

або її фармацевтично прийнятну форму.

[00482] В одному з варіантів здійснення в даній заявці пропонується фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість інгібітору PI3K або його

фармацевтично прийнятної форми і ліганд Flt3 або його фармацевтично прийнятну форму, де інгібітор PI3K являє собою сполуку 1



сполука 1

або її фармацевтично прийнятну форму.

5 [00483] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці способів сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в межах від приблизно 0,01 мг до приблизно 75 мг, і ліганд Flt3 або його фармацевтично прийнятну форму вводять у добовій дозі в межах від приблизно 0,01 мг до приблизно 1100 мг.

10 [00484] В одному з варіантів здійснення описаних у даній заявці композицій і способів молярне відношення сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної форми до ліганду Flt3 або його фармацевтично прийнятної форми знаходиться в діапазоні від приблизно 500:1 до приблизно 1:500, від приблизно 400:1 до приблизно 1:400, від приблизно 300:1 до приблизно 1:300, від приблизно 200:1 до приблизно 1:200, від приблизно 100:1 до приблизно 1:100, від приблизно 75:1 до приблизно 1:75, від приблизно 50:1 до приблизно 1:50, від приблизно 40:1 до приблизно 1:40, від приблизно 30:1 до приблизно 1:30, від приблизно 20:1 до приблизно 1:20, від приблизно 10:1 до приблизно 1:10, від приблизно 5:1 до приблизно 1:5.

15 [00485] В одному з варіантів здійснення сполуку 1 вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,5 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,5 разу до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 10 разів, від приблизно 2 разів до приблизно 8 разів, від приблизно 4 разів до приблизно 6 разів або приблизно в 5 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні; і

20 ліганд Flt3 вводять у кількості, зменшеній на від приблизно 1,1 разу до приблизно 50 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 40 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 30 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 25 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 20 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 15 разів, від приблизно 1,1 разу до приблизно 10 разів відносно кількості, використовуваної при індивідуальному введенні.

25 [00486] В одному з варіантів здійснення ліганд Flt3 або його фармацевтично прийнятну форму вводять суб'єкту за щонайменше 5 хвилин, 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 годину, 2 години, 4 години, 6 годин, 12 годин, 24 години, 48 годин, 72 години, 96 годин, 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 8 тижнів, 12 тижнів або 16 тижнів до введення інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1) або його фармацевтично прийнятної форми. В іншому варіанті здійснення ліганд Flt3 або його фармацевтично прийнятну форму вводять одночасно з інгібітором PI3K (наприклад, сполукою 1) або його фармацевтично прийнятною формою, наприклад в одній лікарській формі або окремих лікарських формах. В іншому варіанті здійснення ліганд Flt3 або його фармацевтично прийнятну форму вводять суб'єкту через щонайменше 5 хвилин, 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 годину, 2 години, 4 години, 6 годин, 12 годин, 24 години, 48 годин, 72 години, 96 годин, 1 тиждень, 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 5 тижнів, 6 тижнів, 8 тижнів, 12 тижнів або 16 тижнів після введення інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1) або його фармацевтично прийнятної форми.

40 [00487] У визначених варіантах здійснення інгібітор PI3K (наприклад, сполуку 1) або його фармацевтично прийнятну форму і ліганд Flt3 вводять одним і тим же способом, наприклад перорально. В інших варіантах здійснення інгібітор PI3K (наприклад, сполуку 1) або його фармацевтично прийнятну форму і ліганд Flt3 вводять різними способами, наприклад один вводять перорально, а інший вводять внутрішньовенно. В одному з варіантів здійснення сполуку 1 вводять перорально, а ліганд Flt3 вводять внутрішньовенно.

45 [00488] У визначених варіантах здійснення інгібітор PI3K (наприклад, сполука 1) або його фармацевтично прийнятна форма і ліганд Flt3 або його фармацевтично прийнятна форма є єдиними терапевтично активними інгредієнтами композицій і способів, представлених у даній заявці. В інших варіантах здійснення представлені в даній заявці композиції містять і в представлених в даній заявці способах використовується щонайменше ще один терапевтично активний інгредієнт. В одному з варіантів здійснення представлені в даній заявці композиції

містять і в представлених в даній заявці способах використовуються інгібітор PI3K-дельта (наприклад, іделалісіб), подвійний інгібітор PI3K-дельта/гамма і ліганд Flt3.

Види раку

[00489] Захворювання або розлади (наприклад, рак), які можна лікувати, контролювати або попереджувати за допомогою представленої в даній заявці фармацевтичної композиції або представленим у даній заявці способом, включають, без обмеження, рак молочної залози, такий як протокова карцинома, лобулярна карцинома, медулярна карцинома, колоїдна карцинома, тубулярна карцинома і запальний рак молочної залози; рак яєчників, включаючи епітеліальні пухлини яєчників, такі як аденокарцинома в яєчнику і аденокарцинома, яка мігрувала з яєчника в черевну порожнину; рак матки; рак шийки матки, такий як аденокарцинома епітелію шийки матки, включаючи плоскоклітинну карциному і аденокарциному; рак передміхурової залози, такий як рак передміхурової залози, вибраний з наступного: аденокарциноми або аденокарциноми, яка мігрувала в кістку; рак підшлункової залози, такий як епітеліоїдна карцинома в тканині протока підшлункової залози і аденокарцинома в протоці підшлункової залози; рак сечового міхура, такий як перехідноклітинна карцинома сечового міхура, уротеліальний рак (перехідноклітинна карцинома), злоякісні пухлини уротеліальних клітин, які вистилають сечовий міхур, плоскоклітинна карцинома, аденокарциноми і дрібноклітинний рак; лейкоз, такий як гострий мієлолейкоз (AML), гострий лімфолейкоз, хронічний лімфолейкоз, хронічний мієлолейкоз, волосатоклітинний лейкоз, мієлодисплазія, мієлопроліферативні розлади, лейкемія NK-клітин (наприклад, пухлини з бластних плазмацитоїдних дендритних клітин), гострий мієлолейкоз (AML), хронічний мієлолейкоз (CML), мастоцитоз, хронічний лімфолейкоз (CLL), множинна мієлома (MM) і мієлодиспластичний синдром (MDS); рак кістки; рак легенів, такий як недрібноклітинний рак легенів (NSCLC), який підрозділяється на плоскоклітинні карциноми, аденокарциноми і великоклітинні недиференційовані карциноми, і дрібноклітинний рак легенів; рак шкіри, такий як базальноклітинна карцинома, меланома, плоскоклітинна карцинома і актинічний кератоз, який являє собою стан шкіри, що іноді переходить у плоскоклітинну карциному; ретинобластому ока; шкірну або внутрішньоочну (очну) меланому; первинний рак печінки; рак нирки; рак щитовидної залози, такий як папілярний, фолікулярний, медулярний і анапластичний; лімфоми, такі як дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома, В-клітинна імунобластна лімфома, NK-клітинна лімфома (наприклад, пухлини з бластних плазмацитоїдних дендритних клітин) і лімфома Беркیتта; саркому Капоші; вірусний рак, включаючи вірус гепатиту В (HBV), вірус гепатиту С (HCV) і гепатоцелюлярну карциному; лімфотропний вірус людини типу 1 (HTLV-1) і Т-клітинну лейкемію/лімфому дорослих; і вірус папіломи людини (HPV) і рак шийки матки; рак центральної нервової системи (ЦНС), такий як первинна пухлина головного мозку, яка включає гліоми (астроцитому, анапластичну астроцитому або мультиформну гліобластому), олігодендрогліому, епендимому, менінгіому, лімфому, шваному і медулобластому; ракові захворювання периферичної нервової системи (PNS), такі як акустичні неврони і злоякісна пухлина оболонки периферичних нервів (MPNST), включаючи нейрофіброми і шваноми, злоякісну фіброцитому, злоякісну фіброзну гістіоцитому, злоякісну менінгіому, злоякісну мезотеліому і злоякісну змішану пухлину Мюллера; рак порожнини рота і ротоглотки, такий як гіпофарингеальний рак, рак гортані, рак носоглотки і рак ротоглотки; рак шлунка, такий як лімфоми, шлункові стромальні пухлини і карциноїдні пухлини; рак яєчка, такий як пухлини зі статевих клітин (GCT), які включають семіноми і несеміноми, і стромальні пухлини гонад, які включають пухлини з клітин Лейдига і пухлини з клітин Сертолі; рак тимуса, такий як тимоми, карциноми тимуса, лімфома Ходжкіна, карциноїди неходжкінських лімфом або карциноїдні пухлини; рак прямої кишки і рак товстої кишки.

[00490] В одному з варіантів здійснення рак або захворювання являє собою захворювання крові або гематологічне злоякісне новоутворення.

[00491] У деяких варіантах здійснення рак або захворювання вибрано з одного або більше з: акустичної неврони, аденокарциноми, раку надниркової залози, раку анального каналу, ангіосаркоми (наприклад, лімфангіосаркоми, лімфангіоендотеліосаркоми, гемангіосаркоми), доброякісної моноклональної гаммапатії, раку жовчних проток (наприклад, холангіокарциноми), раку сечового міхура, раку молочної залози (наприклад, аденокарциноми молочної залози, папілярного раку молочної залози, раку молочної залози, медулярної карциноми молочної залози), раку головного мозку (наприклад, менінгіоми; гліоми, наприклад астроцитому, олігодендрогліоми; медулобластому), раку бронхів, раку шийки матки (наприклад, аденокарциноми шийки матки), хоріокарциноми, хордоми, краніофарингіоми, раку товстої і прямої кишки (наприклад, раку товстої кишки, раку прямої кишки, аденокарциноми товстої і прямої кишки), епітеліальної карциноми, епендимому, ендотеліосаркоми (наприклад, саркоми

Капоші, множинної ідіопатичної геморагічної саркоми), ендометріального раку, езофагеального раку (наприклад, аденокарциноми стравоходу, аденокарциноми Баррета), саркоми Юїнга, сімейної гіпереозинофілії, раку шлунка (наприклад, аденокарциноми шлунка), шлунково-кишкової стромальної пухлини (GIST), раку голови і шиї (наприклад, плоскоклітинної карциноми голови і шиї, раку ротової порожнини (наприклад, плоскоклітинної карциноми порожнини рота (OSCC)), хвороби важкого ланцюга (наприклад, хвороби альфа-ланцюга, хвороби гамма-ланцюга, хвороби мю-ланцюга), гемангіобластоми, запальних міофібробластичних пухлин, імунітарного амілоїдозу, раку нирки (наприклад, нефробластоми або пухлини Вільмса, нирковоклітинної карциноми), раку печінки (наприклад, гепатоцелюлярного раку (HCC), злоякісної гепатоми), раку легені (наприклад, бронхогенної карциноми, дрібноклітинного раку легені (SCLC), недрібноклітинного раку легені (NSCLC), аденокарциноми легені), лейкозу (наприклад, гострого лімфолейкозу (ALL), який включає В-клітинні види ALL і Т-клітинні види ALL, хронічного лімфолейкозу (CLL), пролімфоцитарного лейкозу (PLL), волосатоклітинного лейкозу (HCL) і макроглобулінемії Вальденстрема (WM); периферичних Т-клітинних лімфом (PTCL), Т-клітинного лейкозу/лімфому дорослих (ATL), шкірної Т-клітинної лімфому (CTCL), крупнозернистого лімфолейкозу (LGF), хвороби Ходжкіна і хвороби Ріда-Штернберга; гострого мієлолейкозу (AML), хронічного мієлолейкозу (CML), хронічного лімфолейкозу (CLL)), лімфому (наприклад, лімфому Ходжкіна (HL), неходжкінської лімфому (NHL), фолікулярної лімфому (дифузійної великоклітинної В-клітинної лімфому (DLBCL), лімфому клітин мантийної зони (MCL)), лейоміосаркоми (LMS), мастоцитозу (наприклад, системного мастоцитозу), множинної мієломи (MM), мієлодиспластичного синдрому (MDS), мезотеліоми, мієлопроліферативного розладу (MPD) (наприклад, поліцитемії вера (PV), есенційного тромбоцитозу (ET), агногенної мієлоїдної метаблазії (AMM), відомої також як мієлофіброз (MF), хронічного ідіопатичного мієлофіброзу, хронічного мієлолейкозу (CML), хронічного нейтрофільного лейкозу (CNL), гіпереозинофільного синдрому (HES)), нейробластоми, нейрофіброми (наприклад, нейрофіброматозу (NF) типу 1 або типу 2, шваноматозу), нейроендокринного раку (наприклад, гастроентеропанкреатичної нейроендокринної пухлини (GEP-NET), карциноїдної пухлини), остеосаркоми, раку яєчників (наприклад, цистаденокарциноми, ембріональної карциноми яєчника, аденокарциноми яєчника), хвороби Педжета вульви, хвороби Педжета статевого члена, папілярної аденокарциноми, раку підшлункової залози (наприклад, аденокарциноми підшлункової залози, інтрадуктальної папілярно-муцинозної пухлини (IPMN)), пінеаломи, примітивної нейроектодермальної пухлини (PNT), раку передміхурової залози (наприклад, аденокарциноми простати), рабдоміосаркоми, ретинобластоми, раку слинної залози, раку шкіри (наприклад, плоскоклітинної карциноми (SCC), кератоакантоми (KA), меланоми, базальноклітинної карциноми (BCC)), раку тонкої кишки (наприклад, раку апендикса), саркоми м'яких тканин (наприклад, злоякісної фіброзної гістіоцитомі (MFH), ліпосаркоми, злоякісної пухлини оболонки периферичних нервів (MPNST), хондросаркоми, фібросаркоми, міксосаркоми), раку сальних залоз, карциноми потових залоз, синовіоми, раку яєчка (наприклад, семіноми, ембріональної саркоми яєчка), раку щитовидної залози (наприклад, папілярної карциноми щитовидної залози, папілярної тиреоїдної саркоми (PTC), медулярного раку щитовидної залози) і макроглобулінемії Вальденстрема.

[00492] В одному з варіантів здійснення представлені в даній заявці рак або захворювання, такі як захворювання крові або гематологічне злоякісне новоутворення, мають високий рівень експресії однієї або більше ізоформ PI3K (наприклад, PI3K-α, PI3K-β, PI3K-δ або PI3K-γ або їх комбінації).

[00493] В одному з варіантів здійснення рак або захворювання являє собою захворювання крові або гематологічне злоякісне новоутворення, включаючи, без обмеження, крім іншого, мієлоїдне порушення, лімфоїдне порушення, лейкоз, лімфому, мієлодиспластичний синдром (MDS), мієлопроліферативне захворювання (MPD), розлади тучних клітин і мієлому (наприклад, множинну мієлому).

[00494] В одному з варіантів здійснення захворювання крові або гематологічне злоякісне новоутворення включає, без обмеження, гострий лімфолейкоз (ALL), Т-клітинний ALL (T-ALL), В-клітинний ALL (B-ALL), гострий мієлолейкоз (AML), хронічний лімфолейкоз (CLL), хронічний мієлолейкоз (CLL), бластну фазу CLL, малу лімфоцитарну лімфому (SLL), CLL/SLL, бластну фазу CLL, лімфому Ходжкіна (HL), неходжкінську лімфому (NHL), В-клітинну NHL, Т-клітинну NHL, індолентну NHL (iNHL), дифузійну великоклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL), лімфому клітин мантийної зони (MCL), агресивну В-клітинну NHL, В-клітинну лімфому (BCL), синдром Ріхтера (RS), Т-клітинну лімфому (TCL), периферичну Т-клітинну лімфому (PTCL), шкірну Т-клітинну лімфому (CTCL), трансформовані фунгоїди мікозу, синдром Сезарі, анапластичну великоклітинну лімфому (ALCL), фолікулярну лімфому (FL), макроглобулінемію Вальденстрема

(WM), лімфоплазмоцитарну лімфому, лімфому Беркітта, множинну мієлому (MM), амілоїдоз, MPD, есенційний тромбоцитоз (ET), мієлофіброз (MF), поліцитемію вера (PV), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), мієлодиспластичний синдром (MDS), ангіоімунобластну лімфому, MDS високого ризику і MDS низького ризику. В одному з варіантів здійснення гематологічна злоякісна пухлина є рецидивуючою. В одному з варіантів здійснення гематологічне злоякісне новоутворення є рефрактерним. В одному з варіантів здійснення раком або захворюванням страждає пацієнт дитячого віку (включаючи немовлят). В одному з варіантів здійснення раком або захворюванням страждає дорослий пацієнт. Додаткові варіанти раку або захворювання, які можна лікувати або попереджати способами, композиціями або наборами, представленими в даній заявці, описані в іншому місці даного опису.

[00495] У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне захворювання являє собою CLL. У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне захворювання являє собою CLL/SLL. У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне захворювання являє собою бластну фазу CLL. У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне захворювання являє собою SLL.

[00496] У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне захворювання являє собою iNHL. У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне захворювання являє собою DLBCL. У наведених як приклад варіантах здійснення злоякісна пухлина або гематологічне злоякісне захворювання являє собою В-клітинну NHL (наприклад, агресивну В-клітинну NHL). У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне захворювання являє собою MCL. У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне захворювання являє собою RS. У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне захворювання являє собою AML. У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне захворювання являє собою MM. У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне захворювання є ALL. У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне захворювання являє собою T-ALL. У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне захворювання являє собою B-ALL. У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне захворювання являє собою TCL. У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне захворювання являє собою ALCL. У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне захворювання являє собою лейкоз. У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне захворювання являє собою лімфому. У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне захворювання являє собою Т-клітинну лімфому. У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне захворювання являє собою MDS (наприклад, MDS низького ризику). У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне захворювання являє собою MPD. У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне захворювання являє собою розлад тучних клітин. У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне захворювання являє собою лімфому Ходжкіна (HL). У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне захворювання являє собою неходжкінську лімфому. У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне захворювання являє собою PTCL. У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне захворювання являє собою CTCL (наприклад, грибоподібний мікоз або синдром Сезарі). У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне захворювання являє собою WM. У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне захворювання являє собою CML. У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне новоутворення являє собою трансформовані фунгоїди мікозу. У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне захворювання являє собою синдром Сезарі. У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне захворювання являє собою гострий Т-клітинний лейкоз. У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне захворювання являє собою гострий В-клітинний лейкоз. У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне захворювання являє собою лімфому Беркітта. У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне новоутворення являють собою мієлопроліферативні новоутворення. У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне злоякісне захворювання являє собою захворювання крайової зони селезінки. У наведених як приклад варіантах здійснення раку або гематологічне

злоякісне новоутворення являє собою нодальне захворювання маргінальної зони. У наведених як приклад варіантах здійснення рак або гематологічне злоякісне новоутворення являє собою екстранодальне захворювання маргінальної зони.

[00497] В одному з варіантів здійснення рак або гематологічне злоякісне захворювання являє собою В-клітинну лімфому. У конкретному варіанті здійснення в даній заявці надається спосіб лікування або контролю В-клітинної лімфоми, який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки, представленої в даній заявці, або її фармацевтично прийнятного похідного (наприклад, солі або сольвату). У даній заявці також надається спосіб лікування або полегшення одного або більше симптомів, пов'язаних з В-клітинною лімфомою, який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки, представленої в даній заявці, або її фармацевтично прийнятного похідного (наприклад, солі або сольвату). В одному з варіантів здійснення В-клітинна лімфома являє собою iNHL. В іншому варіанті здійснення В-клітинна лімфома являє собою фолікулярну лімфому. В іншому варіанті здійснення В-клітинна лімфома являє собою макроглобулінемію Вальденстрема (лімфоплазматарну лімфому). В іншому варіанті здійснення В-клітинна лімфома являє собою лімфому маргінальної зони (MZL). В іншому варіанті здійснення В-клітинна лімфома являє собою MCL. В іншому варіанті здійснення В-клітинна лімфома являє собою HL. В іншому варіанті здійснення В-клітинна лімфома являє собою aNHL. В іншому варіанті здійснення В-клітинна лімфома являє собою DLBCL. В іншому варіанті здійснення В-клітинна лімфома являє собою лімфому Ріхтера.

[00498] В одному з варіантів здійснення рак або гематологічне злоякісне новоутворення являє собою Т-клітинну лімфому. У конкретному варіанті здійснення в даній заявці пропонується спосіб лікування або контролю Т-клітинної лімфоми, який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки, представленої в даній заявці, або її фармацевтично прийнятного похідного (наприклад, солі або сольвату). У даній заявці також надається спосіб лікування або полегшення одного або більше симптомів, пов'язаних з Т-клітинною лімфомою, який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки, представленої в даній заявці, або її фармацевтично прийнятного похідного (наприклад, солі або сольвату). В одному з варіантів здійснення Т-клітинна лімфома являє собою периферичну Т-клітинну лімфому (PTCL). В іншому варіанті здійснення Т-клітинна лімфома являє собою шкірну Т-клітинну лімфому (CTCL).

[00499] В одному з варіантів здійснення рак або гематологічне злоякісне захворювання являє собою синдром Сезарі. У конкретному варіанті здійснення в даній заявці пропонується спосіб лікування або контролю синдрому Сезарі, який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки, представленої в даній заявці, або її фармацевтично прийнятного похідного (наприклад, солі або сольвату). У даній заявці також надається спосіб лікування або полегшення одного або більше симптомів, пов'язаних з синдромом Сезарі, який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки, представленої в даній заявці, або її фармацевтично прийнятного похідного (наприклад, солі або сольвату). Симптоми, пов'язані з синдромом Сезарі, включають, без обмеження, епідермотропізм неопластичних CD4⁺ лімфоцитів, мікроабсцеси Потріє (Pautrier), еритродерму, лімфаденопатію, атипові Т-клітини в периферичній крові і гепатоспленомегалію.

[00500] Ефективність лікування в описаних вище способах можна визначити, наприклад, шляхом вимірювання зменшення розміру пухлин, присутніх у пацієнтів з неопластичними процесами, або шляхом аналізу молекулярної детермінанти ступеня проліферації пухлинних клітин.

[00501] Придатні агенти тестування, які можна оцінювати в описаному вище способі, включають комбінаторні бібліотеки, певні хімічні об'єкти, пептиди і пептидні міметики, олігонуклеотиди і бібліотеки натуральних продуктів, такі як дисплей (наприклад, бібліотеки фагового дисплея) і продукти антитіл. Агенти тестування можна використовувати у вихідному скринінгу, наприклад 10 речовин на реакцію, і речовини тих партій, які показали інгібування або активацію, тестують індивідуально. Агенти тестування можна використовувати в концентрації від 1 нМ до 1000 мкМ, переважно від 1 мкМ до 100 мкМ, більш переважно від 1 мкМ до 10 мкМ.

[00502] У визначених варіантах здійснення в даній заявці надається спосіб лікування, контролю і профілактики раку у суб'єкта, який включає введення суб'єкту інгібітору PI3K (наприклад, одного або більше інгібіторів PI3K, наприклад іделалісиб і/або сполука 1) або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з другим терапевтичним агентом або його фармацевтично прийнятною формою, де другий агент вибирають з одного або більше з: 1) модулятора контрольної точки, 2) інгібітору XPO1, 3) анти-CD19 антитіла, 4) агоніста TLR, 5) агоніста STING або 6) ліганду Flt3, причому рак являє собою дифузійну великоклітинну В-

клітинну лімфому (наприклад, В-клітиноподібну), дифузійну великоклітинну В-клітинну лімфому (наприклад, В-клітиноподібну з клітин гермінального центру) фолікулярну лімфому, індолентну неходжкінську лімфому, Т-клітинну лімфому, лімфому клітин мантийної зони або множинну мієлому. У визначених варіантах здійснення комбінація є терапевтично ефективною. У визначених варіантах здійснення комбінація є синергічною.

[00503] В одному з варіантів здійснення пропонується у даній заявці способів у суб'єкта спостерігається знижена чутливість до інгібітору PI3K (наприклад, суб'єкт є резистентним або рефрактерним до лікування інгібітором PI3K, наприклад сполукою 1). В одному з варіантів здійснення суб'єкт ідентифікований як такий, що має знижену сприйнятливості (наприклад, має резистентність або набуту резистентність) до монотерапії інгібітором PI3K (наприклад, сполукою 1) або його фармацевтично прийнятною формою. В одному з варіантів здійснення суб'єкт ідентифікований як такий, що має підвищену сприйнятливості до комбінованого терапевтичного лікування, пропонується в даній заявці.

[00504] У даній заявці представлені способи затримання розвитку резистентності у суб'єкта, або продовження ремісії (наприклад, повної ремісії або часткової ремісії) у суб'єкта, до інгібітору PI3K, наприклад сполуки 1 або CAL-101, або до другого агента, такого як модулятор контрольної точки, інгібітор XPO1, анти-CD19 антитіло, агоніст TLR, агоніст STING або ліганд Flt3, описані в даній заявці. У деяких варіантах здійснення спосіб затримання розвитку резистентності у суб'єкта або продовження ремісії (наприклад, повної ремісії або часткової ремісії) у суб'єкта включає введення суб'єкту комбінації інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1 або CAL-101) і другого агента (наприклад, модулятора контрольної точки, інгібітору XPO1, анти-CD19 антитіла, агоніста TLR, агоніста STING або ліганду Flt3, описаних у даній заявці, до розвитку у суб'єкта резистентності до інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1 або CAL-101). У деяких варіантах здійснення спосіб затримання розвитку резистентності у суб'єкта або продовження ремісії (наприклад, повної ремісії або часткової ремісії) у суб'єкта включає введення суб'єкту комбінації інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1 або CAL-101) і другого агента (наприклад, модулятора контрольної точки, інгібітору XPO1, анти-CD19 антитіла, агоніста TLR, агоніста STING або ліганду Flt3, описаних у даній заявці) до розвитку у суб'єкта резистентності до другого агента.

[00505] У деяких варіантах здійснення суб'єкт не є резистентним до інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1 або CAL-101). У деяких варіантах здійснення суб'єкт не є резистентним до модулятора контрольної точки, інгібітору XPO1, анти-CD19 антитіла, агоніста TLR, агоніста STING або ліганду Flt3, описаних у даній заявці. У деяких варіантах суб'єкту раніше вводили інгібітор PI3K (наприклад, сполуки 1 або CAL-101) як монотерапію або в комбінації з агентом, що відрізняється від модулятора контрольної точки, інгібітору XPO1, анти-CD19 антитіла, TLR агоніста, агоніста STING або ліганду Flt3, описаних у даній заявці. У деяких варіантах здійснення суб'єкту раніше вводили модулятор контрольної точки, інгібітор XPO1, анти-CD19 антитіло, агоніст TLR, агоніст STING або ліганд Flt3, описані в даній заявці, як монотерапію або в комбінації з агентом, що відрізняється від описаних у даній заявці модулятора контрольної точки, інгібітору XPO1, анти-CD19 антитіла, агоніста TLR, агоніста STING або ліганду Flt3. У деяких варіантах здійснення суб'єкт страждає на рак, наприклад рак, описаний у даній заявці. У деяких варіантах здійснення згідно з цим способом розвиток резистентності затримується в порівнянні з часом, протягом якого резистентність звичайно розвивається, якщо суб'єкта лікують тільки одним із цих агентів або інгібіторів як монотерапією. У деяких варіантах здійснення розвиток резистентності затримується щонайменше на 2 тижні, наприклад щонайменше на 2 тижні, 4 тижні, 1 місяць, 2 місяці, 3 місяці, 4 місяці, 5 місяців, 6 місяців, 8 місяців, 10 місяців, 12 місяців, 1 рік, 2 роки, 4 роки, 6 років, 8 років або більше. У деяких варіантах здійснення згідно з цим способом ремісія (наприклад, повна ремісія або часткова ремісія) продовжується в порівнянні з часом, протягом якого ремісія звичайно продовжується, якщо суб'єкт одержує лікування тільки одним із цих агентів або інгібіторів як монотерапією. У деяких варіантах здійснення ремісія (наприклад, повна ремісія або часткова ремісія) продовжується щонайменше на 2 тижні, наприклад щонайменше на 2 тижні, 4 тижні, 1 місяць, 2 місяці, 3 місяці, 4 місяці, 5 місяців, 6 місяців, 8 місяців, 10 місяців, 12 місяців, 1 рік, 2 роки, 4 роки, 6 років, 8 років або більше.

[00506] У деяких варіантах здійснення, коли суб'єкт стає резистентним до інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1 або CAL-101) або другого агента (наприклад, модулятора контрольної точки, інгібітору XPO1, анти-CD19 антитіла, агоніста TLR, агоніста STING або ліганду Flt3, описаних у даній заявці), агент, до якого суб'єкт став резистентним, виводиться з курсу лікування. В інших варіантах здійснення, коли суб'єкт стає резистентним до інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1 або CAL-101) або другого агента (наприклад, модулятора контрольної

точки, інгібітору XPO1, анти-CD19 антитіла, агоніста TLR, агоніста STING або ліганду Flt3, описаних у даній заявці), агент, до якого суб'єкт став резистентним, продовжують вводити. У деяких варіантах здійснення додавання інгібітору PI3K або другого агента до терапевтичного режиму збільшує або відновлює чутливість до агента, до якого рак є резистентним. Наприклад, у деяких варіантах здійснення додавання другого агента до терапевтичного режиму збільшує або відновлює чутливість до інгібітору PI3K, до якого рак є резистентним.

[00507] У даній заявці також пропонується спосіб зниження, наприклад подолання, резистентності у суб'єкта до інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1 або CAL-101), який включає введення суб'єкту інгібітору PI3K як монотерапії до розвитку у суб'єкта резистентності до інгібітору PI3K і наступне введення суб'єкту другого агента (наприклад, модулятора контрольної точки, інгібітору XPO1, анти-CD19 антитіла, агоніста TLR, агоніста STING або ліганду Flt3, описаних у даній заявці). У деяких випадках спосіб включає продовження введення суб'єкту інгібітору PI3K (наприклад, у тій же дозі, більш низькій дозі або більш високій дозі) у комбінації з другим агентом. В інших випадках спосіб включає припинення введення інгібітору PI3K після початку введення другого агента. Наприклад, введення інгібітору PI3K припиняють до початку введення другого агента. В інших прикладах дозу інгібітору PI3K зменшують, наприклад поступово, після початку введення другого агента. У деяких варіантах здійснення в даному документі пропонується спосіб зниження, наприклад подолання, стійкості суб'єкта до інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1 або CAL-101), який включає введення інгібітору PI3K і другого агента (наприклад, модулятора контрольної точки, інгібітору XPO1, анти-CD19 антитіла, агоніста TLR, агоніста STING або ліганду Flt3, описаних у даній заявці) до розвитку у суб'єкта резистентності до інгібітору PI3K для запобігання виникненню резистентності, зменшення ймовірності виникнення резистентності або збільшення проміжку часу до початку розвитку резистентності.

[00508] В одному з варіантів здійснення спосіб, описаний у даній заявці, додатково включає введення третього агента, інгібітору CD20, наприклад анти-CD20 антитіла, на доповнення до інгібітору PI3K і другого агента, представлених у даній заявці. В одному з варіантів здійснення фармацевтична композиція, описана в даній заявці, додатково містить третій агент, інгібітор CD20, наприклад анти-CD20 антитіло, на доповнення до інгібітору PI3K і другого агента, представлених у даній заявці. У деяких таких варіантах здійснення інгібітор CD20, наприклад анти-CD20 антитіло, включений у ту ж лікарську форму, що і інгібітор PI3K і/або другий агент. У деяких таких варіантах здійснення інгібітор CD20, наприклад анти-CD20 антитіло, знаходиться в окремій лікарській формі як інгібітор PI3K і/або другий агент. Інгібітор CD20, наприклад анти-CD20 антитіло, можна вводити до, після або одночасно з інгібітором PI3K і/або другим агентом. Приклади інгібітору CD20 включають, без обмеження, анти-CD20 антитіло і інші інгібітори, такі як ритуксимаб, обінутузумаб (GA-101), тозитумомаб, ¹³¹I тозитумомаб, ⁹⁰Y ібритумомаб, ¹¹¹I ібритумомаб, офатумумаб, вельтузумаб, окрелізумаб), AME-133v, PRO131921 і TRU-015.

[00509] Комбінацію інгібітору PI3K і третього агента, наприклад інгібітору CD20, наприклад анти-CD20 антитіла, можна вводити разом в одній лікарській формі або вводити окремо у двох або більше різних лікарських формах, як описано в даній заявці. У деяких варіантах здійснення анти-CD20 антитіло вибирають з ритуксимабу, офатумумабу і обінутузумабу.

[00510] В одному з варіантів здійснення композиція, описана в даній заявці, включає комбінацію інгібітору PI3K (наприклад, інгібітору PI3K, описаного в даній заявці, наприклад сполуки 1 або CAL-101), другого агента, представленого в даній заявці, і третього агента, анти-CD20 антитіла або його фрагмента, наприклад моноклонального анти-CD20 антитіла (mAb), такого як обінутузумаб. У деяких варіантах здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, який включає введення суб'єкту комбінації інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1 або CAL-101), другого агента, представленого в даній заявці, у комбінації з анти-CD20 антитілом або його фрагментом, наприклад моноклональним анти-CD20 антитілом (mAb), таким як обінутузумаб. У деяких варіантах здійснення суб'єкт страждає на рак, наприклад описаний у даній заявці рак, наприклад гематологічний рак, такий як лімфома. У деяких варіантах здійснення ефект об'єднання сполуки 1 або CAL-101, другого агента, представленого в даній заявці, з обінутузумабом виявляє адитивний ефект на знищення клітин, наприклад знищення ракових клітин. У деяких варіантах здійснення інгібітор PI3K (наприклад, сполуку 1 або CAL-101) вводять одночасно, до або після обінутузумабу. У деяких варіантах здійснення комбінації інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1 або CAL-101), другого агента і обінутузумабу дозволяють вводити інгібітор PI3K, другий агент і/або обінутузумаб у більш низькій дозі або з більш низькою частотою введення, які необхідні для досягнення терапевтичного ефекту, аналогічного забезпечуваному дозою при монотерапії. Така комбінація забезпечує корисні ефекти, наприклад, у зниженні, запобіганні, затриманні і/або

зменшенні виникнення одного або більше з наступних факторів: побічних ефектів, токсичності або резистентності, які в іншому випадку були б викликані введенням більш високої дози одного або обох агентів.

[00511] Як монотерапію обінутузумаб можна вводити згідно з наступною схемою 28-денних циклів: 100 мг на C1D1 (цикл 1, перший день), 900 мг на C1D2, 1000 мг на C1D8, 1000 мг на C1D15 і 1000 мг на день 1 кожного наступного циклу, наприклад циклів 2-6. У деяких варіантах здійснення при введенні в комбінації з інгібітором PI3K і другим агентом, представленим у даній заявці, доза обінутузумабу може бути зменшена в порівнянні з його дозою при монотерапії, наприклад становити 300-400, 400-500, 500-600, 600-700, 700-800, 800-900 або 900-1000 мг/цикл (наприклад, для 28-денного циклу). У деяких варіантах здійснення при введенні в комбінації з інгібітором PI3K частота введення обінутузумабу може бути зменшена в порівнянні з його частотою введення як монотерапії, наприклад до одного введення кожні 28-30, 30-35, 35-40, 40-45, 45-50, 50-55 або 55-60 днів.

[00512] Способи спостереження негативного статусу мінімальної залишкової хвороби (MRD) відомі в даній галузі. Див., наприклад, Zhou, J. et al., Blood, 2007, 110:1607-1611. Такі способи включають тести на основі ДНК або тести на основі РНК. У деяких варіантах здійснення MRD спостерігають за допомогою проточної цитометрії, секвенування або ПЛР.

[00513] У деяких варіантах здійснення композиції і способи, описані в даній заявці, ефективні для зменшення MRD.

[00514] У деяких варіантах здійснення способи, описані в даній заявці, включають вибір суб'єкта для лікування комбінацією інгібітору PI3K і другого агента. У визначених варіантах здійснення суб'єкта (наприклад, пацієнта, що страждає на рак, наприклад описаний у даній заявці рак) вибирають для лікування комбінацією на основі MRD у суб'єкта. У деяких варіантах здійснення вибір оснований на наявності MRD, що перевищує попередньо вибраний рівень (наприклад, 1 злаякісна клітина на 100 нормальних клітин, 1 злаякісна клітина на 1000 нормальних клітин або 1 злаякісна клітина на 10000 нормальних клітин).

[00515] У деяких варіантах здійснення способи, описані в даній заявці, додатково включають спостереження MRD у суб'єкта, наприклад оцінку MRD щонайменше через один, два, три, чотири, п'ять, шість, дев'ять місяців після початку, продовження або припинення лікування (наприклад, монотерапії інгібітором PI3K або монотерапії другим агентом або комбінованої терапії, розкритої в даній заявці).

[00516] У деяких варіантах здійснення комбінація інгібітору PI3K (наприклад, інгібітору PI3K, описаного в даній заявці) і другого агента (наприклад, другого агента, описаного в даній заявці) ефективна для зменшення MRD у суб'єкта, наприклад, нижче рівня, раніше вимірюваного у суб'єкта (наприклад, рівень вимірюють до комбінованої терапії). У деяких варіантах здійснення комбінація інгібітору PI3K і другого агента ефективна для зменшення MRD у суб'єкта нижче рівня, спостережуваного під час або після лікування монотерапією, наприклад монотерапією, що містить або інгібітор PI3K, або інгібітор другого агента. У деяких варіантах здійснення MRD зменшується нижче рівня, спостережуваного під час лікування монотерапією, що містить інгібітор PI3K. У деяких варіантах здійснення MRD зменшується нижче рівня, спостережуваного після лікування монотерапією, що містить інгібітор PI3K.

[00517] У деяких варіантах здійснення комбінація ефективна для зменшення MRD нижче попередньо вибраного порогового значення (наприклад, 1 злаякісна клітина на 100 нормальних клітин, 1 злаякісна клітина на 1000 нормальних клітин або 1 злаякісна клітина на 10000 нормальних клітин). У визначених варіантах здійснення попередньо вибране порогове значення становить 1 злаякісну клітину на 1000 нормальних клітин. У тих варіантах здійснення, де MRD нижче попередньо вибраного порогового значення (наприклад, попередньо вибраного порогового значення, як описано в даній заявці), лікування (наприклад, монотерапія інгібітором PI3K або монотерапія другим агентом або комбінована терапія, розкрита в даній заявці) може бути змінене або припинене. Якщо при спостереженні MRD (щонайменше через один, два, три, чотири, п'ять, шість, дев'ять місяців після зміни або припинення терапії) рівні MRD збільшуються вище попередньо вибраного порогового значення (наприклад, попередньо вибраного порогового значення, як описано в даній заявці), може бути почате друге лікування (наприклад, монотерапія інгібітором PI3K або монотерапія другим агентом, комбінована терапія, розкрита в даній заявці, або лікування комбінацією з третім агентом, наприклад інгібітором анти-CD20 антитіла або інгібітором BTK, таким як ібрутиніб).

[00518] У деяких варіантах здійснення в даній заявці надається спосіб лікування раку у суб'єкта, який включає (i) введення суб'єкту монотерапії (наприклад, монотерапії, що містить інгібітор PI3K або другий терапевтичний агент, описаний у даній заявці) і спостереження MRD у суб'єкта і (ii) якщо MRD збільшується вище попередньо вибраного порогового значення

(наприклад, 1 злоякісної клітини на 100 нормальних клітин, 1 злоякісної клітини на 1000 нормальних клітин або 1 злоякісної клітини на 10000 нормальних клітин), введення суб'єкту інгібітору PI3K у комбінації з другим агентом. У визначених варіантах здійснення комбінація ефективна для зменшення MRD, наприклад зменшення MRD нижче порогового значення. У деяких варіантах здійснення попередньо вибране порогове значення становить 1 злоякісну клітку на 1000 або 10000 нормальних клітин.

[00519] У деяких варіантах здійснення в даній заявці надається спосіб зменшення мінімальної залишкової хвороби (MRD) у суб'єкта, у якого діагностований рак, причому спосіб включає: (а) введення суб'єкту інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1) або його фармацевтично прийнятної форми в комбінації з другим агентом (наприклад, щонайменше одним другим агентом); (b) спостереження MRD у суб'єкта одним або декількома способами, описаними в даній заявці або відомими в даній галузі техніки (наприклад, методами проточної цитометрії, секвенування або ПЛР), і введення суб'єкту монотерапії, що містить інгібітор PI3K або його фармацевтично прийнятну форму, якщо MRD у суб'єкта збільшується вище попередньо вибраного порогового значення (наприклад, 1 злоякісної клітини на 100 нормальних клітин, 1 злоякісної клітини на 1000 нормальних клітин або 1 злоякісної клітини на 10000 нормальних клітин); і (с) спостереження у суб'єкта, що одержує монотерапію, статусу негативності MRD одним або більше способами, описаними в даній заявці або відомими в даній галузі техніки (наприклад, методами проточної цитометрії, секвенування або ПЛР) і введення суб'єкту додаткової комбінації, що містить інгібітор PI3K або його фармацевтично прийнятну форму і третій агент (наприклад, щонайменше один третій агент), якщо MRD перевищує попередньо вибране порогове значення. В одному з варіантів здійснення третій агент вибирають з одного або більше з: анти-CD20 антитіла, інгібітору MEK, дексаметазону, ленолідоміду, інгібітору mTOR, азотистого іприту і нуклеозидного метаболічного інгібітору.

[00520] У деяких варіантах здійснення третій агент являє собою хіміотерапевтичний засіб. У деяких варіантах здійснення хіміотерапевтичний засіб вибирають із: інгібіторів мітозу, алкілувальних агентів, антиметаболітів, інтеркалюючих антибіотиків, інгібіторів факторів росту, інгібіторів клітинного циклу, ферментів, інгібіторів топоізомерази, модифікаторів біологічної відповіді, антигормонів, інгібіторів ангиогенезу і антиандрогенів. Необмежувальними прикладами є хіміотерапевтичні агенти, цитотоксичні агенти і непептидні малі молекули, такі як Глівек® (мезилат іматинібу), Велкейд® (бортезоміб), Касодекс™ (бікалутамід), Іресса® (гефітініб), Тарцева® (ерлотиніб) і Адріаміцин® (доксорубіцин), а також множина інших хіміотерапевтичних агентів. Необмежувальні приклади хіміотерапевтичних агентів включають алкілувальні агенти, такі як тіотепа і циклофосфамід (Цитоксан™); алкілсульфонати, такі як бусульфан, імпросульфан і піпосульфан; азиридины, такі як бензодоба, карбоквон, метуредоба і уредоба; етиленіміни і метиламеламіни, включаючи алтретамін, триетиленмеламін, триетиленфосфорамід, триетилентіофосфорамід і триметилломеламін; інгібітори ВТК, такі як ібрутиніб (PCI-32765), AVL-292, дазатиніб, LFM-AI3, ONO-WG-307 і GDC-0834; інгібітори HDAC, такі як вориностат, ромідепсин, панобіностат, вальпроєва кислота, беліностат, моцетиностат, абрексіностат, ентиностат, SB939, резміностат, гвіностат, CUDC-101, AR-42, CHR-2845, CHR-3996, 4SC-202, CG200745, ACY-1215 і кеветрин; інгібітори EZH2, такі як, без обмеження, EPZ-6438 (N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-5-(етил-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)-4-метил-4'-(морфолінометил)-[1,1'-біфеніл]-3-карбоксамід), GSK-126 ((S)-1-(втор-бутил)-N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-3-метил-6-(6-(піперазин-1-іл)піридин-3-іл)-1H-індол-4-карбоксамід), GSK-343 (1-ізопропіл-N-((6-метил-2-оксо-4-пропіл-1,2-дигідропіридин-3-іл)метил)-6-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-4-іл)-1H-індазол-4-карбоксамід), EI1,3-деазанепланоцин А (DNNep, 5R-(4-аміно-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-іл)-3-(гідроксиметил)-3-циклопентен-1S, 2R-діол), дуплекси малих інтерферуючих РНК (міРНК), націлених на EZH2 (Elbashir S.M. et al., Nature, 411:494-498 (2001)), ізоліквіритигенін і агенти, які представлені, наприклад, у публікаціях США №№ 2009/0012031, 2009/0203010, 2010/0222420, 2011/0251216, 2011/0286990, 2012/0014962, 2012/0071418, 2013/0040906 і 2013/0195843, кожна з яких включена в даний опис як посилання; інгібітори JAK/STAT, такі як лестауртиніб, тофацитиніб, руксолітиніб, пакритиніб, СУТ387, барицитиніб, GLPG0636, TG101348, INCB16562, CP-690550 і AZD1480; інгібітор PKC-β, такий як еназастаурин; інгібітори SYK, такі як, без обмеження, GS-9973, R788 (фостаматиніб), PRT 062607, R406, (S)-2-(2-((3,5-диметилфеніл)аміно)піримідин-4-іл)-N-(1-гідроксипропан-2-іл)-4-метилтіазол-5-карбоксамід, R112, GSK143, BAY61-3606, PP2, PRT 060318, R348 і агенти, які представлені, наприклад, у публікаціях США №№ 2003/0113828, 2003/0158195, 2003/0229090, 2005/0075306, 2005/0232969, 2005/0267059, 2006/0205731, 2006/0247262, 2007/0219152, 2007/0219195, 2008/0114024, 2009/0171089, 2009/0306214, 2010/0048567, 2010/0152159, 2010/0152182, 2010/0316649, 2011/0053897, 2011/0112098,

2011/0245205, 2011/0275655, 2012/0027834, 2012/0093913, 2012/0101275, 2012/0130073, 2012/0142671, 2012/0184526, 2012/0220582, 2012/0277192, 2012/0309735, 2013/0040984, 2013/0090309, 2013/0116260 і 2013/0165431, кожна з яких включена в даний опис як посилання; подвійний інгібітор SYK/JAK, такий як PRT2070; азотисті іприти, такі як бендамустин, 5 хлорамбуцил, хлорнафазин, холофосфамід, естрамустин, іфосфамід, мехлоретамін, гідрохлорид окису мехлоретаміну, мелфалан, новембіхін, феностерин, преднімустин, трофосфамід, урацилу іприт; нітрозосечовини, такі як кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, німустин, ранімусти; антибіотики, такі як аклациноміцини, актиноміцин, аутраміцин, азасерин, блеоміцини, кактиноміцин, каліхеаміцин, карабіцин, карміноміцин, карцинофілін, 10 хромоміцини, дактиноміцин, даунорубіцин, деторубіцин, 6-діазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубіцин, епірубіцин, езорубіцин, ідарубіцин, марцеломіцин, мітоміцин С, мікофенолова кислота, ногаламіцин, оливоміцини, пепломіцин, порфіроміцин, пуроміцин, квеламіцин, родорубіцин, стрептонігрин, стрептозоцин, туберцидин, убенімекс, зиностатин, зорубіцин; антиметаболіти, такі як метотрексат і 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолієвої кислоти, такі як 15 деноптерин, метотрексат, пралатрексат, птероптерин, триметрексат; аналоги пуринів, такі як флударабін, 6-меркаптопурин, тіаміприн, тіогуанін; аналоги піримідинів, такі як анцитабін, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабін, дидеоксіуридин, доксифлуридин, еноцитабін, флоксуридин; андрогени, такі як калустерон, дромостанолону пропіонат, епітіостанол, мепітіостан, тестолактон; антиадренальні засоби, такі як аміноглютетимід, мітотан, трилостан; 20 поповнювач фолієвої кислоти, такий як фолінова кислота; ацеглатон; альдофосфаміду глікозид; амінолевулінову кислоту; амсакрин; бестрабуцил; бізантрен; едатрексат; дефофамін; демеколцин; діазиквон; елфорнітин; еліптінію ацетат; етоглуцид; нітрат галію; гідроксисечовину; лентинан; лонідамін; мітогвазон; мітоксантрон; мопідамол; нітракрин; пентостатин; фенамет; пірарубіцин; подофілінову кислоту; 2-етилгідразид; прокарбазин; 25 PSK.R™; разоксан; сизофіран; спірогерманій; тенуазонову кислоту; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриетиламін; уретан; віндезин; дакарбазин; маномустин; мітобронітол; мітолактол; піпоброман; гацитозин; арабінозид (Ara-C); циклофосфамід; тіотепу; таксани, наприклад паклітаксел (наприклад, Таксол™) і доцетаксел (наприклад, Таксотер™) і Абраксан® (частинки, зв'язані з паклітакселом, зв'язаним з білком); ретиноеву кислоту; еспераміцини; капецитабін; і 30 фармацевтично прийнятні форми (наприклад, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, ізомери, проліки і ізотопно мічені похідні) будь-якого з вищевказаних. Як придатні хіміотерапевтичні кондиціонуючі агенти, використовувані для клітин, також включені антигормональні агенти, які діють для регуляції або інгібування дії гормонів на пухлини, такі як антиестрогени, включаючи, наприклад, тамоксифен (Нолвадекс™), ралоксифен, інгібуючі 35 ароматазу 4(5)-імідазоли, 4-гідрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY 117018, онапристон і тореміфен (Fareston); і антиандрогени, такі як флутамід, нілутамід, бікалутамід, леупролід і гoserелін; хлорамбуцил; гемцитабін; 6-тіогуанін; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платини, такі як цисплатин і карбоплатин; вінбластин; платина; етопозид (VP-16); іфосфамід; мітоміцин С; мітоксантрон; вінкрестин; вінорелбін; навелбін; новантрон; теніпозид; 40 дауноміцин; аміноптерин; кселода; ібандронат; камптотецин-11 (CPT-11); інгібітор топоізомерази RFS 2000; диформетилорнітин (DMFO). Необов'язково, сполуки або фармацевтична композиція, представлені в даній заявці, можуть використовуватися в комбінації зі звичайно призначуваними протираковими лікарськими засобами, такими як 45 Герцептин®, Авастин®, Ербітукс®, Ритуксан®, Таксол®, Аримідекс®, Таксотер®, ABVD, АБІЦИН, абаговомаб, акридину карбоксамід, адекватумумаб, 17-N-аліламіно-17-деметоксигельданаміцин, альфарадин, альвоцидид, 3-амінопіридин-2-карбоксальдегід тіосемікарбазон, амонафід, антрацендіон, анти-CD22 імунотоксини, антибластомні, протипухлинні трави, апазиквон, атипримод, азатіоприн, белотекан, бендамустин, BIBW 2992, бірикадар, бристаліцин, бріостатин, бутіоніну сульфоксимін, CBV (хіміотерапія), калікулін, кризотиніб, протипухлинні 50 засоби, неспецифічні відносно клітинного циклу, дихлороцтова кислота, дискодермолід, елсамітруцин, еноцитабін, епотилон, ерибулін, еверолімус, екстекан, ексисулінд, феругінол, фородезин, фосфестрол, режим хіміотерапії ICE, IT-101, імексон, іміквімод, індолокарбазол, ірофулвен, ланіквідар, ларотаксел, леналідомід, лукантон, луртотекан, мафосфамід, мітозолонід, нафоксидин, недаплатин, олапариб, ортатаксел, PAC-1, екстракт азиміну, 55 піксантрон, інгібітор протеасом, ребекаміцин, ресиквімод, рубітекан, SN-38, саліноспорамід А, сапацитабін, стенфорд V, свайнсонін, талапорфін, тариквідар, тегафур-урацил, темодар, тесетаксел, триплатини тетранітрат, трис(2-хлоретил)амін, троксацитабін, урамустин, вадимезан, вінфлуїнін, ZD6126 і зосуквідар.

[00521] У деяких варіантах здійснення хіміотерапевтичний засіб вибирають із інгібіторів 60 шляху Hedgehog, включаючи, без обмеження, IPI-926 (див. патент США № 7812164). Інші

придатні інгібітори шляху Hedgehog включають, наприклад, інгібітори, описані і розкриті в патенті США № 7,230,004, публікації заявки на патент США № 2008/0293754, публікації заявки на патент США № 2008/0287420 і публікації заявки на патент США № 2008/0293755, описи яких включені в даний документ у всій своїй повноті як посилання. Приклади інших придатних інгібіторів шляху Hedgehog включають інгібітори, описані в публікаціях заявок на патенти США № US 2002/0006931, US 2007/0021493 і US 2007/0060546 і публікаціях міжнародних заявок № WO 2001/19800, WO 2001/26644, WO 2001/27135, WO 2001/49279, WO 2001/74344, WO 2003/011219, WO 2003/088970, WO 2004/020599, WO 2005/013800, WO 2005/033288, WO 2005/032343, WO 2005/042700, WO 2006/028958, WO 2006/050351, WO 2006/078283, WO 2007/054623, WO 2007/059157, WO 2007/120827, WO 2007/131201, WO 2008/070357, WO 2008/110611, WO 2008/112913 і WO 2008/131354, кожна з яких включена в даний опис як посилання. Додаткові приклади інгібіторів шляху Hedgehog включають, без обмеження, GDC-0449 (також відомий як RG3616 або вісмодегіб), описаний, наприклад, в Von Hoff D. et al., N. Engl. J. Med. 2009; 361(12):1164-72; Robarge K.D. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19(19):5576-81; Yauch R.L. et al. (2009), Science, 326:572-574; Scienceexpress:1-3 (10.1126/science.1179386); Rudin C. et al. (2009), New England J. of Medicine, 361-366 (10.1056/nejma0902903); BMS-833923 (також відомий як XL139), описаний, наприклад, в Siu L. et al., J. Clin. Oncol. 2010; 28:15 (suppl; abstr 2501); і зареєстрований у Національному інституті охорони здоров'я, ідентифікатор клінічного випробування № NCT00670189; LDE-225 описаний, наприклад, в Pan S. et al., ACS Med. Chem. Lett., 2010, 1(3):130-134; LEQ-506, зареєстрований, наприклад, у Національному інституті охорони здоров'я, ідентифікатор клінічного випробування № NCT01106508; PF-04449913, зареєстрований, наприклад, у Національному інституті охорони здоров'я, ідентифікатор клінічного випробування № NCT00953758; антагоністи шляху Hedgehog, описані в публікації заявки на патент США № 2010/0286114; SMOi2-17, описаний, наприклад, у публікації заявки на патент США № 2010/0093625; SANT-1 і SANT-2, описані, наприклад, в Rominger C.M. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2009, 329(3):995-1005; 4-арилфталазини або їх аналоги, описані в Lucas B.S. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010, 20(12):3618-22.

[00522] Інші гормональні препарати і хіміотерапевтичні агенти включають, без обмеження, антиестрогени (наприклад, тамоксифен, ралоксифен і мегестролу ацетат), агоністи LHRH (наприклад, гoserelin і лейпролід), антиандрогени (наприклад, флутамід і бікалутамід), фотодинамічні терапевтичні агенти (наприклад, вертопорфін (BPD-MA), фталоціанін, фотосенсибілізатор Pc4 і деметоксигіпокрелін А (2BA-2-DMHA)), азотистий іприт (наприклад, циклофосфамід, іфосфамід, трофосфамід, хлорамбуцил, естрамустин і мелфалан), нітрозосечовини (наприклад, кармустин (BCNU) і ломустин (CCNU)), алкілсульфонати (наприклад, бусульфан і треосульфат), триазени (наприклад, дакарбазин, темозоломід), сполуки, що містять платину (наприклад, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин), алкалоїди барвінку (наприклад, вінкрисин, вінбластин, віндезин і вінорелбін), таксоїди або таксани (наприклад, паклітаксел або еквівалент паклітакселу, такий як паклітаксел, зв'язаний з наночастинками альбуміну (абраксан), паклітаксел, зв'язаний з докозагексаєновою кислотою (DHA-паклітаксел, таксопрексин), паклітаксел, зв'язаний з поліглутаматом (PG-паклітаксел, паклітаксел поліглукс, CT-2103, XYOTAX), активовані пухлиною проліки (TAP) ANG1005 (ангіопеп-2, зв'язаний з трьома молекулами паклітакселу), паклітаксел-EC-1 (паклітаксел, зв'язаний з пептидом EC-1, що розпізнає erbB2) і кон'югований з глюкозою паклітаксел, наприклад 2'-паклітакселу метил-2-глюкопіранозилсукцинат; доцетаксел, таксол, епіподофіліни (наприклад, етопозид, етопозиду фосфат, теніпозид, топотекан, 9-амінокамптотецин, камптоїринотекан, іринотекан, криснатол, мітоміцин C), антиметаболіти, інгібітори DHFR (наприклад, метотрексат, дихлорметатрексат, триметрексат, едатрексат), інгібітори IPM-дегідрогенази (наприклад, мікофенолова кислота, тіазофуридин, рибавірин і EICAR), інгібітори рибонуклеотидредуктази (наприклад, гідроксисечовина і дефероксамін), аналоги урацилу (наприклад, 5-фторурацил (5-FU), флоксуридин, доксифлуридин, ралтитрексед, тегафур-урацил, капецитабін), аналоги цитозину (наприклад, цитарабін (Ara-C, цитозину арабінозид) і флударабін), аналоги пурину (наприклад, меркаптопурин і тіогуанін), аналоги вітаміну D3 (наприклад, EB 1089, CB 1093 і KN 1060), інгібітори ізопренілювання (наприклад, ловастатин), дофамінергічні нейротоксини (наприклад, 1-метил-4-фенілпіридинієвий іон), інгібітори клітинного циклу (наприклад, стауроспорин), актиноміцин (наприклад, актиноміцин D, дактиноміцин), блеоміцин (наприклад, блеоміцин A2, блеоміцин B2, пепломіцин), антрацикліни (наприклад, даунорубіцин, доксорубіцин, пегільований ліпосомальний доксорубіцин, ідарубіцин, епірубіцин, пірарубіцин, зорубіцин, мітоксантрон), інгібітори MDR (наприклад, верапаміл), інгібітори Ca²⁺ АТФази (наприклад, тапсигаргін), талідомід, леналідомід (Ревлімід®), інгібітори тирозинкінази (наприклад, акситиніб (AG013736), бозутиніб (SKI-606), сидираніб

(Рецентин™, AZD2171), дасатиніб (Спріцел®, BMS-354825), ерлотиніб (Тарцева®), гефітиніб (Іресса®), іматиніб (Глівек®, STG-57148), 57G148, лапатиніб (Тайкерб®, Тайверб®), лестауртиніб (СЕР-701), нератиніб (НКИ-272), нілотиніб (Тасигна®), семаксаніб (семаксиніб, SU5416), сунітиніб (Сутент®, SU11248), тоцераніб (Паладіа®), вандетаніб (Зактима®, ZD6474), ваталаніб (РТК787, РТК/ZK), трастузумаб (Герцептин®), бевацизумаб (Авастин®), ритуксимаб (Ритуксан®), цетуксимаб (Ербітукс®), панітумумаб (Вектибікс®), ранібізумаб (Луцентис®), сорафеніб (Нексавар®), еверолімус (Афінитор®), алемтузумаб (Кампат®), гемтузумабу озогаміцин (Мілотарг®), темсиролімус (Торисел®), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, довітинібу лактат (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (Товок™), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (Варгатеф®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, СЕР-11981, тивозаніб (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647 і/або XL-228), інгібітори протеасом (наприклад, бортезоміб (Велкаде)), інгібітори mTOR (наприклад, рапаміцин, темсиролімус (CCI-779), еверолімус (RAD-001), ридифоролімус, AP23573 (Ariad), AZD8055 (AstraZeneca), BEZ235 (Novartis), BGT226 (Novartis), XL765 (Sanofi Aventis), PF-4691502 (Pfizer), GDC0980 (Genetech), SF1126 (Semafoe) і OSI-027 (OSI)), облімерсен, гемцитабін, карміноміцин, лейковорин, пеметрексед, циклофосфамід, дакарбазин, прокарбазин, преднізолон, дексаметазон, камптотецин, плікаміцин, аспарагіназа, аміноптерин, метоптерин, порфіроміцин, мелфалан, лейрози́дин, лейро́зин, хлорамбуцил, трабектедин, прокарбазин, дискодермолід, карміноміцин, аміноптерин і гексаметилу мела́мін.

[00523] У деяких варіантах здійснення комбінація інгібітору PI3K, наданого в даній заявці (наприклад, сполуки 1 або CAL-101), і другого агента, наданого в даній заявці, вводиться додатково в комбінації з інгібітором одного або більше членів сімейства TAM, підродини рецепторної тирозинкінази (RTK), що включають Туро-3 (також називаний Sky), Axl і Mer. В одному з варіантів здійснення інгібітор TAM являє собою BGB324 (R428), S49076, TP0903, СЕР-40783, ONO-9330547, бозутиніб (SKI606, PF5208763), кабозантиніб (XL184), сунітиніб (SU11248), форетиніб (XL880, GSK1363089), MGCD265, BMS777607 (ASLAN002), LY2801653, SGI7079, амуватиніб (SGI-0470-02, MP470), SNS314, PF-02341066, діамінопіримідин, спіроіндолін, UNC569, UNC1062, UNC1666, UNC2025 або LDC12. Додаткові інгібітори TAM включають інгібітори, описані в Mollard et al., Med. Chem. Lett. 2011, 2, 907–912; і Feneyrolles et al., Mol. Cancer Ther. 13(9), уперше опубліковано в мережі 19 серпня 2014 р., кожний з яких включений у дану заявку у всій своїй повноті як посилання.

4. СКЛАДИ

[00524] Склади або композиції, описані в даній заявці, можуть включати інгібітор PI3K (наприклад, один або більше інгібіторів PI3K, описаних у даній заявці) і/або один або більше додаткових агентів (наприклад, другий агент, наприклад один або більше других агентів), описаних у даній заявці. У визначених варіантах здійснення інгібітор PI3K (наприклад, один або більше інгібіторів PI3K, описаних у даній заявці) і другий агент включені в одну і ту ж лікарську форму. У визначених варіантах здійснення інгібітор PI3K (наприклад, один або більше інгібіторів PI3K, описаних у даній заявці) і другий агент включені в окремі лікарські форми.

[00525] Фармацевтичні композиції можуть бути спеціально складені для введення у твердій або рідкій формі, включаючи форми, які адаптовані для: перорального введення, наприклад краплі (водні або неводні розчини або суспензії), таблетки (наприклад, призначені для букального, сублінгвального і системного усмоктування), капсули, болюси, порошки, гранули, пасти для нанесення на язик і інтрадуоденальними способами введення; парентерального введення, включаючи внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, підшкірне, внутрішньом'язове, внутрішньосудинне, внутрішньоочеревинне або за допомогою інфузії, наприклад у вигляді стерильного розчину або суспензії, або складу з уповільненим вивільненням; місцевого нанесення, наприклад у вигляді крему, мазі або пластиру, або спрею з контрольованим вивільненням, які наносять на шкіру; інтравагінального або інтраректального введення, наприклад у вигляді песарію, крему, стента або піни; сублінгвального введення; введення в око; доставки в легені; місцевої доставки за допомогою катетера або стента; інтратекального або назального введення.

[00526] Кількість інгібітору PI3K, що вводиться, і час введення інгібітору PI3K будуть залежати від типу (виду, статі, віку, ваги і т. д.) і стану пацієнта, що піддається лікуванню, тяжкості захворювання або стану, що піддається лікуванню, і шляху введення. Наприклад, низькомолекулярні інгібітори PI3K або другий агент можна вводити пацієнту в дозах від 0,001 до 100 мг/кг маси тіла на добу або на тиждень у вигляді однократної або розділеної дози або шляхом безперервної інфузії. Зокрема, такі сполуки, як сполука 1 або аналогічні сполуки, можна вводити пацієнту в дозах 5-200 мг на добу або 100-1600 мг на тиждень, у вигляді однократних або розділених доз або шляхом безперервної інфузії. В одному з варіантів здійснення доза

становить 150 мг/добу. Інгібітори PI3K на основі антитіл або другий агент, або антисмислові, РНКі або рибозимні конструкції можна вводити пацієнту в дозах від 0,1 до 100 мг/кг маси тіла на добу або на тиждень у вигляді однократних або розділених доз або безперервної інфузії. У деяких випадках більш адекватними можуть бути рівні дозування, нижче нижньої межі вищевказаного діапазону, у той час як в інших випадках можуть використовуватися більш високі дози, при цьому не викликаючи ніякого шкідливого побічного ефекту, за умови, що такі високі дози спочатку ділять на декілька невеликих доз, що вводяться протягом доби.

[00527] Приклади придатних водних і неводних носіїв, які можна використовувати у фармацевтичних композиціях, включають воду, етанол, багатоатомні спирти (такі як гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь і т. п.) і їх придатні суміші, рослинні олії, такі як оливкова олія, і ін'єктовані органічні складні ефіри, такі як етилолеат. Необхідну плинність можна підтримувати, наприклад, шляхом використання матеріалів для покриття, таких як лецитин, зі збереженням необхідного розміру частинок у випадку дисперсій, і шляхом використання поверхнево-активних речовин.

[00528] Ці композиції також можуть містити допоміжні речовини, такі як консерванти, змочувальні агенти, емульгуючі агенти, диспергуючі агенти, лубриканти і/або антиоксиданти. Впливу мікроорганізмів на описані в даній заявці сполуки можна уникнути шляхом включення різних антибактеріальних і протигрибкових агентів, наприклад парабену, хлорбутанолу, фенолсорбінової кислоти і т. п. Також може бути бажаним включення в композиції ізотонічних агентів, таких як цукри, хлорид натрію і т. п. Крім того, тривалого усмоктування ін'єктованої фармацевтичної форми можна досягти шляхом включення агентів, які уповільнюють усмоктування, таких як моностеарат алюмінію і желатин.

[00529] Способи приготування цих складів або композицій включають стадію об'єднання описаної в даній заявці сполуки і/або хіміотерапевтичного засобу з носієм і, необов'язково, одним або більше додатковими інгредієнтами. Як правило, склади приготують шляхом рівномірного приведення в тісний контакт описаної в даній заявці сполуки з рідкими носіями або тонкоподрібненими твердими носіями, або обома, і потім, якщо необхідно, формування продукту.

[00530] Препарати для таких фармацевтичних композицій добре відомі в даній галузі. Див., наприклад, Anderson Philip O.; Knoben James E.; Troutman William G. eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Twelfth Edition, McGraw-Hill, 2011; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999); кожний з яких включений у даний опис у всій своїй повноті як посилання. За винятком тих випадків, коли будь-яке звичайне середовище наповнення несумісне зі сполуками, представленими в даній заявці, такими, які викликають будь-який небажаний біологічний ефект або іншим шкідливим чином взаємодіють з будь-яким іншим компонентом(ами) фармацевтично прийнятної композиції, передбачається, що використання наповнювача включене в даний опис.

[00531] У деяких варіантах здійснення концентрація інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1) або іншого агента (наприклад, другого агента, наприклад, одного або більше других агентів, описаних у даній заявці), що забезпечує фармацевтичну композицію, яка розкрита в даній заявці або вводиться розкритим у даній заявці способом, становить менше ніж приблизно 100 %, приблизно 90 %, приблизно 80 %, приблизно 70 %, приблизно 60 %, приблизно 50 %, приблизно 40 %, приблизно 30 %, приблизно 20 %, приблизно 19 %, приблизно 18 %, приблизно 17 %, приблизно 16 %, приблизно 15 %, приблизно 14 %, приблизно 13 %, приблизно 12 %, приблизно 11 %, приблизно 10 %, приблизно 9 %, приблизно 8 %, приблизно 7 %, приблизно 6 %, приблизно 5 %, приблизно 4 %, приблизно 3 %, приблизно 2 %, приблизно 1 %, приблизно 0,5 %, приблизно 0,4 %, приблизно 0,3 %, приблизно 0,2 %, приблизно 0,1 %, приблизно 0,09 %, приблизно 0,08 %, приблизно 0,07 %, приблизно 0,06 %, приблизно 0,05 %, приблизно 0,04 %, приблизно 0,03 %, приблизно 0,02 %, приблизно 0,01 %, приблизно 0,009 %, приблизно 0,008 %, приблизно 0,007 %, приблизно 0,006 %, приблизно 0,005 %, приблизно 0,004 %, приблизно 0,003 %, приблизно 0,002 %, приблизно 0,001 %, приблизно 0,0009 %, приблизно 0,0008 %, приблизно 0,0007 %, приблизно 0,0006 %, приблизно 0,0005 %, приблизно 0,0004 %, приблизно 0,0003 %, приблизно 0,0002 % або приблизно 0,0001 % мас./мас., мас./об., об./об.

[00532] У деяких варіантах здійснення концентрація інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1) або іншого агента (наприклад, другого агента, наприклад одного або більше других агентів, описаних у даній заявці), що забезпечує фармацевтичну композицію, яка розкрита в даній

заявці або вводиться розкритим у даній заявці способом, становить більше ніж приблизно 90 %, приблизно 80 %, приблизно 70 %, приблизно 60 %, приблизно 50 %, приблизно 40 %, приблизно 30 %, приблизно 20 %, приблизно 19,75 %, приблизно 19,50 %, приблизно 19,25 %, приблизно 19 %, приблизно 18,75 %, приблизно 18,50 %, приблизно 18,25 %, приблизно 18 %, приблизно 17,75 %, приблизно 17,50 %, приблизно 17,25 %, приблизно 17 %, приблизно 16,75 %, приблизно 16,50 %, приблизно 16,25 %, приблизно 16 %, приблизно 15,75 %, приблизно 15,50 %, приблизно 15,25 %, приблизно 15 %, приблизно 14,75 %, приблизно 14,55 %, приблизно 14,25 %, приблизно 14 %, приблизно 13,75 %, приблизно 13,50 %, приблизно 13,25 %, приблизно 13 %, приблизно 12,75 %, приблизно 12,50 %, приблизно 12,25 %, приблизно 12 %, приблизно 11,75 %, приблизно 11,50 %, приблизно 11,25 %, приблизно 11 %, приблизно 10,75 %, приблизно 10,50 %, приблизно 10,25 %, приблизно 10 %, приблизно 9,75 %, приблизно 9,50 %, приблизно 9,25 %, приблизно 9 %, приблизно 8,75 %, приблизно 8,50 %, приблизно 8 0,25 %, приблизно 8 %, приблизно 7,75 %, приблизно 7,50 %, приблизно 7,25 %, приблизно 7 %, приблизно 6,75 %, приблизно 6,50 %, приблизно 6,25 %, приблизно 6 %, приблизно 5,75 %, приблизно 5,50 %, приблизно 5,25 %, приблизно 5 %, приблизно 4,75 %, приблизно 4,50 %, приблизно 4,25 %, приблизно 4 %, приблизно 3,75 %, приблизно 3,50 %, приблизно 3,25 %, приблизно 3 %, приблизно 2,75 %, приблизно 2,50 %, приблизно 2,25 %, приблизно 2 %, приблизно 1,75 %, приблизно 1,50 %, приблизно 1,25 %, приблизно 1 %, приблизно 0,5 %, приблизно 0,4 %, приблизно 0,3 %, приблизно 0,2 %, приблизно 0,1 %, приблизно 0,09 %, приблизно 0,08 %, приблизно 0,07 %, приблизно 0,06 %, приблизно 0,05 %, приблизно 0,04 %, приблизно 0,03 %, приблизно 0,02 %, приблизно 0,01 %, приблизно 0,009 %, приблизно 0,008 %, приблизно 0,007 %, приблизно 0,006 %, приблизно 0,005 %, приблизно 0,004 %, приблизно 0,003 %, приблизно 0,002 %, приблизно 0,001 %, приблизно 0,0009 %, приблизно 0,0008 %, приблизно 0,0007 %, приблизно 0,0006 %, приблизно 0,0005 %, приблизно 0,0004 %, приблизно 0,0003 %, приблизно 0,0002 % або приблизно 0,0001 % мас./мас., мас./об., об./об.

[00533] У деяких варіантах здійснення концентрація інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1) або іншого агента (наприклад, другого агента, наприклад одного або більше других агентів, описаних у даній заявці), що забезпечує фармацевтичну композицію, яка розкрита в даній заявці або вводиться розкритим у даній заявці способом, знаходиться в діапазоні від приблизно 0,0001 % до приблизно 50 %, від приблизно 0,001 % до приблизно 40 %, від приблизно 0,01 % до приблизно 30 %, від приблизно 0,02 % до приблизно 29 %, від приблизно 0,03 % до приблизно 28 %, від приблизно 0,04 % до приблизно 27 %, від приблизно 0,05 % до приблизно 26 %, від приблизно 0,06 % до приблизно 25 %, від приблизно 0,07 % до приблизно 24 %, від приблизно 0,08 % до приблизно 23 %, від приблизно 0,09 % до приблизно 22 %, від приблизно 0,1 % до приблизно 21 %, від приблизно 0,2 % до приблизно 20 %, від приблизно 0,3 % до приблизно 19 %, від приблизно 0,4 % до приблизно 18 %, від приблизно 0,5 % до приблизно 17 %, від приблизно 0,6 % до приблизно 16 %, від приблизно 0,7 % до приблизно 15 %, від приблизно 0,8 % до приблизно 14 %, від приблизно 0,9 % до приблизно 12 % або від приблизно 1 % до приблизно 10 % мас./мас., мас./об., об./об.

[00534] У деяких варіантах здійснення концентрація інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1) або іншого агента (наприклад, другого агента, наприклад одного або більше других агентів, описаних у даній заявці), що забезпечує фармацевтичну композицію, яка розкрита в даній заявці або вводиться розкритим у даній заявці способом, знаходиться в діапазоні від приблизно 0,001 % до приблизно 10 %, від приблизно 0,01 % до приблизно 5 %, від приблизно 0,02 % до приблизно 4,5 %, від приблизно 0,03 % до приблизно 4 %, від приблизно 0,04 % до приблизно 3,5 %, від приблизно 0,05 % до приблизно 3 %, від приблизно 0,06 % до приблизно 2,5 %, від приблизно 0,07 % до приблизно 2 %, від приблизно 0,08 % до приблизно 1,5 %, від приблизно 0,09 % до приблизно 1 % або від приблизно 0,1 % до приблизно 0,9 % мас./мас., мас./об., об./об.

[00535] У деяких варіантах здійснення концентрація інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1) або іншого агента (наприклад, другого агента, наприклад одного або більше других агентів, описаних у даній заявці), що забезпечує фармацевтичну композицію, яка розкрита в даній заявці або вводиться розкритим у даній заявці способом, дорівнює або менше ніж приблизно 10 г, приблизно 9,5 г, приблизно 9,0 г, приблизно 8,5 г, приблизно 8,0 г, приблизно 7,5 г, приблизно 7,0 г, приблизно 6,5 г, приблизно 6,0 г, приблизно 5,5 г, приблизно 5,0 г, приблизно 4,5 г, приблизно 4,0 г, приблизно 3,5 г, приблизно 3,0 г, приблизно 2,5 г, приблизно 2,0 г, приблизно 1,5 г, приблизно 1,0 г, приблизно 0,95 г, приблизно 0,9 г, приблизно 0,85 г, приблизно 0,8 г, приблизно 0,75 г, приблизно 0,7 г, приблизно 0,65 г, приблизно 0,6 г, приблизно 0,55 г, приблизно 0,5 г, приблизно 0,45 г, приблизно 0,4 г, приблизно 0,35 г, приблизно 0,3 г, приблизно

0,25 г, приблизно 0,2 г, приблизно 0,15 г, приблизно 0,1 г, приблизно 0,09 г, приблизно 0,08 г, приблизно 0,07 г, приблизно 0,06 г, приблизно 0,05 г, приблизно 0,04 г, приблизно 0,03 г, приблизно 0,02 г, приблизно 0,01 г, приблизно 0,009 г, приблизно 0,008 г, приблизно 0,007 г, приблизно 0,006 г, приблизно 0,005 г, приблизно 0,004 г, приблизно 0,003 г, приблизно 0,002 г, приблизно 0,001 г, приблизно 0,0009 г, приблизно 0,0008 г, приблизно 0,0007 г, приблизно 0,0006 г, приблизно 0,0005 г, приблизно 0,0004 г, приблизно 0,0003 г, приблизно 0,0002 г або приблизно 0,0001 г.

[00536] У деяких варіантах здійснення концентрація інгібітору PI3K (наприклад, сполуки 1) або іншого агента (наприклад, другого агента, наприклад одного або більше других агентів, описаних у даній заявці), що забезпечує фармацевтичну композицію, яка розкрита в даній заявці або вводиться розкритим у даній заявці способом, становить більше ніж приблизно 0,0001 г, приблизно 0,0002 г, приблизно 0,0003 г, приблизно 0,0004 г, приблизно 0,0005 г, приблизно 0,0006 г, приблизно 0,0007 г, приблизно 0,0008 г, приблизно 0,0009 г, приблизно 0,001 г, приблизно 0,0015 г, приблизно 0,002 г, приблизно 0,0025 г, приблизно 0,003 г, приблизно 0,0035 г, приблизно 0,004 г, приблизно 0,0045 г, приблизно 0,005 г, приблизно 0,0055 г, приблизно 0,006 г, приблизно 0,0065 г, приблизно 0,007 г, приблизно 0,0075 г, приблизно 0,008 г, приблизно 0,0085 г, приблизно 0,009 г, приблизно 0,0095 г, приблизно 0,01 г, приблизно 0,015 г, приблизно 0,02 г, приблизно 0,025 г, приблизно 0,03 г, приблизно 0,035 г, приблизно 0,04 г, приблизно 0,045 г, приблизно 0,05 г, приблизно 0,055 г, приблизно 0,06 г, приблизно 0,065 г, приблизно 0,07 г, приблизно 0,075 г, приблизно 0,08 г, приблизно 0,085 г, приблизно 0,09 г, приблизно 0,095 г, приблизно 0,1 г, приблизно 0,15 г, приблизно 0,2 г, приблизно 0,25 г, приблизно 0,3 г, приблизно 0,35 г, приблизно 0,4 г, приблизно 0,45 г, приблизно 0,5 г, приблизно 0,55 г, приблизно 0,6 г, приблизно 0,65 г, приблизно 0,7 г, приблизно 0,75 г, приблизно 0,8 г, приблизно 0,85 г, приблизно 0,9 г, приблизно 0,95 г, приблизно 1 г, приблизно 1,5 г, приблизно 2 г, приблизно 2,5 г, приблизно 3 г, приблизно 3,5 г, приблизно 4 г, приблизно 4,5 г, приблизно 5 г, приблизно 5,5 г, приблизно 6 г, приблизно 6,5 г, приблизно 7 г, приблизно 7,5 г, приблизно 8 г, приблизно 8,5 г, приблизно 9 г, приблизно 9,5 г або приблизно 10 г.

[00537] У деяких варіантах здійснення кількість сполуки 1 або одного або більше терапевтичних агентів, розкритих у даній заявці, знаходиться в діапазоні від приблизно 0,0001 г до приблизно 10 г, від приблизно 0,0005 г до приблизно 9 г, від приблизно 0,001 г до приблизно 8 г, від приблизно 0,005 г до приблизно 7 г, від приблизно 0,01 г до приблизно 6 г, від приблизно 0,05 г до приблизно 5 г, від приблизно 0,1 г до приблизно 4 г, від приблизно 0,5 г до приблизно 4 г або від приблизно 1 г до приблизно 3 г.

4.1. Склади для перорального введення

[00538] У деяких варіантах здійснення способів, описаних у даній заявці, інгібітор PI3K (наприклад, один або більше інгібіторів PI3K) і/або інший агент (наприклад, другий агент, наприклад один або більше других агентів, описаних у даній заявці) вводять перорально. У визначених варіантах здійснення композицій, описаних у даній заявці, інгібітор PI3K (наприклад, сполуку 1) і/або інший агент (наприклад, другий агент, наприклад один або більше других агентів, описаних у даній заявці) включений у лікарську форму для перорального введення. Деякі варіанти здійснення, що стосуються таких способів і композицій, включають наступне.

[00539] У деяких варіантах здійснення в даній заявці надаються фармацевтичні композиції для перорального введення, які містять сполуку, розкриту в даній заявці, і фармацевтичний наповнювач, придатний для перорального введення. У деяких варіантах здійснення в даній заявці представлені фармацевтичні композиції для перорального введення, які містять: (i) ефективну кількість розкритої сполуки; необов'язково (ii) ефективну кількість одного або більше других агентів; і (iii) один або більше фармацевтичних наповнювачів, придатних для перорального введення. У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція додатково містить: (iv) ефективну кількість третього агента.

[00540] У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція може являти собою рідку фармацевтичну композицію, придатну для перорального введення. Фармацевтичні композиції, придатні для перорального введення, можуть бути представлені у вигляді дискретних лікарських форм, таких як капсули, саше або таблетки, або у вигляді рідин або аерозольних спреїв, кожна з яких містить попередньо визначену кількість активного інгредієнта у вигляді порошку або гранул, у вигляді розчину або суспензії у водній або неводній рідині, емульсії масло-в-воді або рідкої емульсії воді-у-маслі. Такі лікарські форми можуть бути одержані будь-яким відомим в галузі фармацевтики способом, але всі способи включають етап об'єднання активного інгредієнта з носієм, який складається з одного або більше інгредієнтів. Як правило, фармацевтичні композиції приготують шляхом рівномірного і ретельного змішування активного інгредієнта з рідкими носіями або тонкоподрібненими твердими носіями або обома, а

потім, при необхідності, надають продукту бажану форму. Наприклад, таблетка може бути одержана пресуванням або формуванням, необов'язково з одним або більше додатковими інгредієнтами. Пресований таблетки можуть бути одержані шляхом пресування в придатному апараті активного інгредієнта, що знаходиться в сипкому вигляді, такому як порошок або гранули, необов'язково змішаного з наповнювачем, таким як, без обмеження, зв'язувальна речовина, лубрикант, інертний розріджувач і/або поверхнево-активний або диспергуючий агент. Формовані таблетки можуть бути виготовлені шляхом формування в придатному апараті суміші порошкоподібної сполуки, зволоженої інертним рідким розріджувачем.

[00541] Дане розкриття додатково включає безводні фармацевтичні композиції і лікарські форми, які містять активний інгредієнт, оскільки вода може сприяти розкладанню деяких сполук. Наприклад, в галузі фармацевтики вода може додаватися (наприклад, приблизно 5 %) як засіб, що імітує тривале зберігання, для визначення таких характеристик як термін придатності або стабільність складів у часі. Безводні фармацевтичні композиції і дозовані форми можуть бути приготовлені за допомогою безводних або з низькою вологістю інгредієнтів і при низькій вологості або в умовах низької вологості. Наприклад, фармацевтичні композиції і дозовані форми, які містять лактозу, можна зробити безводними, якщо передбачається значною мірою контактування з вологою і/або вологим середовищем під час виробництва, упакування і/або зберігання. Безводну фармацевтичну композицію можна одержати і зберігати таким чином, щоб зберегти її безводну природу. Відповідно, безводні фармацевтичні композиції можуть бути упаковані з використанням матеріалів, про які відомо, що вони дозволяють уникнути впливу води; отже, вони можуть бути включені у відповідні фармацевтичні набори. Приклади придатної упаковки включають, без обмеження, герметично закриту фольгу, пластмаси або т. п., контейнери, що містять однократну дозу, блістерні упаковки і стрипові упаковки.

[00542] Активний інгредієнт може бути об'єднаний у ретельно перемішаній суміші з фармацевтичним носієм відповідно до традиційних методів приготування фармацевтичних препаратів. Носій може приймати найрізноманітніші форми залежно від форми препарату, бажаної для введення. При одержання фармацевтичних композицій для пероральної лікарської форми як носії можуть бути використані будь-які звичайні фармацевтичні середовища, такі як, наприклад, вода, гліколи, масла, спирти, ароматизатори, консерванти, барвники і т.п., у випадку пероральних рідких препаратів (таких як суспензії, розчини і еліксири) або аерозолів; або у випадку твердих пероральних препаратів можуть бути використані носії, такі як крохмалі, цукри, мікрокристалічна целюлоза, розріджувачі, гранулюючі агенти, лубриканти, зв'язувальні речовини і розпушувачі, причому в деяких варіантах здійснення без використання лактози. Наприклад, придатні носії включають порошки, капсули і таблетки з твердими пероральними препаратами. У деяких варіантах здійснення таблетки можуть бути покриті стандартними способами нанесення водних або неводних покриттів.

[00543] Зв'язувальні речовини, придатні для застосування у фармацевтичних композиціях і лікарських формах, включають, без обмеження, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль або інші крохмалі, желатин, природні і синтетичні смоли, такі як акація, альгінат натрію, альгінова кислота, інші альгірати, порошкоподібний трагакант, гуарова камедь, целюлоза і її похідні (наприклад, етилцелюлоза, ацетат целюлози, кальцію карбоксиметилцелюлоза, натрію карбоксиметилцелюлоза), полівінілпіролідон, метилцелюлоза, попередньо желатинізований крохмаль, гідроксипропілметилцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза і їх суміші.

[00544] Приклади придатних наповнювачів для використання у фармацевтичних композиціях і дозованих формах, розкритих у даній заявці, включають, без обмеження, тальк, карбонат кальцію (наприклад, у вигляді гранул або порошку), мікрокристалічну целюлозу, порошкоподібну целюлозу, декстрати, каолін, маніт, кремнієву кислоту, сорбіт, крохмаль, попередньо желатинізований крохмаль і їх суміші.

[00545] Розпушувачі можуть бути використані у фармацевтичних композиціях, представлених у даній заявці, для одержання таблеток, які розпадаються при впливі водного середовища. Занадто велика кількість розпушувача може давати таблетки, які можуть розпадатися в плящі. Занадто мала кількість може бути недостатньою для розкладання і, отже, може змінити швидкість і ступінь вивільнення активного інгредієнта(ів) з лікарської форми. Таким чином, достатня кількість розпушувача, яка не є ні занадто малою, ні занадто великою, щоб впливати на вивільнення активного інгредієнта(ів), може бути використана для приготування дозованих форм сполук, розкритих у даній заявці. Кількість використовуваного розпушувача може варіювати залежно від типу композиції і способу введення і може бути легко визначена фахівцем у даній галузі техніки. У фармацевтичній композиції можна використовувати від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 15 мас. % розпушувача або від приблизно 1 мас. % до приблизно 5 мас. % розпушувача. Розпушувачі, які можна

використовувати для одержання фармацевтичних композицій і дозованих форм, включають, без обмеження, агар-агар, альгінову кислоту, карбонат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, кроскармелозу натрію, кросповідон, полакрилін калію, натрію крохмальгліколят, картопляний крохмаль або крохмаль тапіоки, інші крохмалі, попередньо желатинізований крохмаль, інші крохмалі, глини, інші альгіни, інші целюлози, камеді або їх суміші.

[00546] Лубриканти, які можна використовувати для одержання фармацевтичних композицій і лікарських форм, включають, без обмеження, стеарат кальцію, стеарат магнію, мінеральне масло, легке мінеральне масло, гліцерин, сорбіт, маніт, поліетиленгліколь, інші гліколі, стеаринову кислоту, лаурилсульфат натрію, тальк, гідрогенізованну рослинну олію (наприклад, арахісову олію, бавовняну олію, соняшникову олію, кунжутну олію, оливкову олію, кукурудзяну олію і соєву олію), стеарат цинку, етилолеат, етилауреат, агар або їх суміші. Додаткові лубриканти включають, наприклад, силоїдний силікагель, коагульований аерозоль з синтетичного кремнезему або їх суміші. Лубрикант необов'язково може бути доданий у кількості, що становить менше приблизно 1 мас. % від фармацевтичної композиції.

[00547] Коли для перорального введення бажані водні суспензії і/або еліксири, активний інгредієнт можна комбінувати з різними підсолоджувачами або ароматизаторами, барвниками і, наприклад, емульгаторами і/або суспендуючими агентами, разом з такими розріджувачами як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин і різні їх комбінації.

[00548] Таблетки можуть не мати або мати покриття, що наноситься відомими способами, щоб затримати розпад і усмоктування в шлунково-кишковому тракті і тим самим забезпечити стійку дію протягом більш тривалого періоду часу. Наприклад, можна використовувати матеріал, що забезпечує тимчасове затримання, такий як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат. Композиції для перорального застосування також можуть бути представлені у вигляді твердих желатинових капсул, у яких активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, у яких активний інгредієнт змішаний з водою або масляним середовищем, наприклад арахісовою олією, рідким парафіном або оливковою олією.

[00549] Поверхнево-активна речовина, яку можна використовувати для одержання фармацевтичних композицій і лікарських форм, включає, без обмеження, гідрофільні поверхнево-активні речовини, ліпофільні поверхнево-активні речовини і їх суміші. Іншими словами, можна використовувати суміш гідрофільних поверхнево-активних речовин, суміш ліпофільних поверхнево-активних речовин або суміш щонайменше однієї гідрофільної поверхнево-активної речовини і щонайменше однієї ліпофільної поверхнево-активної речовини.

[00550] Як правило придатна гідрофільна поверхнево-активна речовина може мати значення ГЛБ, що дорівнює щонайменше приблизно 10, тоді як придатні ліпофільні поверхнево-активні речовини, як правило, можуть мати значення ГЛБ, що дорівнює або нижче приблизно 10. Гідрофільно-ліпофільний баланс (значення ГЛБ) є емпіричним параметром, використовуваним для характеристики відносної гідрофільності і гідрофобності іонних амфіфільних сполук. Поверхнево-активні речовини з більш низькими значеннями ГЛБ є більш ліпофільними або гідрофобними і мають більш високу розчинність у маслах, тоді як поверхнево-активні речовини з більш високими значеннями ГЛБ є більш гідрофільними і мають більш високу розчинність у водних розчинах. Гідрофільними поверхнево-активними речовинами, як правило, вважаються ті сполуки, значення ГЛБ яких перевищує приблизно 10, а також аніонні, катіонні або цвітер-іонні сполуки, для яких шкала ГЛБ звичайно не застосовується. Аналогічно, ліпофільні (тобто гідрофобні) поверхнево-активні речовини являють собою сполуки, що мають значення ГЛБ, що дорівнює або нижче приблизно 10. Однак значення ГЛБ поверхнево-активної речовини є лише приблизним орієнтиром, звичайно використовуваним для приготування промислових, фармацевтичних і косметичних емульсій.

[00551] Гідрофільні поверхнево-активні речовини можуть бути іонними або неіонними. Придатні іонні поверхнево-активні речовини включають, без обмеження, солі алкіламонію; солі фузидієвої кислоти; похідні жирних кислот з амінокислотами, олігопептиди і поліпептиди; гліцеридні похідні амінокислот, олігопептиди і поліпептиди; лецитини і гідровані лецитини; лізолецитини і гідрогенізовані лізолецитини; фосфоліпіди і їх похідні; лізофосфоліпіди і їх похідні; солі складних ефірів карнітину і жирних кислот; солі алкілсульфатів; солі жирних кислот; докузат натрію; ацилактилати; моно- і діацетильовані складні ефіри винної кислоти і моно- і дигліцеридів; сукцинільовані моно- і дигліцериди; складні ефіри моно- і дигліцериди лимонної кислоти; і їх суміші.

[00552] У вищезгаданій групі іонні поверхнево-активні речовини включають як приклад: лецитини, лізолецитин, фосфоліпіди, лізофосфоліпіди і їх похідні; солі складних ефірів карнітину і жирних кислот; солі алкілсульфатів; солі жирних кислот; докузат натрію;

ацилактилати; моно- і діацетильовані складні ефіри винної кислоти і моно- і дигліцеридів; сукцинільовані моно- і дигліцериди; складні ефіри моно- і дигліцеридів лимонної кислоти; і їх суміші.

[00553] Іонні поверхнево-активні речовини можуть являти собою іонізовані форми лецитину, лізолецитину, фосфатидилхоліну, фосфатидилетаноламіну, фосфатидилгліцерину, фосфатидної кислоти, фосфатидилсерину, лізофосфатидилхоліну, лізофосфатидилетаноламіну, лізофосфатидилгліцерину, лізофосфатидної кислоти, лізофосфатидилсерину, ПЕГ-фосфатидилетаноламіну, ПВП-фосфатидилетаноламіну, лактатних складних ефірів жирних кислот, стеароїл-2-лактилату, стеароїллактилату, сукцинільованих моногліцеридів, моно- і діацетильованих складних ефірів винної кислоти і моно- і дигліцеридів, складних ефірів моно- і дигліцеридів лимонної кислоти, холілсаркозину, капроату, каприлату, капрату, лаурату, міристату, пальмітату, олеату, рицинолеату, лінолеату, ліноленату, стеарату, лаурилсульфату, терацилсульфату, докузату, лауроїлкарнітинів, пальмітоїлкарнітинів, міристоїлкарнітинів і їх солі і суміші.

[00554] Гідрофільні неіонні поверхнево-активні речовини можуть включати, без обмеження, алкілглікозиди; алкілмальтозиди; алкілтіоглюкозиди; лаурилмакрогліцериди; поліоксіалкілен-алкілові ефіри, такі як алкілові ефіри поліетиленгліколю; поліоксіалкілен-алкілфенолові ефіри, такі як алкілфенолові ефіри поліетиленгліколю; складні ефіри жирних кислот і поліоксіалкілен-алкілфенолів, такі як складні моноефіри поліетиленгліколів і жирних кислот і діефіри поліетиленгліколів і жирних кислот; складні поліетиленгліколеві ефіри гліцерину і жирних кислот; складні ефіри полігліцерину і жирних кислот; складні поліоксіалкіленові ефіри сорбітану і жирних кислот, такі як складні поліетиленгліколеві ефіри сорбітану і жирних кислот; гідрофільні продукти трансетерифікації поліолів із щонайменше одним членом з: гліцеридів, рослинних олій, гідрогенізованих рослинних олій, жирних кислот і стеринів; поліоксіетиленстероли, їх похідні і аналоги; поліоксіетиленовані вітаміни і їх похідні; поліоксіетилен-поліоксипропілен блок-співполімери; і їх суміші; складні поліетиленгліколеві ефіри сорбітану і жирних кислот і гідрофільні продукти трансетерифікації поліолів із щонайменше одним членом з: тригліцеридів, рослинних олій і гідрогенізованих рослинних олій. Поліолом може бути гліцерин, етиленгліколь, поліетиленгліколь, сорбіт, пропіленгліколь, пентаеритрит або сахарид.

[00555] Інші гідрофільні неіонні поверхнево-активні речовини включають, без обмеження, ПЕГ-10 лаурат, ПЕГ-12 лаурат, ПЕГ-20 лаурат, ПЕГ-32 лаурат, ПЕГ-32 дилаурат, ПЕГ-12 олеат, ПЕГ-15 олеат, ПЕГ-20 олеат, ПЕГ-20 діолеат, ПЕГ-32 олеат, ПЕГ-200 олеат, ПЕГ-400 олеат, ПЕГ-15 стеарат, ПЕГ-32 дистеарат, ПЕГ-40 стеарат, ПЕГ-100 стеарат, ПЕГ-20 дилаурат, ПЕГ-25 гліцерил триолеат, ПЕГ-32 діолеат, ПЕГ-20 гліцерил лаурат, ПЕГ-30 гліцерил лаурат, ПЕГ-20 гліцерил стеарат, ПЕГ-20 гліцерил олеат, ПЕГ-30 гліцерил олеат, ПЕГ-30 гліцерил лаурат, ПЕГ-40 гліцерил лаурат, ПЕГ-40 пальмоядрова олія, ПЕГ-50 гідрогенізована касторова олія, ПЕГ-40 касторова олія, ПЕГ-35 касторова олія, ПЕГ-60 касторова олія, ПЕГ-40 гідрогенізована касторова олія, ПЕГ-60 гідрогенізована касторова олія, ПЕГ-60 кукурудзяна олія, ПЕГ-6 капрат/каприлатгліцериди, ПЕГ-8 капрат/каприлатгліцериди, полігліцерил-10 лаурат, ПЕГ-30 холестерин, ПЕГ-25 фітостерол, ПЕГ-30 соєвий стерол, ПЕГ-20 триолеат, ПЕГ-40 сорбітану олеат, ПЕГ-80 сорбітану лаурат, полісорбат 20, полісорбат 80, ПОЕ-9 лауриловий ефір, ПОЕ-23 лауриловий ефір, ПОЕ-10 олеїловий ефір, ПОЕ-20 олеїловий ефір, ПОЕ-20 стеариловий ефір, токоферил-ПЕГ-100 сукцинат, ПЕГ-24 холестерин, полігліцерил-10 олеат, Твін 40, Твін 60, моностеарат сахарози, монолаурат сахарози, монопальмітат сахарози, серії ПЕГ-10-100 нонілфенолу, серії ПЕГ-15-100 октилфенолу і полוקсамери.

[00556] Придатні ліпофільні поверхнево-активні речовини включають, винятково як приклад: жирні спирти; ефіри гліцерину і жирних кислот; ефіри ацетильованого гліцерину і жирних кислот; складні ефіри жирних кислот з низьким вмістом спирту; складні ефіри пропіленгліколю і жирних кислот; складні ефіри сорбітану і жирних кислот; поліетиленгліколеві ефіри сорбітану і жирних кислот; стероли і похідні стеролів; поліоксіетиленовані стероли і похідні стеролів; алкілові ефіри поліетиленгліколю; складні ефіри цукру; прості ефіри цукру; похідні молочної кислоти і моно- і дигліцеридів; гідрофобні продукти трансетерифікації поліолів із щонайменше одним членом з: гліцеридів, рослинних олій, гідрогенізованих рослинних олій, жирних кислот і стеринів; жиророзчинні вітаміни/похідні вітамінів; і їх суміші. У межах цієї групи необмежувальні приклади ліпофільних поверхнево-активних речовин включають складні ефіри гліцерину і жирних кислот, складні ефіри пропіленгліколю і жирних кислот і їх суміші або є продуктами гідрофобної трансетерифікації поліолів із щонайменше одним членом з: рослинних олій, гідрогенізованих рослинних олій і тригліцеридів.

[00557] В одному з варіантів здійснення фармацевтична композиція може включати солюбілізатор для забезпечення гарної солюбілізації і/або розчинення сполуки, представленої в

даній заявці, і для мінімізації осадження сполуки. Це може бути особливо важливим для фармацевтичних композицій для перорального введення, наприклад фармацевтичних композицій для ін'єкцій. Солюбілізатор також може бути доданий для збільшення розчинності гідрофільного лікарського засобу і/або інших компонентів, таких як поверхнево-активні речовини, або для підтримання фармацевтичної композиції у вигляді стабільного або

гомогенного розчину або дисперсії.

[00558] Приклади придатних солюбілізаторів включають, без обмеження, наступні: спирти і багатоатомні спирти, такі як етанол, ізопропанол, бутанол, бензиловий спирт, етиленгліколь, пропіленгліколь, бутандіолі і їх ізомери, гліцерин, пентаеритрит, сорбіт, маніт, транскутол, диметилізосорбід, поліетиленгліколь, поліпропіленгліколь, полівініловий спирт, гідроксипропілметилцелюлоза і інші похідні целюлози, циклодекстрини і похідні циклодекстринів; прості ефіри поліетиленгліколів із середньою молекулярною масою від приблизно 200 до приблизно 6000, такі як простий ефір ПЕГ тетрагідрофурфурилового спирту (глікофурол) або метокси-ПЕГ; аміді і інші азотовмісні сполуки, такі як 2-піролідон, 2-піперидон, ϵ -капролактам, N-алкілпіролідон, N-гідроксіалкілпіролідон, N-алкілпіперидон, N-алкілкапролактам, диметилацетамід і полівінілпіролідон; складні ефіри, такі як етилпропіонат, трибутилцитрат, ацетилтриетилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, триетилцитрат, етилолеат, етилкаприлат, етилбутират, триацетин, моноацетат пропіленгліколю, діацетат пропіленгліколю, ϵ -капролактон і його ізомери, δ -валеролактон і його ізомери, β -бутиролактон і його ізомери; і інші солюбілізатори, відомі в даній галузі техніки, такі як диметилацетамід, диметилізосорбід, N-метилпіролідони, монооктаноїн, моноетиловий ефір діетиленгліколю і вода.

[00559] Також можна використовувати суміші солюбілізаторів. Приклади включають, без обмеження, триацетин, триетилцитрат, етилолеат, етилкаприлат, диметилацетамід, N-метилпіролідон, N-гідроксіетилпіролідон, полівінілпіролідон, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілциклодекстрини, етанол, поліетиленгліколь 200-100, глікофурол, транскутол, пропіленгліколь і диметилового ефіру ізосорбід. У деяких варіантах здійснення солюбілізатори включають сорбіт, гліцерин, триацетин, етиловий спирт, ПЕГ-400, глікофурол і пропіленгліколь.

[00560] Кількість солюбілізатора, яка може бути включена, конкретно не обмежена. Кількість заданого солюбілізатора може бути обмежена біологічно прийнятною кількістю, яка може бути легко визначена фахівцем у даній галузі техніки. У деяких обставинах може бути вигідно включати кількості солюбілізаторів, що значно перевищують біологічно прийнятні кількості, наприклад для одержання максимальної концентрації лікарської речовини з видаленням, перед введенням фармацевтичної композиції суб'єкту, надлишку солюбілізатора звичайними методами, такими як дистиляція або випарювання. Таким чином, якщо солюбілізатор присутній, він може знаходитися в масовому відношенні від приблизно 10, 25, 50, 100 % або до приблизно 200 % по масі розраховуючи на загальну масу лікарської речовини і інших наповнювачів. При бажанні також можна використовувати дуже невеликі кількості солюбілізатора, такі як приблизно 5, 2, 1 % або навіть менше. Як правило, солюбілізатор може бути присутній у кількості від приблизно 1 % до приблизно 100 %, більш типово від приблизно 5 % до приблизно 25 % по масі.

[00561] Фармацевтична композиція може додатково включати одну або більше фармацевтично прийнятних добавок і наповнювачів. Такі добавки і наповнювачі включають, без обмеження, агенти для зменшення клейкості, протиспінювальні агенти, буферні агенти, полімери, антиоксиданти, консерванти, хелатоутворюючі агенти, агенти, що регулюють в'язкість, агенти, що регулюють тонічність, ароматизатори, барвники, масла, віддушки, розріджувачі, суспендуючі агенти, зв'язувальні речовини, наповнювачі, пластифікатори, лубриканти і їх суміші.

[00562] Приклади консервантів можуть включати антиоксиданти, хелатоутворюючі агенти, антимікробні консерванти, протигрибкові консерванти, спиртові консерванти, кислотні консерванти і інші консерванти. Приклади антиоксидантів включають, без обмеження, альфа-токоферол, аскорбінову кислоту, аскорбілпальмітат, бутилований гідроксіанізол, бутилований гідрокситолуол, монотіогліцерин, метабісульфіт калію, пропіонову кислоту, пропілгалат, аскорбат натрію, бісульфіт натрію, метабісульфіт натрію і сульфід натрію. Приклади хелатоутворюючих агентів включають етилендіамінтетраоцтову кислоту (ЕДТО), моногідрат лимонної кислоти, динатрію едетат, дикалію едетат, едетину кислоту, фумарову кислоту, яблучну кислоту, фосфорну кислоту, едетат натрію, винну кислоту і едетат тринатрію. Приклади антимікробних консервантів включають, без обмеження, бензалконію хлорид, бензетонію хлорид, бензиловий спирт, бронополь, цетримід, цетилпіридинію хлорид, хлоргексидин, хлорбутанол, хлоркрезол, хлороксиленол, крезол, етиловий спирт, гліцерин, гексетидин, імідосечовину, фенол, феноксіетанол, фенілетиловий спирт, фенілмеркурієвий нітрат,

пропіленгліколь і тимеросал. Приклади протигрибкових консервантів включають, без обмеження, бутилпарабен, метилпарабен, етилпарабен, пропілпарабен, бензойну кислоту, гідроксибензойну кислоту, бензоат калію, сорбат калію, бензоат натрію, пропіонат натрію і сорбінову кислоту. Приклади спиртових консервантів включають, без обмеження, етанол, поліетиленгліколь, фенол, фенольні сполуки, бісфенол, хлорбутанол, гідроксибензоат і фенолетиловий спирт. Приклади кислотних консервантів включають, без обмеження, вітамін А, вітамін С, вітамін Е, бета-каротин, лимонну кислоту, оцтову кислоту, дегідрооцтову кислоту, аскорбінову кислоту, сорбінову кислоту і фітинову кислоту. Інші консерванти включають, без обмеження, токоферол, токоферолу ацетат, детероксиму мезилат, цетримід, бутилований гідроксіанізол (BHA), бутилований гідрокситолуол (BHT), етилендіамін, лаурилсульфат натрію (SLS), лаурилсульфату натрію ефір (SLES), натрію бісульфіт, метабісульфіт натрію, сульфат калію, метабісульфіт калію, Глідант Плюс, феноніп, метилпарабен, Гермал 115, Гермабен II, Неолон, Катон і Еуксил. У визначених варіантах здійснення консервант являє собою антиоксидант. В інших варіантах здійснення консервант являє собою хелатуючий агент.

[00563] Приклади олій включають, без обмеження, мигдалеву олію, олію абрикосових кісточок, авокадо, бабасу, бергамоту, насіння чорного кмину, бораго, ялівця, ромашки, рапсу, кмину, карнауби, касторову олію, олію кориці, какао-бобів, кокоса, печінки тріски, кави, кукурудзи, насіння бавовнику, ему, евкаліпта, примули вечірньої, риби, лляного насіння, гераніюли, гарбуза, виноградних кісточок, фундука, ісопу, ізопропілміристан, олію жожоба, горіхів кукуї, лавандин, лавандину, лимона, літсеї кубеби, горіхів макардамії, мальви, насіння манго, насіння пінника лугового, норки, мускатного горіха, оливи, апельсина, ісландського берікса, пальми, пальмоядрову олію, олію з кісточок персика, арахісу, маку, насіння гарбуза, рисових висівок, розмарину, сафлору, сандалу, сасанкви, солону олію, олію обліпихи, кунжутну олію, олію ши, силікон, соєву олію, олію соняшнику, чайного дерева, розторопші, камелії, ветивера, волоського горіха і зародків пшениці. Приклади масел включають, без обмеження, бутилстеарат, каприловий тригліцерид, каприновий тригліцерид, циклометикон, діетилсебакат, диметикон 360, ізопропілміристан, мінеральне масло, октилдодеканол, олеїловий спирт, силіконове масло і їх комбінації.

[00564] Крім цього, у фармацевтичну композицію можуть бути включені кислота або основа для полегшення обробки, для підвищення стабільності або з інших причин. Приклади фармацевтично прийнятних основ включають амінокислоти, складні ефіри амінокислот, гідроксид амонію, гідроксид калію, гідроксид натрію, гідрокарбонат натрію, гідроксид алюмінію, карбонат кальцію, гідроксид магнію, силікат магнію і алюмінію, синтетичний силікат алюмінію, синтетичний гідрокальцит, гідроксид магнію-алюмінію, діізопропілетиламін, етаноламін, етилендіамін, триетаноламін, триетиламін, триізопропаноламін, триметиламін, трис(гідроксиметил)амінометан (TRIS) і т.п. Також придатними є основи, які являють собою солі фармацевтично прийнятної кислоти, такі як оцтова кислота, акрилова кислота, адипінова кислота, альгінова кислота, алкансульфонові кислоти, амінокислоти, аскорбінова кислота, бензойна кислота, борна кислота, масляна кислота, карбонова кислота, лимонна кислота жирні кислоти, мурашина кислота, фумарова кислота, глюконова кислота, гідрохіносульфонова кислота, ізоаскорбінова кислота, молочна кислота, малеїнова кислота, щавлева кислота, парабромфенілсульфонова кислота, пропіонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, саліцилова кислота, стеаринова кислота, бурштинова кислота, дубильна кислота, винна кислота, тіогліколева кислота, толуолсульфонова кислота, сечова кислота і т.п. Також можуть бути використані солі поліпротонних кислот, такі як фосфат натрію, гідрофосфат динатрію і дигідрофосфат натрію. Коли основа являє собою сіль, катіон може являти собою будь-який зручний і фармацевтично прийнятний катіон, такий як амоній, лужні метали, лужноземельні метали і т.п. Приклади можуть включати, без обмеження, натрій, калій, літій, магній, кальцій і амоній.

[00565] Придатними кислотами є фармацевтично прийнятні органічні або неорганічні кислоти. Приклади придатних неорганічних кислот включають соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, йодистоводневу кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, борну кислоту, фосфорну кислоту і т. п. Приклади придатних органічних кислот включають оцтову кислоту, акрилову кислоту, адипінову кислоту, альгінову кислоту, алкансульфонові кислоти, амінокислоти, аскорбінову кислоту, бензойну кислоту, борну кислоту, масляну кислоту, вугільну кислоту, лимонну кислоту, жирні кислоти, мурашину кислоту, фумарову кислоту, глюконову кислоту, гідрохіносульфонову кислоту, ізоаскорбінову кислоту, молочну кислоту, малеїнову кислоту, метансульфонову кислоту, щавлеву кислоту, парабромфенілсульфонову кислоту, пропіонову кислоту, п-толуолсульфонову кислоту, саліцилову кислоту, стеаринову кислоту, бурштинову

кислоту, дубильну кислоту, винну кислоту, тіогліколеву кислоту, толуолсульфонову кислоту, сечову кислоту і т.п.

4.2. Склади для парентерального введення

[00566] У деяких варіантах здійснення способів, описаних у даній заявці, інгібітор РІЗК (наприклад, один або більше інгібіторів РІЗК) і/або інший агент (наприклад, другий агент, наприклад один або більше других агентів, описаних у даній заявці) вводять парентерально. У деяких варіантах здійснення композицій, описаних у даній заявці, інгібітор РІЗК (наприклад, сполука 1) і/або інший агент (наприклад, другий агент, наприклад один або більше других агентів, описаних у даній заявці) складені для парентерального введення. Деякі варіанти здійснення, що стосуються таких способів і композицій, включають наступне.

[00567] У деяких варіантах здійснення в даній заявці пропонуються фармацевтичні композиції для парентерального введення, які містять сполуку, розкриту в даній заявці, і фармацевтичний наповнювач, придатний для парентерального введення. У деяких варіантах здійснення в даному документі представлені фармацевтичні композиції для парентерального введення, які містять: (i) ефективну кількість розкритої сполуки; необов'язково (ii) ефективну кількість одного або більше других агентів; і (iii) один або більше фармацевтичних наповнювачів, придатних для парентерального введення. У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція додатково містить: (iv) ефективну кількість третього агента.

[00568] Форми, у які розкриті фармацевтичні композиції можуть бути включені для введення шляхом ін'єкції, включають водні або масляні суспензії або емульсії з кунжутною олією, кукурудзяною олією, бавовняною олією або арахісовою олією, а також з еліксири, маніт, декстрозу або стерильний водний розчин і аналогічні фармацевтичні носії.

[00569] Для ін'єкцій також звичайно використовуються водні розчини в сольовому розчині. Також можуть бути використані етанол, гліцерин, пропіленгліколь, рідкий поліетиленгліколь і т.п. (і їх придатні суміші), похідні циклодекстрину і рослинні олії.

[00570] Для ін'єкцій також звичайно використовуються водні розчини в сольовому розчині. Також можуть бути використані етанол, гліцерин, пропіленгліколь, рідкий поліетиленгліколь і т.п. (і їх придатні суміші), похідні циклодекстрину і рослинні олії. Придатна плинність може підтримуватися, наприклад, шляхом використання покриття, такого як лецитин, для підтримання необхідного розміру частинок у випадку дисперсії, і шляхом використання поверхнево-активних речовин. Впливу мікроорганізмів можна уникнути шляхом використання різних антибактеріальних і протигрибкових агентів, наприклад парабенів, хлорбутанолу, фенолу, сорбінової кислоти, тимеросалу і т.п.

[00571] Стерильні розчини для ін'єкцій одержують шляхом включення сполуки, описаної в даній заявці, у необхідній кількості в придатний розчинник з різними іншими інгредієнтами, перерахованими вище, залежно від ситуації, з наступною стерилізацією фільтруванням. Звичайно дисперсії приготують шляхом включення різних стерилізованих активних інгредієнтів у стерильний носій, який містить основне дисперсійне середовище і придатні інші інгредієнти з перерахованих вище. У випадку стерильних порошків для приготування стерильних розчинів для ін'єкцій визначеними способами приготування є методи вакуумного сушіння і ліофільного сушіння, у результаті яких одержують порошок активного інгредієнта з будь-яким додатковим інгредієнтом з попередньо стерильно відфільтрованого розчину, що їх містить.

[00572] Ін'єктовані препарати можуть бути стерилізовані, наприклад фільтрацією через затримуючий бактерії фільтр або шляхом включення стерилізуючих агентів у вигляді твердих стерильних композицій, які можуть бути розчинені або дисперговані в стерильній воді або іншому стерильному ін'єктованому середовищі перед застосуванням. Ін'єктовані композиції можуть містити від приблизно 0,1 % мас./мас. до приблизно 5 % мас./мас. описаної в даній заявці сполуки.

5. ДОЗУВАННЯ

[00573] Інгібітор РІЗК (наприклад, сполука 1 або іделалісіб) або інший агент, розкритий у даній заявці (наприклад, один або більше з других агентів, розкритих у даній заявці), може бути доставлений у формі фармацевтично прийнятних композицій. У деяких варіантах здійснення фармацевтичні композиції містять описаний у даній заявці інгібітор РІЗК (наприклад, сполуку 1) і/або один або більше додаткових терапевтичних агентів, що містяться в одній лікарській формі з одним або більше фармацевтично прийнятними наповнювачами. У деяких випадках інгібітор РІЗК (наприклад, сполуку 1) або один або більше інших терапевтичних агентів, описаних у даній заявці, вводять в окремих фармацевтичних композиціях, які можуть (наприклад, через різні фізичні і/або хімічні характеристики) вводитися різними способами (наприклад, один терапевтичний засіб вводиться перорально, а інший - внутрішньовенно). В інших випадках

інгібітор PI3K (наприклад, сполуку 1) або один або більше інших терапевтичних агентів, описаних у даній заявці, можна вводити окремо, але одним і тим же способом (наприклад, як перорально, так і внутрішньовенно). В інших випадках інгібітор PI3K (наприклад, сполука 1) або один або більше інших терапевтичних агентів, розкритих у даній заявці, можуть вводитися в одній і тій же фармацевтичній композиції.

[00574] Вибраний рівень дозування буде залежати від множини факторів, включаючи, наприклад, активність конкретної використовуваної сполуки, шлях введення, час введення, швидкість виведення або метаболізм конкретної використовуваної сполуки, швидкість і ступінь усмоктування, тривалість лікування, інші лікарські речовини, сполуки і/або матеріали, використовувані у комбінації з конкретною застосовуваною сполукою, вік, стать, вагу, стан, загальний стан здоров'я і попередню історію хвороби пацієнта, що піддається лікуванню, і подібні фактори, добре відомі у медицині.

[00575] Як правило, придатна добова доза сполуки 1, описаної в даній заявці, і/або терапевтичного агента буде являти собою таку кількість сполуки, яка в деяких варіантах здійснення може бути найнижчою дозою, ефективною для одержання терапевтичного ефекту. Така ефективна доза звичайно буде залежати від факторів, описаних у даній заявці. Як правило, дози сполуки 1 або терапевтичного агента, описані в даній заявці, для введення пацієнту для одержання зазначених ефектів будуть змінюватися від приблизно 0,0001 мг до приблизно 100 мг на добу або від приблизно 0,001 мг до приблизно 100 мг на добу, або від приблизно 0,01 мг до приблизно 100 мг на добу, або від приблизно 0,1 мг до приблизно 100 мг на добу, або від приблизно 0,0001 до приблизно 500 мг на добу, або від приблизно 0,001 до приблизно 500 мг на добу, або від приблизно 0,01 до приблизно 1000 мг на добу, або від приблизно 0,01 до приблизно 500 мг на добу, або від приблизно 0,1 до приблизно 500 мг на добу, або від приблизно 1 до 50 мг на добу, або від приблизно 5 до 40 мг на добу. Зразкова доза становить від 10 до 30 мг на добу. У деяких варіантах здійснення для людини вагою 70 кг придатна доза буде становити від приблизно 0,05 г/добу до приблизно 7 г/добу, наприклад від приблизно 0,05 г/добу до приблизно 2,5 г/добу. Фактичні рівні дозування активних інгредієнтів у фармацевтичних композиціях, описаних у даній заявці, можуть змінюватися таким чином, щоб була одержана кількість активного інгредієнта, ефективна для досягнення бажаної терапевтичної відповіді для конкретного пацієнта, композиції і способу введення, при цьому доза не повинна бути токсичною для пацієнта. У деяких випадках більш адекватними можуть бути рівні дозування, які нижче нижньої межі вищезгаданого діапазону, у той час як в інших випадках можуть використовуватися більш високі дози, не викликаючи якого-небудь шкідливого побічного ефекту, наприклад, шляхом розділення таких високих доз на декілька невеликих доз, що вводяться протягом доби.

[00576] У деяких варіантах здійснення сполуки можуть вводитися щодня, через день, три рази на тиждень, два рази на тиждень, щотижня або раз на два тижні. Графік дозування може включати "відпочинок від ліків", наприклад ліки можна вводити протягом двох тижнів, одного тижня або трьох тижнів, одного тижня або чотирьох тижнів, одного тижня і т.д. або безперервно без відпочинку від ліків. Сполуки можуть вводитися перорально, внутрішньовенно, внутрішньоочеревинно, місцево, трансдермально, внутрішньом'язово, підшкірно, інтраназально, сублінгвально або будь-яким іншим способом.

[00577] У деяких варіантах здійснення сполуку 1 або терапевтичний засіб, описані в даній заявці, можна вводити декількома дозами. Дози можуть вводитися приблизно один, два, три, чотири, п'ять, шість або більше шести разів на добу. Режим дозування може бути приблизно один раз на місяць, приблизно раз на два тижні, приблизно раз на тиждень або приблизно раз на добу. В іншому варіанті здійснення сполуку 1, описану в даній заявці, і інший терапевтичний засіб вводять разом приблизно від одного разу на добу до приблизно 6 разів на добу. В іншому варіанті здійснення введення сполуки 1, представленої в даній заявці, і терапевтичного агента продовжується протягом менше ніж приблизно 7 днів. У ще одному варіанті здійснення введення продовжується протягом більше ніж приблизно 6 днів, приблизно 10 днів, приблизно 14 днів, приблизно 28 днів, приблизно двох місяців, приблизно шести місяців або приблизно одного року. У деяких випадках використовується безперервне дозування, яке продовжується протягом необхідного для цього часу.

[00578] Введення фармацевтичних композицій, описаних у даній заявці, може продовжуватися протягом необхідного для цього часу. У деяких варіантах здійснення агент, розкритий у даній заявці, вводять протягом більше ніж приблизно 1, приблизно 2, приблизно 3, приблизно 4, приблизно 5, приблизно 6, приблизно 7, приблизно 14 або приблизно 28 днів. У деяких варіантах здійснення агент, розкритий у даній заявці, вводять протягом менше ніж приблизно 28, приблизно 14, приблизно 7, приблизно 6, приблизно 5, приблизно 4, приблизно 3,

приблизно 2 або приблизно 1 дня. У деяких варіантах здійснення терапевтичний засіб, розкритий в даній заявці, вводять регулярно протягом тривалого часу, наприклад, для лікування хронічних ефектів.

[00579] Оскільки сполуку 1, описану в даному документі, можна вводити в комбінації з одним або більше терапевтичними агентами, дози кожного агента або терапії можуть бути нижче, ніж відповідна доза у випадку терапії одним агентом. Добова доза для терапії одним агентом може становити, наприклад, від приблизно 0,0001 мг до приблизно 200 мг або від приблизно 0,001 мг до приблизно 100 мг, або від приблизно 0,01 мг до приблизно 100 мг, або від приблизно 0,1 мг до приблизно 100 мг, або від приблизно 1 мг до приблизно 50 мг на кілограм маси тіла.

[00580] Коли сполуку 1 вводять у фармацевтичній композиції, яка містить один або більше терапевтичних агентів, і цей агент має більш короткий період напіврозпаду в порівнянні з періодом напіврозпаду сполуки 1, форми однократних доз агента і сполуки 1 можуть бути скоректовані відповідним чином.

6. НАБОРИ

[00581] У деяких варіантах здійснення в даній заявці представлені набори. Набори можуть включати описану в даній заявці фармацевтичну композицію в придатній упаковці і письмовий матеріал, який може включати інструкції із застосування, огляд клінічних досліджень, перелік побічних ефектів і т.п. Такі набори можуть також включати інформацію, таку як посилання на наукову літературу, матеріали-вкладиші в упаковку, результати клінічних випробувань і/або їх короткий виклад і т.п., які вказують або визначають види активності і/або переваги фармацевтичної композиції і/або описують дозування, спосіб введення, побічні ефекти, взаємодії з іншими лікарськими речовинами або іншу інформацію, корисну для постачальника медичних послуг. Така інформація може ґрунтуватися на результатах різних досліджень, наприклад досліджень на експериментальних тваринах, що включають моделі *in vivo*, і досліджень, оснований на клінічних випробуваннях на людях.

[00582] У деяких варіантах здійснення в набір входить пам'ятка, наприклад, у вигляді чисел поруч із таблетками або капсулами, причому числа відповідають дням режиму, у які зазначені таблетки або капсули повинні прийматися. Іншим прикладом такої пам'ятки є календар, надрукований на упаковці, наприклад "Перший тиждень, понеділок, вівторок, ... і т.д. ... Другий тиждень, понеділок, вівторок, ..." і т.д. Інші варіанти пам'ятки є очевидними. "Добова доза" може являти собою одну таблетку або капсулу або декілька таблеток або капсул, які слід приймати у визначений день.

[00583] Набір може містити сполуку 1 і один або більше терапевтичних агентів. У деяких варіантах здійснення сполука 1 і агент надані у вигляді окремих фармацевтичних композицій в окремих контейнерах у наборі. У деяких варіантах здійснення сполука 1, описана в даній заявці, і агент надаються у вигляді однієї фармацевтичної композиції в контейнері в наборі. Придатна упаковка і додаткові вироби для застосування (наприклад, мірний стаканчик для рідких препаратів, упаковка з фольги для мінімізації впливу повітря і т.п.) відомі в даній галузі техніки і можуть бути включені в набір. В інших варіантах здійснення набори можуть додатково містити пристрої, які використовуються для введення активних агентів. Приклади таких пристроїв включають, без обмеження, шприци, крапельниці, пластири і інгалятори. Описані в даній заявці набори можуть надаватися, продаватися і/або просуватися постачальникам медичних послуг, у тому числі лікарями, медсестрами, фармацевтами, посадовими особами рецептурних служб і т.п. Набори також можуть, у деяких варіантах здійснення, продаватися безпосередньо споживачу.

[00584] Прикладом такого набору є так звана блістерна упаковка. Блістерні упаковки добре відомі в пакувальній промисловості і широко використовуються для упакування фармацевтичних одиничних дозованих форм (таблеток, капсул і т.п.). Блістерні упаковки звичайно складаються з листа відносно твердого матеріалу, покритого фольгою з переважно прозорого пластикового матеріалу. У процесі упакування в пластиковій фользі формують заглиблення. Заглиблення мають розмір і форму таблеток або капсул, які повинні бути упаковані. Потім таблетки або капсули поміщають у заглиблення, і лист відносно твердого матеріалу притискають до пластикової фольги з лицьової сторони фольги, протилежної стороні, у якій сформовані заглиблення. У результаті таблетки або капсули виявляються запечатаними в заглибленнях між пластиковою фольгою і листом. Міцність листа є такою, яка дозволяє витягти таблетки або капсули з блістерної упаковки шляхом натиснення руками на заглиблення, у результаті чого в листі в місці заглиблення утворюється отвір. Таблетка або капсула може бути потім видалена через зазначений отвір.

[00585] Набори можуть додатково містити фармацевтично прийнятні носії, які можна використовувати для введення одного або більше активних агентів. Наприклад, якщо активний

агент наданий у твердій формі, яка повинна бути відновлена для парентерального введення, набір може містити герметичний контейнер з придатним носієм, у якому активний агент може бути розчинений для утворення стерильного розчину, що не містить частинки, придатного для парентерального введення. Приклади фармацевтично прийнятих носіїв включають, без обмеження: воду для ін'єкцій USP; водні носії, такі як, крім іншого, розчин хлориду натрію для ін'єкцій, розчин Рінгера для ін'єкцій, розчин декстрази для ін'єкцій, розчин декстрази і хлориду натрію для ін'єкцій і розчин лактату Рінгера для ін'єкцій; носії, що змішуються з водою, такі як, без обмеження, етиловий спирт, поліетиленгліколь і поліпропіленгліколь; і неводні носії, такі як, без обмеження, кукурудзяна олія, бавовняна олія, арахісова олія, кунжутна олія, етилолеат, ізопропілміристат і бензилбензоат.

[00586] Дане розкриття додатково включає безводні фармацевтичні композиції і лікарські форми, які містять активний інгредієнт, оскільки вода може сприяти розкладанню деяких сполук. Наприклад, в галузі фармацевтики вода може додаватися (наприклад, приблизно 5 %) як засіб, що імітує тривале зберігання, для визначення таких характеристик як термін придатності або стабільність складів у часі. Безводні фармацевтичні композиції і дозовані форми можуть бути приготовлені за допомогою безводних або з низькою вологістю інгредієнтів і при низькій вологості або в умовах низької вологості. Наприклад, фармацевтичні композиції і дозовані форми, які містять лактозу, можна зробити безводними, якщо передбачається значною мірою контактування з вологою і/або вологим середовищем під час виробництва, упакування і/або зберігання. Безводну фармацевтичну композицію можна одержати і зберігати таким чином, щоб зберегти її безводну природу. Відповідно, безводні фармацевтичні композиції можуть бути упаковані з використанням матеріалів, про які відомо, що вони дозволяють уникнути впливу води; отже, вони можуть бути включені у відповідні фармацевтичні набори. Приклади придатної упаковки включають, без обмеження, герметично закриту фольгу, пластмаси або т. п., контейнери, що містять однократну дозу, блістерні упаковки і стрипові упаковки.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1. Вивчення комбінації сполуки 1 з селінексором

[00587] Одержували синергічні ефекти сполук, представлених у даному документі, і іншого терапевтичного агента. Спосіб полягав у наступному. Заморожені для зберігання в рідкому азоті клітини розморожували. Після росту і поділу клітин до потрібної кількості, виконували скринінг. Клітини висівали в живильне середовище або в чорні 1536-ямкові або в 384-ямкові планшети для культури тканини. Потім клітини зрівнювали в аналітичних планшетах шляхом центрифугування і поміщали в інкубатори, прикріплені до дозуючих модулів, при 37 °C на 24 години перед обробкою. Під час обробки збирали набір аналітичних планшетів (які не одержували обробку) і вимірювали рівні АТФ шляхом додавання ATPLite (Perkin Elmer). Ці планшети $T_{\text{нуль}}$ (T_0) зчитували з використанням надчутливої смуги люмінесценції на планшетних рідерах Envision (Perkin Elmer). Оброблені аналітичні планшети інкубували зі сполукою протягом 72 годин. Через 72 години планшети забарвлювали ATPLite для аналізу кінцевої точки. Усі точкові дані збирали за допомогою автоматизованих процесів, перевіряли на якість і аналізували за допомогою програмного забезпечення Zalicus. Аналітичні планшети приймали, якщо вони відповідали наступним стандартам контролю якості: відносні значення люциферази були постійними протягом усього експерименту, оцінки Z-фактора були вище 0,6, контролю без обробки/носій на планшеті були однаковими.

[00588] Інгібування (I) визначали наступним чином:

$$I = (1 - T/V) * 100 \%,$$

де T-кількість оброблених клітин, а V-кількість необроблених (наповнювач) клітин (через 72 години). Значення I варіює від 0 % (коли $T=V$) до 100 % (коли $T=0$). Значення IC_{50} визначали як концентрацію лікарської речовини, необхідну для інгібування 50 % росту клітин у порівнянні з ростом клітин, оброблених носієм (концентрація лікарської речовини, яка дає $I=50$ %). Мірою ефекту в експерименті може бути інгібування клітинної відповіді відносно рівня необроблених клітин (тільки носій). Для необроблених, з носієм, і оброблених рівнів V і T розраховували фракційне інгібування $I=1-T/V$. Значення інгібування міняється в діапазоні від 0 % на необробленому рівні до 100 % при $T=0$. Рівні інгібування є негативними для агентів, які фактично збільшують рівні. Для деяких аналізів можуть виявитися більш придатними інші міри ефекту, такі як відношення активності $r=T/V$. Коли використовуються відношення активностей (наприклад, кратне збільшення в порівнянні зі стимульованим контролем), ефект може бути виміряний через індукцію $I=\ln(T/V)$. При такому визначенні всі вираження ефекту є такими ж, як і для інгібування.

[00589] Інгібування росту (GI) використовують як міру життєздатності клітин. Життєздатність клітин у носії вимірюють під час дозування (T_0) і через 72 години (T_{72}). Значення GI, що

дорівнює 0 %, свідчить про відсутність інгібування росту - сигнали T72, оброблені сполукою, і T72 з носієм збігаються. Показник GI 100 % свідчить про повне інгібування росту - сигнали T72, оброблені сполукою, і T0 з носієм збігаються. Кількість клітин у ямках не збільшувалася протягом періоду обробки (GI 100 %) і це може свідчити про те, що цитостатичний ефект сполук досягає плато при цьому рівні ефекту. Показник GI 200 % свідчить про повну загибель усіх клітин у ямці з культурою. Сполуки, що досягають плато активності GI 200 %, вважаються цитотоксичними. GI обчислюють за допомогою наступного тесту і рівняння:

$$\begin{aligned} &T < V_0:100 * \left(1 - \frac{T - V_0}{V_0}\right), \\ \text{якщо} & \\ &T \geq V_0:100 * \left(1 - \frac{T - V_0}{V - V_0}\right), \\ \text{якщо} & \end{aligned}$$

де T-це міра сигналу для випробуваного виробу, V-це контрольна міра, оброблена носієм, а V₀-міра контролю з носієм у нульовий момент часу. Ця формула одержана з розрахунку інгібування росту, використовуюваного в скринінгу з високою пропускну здатністю NCI-60 у Національному інституті раку.

[00590] Дані аналізу комбінації виражали у вигляді 9×9 матриці доз. Синергізм розраховували шляхом порівняння відповіді на комбінацію з відповідями на сполуки, що складають цю комбінацію, узяті окремо, з урахуванням еталонної адитивної моделі лікарська речовина-з-дозою самої цієї лікарської речовини. Відхилення від адитивності дози можна оцінювати візуально на ізоболограмі або чисельно за допомогою показника адитивності (CI). Див. наведені нижче таблиці для CI при 50 % інгібуванні і CI при 50 % інгібуванні росту. Адитивний ефект відповідає CI=1,0. Синергічний ефект відповідає CI<1. Антагоністичний ефект відповідає CI>1,0.

[00591] Зсув ефективності оцінювали за допомогою ізоболограми, яка демонструє, наскільки менше лікарського засобу потрібно в комбінації для досягнення бажаного рівня ефекту в порівнянні з дозами одиничних агентів, необхідними для досягнення цього ефекту. Ізоболограму одержували шляхом визначення місця розташування концентрацій, які відповідають перетинанню зазначеного рівня інгібування. Це було зроблено шляхом знаходження точки перетинання для концентрації кожного окремого агента в матриці доз і концентрацій інших одиничних агентів. Практично, кожна вертикальна концентрація C_y залишалася фіксованою, у той час як алгоритм ділення навпіл використовували для визначення горизонтальної концентрації C_x у комбінації з тією дозою по вертикалі, яка давала вибраний рівень ефекту на поверхні відповіді Z (C_x, C_y). Потім ці концентрації поєднували шляхом лінійної інтерполяції для одержання відображення ізоболограми. Для синергічних взаємодій контур ізоболограми буде опускатися нижче порога адитивності і наближатися до початку координат, а антагоністична взаємодія буде лежати вище порога адитивності. Плани похибок представляють невизначеність, яка виникає з окремих точок даних, використовуваних для побудови ізоболограми. Невизначеність для кожної точки перетинання оцінювали по помилках відповіді шляхом ділення навпіл для знаходження концентрацій, де Z-σ_Z(C_x, C_y) і Z+σ_Z(C_x, C_y) перетинають I_{cut}, де σ_Z - стандартне відхилення залишкової помилки на шкалі ефектів.

[00592] Щоб виміряти комбіновані ефекти, що перевищують адитивність по Леві, була розроблена скалярна міра для характеристики сили синергічної взаємодії, називана балом синергізму. Бал синергізму обчислювали наступним чином:

$$\text{Бал синергізму} = \log f_x \log f_y \sum \max(0, I_{data}) (I_{data} - I_{Leve})$$

Фракційне інгібування для кожного агента-компонента і точки комбінації в матриці обчислювали відносно медіани всіх контрольних ямок, оброблених носієм. Рівняння бала синергізму інтегрує спостережувану в експерименті величину активності в кожній точці матриці, що перевищує поверхню моделі, чисельно одержану з активності агентів-компонентів з використанням моделі Леві для адитивності. Додаткові члени в рівнянні для бала синергізму (вище) використовувалися для нормалізації різних коефіцієнтів розведення, використовуваних для індивідуальних агентів, і для забезпечення можливості порівняння балів синергізму у всьому експерименті. Включення стробування позитивного інгібування або множника I_{data} видаляє шум близько нульового рівня ефекту і зсуває у бік результати для синергічних взаємодій, що виникають при високих рівнях активності.

[00593] Міру бал синергізму використовували для аналізу самоперетинання. Очікувалося, що бали синергізму для самоперетинань є адитивними по визначенню і, отже, дорівнюють нулю. Проте, у той час як деякі бали синергізму для самоперетинань були близькими до нуля,

багато які з них були вище нуля, свідчаючи про те, що експериментальний шум або неоптимальна підгонка кривих відповіді на дозу одиничних агентів додає внесок у невеликі збурювання при оцінці. Ця стратегія орієнтована на клітинні лінії, фокусуючись на поведінці самоперетинань для кожної клітинної лінії відносно глобальної оцінки активності панелі клітинних ліній. Комбінації, у яких бал синергізму був вище середнього значення самоперетинання плюс два стандартні відхилення або три стандартні відхилення, можуть розглядатися як кандидати на синергізм з рівнями достовірності 95 і 99 %, відповідно. Адитивність повинна зберігати бал синергізму рівним нулю, а бал синергізму, що дорівнює двом або трьом стандартним відхиленням, указує на те, що комбінація є синергічною на статистично

значимих рівнях, 95 і 99 %.

[00594] Величину Леві (Loewe Vol) використовували для оцінки загальної величини комбінованої взаємодії, що перевищує модель адитивності Леві. Величина Леві особливо корисна для проведення відмінності між синергічним збільшенням у фенотипічній активності (позитивна величина Леві) від синергічного антагонізму (негативна величина Леві). Коли спостерігається антагонізм, слід оцінити величину Леві для перевірки, чи є яка-небудь кореляція між антагонізмом і конкретною цільовою активністю лікарської речовини або клітинним генотипом. Ця модель визначає адитивність як несинергічну комбіновану взаємодію, при якій поверхня матриці комбінованої дози не повинна відрізнятися від будь-якого лікарського засобу, що перетинається (об'єднаний) із самим собою. Адитивність по Леві обчислювали наступним чином:

$$I_{\text{комбіновано}} \text{ відповідає } \left(\frac{X}{X_1} \right) + \left(\frac{Y}{Y_1} \right) = 1,$$

де X_1 і Y_1 є ефективними концентраціями одиничного агента для спостережуваного комбінованого ефекту I . Наприклад, якщо 50 % інгібування досягається при 1 мкМ окремо взятої лікарської речовини А або 1 мкМ окремо взятої лікарської речовини В, то комбінація, що складається з 0,5 мкМ А і 0,5 мкМ В, також повинна інгібувати на 50 %.

Результати

[00595] Значення CI_{50} для інгібування росту і інгібування в Таблиці 1 класифіковані наступним чином: S=від 0,01 до <0,5, T=від 0,5 до <0,7, U=від 0,7 до <1, і $W \geq 1$. Значення бала синергізму для інгібування росту і інгібування класифіковані наступним чином: A1=від 0,0001 до <1, A2=від 1 до <3 і A3= ≥ 3 .

[00596] Комбіновані ефекти сполуки 1 і селінексору тестували на п'ятьох типах клітинних ліній Т-клітинної лімфоми: Н9, НН, НuТ 78, НuТ 102 і MJ (G11). Ці клітинні лінії можуть мати різні геномні профілі, і, таким чином, комбінація сполуки 1 і селінексору може виявляти різні синергічні ефекти на ці клітинні лінії. Результати показані нижче в Таблиці 1. Ізоболограма, що зображує ефект комбінації сполуки 1 і селінексору на клітинну лінію Н9, показана на кресленні. Згідно з представленими даними, комбінація сполуки 1 і селінексору є синергічною в вибраних клітинних лініях.

Таблиця 1

Комбінація сполуки 1 і селінексору

Сполука 1 в комбінації з	Клітинна лінія	Бал синергізму, інгібування росту	CI_{50} інгібування росту	Бал синергізму, інгібування	CI_{50} інгібування
селінексором	Н9	10,4 A3		3,23 A3	
селінексором	НН	1,53 A2		1,25 A2	
селінексором	НuТ 102			0,82 A1	
селінексором	НuТ 78	5,85 A3		1,94 A2	
селінексором	MJ (G11)	4,50 A3		1,50 A2	

Приклад 2. Клінічні випробування комбінації сполуки 1 і анти-PD-1 антитіла

[00597] Фаза 1b клінічних випробувань для лікування пацієнта з гематологічними злоякісними новоутвореннями проводиться з використанням комбінації сполуки 1 і анти-PD-1 антитіла. Деякі пацієнти мають прогресуючі В- і/або Т-клітинні злоякісні новоутворення. Анти-PD-1 антитіла, використовувані в цьому дослідженні в комбінації зі сполукою 1, включають ніволумаб і пембролізумаб.

[00598] Початкова доза для сполуки 1 становить 15 мг на добу і може бути збільшена до 15 мг на добу, 25 мг на добу і 25 мг на добу.

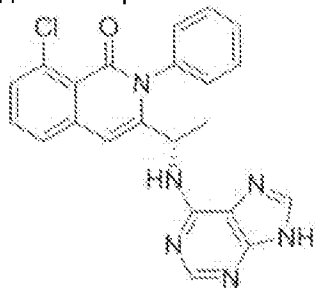
[00599] Комбінацію сполуки 1 і анти-PD-1 антитіла вводять трьом розширеним когортам: фолікулярної лімфоми, DLBCL і Т-клітинної лімфоми.

5 ЕКВІВАЛЕНТИ

[00600] Хоча даний винахід розкритий з посиланням на конкретні аспекти, очевидно, що інші аспекти і варіанти цього винаходу можуть бути розроблені іншими фахівцями в даній галузі техніки без відхилення від істинної суті і обсягу винаходу. Передбачається, що прикладена формула винаходу включає всі такі аспекти і еквівалентні варіанти.

10 ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб лікування, контролю або профілактики раку у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості інгібітора PI3K в комбінації з другим терапевтичним агентом, де другий терапевтичний агент являє собою модулятор контрольної точки; де інгібітор PI3K являє собою Сполуку 1 наступної структури:



Сполука 1

або її фармацевтично прийнятну форму;

де модулятор контрольної точки являє собою ніволумаб, пембролізумаб, підилізумаб, AMP-514 або AMP-224;

де рак являє собою В-клітинну лімфому, фолікулярну лімфому, синдром Ріхтера, лімфому клітин мантийної зони, неходжкінську лімфому, шкірну лімфому або Т-клітинну лімфому.

2. Спосіб за п. 1, де інгібітор PI3K і другий терапевтичний агент є єдиними терапевтично активними інгредієнтами.

3. Спосіб за п. 1 або 2, де інгібітор PI3K і другий терапевтичний агент знаходяться в одній лікарській формі.

4. Спосіб за п. 1 або 2, де інгібітор PI3K і другий терапевтичний агент знаходяться в окремих лікарських формах.

5. Спосіб за будь-яким із пп. 1-4, де комбінація інгібітора PI3K і другого терапевтичного агента є синергетичною.

6. Спосіб за будь-яким із пп. 1-5, де концентрація інгібітора PI3K, яка потрібна для досягнення рівня інгібування, щонайменше на 20 % нижче при введенні інгібітора PI3K в комбінації з другим терапевтичним агентом, ніж при введенні тільки одного інгібітора PI3K.

7. Спосіб за будь-яким із пп. 1-6, де концентрація другого терапевтичного агента, яка потрібна для досягнення рівня інгібування, щонайменше на 20 % нижче при введенні другого терапевтичного агента в комбінації з інгібітором PI3K, ніж при введенні тільки одного другого терапевтичного агента.

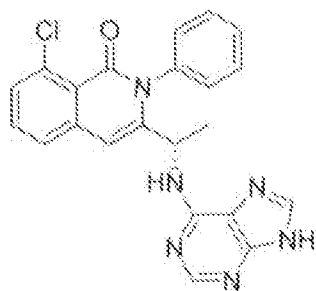
8. Спосіб за будь-яким із пп. 1-7, де доза інгібітора PI3K, при якій досягається терапевтичний ефект, щонайменше на 20 % нижче при введенні інгібітора PI3K в комбінації з другим терапевтичним агентом, ніж при введенні тільки одного інгібітора PI3K.

9. Спосіб за будь-яким із пп. 1-8, де доза другого терапевтичного агента, при якій досягається терапевтичний ефект, щонайменше на 20 % нижче при введенні другого терапевтичного агента в комбінації з інгібітором PI3K, ніж при введенні тільки одного другого терапевтичного агента.

10. Спосіб за будь-яким із пп. 1-9, де протираковий ефект, який забезпечується комбінацією інгібітора PI3K і другого терапевтичного агента, вище, ніж протираковий ефект, який забезпечується монотерапією такою ж дозою інгібітора PI3K.

11. Спосіб за п. 10, де протираковий ефект, який забезпечується комбінацією інгібітора PI3K і другого терапевтичного агента щонайменше в 2 рази вище, щонайменше в 3 рази вище, щонайменше в 5 разів вище або щонайменше в 10 разів вище, ніж протираковий ефект, що забезпечується монотерапією інгібітором PI3K або його фармацевтично прийнятною формою.

12. Спосіб за будь-яким із пп. 1-11, де протираковий ефект, який забезпечується комбінацією інгібітора PI3K і другого терапевтичного агента, вище, ніж протираковий ефект, який забезпечується монотерапією такою ж дозою другого терапевтичного агента.
13. Спосіб за п. 12, де протираковий ефект, який забезпечується комбінацією інгібітора PI3K і другого терапевтичного агента, щонайменше в 2 рази вище, щонайменше в 3 рази вище, щонайменше в 5 разів вище або щонайменше в 10 разів вище, ніж протираковий ефект, який забезпечується монотерапією другим терапевтичним агентом.
14. Спосіб за будь-яким із пп. 1-13, де інгібітор PI3K вводять одночасно з другим терапевтичним агентом.
15. Спосіб за будь-яким із пп. 1-13, де інгібітор PI3K вводять після другого терапевтичного агента.
16. Спосіб за будь-яким із пп. 1-13, де інгібітор PI3K вводять перед другим терапевтичним агентом.
17. Спосіб за будь-яким із пп. 1-16, де розвиток резистентності раку до інгібітора PI3K затримується.
18. Спосіб за будь-яким із пп. 1-16, де ризик того, що рак стане резистентним до інгібітора PI3K, зменшується.
19. Спосіб за будь-яким із пп. 1-16, де рак не стає резистентним до інгібітора PI3K протягом щонайменше 12 місяців.
20. Спосіб за будь-яким із пп. 1-16, де ремісія раку у суб'єкта продовжується.
21. Спосіб за будь-яким із пп. 1-16, де у суб'єкта спостерігається ремісія раку протягом щонайменше 12, 18 або 24 місяці.
22. Спосіб за будь-яким із пп. 1-16, де імовірність того, що у суб'єкта наступить повна ремісія раку, зростає.
23. Спосіб за будь-яким із пп. 1-16, де у суб'єкта спостерігається повна ремісія раку.
24. Спосіб за будь-яким із пп. 1-16, де рівень мінімальної залишкової хвороби (MRD) знижується.
25. Спосіб за будь-яким із пп. 1-16, де у суб'єкта по суті не детектується MRD після лікування.
26. Спосіб за будь-яким із пп. 1-25, де комбінація інгібітора PI3K і другого терапевтичного агента є синергетичною згідно з показником адитивності, який нижче ніж 1.
27. Спосіб за п. 26, де комбінація інгібітора PI3K і другого терапевтичного агента є синергетичною згідно з показником адитивності, який нижче ніж 0,7.
28. Спосіб за п. 27, де комбінація інгібітора PI3K і другого терапевтичного агента є синергетичною згідно з показником адитивності, який нижче ніж 0,5.
29. Спосіб за будь-яким із пп. 26-28, де показник адитивності оцінюють при 50 % інгібуванні.
30. Спосіб за будь-яким із пп. 26-28, де індекс адитивності оцінюють при 50 % інгібуванні росту.
31. Спосіб за будь-яким із пп. 1-25, де комбінація інгібітора PI3K і другого терапевтичного агента є синергетичною згідно з балом синергізму, який вище ніж 3.
32. Спосіб за п. 31, де комбінація інгібітора PI3K і другого терапевтичного агента є синергетичною згідно з балом синергізму, який вище ніж 3, для інгібування або інгібування росту.
33. Спосіб за п. 1, де неходжкінська лімфома являє собою неходжкінську В-клітинну лімфому або неходжкінську Т-клітинну лімфому.
34. Спосіб за п. 1, де неходжкінська лімфома являє собою неходжкінську В-клітинну лімфому.
35. Спосіб за п. 34, де неходжкінська В-клітинна лімфома являє собою дифузійну великоклітинну В-клітинну лімфому.
36. Спосіб за п. 35, де дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома являє собою дифузійну великоклітинну В-клітинну лімфому з клітин, подібних активованим В-клітинам, або дифузійну великоклітинну В-клітинну лімфому з клітин, подібних В-клітинам зародкових центрів.
37. Спосіб за п. 1, де неходжкінська лімфома являє собою індолентну неходжкінську лімфому.
38. Спосіб за п. 1, де Т-клітинна лімфома являє собою периферичну Т-клітинну лімфому (PTCL).
39. Спосіб за п. 1, де Т-клітинна лімфома являє собою шкірну Т-клітинну лімфому (CTCL).
40. Спосіб за будь-яким із пп. 1-39, де суб'єкт являє собою людину.
41. Композиція, яка містить комбінацію інгібітора PI3K і модулятор контрольної точки; де інгібітор PI3K являє собою сполуку 1 наступної структури:



Сполука 1

або її фармацевтично прийнятну форму;

де модулятор контрольної точки являє собою ніволумаб, пембролізумаб, підилізумаб, AMP-514 або AMP-224; і

- 5 де композиція призначена для лікування, контролю або профілактики В-клітинної лімфоми, фолікулярної лімфоми, синдрому Ріхтера, лімфому клітин мантийної зони, неходжкінської лімфоми, шкірної лімфоми або Т-клітинної лімфоми.

42. Спосіб за будь-яким із пп. 1-40, де фармацевтично прийнятна форма сполуки 1 являє собою гідрат.

- 10 43. Композиція за п. 41, де фармацевтично прийнятна форма сполуки 1 являє собою гідрат.

44. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що рак є рецидивуючим або рефрактерним.

45. Спосіб за п. 35, який **відрізняється** тим, що дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома є рецидивуючою або рефрактерною.

46. Спосіб за п. 1, в якому модулятор контрольної точки вводять у дозі від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 5 мг/кг.

- 15 47. Спосіб за п. 1, в якому сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну форму вводять у дозі від приблизно 5 мг до приблизно 75 мг.

Ізоболограма | None | 1500 | H9 | None |
384 | 15мкл | GM | Z-фактор | ATP Lite | 72 г

