



(51) МПК

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

G01N 33/50 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/5377 (2019.05); A61K 31/437 (2019.05); A61K 31/44 (2019.05); A61P 35/00 (2019.05); G01N 33/50 (2019.05)

(21)(22) Заявка: 2017119066, 06.11.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
06.11.2015

Дата регистрации:
30.12.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

07.11.2014 US 62/077,127;

23.02.2015 US 62/119,540;

12.02.2015 US 62/115,228

(43) Дата публикации заявки: 07.12.2018 Бюл. № 34

(45) Опубликовано: 30.12.2020 Бюл. № 1

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 07.06.2017

(86) Заявка РСТ:
US 2015/059526 (06.11.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/073884 (12.05.2016)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

БИХАРРИ Нил (US),

ГЕЙЛ София (US),

ЛАНДРЕТТЕ Шон (US),

БЕКЕТТ Пол (US),

КОНРАД Крис (US),

СЮЙ Тянь (US),

ЭРНАНДЕС Мариленс (US),

РОТБЕРГ Джонатан М. (US),

ЛИХЕНШТЕЙН Хенри (US)

(73) Патентообладатель(и):

ЭйАй ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2006128129 A2, 30.11.2006.

Харкевич Д.А. Фармакология. - М.:

"Медицина", 1987. WO 2013152342 A1,

10.10.2013. US 7863270 B2, 04.01.2011. RU

2438664 C2, 20.06.2011. Машковский М.Д.

Лекарственные средства. - 16-е изд., перераб.,
испр. и доп. - М.: Новая волна, 2012.

(54) КОМПОЗИЦИИ АПИЛИМОДА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области медицины и фармацевтики, а именно к композиции для лечения колоректального рака, содержащей терапевтически эффективное количество апилимода или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства, выбранного из вемурафениба и регорафениба,

композиции для лечения колоректального рака у пациента, имеющего рефрактерный или метастатический рак, содержащей апилимода димезилат и вемурафениб, композиции для лечения колоректального рака у пациента, имеющего рефрактерный или метастатический рак, содержащей апилимода димезилат и регорафениб, способу идентификации пациента

с человеческим колоректальным раком для лечения указанными комбинациями, способу лечения колоректального рака, включающему введение терапевтически эффективного количества апилимода или его фармацевтически приемлемой соли, и способу идентификации

колоректального рака как чувствительного к лечению апилиמודом. Группа изобретений обеспечивает расширение арсенала средств для лечения колоректального рака. 6 н. и 13 з.п. ф-лы, 24 ил., 2 табл., 2 пр.

R U 2 7 3 9 9 9 2 2 6 9 2 C 2

R U 2 7 3 9 9 9 2 2 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/5377 (2006.01)*A61K 31/437* (2006.01)*A61K 31/44* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)*G01N 33/50* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/5377 (2019.05); *A61K 31/437* (2019.05); *A61K 31/44* (2019.05); *A61P 35/00* (2019.05); *G01N 33/50* (2019.05)

(21)(22) Application: **2017119066, 06.11.2015**

(24) Effective date for property rights:
06.11.2015

Registration date:
30.12.2020

Priority:

(30) Convention priority:
07.11.2014 US 62/077,127;
23.02.2015 US 62/119,540;
12.02.2015 US 62/115,228

(43) Application published: **07.12.2018 Bull. № 34**(45) Date of publication: **30.12.2020 Bull. № 1**(85) Commencement of national phase: **07.06.2017**

(86) PCT application:
US 2015/059526 (06.11.2015)

(87) PCT publication:
WO 2016/073884 (12.05.2016)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

BIKHARRI Nil (US),
GEJL Sofiya (US),
LANDRETTE Shon (US),
BEKETT Pol (US),
KONRAD Kris (US),
SYUJ Tyan (US),
ERNANDES Marilens (US),
ROTBERG Dzhonatan M. (US),
LIKHENSHTJEJN Khenri (US)

(73) Proprietor(s):

EjAj THERAPYUTIKS, INK. (US)

(54) **APILIMOD COMPOSITIONS AND METHODS OF USING THEM IN TREATING COLORECTAL CANCER**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: group of inventions relates to a composition for treating colorectal cancer, comprising a therapeutically effective amount of apilimod or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one additional therapeutic agent, selected from vemurafenib and regorafenib, a composition for treating colorectal cancer in a patient having refractory or metastatic cancer, containing apilimod dimesylate and vemurafenib, compositions for treating colorectal cancer in a patient having a refractory or metastatic cancer,

comprising apilimod dimesylate and regorafenib, method of identifying a patient with human colorectal cancer for treating said combinations, a method of treating colorectal cancer, comprising administering a therapeutically effective amount of apilimod or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a method of identifying colorectal cancer as a treatment-sensitive apilimod.

EFFECT: group of inventions widens the range of products for treating colorectal cancer.

19 cl, 24 dwg, 2 tbl, 2 ex

СВЯЗАННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка заявляет приоритет по патентной заявке США рег. No. 62/077127, поданной 7 ноября 2014, патентной заявке США рег. No. 62/115228, поданной 1 февраля 2015, и патентной заявке США, рег. No. 62/119540, поданной 23 февраля 2015, содержание

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим апилимод, и способам их использования в лечении колоректального рака.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Колоректальный рак остается серьезной проблемой здравоохранения. Глобально он является третьим наиболее часто встречающимся раком, составляющим до 10% всех случаев. В 2012 отмечалось 1,4 миллиона новых случаев и 694000 смертей от колоректального рака. Пятилетняя выживаемость в Соединенных штатах составляет около 65%, подчеркивая необходимость в более эффективной терапии.

Лечение колоректального рака может включать некоторые комбинации хирургического лечения, лучевой терапии, химиотерапии и таргетной терапии. Раки, которые развиваются в стенке толстой кишки, могут излечиваться с помощью операции. Но во множестве случаев невозможно полностью удалить или излечить рак после его метастазирования. В зависимости от того, где находятся и насколько велики метастазы, лечение может включать химиотерапию, хирургическое лечение, генную терапию, иммунотерапию, лучевую терапию и их комбинации. Сохраняется необходимость в более эффективных вариантах лечения колоректального рака. Настоящее изобретение решает такую задачу.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение основано частично на неожиданном открытии, что апилимод является высоко цитотоксическим агентом в клетках колоректального рака, включая клетки колоректального рака, которые являются резистентными к другому лечению, и дополнительно в комбинации с определенными химиотерапевтическими средствами.

В одном аспекте изобретение обеспечивает композицию для лечения колоректального рака у пациента, нуждающегося в этом, композиция содержит терапевтически эффективное количество апилимоды, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, клатрата, гидрата, полиморфа, пролекарства, аналога или производного. В вариантах осуществления изобретения апилимодом является апилимоды димезилат. В вариантах осуществления изобретения колоректальный рак является рефрактерным или метастатическим. В вариантах осуществления изобретения колоректальный рак является колоректальным раком III стадии или IV стадии, что определяется по системе определения стадий TNM Всемирной Организации Здравоохранения. В вариантах осуществления изобретения композиция является пероральной лекарственной формой или лекарственной формой, подходящей для внутривенного введения.

В вариантах осуществления изобретения композиция дополнительно содержит по меньшей мере один дополнительный активный агент. В вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один дополнительный активный агент представляет собой терапевтический агент или нетерапевтический агент, или их комбинацию. В вариантах осуществления изобретения по меньшей мере одним дополнительным активным агентом является терапевтический агент, выбираемый из группы, состоящей из ингибитора протеинкиназы, антинеопластического средства на основе платины, метаболического ингибитора нуклеозидов, алкилирующего агента, интеркалирующего агента, агента, связывающего тубулин, ингибитора BRAF, и их комбинации. В вариантах

осуществления изобретения терапевтическое средство выбирают из группы, состоящей из вемурафениба, оксалиплатина, регорафениба, иринотекана, 5-фторурацила и их комбинаций. В одном варианте осуществления изобретения терапевтическим средством является вемурафениб или регорафениб.

5 В вариантах осуществления изобретения композиция дополнительно включает нетерапевтическое средство, выбираемое для облегчения одного или более побочных эффектов апилимода. В вариантах осуществления изобретения нетерапевтическое средство выбирают из группы, состоящей из ондансетрона, доласетрона и палонсетрона или из пиндолола и рисперидона.

10 В одном аспекте, изобретение обеспечивает способ лечения колоректального рака у пациента, нуждающегося в этом, способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества апилимода, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, клатрата, гидрата, полиморфа, пролекарства, аналога или производного их. В вариантах осуществления изобретения апилимодом является апилимода димезилат.

15 В вариантах осуществления изобретения способ дополнительно включает введение пациенту по меньшей мере одного дополнительного активного агента. По меньшей мере одним дополнительным активным средством может быть терапевтическое средство или нетерапевтическое средство, или их комбинация. По меньшей мере один дополнительный активный агент может вводиться в разовой лекарственной форме с апилимодом или в отдельной лекарственной форме.

20 В вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один дополнительный активный агент представляет собой терапевтический агент. В вариантах осуществления изобретения терапевтическим агентом является ингибитор фермента B-Raf. В вариантах осуществления изобретения терапевтическим средством является вемурафениб, оксалиплатин, регорафениб, иринотекан, 5-фторурацил.

25 В вариантах осуществления изобретения способ включает введение апилимода и вемурафениба вместе в схеме комбинированной терапии для лечения колоректального рака. В вариантах осуществления изобретения колоректальным раком является колоректальный рак на поздней стадии. В одном варианте осуществления изобретения колоректальный рак на поздней стадии является резистентным к отдельно вемурафенибу.

30 В вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один дополнительный активный агент выбирают из алкилирующего агента, интеркалирующего агента, агента, связывающего тубулин, ингибитора пути PD-1/PDL-1, и их комбинаций. В вариантах осуществления изобретения по меньшей мере одним дополнительным активным агентом является терапевтическое средство, выбираемое из вемурафениба, 5-фторурацила (Фтороплекс®, иринотекана (Камптостар®), капецитабина (Кселода®), оксалиплатина (Элоксатин®) и регорафениба (Стиварга®), и их комбинаций. В вариантах осуществления изобретения по меньшей мере одним дополнительным активным агентом является терапевтический агент, выбираемый из бевацизумаба (Авастин®), рамуцирумаба (Цирамза®), цетуксимаба (Эрбитекс®), панитумумаба (Вецибикс®), ипилимумаба (Ервой®), пембролизумаба (Кейтруда™), дабрафениба (Тафинлар™), вемурафениба (Зелбораф™), траметиниба (Мекинист™), Zviv-афлиберцепта (Залтрап®), ниволумаба (Опдиво®) и их комбинаций. В вариантах осуществления изобретения по меньшей мере одним дополнительным активным агентом является ингибитор пути PD-1/PDL-1. В вариантах осуществления изобретения ингибитор пути PD-1/PDL-1 выбирают из пембролизумаба (Кейтруда), авелумаба, атеролизумаба (MPDL3280A), ниволумаба (BMS-936558), пидилизумаба (МК-3475), MSB0010718C, и MEDI4736.

В вариантах осуществления изобретения по меньшей мере одним дополнительным

активным агентом является нетерапевтическое средство, выбираемое для облегчения одного или более побочных эффектов апилимод. В одном варианте осуществления изобретения нетерапевтическое средство выбирают из группы, состоящей из ондансетрона, гранисетрона, доласетрона и палоносетрона. В одном варианте осуществления изобретения нетерапевтическое средство выбирают из группы, состоящей из пиндоллола и ризперидона.

В вариантах осуществления изобретения апилимод можно вводить в любой подходящей лекарственной форме. В одном варианте осуществления изобретения апилимод вводят в пероральной лекарственной форме. В другом варианте осуществления изобретения лекарственная форма подходит для внутривенного введения. В одном варианте осуществления изобретения, когда лекарственная форма подходит для внутривенного введения, введение осуществляют посредством разовой инъекции или посредством капельницы.

В вариантах способов, описанных в настоящем описании, пациентом является пациент с колоректальным раком. В одном варианте осуществления изобретения пациентом с колоректальным раком, нуждающимся в лечении в соответствии с способами, описанными в настоящем описании, является таковой, имеющий колоректальный рак на поздней стадии, злокачественный или метастатический. В вариантах осуществления изобретения пациентом с колоректальным раком, нуждающимся в лечении, является таковой, чей рак является рефрактерным к стандартной схеме химиотерапии. В вариантах осуществления изобретения пациентом с колоректальным раком, нуждающимся в лечении, является таковой, чей колоректальный рак вернулся после лечения стандартной схемой химиотерапией.

В вариантах осуществления изобретения стандартная схема химиотерапии включает схему иммунотерапии или схему таргетной терапии. В вариантах осуществления изобретения схема иммунотерапии включает одно или более терапевтических средств, выбираемых из группы, состоящей из анти-CTLA4 антител (например, ипилимумаб), ингибиторов пути PD-1/PDL-1 (например, пембролизумаб (Keytruda), MSB0010718C, MEDI4736, MPDL3280A, BMS-936559), ниволумаб (Opdivo), пидилизумаб, AMP-224, и интерлейкин-2 (IL-2, aldesleukin, Proleukin). В вариантах осуществления изобретения схема таргетной терапии включает одно или более терапевтических средств, выбираемых из группы, состоящей из ингибиторов BRAF (например, дабрафениб (Тафинлар), сорафениба (Нексавар) и вемурафениба (Зелбораф), ингибиторов MEK (например, траметиниб (Мекинист)) и ингибиторов KIT (например, дасатиниба (Сприцел), иматиниб (Гливек), и нилотиниба (Тасинья)). В вариантах осуществления изобретения ингибитор пути PD-1/PDL-1 выбирают из пембролизумаба (Кейтруда), авелумаба, атеролизумаба (MPDL3280A), ниволумаба (BMS-936558), пидилизумаба (МК-3475), MSB0010718C, и MEDI4736.

В вариантах осуществления изобретения способом является способ лечения колоректального рака с использованием комбинированной терапии, включающей апилимод, и химиотерапевтическую схему для лечения колоректального рака. В одном варианте осуществления изобретения апилимод вводили в качестве дополнительной терапии к химиотерапевтической схеме. В вариантах осуществления изобретения схема химиотерапии включает один или более из дакарбазина, темозоломида, Nab-паклитаксела, кармустина, цисплатина, карбоплатина и винбластина для лечения злокачественного или метастатического колоректального рака. В вариантах осуществления изобретения схема химиотерапии включает одно или более из вемурафениба, дабрафениба и траметиниба для метастатического колоректального

рака. В одном варианте осуществления изобретения схема химиотерапии включает одно или более из высокой дозы интерлейкина-2 и ипилимумаба.

В одном варианте осуществления изобретение обеспечивает способы индукции или потенцирования аутофагии или апоптоза в клетках колоректального рака. В соответствии с таким вариантом осуществления изобретения клетки колоректального рака могут находиться *in vitro* или *in vivo*. В одном варианте осуществления изобретения клетки колоректального рака находятся *in vitro*. В одном варианте осуществления изобретения клетки колоректального рака находятся *in vivo* у пациента млекопитающего. В одном варианте осуществления изобретения клетки колоректального рака являются колоректальным раком на поздней стадии. В одном варианте осуществления изобретения клеткой колоректального рака является метастатическая клетка или клетка, которая метастазировала. В вариантах осуществления изобретения клетка колоректального рака имеет мутантный фенотип BRAF. В вариантах осуществления изобретения мутантный фенотип BRAF характеризуется мутацией V600E или V600K человеческого BRAF.

Изобретение также обеспечивает способ индукции или потенцирования аутофагии или апоптоза в клетках колоректального рака, способ включает контакт клетки с композицией, включающей апилимод, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, полиморф, пролекарство, аналог или производное. В вариантах осуществления изобретения апилимодом является апилимод димезилат.

Изобретение также обеспечивает способ идентификации пациента с человеческим колоректальным раком для лечения комбинированной терапией, включающей композицию апилимода и вемурафениба, способ включает оценку биологического образца рака пациента в отношении одной или более мутаций белка V600E BRAF, мутации белка V600K BRAF, или их генетических эквивалентов, где пациента, имеющего любую из этих мутаций, идентифицируют как пациента для лечения комбинированной терапией, включающей композицию апилимода и вемурафениба.

В вариантах осуществления изобретение также обеспечивает способ идентификации колоректального рака, который является чувствительным к апилимоду, способ включает оценку образца раковых клеток из рака, например, биопсии, в отношении экспрессии гена SNX10, где высокий уровень экспрессии SNX10 в образце раковых клеток показывает, что клетки являются чувствительными к апилимоду. В вариантах осуществления изобретения уровень экспрессии гена называют 'высоким' относительно уровня экспрессии гена SNX10 контрольной клеточной линии. Например, уровень экспрессии гена SNX10 в образце биопсии, который выше, чем таковой клеток COLO205, может расцениваться "высоким" для целей определения чувствительности к апилимоду.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фиг. 1: комбинация LAM-002 (апилимод димезилат)+оксалиплатин в клетках HCT116 (5-дневный анализ). А, Столбчатая диаграмма, показывающая выживаемость клеток (%). В, график показателя аддитивности (CI) относительно фракционного эффекта, показывающий определение синергии при ED50, ED75 и ED90.

Фиг. 2: комбинация LAM-002+регорафениб в клетках HCT116 (5-дневный анализ). А, Столбчатая диаграмма, показывающая выживаемость клеток (%). В, график показателя аддитивности (CI) относительно фракционного эффекта, показывающий определения синергии при ED50, ED75 и ED90.

Фиг. 3: комбинация LAM-002+регорафениб в клетках RKO (5 дневный анализ). А, Столбчатая диаграмма, показывающая выживаемость клеток (%). В, график показателя аддитивности (CI) относительно фракционного эффекта, показывающий определения

синергии при ED50, ED75 и ED90.

Фиг. 4: комбинация LAM-002+иринотекан в клетках HCT116 (5-дневный анализ). А, Столбчатая диаграмма, показывающая выживаемость клеток (%). В, график показателя аддитивности (CI) относительно фракционного эффекта, показывающий определения синергии при ED50, ED75 и ED90.

Фиг. 5: комбинация LAM-002+5-фторурацил в клетках HCT116 (5-дневный анализ). А, Столбчатая диаграмма, показывающая выживаемость клеток (%). В, график показателя аддитивности (CI) относительно фракционного эффекта, показывающий определения синергии при ED50, ED75 и ED90.

Фиг. 6: комбинация LAM-002+вемурафениб в клетках HCT116 (5-дневный анализ). А, Столбчатая диаграмма, показывающая выживаемость клеток (%). В, график показателя аддитивности (CI) относительно фракционного эффекта, показывающий определения синергии при ED50, ED75 и ED90.

Фиг. 7: комбинация LAM-002+вемурафениб в клетках RKO (5-дневный анализ). А, Столбчатая диаграмма, показывающая выживаемость клеток (%). В, график показателя аддитивности (CI) относительно фракционного эффекта, показывающий определения синергии при ED50, ED75 и ED90.

Фиг. 8: комбинация LAM-002+вемурафениб в клетках HT-29 (5-дневный анализ). А, Столбчатая диаграмма, показывающая выживаемость клеток (%). В, график показателя аддитивности (CI) относительно фракционного эффекта, показывающий определения синергии при ED50, ED75 и ED90.

Фиг. 9: комбинация LAM-002+вемурафениб в клетках HCT-15 (5-дневный анализ). А, Столбчатая диаграмма, показывающая выживаемость клеток (%). В, график показателя аддитивности (CI) относительно фракционного эффекта, показывающий определения синергии при ED50, ED75 и ED90.

Фиг. 10: комбинация LAM-002+вемурафениб в клетках SW1116 (5-дневный анализ). А, Столбчатая диаграмма, показывающая выживаемость клеток (%). В, график показателя аддитивности (CI) относительно фракционного эффекта, показывающий определения синергии при ED50, ED75 и ED90.

Фиг. 11: комбинация LAM-002+вемурафениб в клетках SW480 (5-дневный анализ). А, Столбчатая диаграмма, показывающая выживаемость клеток (%). В, график показателя аддитивности (CI) относительно фракционного эффекта, показывающий определения синергии при ED50, ED75 и ED90.

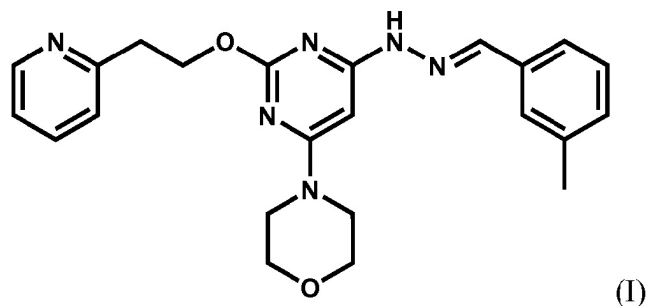
Фиг. 12: комбинация LAM-002+вемурафениб в клетках SW620 (5-дневный анализ). А, Столбчатая диаграмма, показывающая выживаемость клеток (%). В, график показателя аддитивности (CI) относительно фракционного эффекта, показывающий определения синергии при ED50, ED75 и ED90.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение обеспечивает композиции и способы, связанные с применением апилимода для лечения колоректального рака у пациента, предпочтительно пациента человека, нуждающегося в таком лечении. Изобретение в общем относится к новому применению апилимода на основании неожиданного открытия цитотоксической активности апилимода в отношении ряда раковых клеток, включая множество клеточных линий колоректального рака. Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает новые терапевтические подходы к лечению колоректального рака на основании комбинированной терапии с использованием апилимода и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства. Комбинированное лечение, описанное в настоящем описании, использует уникальную цитотоксическую активность

апилимода, которая может обеспечивать синергический эффект при комбинации с другими терапевтическими средствами, включая, например, противораковые средства.

Как используется на всем протяжении настоящего описания, термин "апилимод" может относиться к апилимоду, как таковому (свободное основание), или может охватывать фармацевтически приемлемые соли, сольваты, клатраты, гидраты, полиморфы, пролекарства, аналоги или производные апилимода, как описано ниже. В вариантах способов лечения колоректального рака, описанных в настоящем описании, апилимодом является апилимода димезилат. Структура свободного основания апилимода показана формулой I:



IUPAC наименование апилимода представляет собой: (E)-4-(6-(2-(3-метилбензилиден)гидразинил)-2-(2-(пиридин-2-ил)этокси)пиримидин-4-ил)морфолин и номер CAS представляет собой 541550-19-0.

Апилимод может быть получен, например, в соответствии со способами, описанными в патентах США No. 7923557, и 7863270, и WO 2006/128129.

Как используется в настоящем описании, термин "фармацевтически приемлемая соль" представляет собой соль, образованную из, например, кислой или основной группы композиции апилимода. Иллюстративные соли включают, без ограничения, соли сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, йодид, нитрат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, лактат, салицилат, кислый цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, безилат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкаронат, сахарат, формат, бензоат, глютамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат и памоат (например, 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)).

Термин "фармацевтически приемлемая соль" также относится к соли, полученной из композиции апилимода, имеющей кислую функциональную группу, такую как функциональная группа карбоновой кислоты, и фармацевтически приемлемое неорганическое или органическое основание.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" также относится к соли, полученной из композиции апилимода, имеющей основную функциональную группу, такую как амино функциональная группа, и фармацевтически приемлемую неорганическую или органическую кислоту.

Соли соединений, описанных в настоящем описании, могут быть синтезированы из исходного соединения обычными химическими методами, такими как методы, описанные в Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Hemrich Stalil (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, August 2002. Обычно, такие соли могут быть получены путем реакции исходного соединения с соответствующей кислотой в воде или в неорганическом растворителе или в смеси двух.

Одна солевая форма соединения, описанного в настоящем описании, может быть преобразована в свободное основание и необязательно в другую солевую форму методами, хорошо известными специалисту. Например, свободное основание может

быть образовано путем пропускания солевого раствора через колонку, содержащую аминую стационарную фазу (например, колонку Strata-NH₂). Альтернативно, раствор соли в воде может быть обработан бикарбонатом натрия для разложения соли и осаждения свободного основания. Свободное основание затем может быть смешано с другой кислотой с использованием рутинных методов.

Как используется в настоящем описании термин "полиморф" обозначает твердые кристаллические формы соединения по настоящему изобретению (например, апилимод) или его комплекс. Различные полиморфы одного и того же соединения могут проявлять различные физические, химические и/или спектроскопические свойства. Различные физические свойства включают, без ограничения стабильность (например, тепловая или световая), прессуемость и плотность (важно в композиции и производстве продукта), и скорости растворения (которые могут влиять на биодоступность). Различия в стабильности могут возникать в результате изменений химической реакционной способности (например, дифференциальное окисление, так что лекарственная форма обесцвечивается быстрее, когда включает один полиморф, чем когда включает другой полиморф) или механических характеристик (например, таблетки крошатся при хранении, когда кинетически хороший полиморф преобразуется в термодинамически более стабильный полиморф) или обоих (например, таблетки одного полиморфа являются более подверженными распаду при высокой влажности). Различные физические свойства полиморфов могут изменять их обработку. Например, один полиморф может с большей вероятностью образовывать сольваты или может труднее фильтроваться или отмываться от примесей, чем другой, из-за, например, формы или распределения по размеру частиц.

Как используется в настоящем описании, термин "гидрат" обозначает соединение по настоящему изобретению (например, апилимод) или его соль, который дополнительно включает стехиометрическое или нестехиометрическое количество воды, связанной нековалентными межмолекулярными силами.

Как используется в настоящем описании, термин "клатрат" обозначает соединение по настоящему изобретению (например, апилимод) или его соль в форме кристаллической решетки, которая содержит пространства (например, каналы), которые содержат гостевую молекулу (например, растворитель или воду), захваченную в нее.

Как используется в настоящем описании, термин "пролекарство" обозначает производное соединения, описанного в настоящем описании (например, апилимод) которое может гидролизовать, окислять или иным образом реагировать в биологических условиях (*in vitro* или *in vivo*) с обеспечением соединения по изобретению. Пролекарства могут становиться активными при такой реакции только в биологических условиях, или они могут обладать активностью в их непрореагировавших формах. Примеры пролекарств, предусматриваемых в настоящем изобретении, включают, без ограничения, аналоги или производные соединения, описанного в настоящем описании (например, апилимод), которые включают биогидролизуемые фрагменты, такие как биогидролизуемые амиды, биогидролизуемые сложные эфиры, биогидролизуемые карбаматы, биогидролизуемые карбонаты, биогидролизуемые уреиды и биогидролизуемые аналоги фосфатов. Другие примеры пролекарств включают производные соединений по любой из формул, описанных в настоящем описании, которые включают фрагменты -NO, -NO₂, -ONO, или -ONO₂. Пролекарства обычно могут быть получены с использованием хорошо известных методов, таких как таковые, описанные Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed).

Как используется в настоящем описании, термин "сольват" или "фармацевтически приемлемый сольват" представляет собой сольват, образованный из ассоциации одной или более молекул растворителя с одним из соединений, описанных в настоящем описании (например, апилимок). Термин сольват включает гидраты (например, гемигидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат, тетрагидрат и подобные).

Как используется в настоящем описании термин "аналог" относится к химическому соединению, которое является структурно сходным с другим, но немного отличается по составу (например, по замене одного атома атомом другого элемента или в присутствии определенной функциональной группы или замене одной функциональной группы другой функциональной группой). Следовательно, аналогом является соединение, которое является сходным или сравнимым по функции и виду, но не по структуре или происхождению контрольного соединения. Как используется в настоящем описании, термин "производное" относится к соединениям, которые имеют общую ядерную структуру, но замещены различными группами, как описано в настоящем описании.

Колоректальный рак

Колоректальный рак (также известный как рак ободочной кишки, рак прямой кишки или рак кишечника) представляет собой развитие рака в ободочной или прямой кишке. Рак ободочной кишки стадировать в соответствии с системой стадирования TNM. Система TNM представляет собой одну из наиболее широко используемых систем стадирования рака и адаптирована Union for International Cancer Control (UICC) и American Joint Committee on Cancer (AJCC). Система TNM основана на размере и/или распространенности (достижении) первичной опухоли (Т), количеству распространения по близлежащим лимфатическим узлам (N), и наличию метастаз (M) или вторичных опухолей, образованных при распространении раковых клеток в другие части тела. Число добавляют к каждой букве для обозначения размера и/или распространенности первичной опухоли и степени распространения рака.

При раке и ободочной кишки и прямой кишки в определенных случаях в дополнение к операции может быть использована химиотерапия. Решение добавить химиотерапию в ведение рака ободочной и прямой кишки зависит от стадии заболевания и более часто для более поздних стадий, например, стадий III и IV, по сравнению с ранними стадиями (I и II), когда только операция является стандартным лечением. Для рака ободочной кишки стадии III и IV (рак, при котором рак распространился в лимфатические узлы или отдаленные органы), химиотерапия фторурацилом, капецитабином или оксалиплатином является стандартным лечением.

Если рак является обширно метастазирующим или неоперабельным, тогда лечение является паллиативным. Типичные используемые химиотерапевтические препараты включают капецитабин, фторурацил, иринотекан и оксалиплатин. Антиангиогенные лекарственные средства, такие как бевацизумаб или ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста, такие как цетуксимаб и панитумумаб, также могут быть использованы.

Способы лечения

Настоящее изобретение обеспечивает способы лечения колоректального рака у пациента, нуждающегося в этом, путем введения пациенту терапевтически эффективного количества композиции апилимоды по изобретению, указанная композиция включает апилимок, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, клатрат, гидрат, полиморф, пролекарство, аналог или производное. В одном варианте осуществления изобретения композиция апилимоды включает свободное основание апилимоды или

димезилат апилимода. Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает применение композиции апилимода для получения лекарственного препарата, применимого для лечения колоректального рака.

В контексте способов, описанных в настоящем описании, количество вводимой пациенту композиции апилимода представляет собой терапевтически эффективное количество. Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству, достаточному для лечения, облегчения симптома, уменьшения тяжести или стабилизации или регресса колоректального рака у пациента, получающего лечение, или для усиления или улучшения терапевтического эффекта другой терапии, такой как вемурафениб.

В соответствии со способами, описанными в настоящем описании, "пациент, нуждающийся в" представляет собой пациента, имеющего колоректальный рак. В одном аспекте пациентом является пациент человек, имеющий злокачественный колоректальный рак или колоректальный рак на поздней стадии. В таком контексте, "стадия" относится к клинической стадии рака. Например, колоректальный рак стадии 0-2 или колоректальный рак стадии 3 или стадии 4. В вариантах осуществления изобретения пациентом является пациент человек, имеющий колоректальный рак стадии 3 или 4. Пациентом, нуждающимся в лечении, также может быть таковой, который является "неотвечающим" или "рефрактерным" к доступной в настоящее время терапии.

Например, рак пациента может быть резистентным или рефрактерным к лечению вемурафенибом или одним или более из оксалиплатина, регорафениба, иринотекана, 5-фторурацила. В вариантах осуществления изобретения пациентом, нуждающимся в лечении, является таковой, имеющий рак, характеризующийся мутацией V600E или V600K человеческого BRAF. В контексте настоящего изобретения, термины "неотвечающий" и "рефрактерный" относятся к ответу пациента на терапию, как клинически незначимому в соответствии с определением для клинического ответа в стандартной медицинской практике.

Комбинированная терапия

Настоящее изобретение также обеспечивает способы, включающие комбинированную терапию. Как используется в настоящем описании, "комбинированная терапия" или "ко-терапия" включает введение терапевтически эффективного количества композиции апилимода с по меньшей мере одним дополнительным активным агентом, как часть специфической схемы лечения, предназначенной для обеспечения полезного эффекта из совместного действия композиции апилимода и дополнительного активного агента. "Комбинированная терапия" не предназначена охватывать введение двух или более терапевтических соединений, как часть отдельных схем монотерапии, которая попутно и в произвольном порядке приводит к полезному эффекту, который не ожидается или предсказывается.

В одном варианте осуществления изобретения способом является способ лечения колоректального рака с использованием комбинированной терапии, включающей апилимод и схему химиотерапии для лечения колоректального рака. В вариантах осуществления изобретения схема химиотерапии включает одно или более из вемурафениба, оксалиплатина, регорафениба, иринотекана или 5-фторурацила.

По меньшей мере одним дополнительным активным агентом может быть терапевтическое средство, например, противораковое средство или раковый химиотерапевтический агент, или нетерапевтический агент или их комбинации. В отношении терапевтических средств полезный эффект комбинации включает, без ограничения, фармакокинетическое или фармакодинамическое совместное действие в результате комбинации терапевтически активных соединений. В отношении

нетерапевтических средств, полезный эффект комбинации может относиться к облегчению токсичности, побочных эффектов или нежелательного явления, ассоциированного с терапевтически активным агентом в комбинации.

В одном варианте осуществления изобретения одним дополнительным агентом является нетерапевтическое средство, которое облегчает один или более побочных эффектов композиции апилимода, одного или более побочных эффектов, выбираемых из любого из тошноты, рвоты, головной боли, головокружения, дурноты, сонливости и стресса. В одном аспекте настоящего варианта осуществления изобретения нетерапевтическим агентом является антагонист рецептора серотонина, также известного как рецептор 5-гидрокситриптамина или рецептор 5-НТ. В одном аспекте нетерапевтическим агентом является антагонист рецептора 5-НТ₃ или 5-НТ_{1а}. В одном аспекте нетерапевтическое средство выбирают из группы, состоящей из ондансетрона, гранисетрона, доласетрона и палоносетрона. В одном аспекте, нетерапевтическое средство выбирают из группы, состоящей из пиндолола и рисперидона.

В одном варианте осуществления изобретения по меньшей мере одним дополнительным активным агентом является терапевтический агент. В одном варианте осуществления изобретения терапевтическим агентом является противораковый агент. В вариантах осуществления изобретения противораковым агентом является вемурафениб, оксалиплатин, регорафениб, иринотекан или 5-фторурацил и их комбинации. В вариантах осуществления изобретения противораковым агентом является вемурафениб или регорафениб.

В вариантах осуществления изобретения композицию, включающую апилимод, вводят вместе с по меньшей мере одним дополнительным активным агентом в одной лекарственной форме или в разных лекарственных формах. В одном варианте осуществления изобретения лекарственной формой является пероральная лекарственная форма. В другом варианте осуществления изобретения лекарственная форма подходит для внутривенного введения.

В одном варианте осуществления изобретения противораковым средством является лекарственное средство, которое одобрено для применения в лечении колоректального рака. Неограничивающие примеры таких лекарственных средств включают оксалиплатин, регорафениб, иринотекан и 5-фторурацил.

В вариантах осуществления изобретения противораковый агент выбирают из вемурафениба, оксалиплатина, регорафениба, иринотекана и 5-фторурацила.

В вариантах осуществления изобретения по меньшей мере одним дополнительным агентом является моноклональное антитело, такое как, например, алемтузумаб, бевацизумаб, катумаксомаб, цетуксимаб, эдреколомаб, гемтузумаб, офатумумаб, панитумумаб, ритуксимаб, трастузумаб, экулизумаб, эфализумаб, муромаб-CD3, натализумаб, адалимумаб, афелимомаб, цертолизумаб pegol, голимумаб, инфликсимаб, базиликсимаб, канакинумаб, даклизумаб, меполизумаб, тосилизумаб, устекинумаб, ибритумомаб тиуксетан, тозитумомаб, абаговомаб, адекватумумаб, алемтузумаб, анти-CD30 моноклональное антитело Xmab2513, анти-MET моноклонального антитела MetMab, аполизумаб, апомаб, арситумомаб, базиликсимаб, биспецифическое антитело 2B1, блинатумомаб, брентуксимаб ведотин, капромаб пендетид, цитуксумумаб, клаудиксимаб, конатумумаб, дацетузумаб, деносумаб, экулизумаб, эпратузумаб, эртумаксомаб, этарасизумаб, фигитумумаб, фрезолимумаб, галиксимаб, ганитумаб, гемтузумаб озогамидин, глембатумумаб, ибритумомаб, инотузумаб озогамидин, ипилимумаб, лексатумумаб, линтузумаб, линтузумаб, лукатумумаб, мапатумумаб, матузумаб, милатузумаб, моноклональное антитело CC49, неситумумаб, нимотузумаб,

офатумумаб, ореговомаб, пертузумаб, рамакуримаб, ранибизумаб, сиплизумаб, сонепсизумаб, танезумаб, тозитумомаб, трастузумаб, тремелимуаба, тукотузумаб, селмолейкин, велтузумаб, визилизумаб, волоциксимаб и залутумумаб.

В вариантах осуществления изобретения по меньшей мере одним дополнительным ингибитором является ингибитор BRAF, ингибитор MEK, ингибитор пути PD-1/PDL-1, ингибитор контрольной точки. В вариантах осуществления изобретения ингибитор пути PD-1/PDL-1 выбирают из пембролизумаба (Кейтруда), авелумаба, атеролизумаба (MPDL3280A), ниволумаба (BMS-936558), пидилизумаба (МК-3475), MSB0010718C, и MEDI4736.

В контексте комбинированной терапии, введение апилимода может быть одновременным с или последовательным с введением одного или более дополнительных активных агентов. В другом варианте осуществления изобретения введение различных компонентов комбинированной терапии может происходить с различной частотой. Один или более дополнительных агентов могут быть введены до (например, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часов, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель до), одновременно с или последовательно с (например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель, или 12 недель) введением соединения по настоящему изобретению.

Один или более дополнительных активных агентов могут быть рецептированы для совместного введения с апилимодом в единой лекарственной форме, как описано более подробно в настоящем описании. Один или более дополнительных активных агентов могут вводиться отдельно от лекарственной формы, которая включает соединение по настоящему изобретению. Когда дополнительный активный агент вводят отдельно от композиции апилимода, это может происходить тем же или отличным путем введения, как для композиции апилимода.

Предпочтительно, введение апилимода в комбинации с одним или более дополнительными агентами обеспечивает синергический ответ у пациента, получающего лечение. В таком контексте, термин "синергический" относится к эффективности комбинации, которая является более эффективной, чем аддитивные эффекты любой одиночной терапии отдельно. Синергический эффект комбинированной терапии по изобретению может позволить применять более низкие дозы и/или осуществлять менее частое введение по меньшей мере одного агента в комбинации по сравнению с его дозой и/или частотой вне комбинации. Дополнительные полезные эффекты могут проявляться во избежание или уменьшение побочных или нежелательных побочных эффектов, ассоциированных с любой терапией в комбинации отдельно (также называемой как монотерапия).

"Комбинированная терапия" также охватывает введение соединений по настоящему изобретению в дополнительной комбинации с нелекарственной терапией (например, операция или лучевое лечение). Когда комбинированная терапия дополнительно включает нелекарственное лечение, нелекарственное лечение может проводиться в любой подходящий момент времени, пока достигается полезный эффект от действия комбинации терапевтических соединений и нелекарственного лечения. Например, в соответствующих случаях, полезный эффект все еще достигается, когда нелекарственное лечение временно убирают от введения терапевтических соединений, возможно на дни или даже недели.

В соответствии с любым из методов, описанных в настоящем описании,

терапевтически эффективное количество апилимода, например, димезилата апилимода, может варьироваться от около 0,001 мг/кг до около 1000 мг/кг, от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг, от около 10 мг/кг до около 250 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 15 мг/кг; или любой диапазон, в котором нижняя граница диапазона представляет собой
 5 любое количество между 0,001 мг/кг и 900 мг/кг и верхняя граница диапазона составляет любое количество от 0,1 мг/кг до 1000 мг/кг (например, 0,005 мг/кг до 200 мг/кг, от 0,5 мг/кг до 20 мг/кг). Эффективные дозы также варьируются, как понимает специалист в области техники, в зависимости от заболеваний, которые лечат, путей введения, используемых вспомогательных веществ и вероятности совместного применения с
 10 другим терапевтическим лечением, таким как применение других агентов. См, например, патент США № 7863270, включенный в настоящее описание в виде ссылки.

В более специфических аспектах, апилимод, например, апилимода димезилат, вводят по схеме введения 30-1000 мг/сутки (например, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, или 300 мг/сутки) в течение по меньшей мере
 15 1 недели (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 36, 48, или более недель).

Предпочтительно апилимод вводят по схеме введения 100-1000 мг/сутки в течение 4 или 16 недель. Альтернативно или последовательно апилимод вводят по схеме введения 100 мг-300 мг два раза в сутки в течение 8 недель, или необязательно в течение 52 недель. Альтернативно или последовательно апилимод вводят по схеме введения 50 мг-1000
 20 мг два раза в сутки в течение 8 недель, или необязательно в течение 52 недель.

Терапевтически эффективное количество апилимода можно вводить один раз в сутки, от двух до пяти раз в сутки, до двух или до трех раз в сутки или до восьми раз в сутки. В одном варианте осуществления изобретения апилимод вводят три раза в сутки, два
 25 раза в сутки, один раз в сутки, в четырнадцать дней (четыре раза в сутки, три раза в сутки или два раза в сутки или один раз в сутки) и 7 дней пропуска в 3-недельном цикле, до пяти или семи дней по (четыре раза в сутки, три раза в сутки или два раза в сутки или один раз в сутки) и 14-16 дней перерыва в 3 недельном цикле, или один раз в два дня или один раз в неделю, или один раз каждый две недели или один раз каждые 3 недели.

"Пациент" как используется в контексте способов, описанных в настоящем описании, предпочтительно представляет собой пациента человека, но также может включать
 30 других млекопитающих. Млекопитающим может быть, например, любое млекопитающее, например, человек, примат, позвоночное, птица, мышь, крыса, домашняя птица, собака, кошка, корова, лошадь, коза, верблюд, овца или свинья.
 35 Термин "пациент" относится к пациенту человеку.

Настоящее изобретение также обеспечивает монотерапию для лечения колоректального рака, как описано в настоящем описании. Как используется в настоящем описании, "монотерапия" относится к введению единственного активного агента (также называемого как терапевтическое средство), например, апилимода, и в
 40 вариантах осуществления изобретения, апилимода димезилата, пациенту, нуждающемуся в этом.

Как используется в настоящем описании, "лечение", "терапия" или "лечить" описывает ведение и уход за пациентом с целью борьбы с колоректальным раком и включает
 45 облегчение одного или более симптомов или осложнений рака, включая, например, замедление роста рака, замедление или профилактику развития метастазов, или дополнительных метастазов и обеспечение регресса одной или более опухолей у пациента, получающего лечение.

В вариантах осуществления изобретения введение композиции, как описано в

настоящем описании, приводит к устранению симптома или осложнения рака, который лечат, однако, устранение не требуется. В одном варианте осуществления изобретения тяжесть симптома уменьшается. В контексте рака, такие симптомы могут включать клинические маркеры тяжести или прогрессирования, включая степень, с которой опухоль секретирует факторы роста, разрушает внеклеточный матрикс, становится васкуляризированной, теряет адгезию к околорасположенным тканям или метастазирует, а также количество метастаз.

Лечение колоректального рака в соответствии со способами, описанными в настоящем описании, может приводить к уменьшению размера опухоли. Уменьшение размера опухоли также может называться как "регресс опухоли". Предпочтительно, после лечения размер опухоли уменьшается на 5% или более относительно ее размера до лечения; более предпочтительно, размер опухоли уменьшается на 10% или более; более предпочтительно уменьшается на 20% или более; более предпочтительно, уменьшается на 30% или более; более предпочтительно, уменьшается на 40% или более; еще более предпочтительно, уменьшается на 50% или более; и наиболее предпочтительно, уменьшается на более чем 75% или более. Размер опухоли может быть измерен посредством любых воспроизводимых средств измерения. Размер опухоли может быть оценен как диаметр опухоли.

Лечение колоректального рака в соответствии со способами, описанными в настоящем описании, может приводить к уменьшению объема опухоли. Предпочтительно после лечения объем опухоли уменьшается на 5% или более относительно ее размера до лечения; более предпочтительно, объем опухоли уменьшается на 10% или более; более предпочтительно, уменьшается на 20% или более; более предпочтительно, уменьшается на 30% или более; более предпочтительно, уменьшается на 40% или более; еще более предпочтительно, уменьшается на 50% или более; и наиболее предпочтительно, уменьшается на более чем 75% или более. Объем опухоли может быть измерен воспроизводимыми средствами измерения.

Лечение колоректального рака в соответствии со способами, описанными в настоящем описании, может приводить к уменьшению количества опухолей. Предпочтительно после лечения количество опухолей уменьшается на 5% или более относительно количества до лечения; более предпочтительно, количество опухолей уменьшается на 10% или более; более предпочтительно, уменьшается на 20% или более; более предпочтительно уменьшается на 30% или более; более предпочтительно уменьшается на 40% или более; еще более предпочтительно, уменьшается на 50% или более; и наиболее предпочтительно, уменьшается на более чем 75%. Количество опухолей может быть измерено посредством любых воспроизводимых средств измерения. Количество опухолей может быть измерено путем подсчета опухолей, видимых невооруженным глазом или при установленном увеличении. Предпочтительно, установленным увеличением является 2х, 3х, 4х, 5х, 10х, или 50х.

Лечение колоректального рака в соответствии со способами, описанными в настоящем описании, могут приводить к уменьшению количества метастатических поражений в других тканях или органах, отдаленных от места первичной опухоли. Предпочтительно, после лечения, количество метастатических поражений уменьшается на 5% или более относительно количества до лечения; более предпочтительно, количество метастатических поражений уменьшается на 10% или более; более предпочтительно, уменьшается на 20% или более; более предпочтительно, уменьшается на 30% или более; более предпочтительно, уменьшается на 40% или более; еще более предпочтительно, уменьшается на 50% или более; и наиболее предпочтительно,

уменьшается на более чем 75%. Количество метастатических поражений может быть измерено посредством любых воспроизводимых средств измерения. Количество метастатических поражений может быть измерено путем подсчета метастатических поражений, видимых невооруженным глазом или с установленным увеличением.

5 Предпочтительно, установленное увеличение составляет 2х, 3х, 4х, 5х, 10х, или 50х.

Лечение колоректального рака в соответствии со способами, описанными в настоящем описании, может приводить к увеличению среднего времени выживаемости популяции пациентов, получающих лечение, при сравнении с популяцией, получающей только носитель. Предпочтительно, среднее время выживаемости увеличивается на
10 более чем 30 дней; более предпочтительно, на более чем 60 дней; более предпочтительно, на более чем 90 дней; и наиболее предпочтительно на более чем 120 дней. Увеличение среднего времени выживаемости популяции может быть измерено любым воспроизводимым средством. Увеличение среднего времени выживаемости популяции может быть измерено, например, путем расчета для популяции средней
15 продолжительности выживаемости после начала лечения активным соединением. Увеличение среднего времени выживаемости может быть измерено, например, путем расчета для популяции средней продолжительности выживаемости после завершения первого курса лечения активным соединением.

Лечение колоректального рака по методам, описанным в настоящем описании,
20 может приводить к увеличению среднего времени выживаемости популяции пациентов, получающих лечение по сравнению с популяцией, получающей монотерапию лекарственным средством, которое не является композицией апилимода, как описано в настоящем описании. Предпочтительно, среднее время выживаемости увеличивается на более чем 30 дней; более предпочтительно, на более чем 60 дней; более
25 предпочтительно на более чем 90 дней; и наиболее предпочтительно на более чем 120 дней. Увеличение среднего времени выживаемости популяции может быть оценено любыми воспроизводимыми средствами. Увеличение среднего времени выживаемости популяции может быть оценено, например, путем расчета для популяции средней продолжительности выживаемости после начала лечения активным соединением.
30 Увеличение среднего времени выживаемости может быть оценено, например, путем расчета для популяции средней продолжительности выживаемости после завершения первого курса лечения активным соединением.

Лечение колоректального рака в соответствии со способами, описанными в настоящем описании, может приводить к снижению смертности популяции пациентов,
35 получающих лечение, по сравнению с популяцией, получавшей только носитель. Лечение колоректального рака в соответствии с методами, описанными в настоящем описании, может приводить к снижению смертности популяции пациентов, получавших лечение, по сравнению с нелеченной популяцией. Лечение колоректального рака в соответствии с методами, описанными в настоящем описании, может приводить к снижению
40 смертности популяции пациентов, получающих лечение по сравнению с популяцией, получавшей монотерапию. Предпочтительно, смертность снижается на более чем 2%; более предпочтительно, на более чем 5%; более предпочтительно на более чем 10%; и наиболее предпочтительно на более чем 25%. Снижение смертности популяции пациентов, получающих лечение, может быть измерено любыми воспроизводимыми
45 средствами. Снижение смертности популяции может быть измерено, например, путем расчета для популяции среднего количества смертей, связанных с заболеванием, в момент времени после начала лечения активным соединением. Снижение смертности популяции также может быть оценено, например, путем расчета для популяции среднего

количества смертей, связанных с заболеванием, на единицу времени после завершения первого курса лечения активным соединением.

Лечение колоректального рака в соответствии со способами, описанными в настоящем описании, может приводить к снижению скорости роста опухоли.

- 5 Предпочтительно после лечения скорость роста опухоли уменьшается на по меньшей мере 5% относительно количества до лечения; более предпочтительно скорость роста опухоли уменьшается на по меньшей мере 10%; более предпочтительно, снижается на по меньшей мере 20%; более предпочтительно, снижается на по меньшей мере 30%; более предпочтительно снижается на по меньшей мере 40%; более предпочтительно
- 10 снижается на по меньшей мере 50%; еще более предпочтительно, снижается на по меньшей мере 50%; и наиболее предпочтительно снижается на по меньшей мере 75%. Скорость роста опухоли может быть оценена любыми воспроизводимыми средствами измерения. Скорость роста опухоли может быть измерена в соответствии с изменениями в диаметре опухоли в единицу времени. В одном варианте осуществления изобретения
- 15 после лечения скорость роста опухоли может составлять около нуля и ее определяют, как сохраняющую тот же размер, например, она остановилась в росте.

Лечение колоректального рака в соответствии со способами, описанными в настоящем описании, может приводить к уменьшению повторного роста опухоли.

- Предпочтительно, после лечения, повторный рост опухоли составляет менее чем 5%;
- 20 более предпочтительно, повторный рост опухоли составляет менее чем 10%; более предпочтительно, менее чем 20%; более предпочтительно, менее чем 30%; более предпочтительно менее чем 40%; более предпочтительно, менее чем 50%; еще более предпочтительно, менее чем 50%; и наиболее предпочтительно, менее чем 75%. Повторный рост опухоли может быть оценен посредством любых воспроизводимых
- 25 средств измерения. Повторный рост опухоли измеряют, например, путем измерения увеличения в диаметре опухоли после предшествующего сморщивания опухоли, чем после лечения. Уменьшение повторного роста опухоли является показателем невозможности возврата опухоли после прекращения лечения.

Как используется в настоящем описании, термин "селективно" обозначает тенденцию

- 30 более высокой частоты в одной популяции, чем в другой популяции. Сравнимые популяции могут быть клеточными популяциями. Предпочтительно композиция апилимоды, как описано в настоящем описании, действует селективно на гиперпролиферирующие клетки или патологически пролиферирующие клетки, по сравнению с нормальными клетками. Как используется в настоящем описании
- 35 "нормальная клетка" представляет собой клетку, которая не может быть классифицирована как часть "клеточно-пролиферативного расстройства". Нормальная клетка не проявляет нерегулируемого или патологического роста, или обоих, которые могут приводить к развитию нежелательного состояния или заболевания. Предпочтительно, нормальная клетка обладает нормально функционирующими
- 40 контрольными механизмами клеточного цикла. Предпочтительно, композиция апилимоды действует, селективно модулируя одну молекулярную цель (например, целевую киназу), но достоверно не модулирует другую молекулярную мишень (например, нецелевую киназу). Изобретение также обеспечивает способ для селективного ингибирования активности фермента, такого как киназа. Предпочтительно, событие
- 45 развивается селективно в популяции А относительно популяции В, если оно развивается более чем в два раза чаще в популяции А по сравнению с популяцией В. Событие развивается селективно, если оно развивается более чем в пять раз более часто в популяции А. Событие развивается селективно, если оно развивается более чем в десять

раз чаще в популяции А; более предпочтительно, более чем в пятьдесят раз; еще более предпочтительно более чем в 100 раз; и наиболее предпочтительно более чем в 1000 раз более часто в популяции А по сравнению с популяцией В. Например, говорят, что клеточная смерть развивается селективно в пораженных или гипер-пролиферирующих клетках, если она развивается более чем в два раза чаще в пораженных или гипер-пролиферирующих клетках по сравнению с нормальными клетками.

Фармацевтические композиции и рецептуры

Настоящее изобретение обеспечивает композиции апилимода, которые предпочтительно являются фармацевтически приемлемыми композициями, подходящими для применения у млекопитающего, предпочтительно человека. В таком контексте, композиции могут дополнительно включать по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель, где количество является эффективным для лечения колоректального рака.

В одном варианте осуществления изобретения композиция апилимода включает свободное основание апилимода или апилимода димезилат.

В одном варианте осуществления изобретения композицию апилимода комбинируют с по меньшей мере одним дополнительным активным агентом в единственной лекарственной форме. В одном варианте осуществления изобретения композиция дополнительно включает антиоксидант.

В одном варианте осуществления изобретения по меньшей мере один дополнительный активный агент выбирают из группы, состоящей из алкилирующего агента, интеркалирующего агента, тубулин-связывающего агента, ингибитора пути PD-1/PDL-1, кортикостероида, и их комбинаций. В вариантах осуществления изобретения по меньшей мере одним дополнительным активным агентом является терапевтическое средство, выбираемое из группы, состоящей из вемурафениба, ибрутиниба, ритуксимаба, доксорубина, преднизолона, винкристина, велкейда и эверолимуса и их комбинации. В вариантах осуществления изобретения по меньшей мере одним дополнительным активным агентом является терапевтическое средство, выбираемое из группы, состоящей из вемурафениба, оксалиплатина, регорафениба, иринотекана и 5-фторурацила. В вариантах осуществления изобретения по меньшей мере одним дополнительным активным агентом является терапевтическое средство, выбираемое из группы, состоящей из пембролизумаба (Кейтруда), авелумаба, атеролизумаба (MPDL3280A), ниволумаба (BMS-936558), пидилизумаба (МК-3475), MSB0010718C, и MEDI4736.

В вариантах осуществления изобретения по меньшей мере одним дополнительным активным агентом является терапевтический агент, выбираемый из группы, состоящей из дакарбазина, темозоломида, Nab-паклитаксела, кармустина, цисплатина, карбоплатина, винбластина, ипилимумаба, интерлейкина-2 (IL-2, Пролейкин), пембролизумаба (Кейтруда), дабрафениба (Тафинлар), вемурафениба (Зелбораф), траметиниба (Мекинист), дазатиниба (Сприцель), иматиниба (Гливек), и нилотиниба (Тасинья) и их комбинации.

В вариантах осуществления изобретения по меньшей мере одним дополнительным активным агентом является нетерапевтическое средство, выбираемое для облегчения одного или более побочных эффектов композиции апилимода. В одном варианте осуществления изобретения нетерапевтическое средство выбирают из группы, состоящей из ондансетрона, гранисетрона, доласетрона и палоносетрона. В одном варианте осуществления изобретения нетерапевтическое средство выбирают из группы, состоящей из пиндоллола и рisperидона.

В вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один дополнительный

активный агент выбирают из ингибитора BRAF, ингибитора пути Raf/MEK/ERK, ингибитора пути mTOR, ингибитора PI3K, двойного ингибитора PI3K/mTOR, ингибитора SRC, ингибитора VEGF, ингибитора Янус киназы (JAK), ингибитора Raf, ингибитора Erk, ингибитора фарнезилтрансферазы, ингибитора гисто-деацетилазы, анти-митотического агента, ингибитора оттока мульти-лекарственной резистентности, антибиотика и терапевтического антитела. В одном варианте осуществления изобретения по меньшей мере один дополнительный активный агент выбирают из ингибитора фарнезилтрансферазы (например, типифарниб), анти-митотического агента (например, доцетаксела), ингибитора гистон-деацетилазы (например, вориностат), и ингибитора оттока мульти-лекарственной резистентности.

В одном варианте осуществления изобретения ингибитор mTOR выбирают из группы, состоящей из рапамицина (также называемого как сиролимус), эверолимуса, темзирозимуса, ридафоролимуса, умиролимуса, зотаролимуса, AZD8055, INK128, WYE-132, торин-1, аналогов пиразолопиримидина PP242, PP30, PP487, PP121, KU0063794, KU-BMCL-200908069-1, Wyeth-BMCL-200910075-9b, INK-128, XL388, AZD8055, P2281, и P529. См., например, Liu et al. Drug Disc. Today Ther. Strateg., 6(2): 47-55 (2009).

В одном варианте осуществления изобретения, ингибитором mTOR является транс-4-[4-амино-5-(7-метокси-1H-индол-2-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]циклогексан карбоновая кислота (также известна как OSI-027), и ее любые соли, сольваты, гидраты и другие физические формы, кристаллические или аморфные. См.е US 2007/0112005. OSI-027 может быть получен в соответствии с US 2007/0112005, включенном в настоящее описание в виде ссылки. В одном варианте осуществления изобретения ингибитором mTOR является OXA-01. См., например, WO 2013152342 A1.

В одном варианте осуществления изобретения ингибитор PI3K выбирают из группы, состоящей из GS-1101 (Иделалисиб), GDC0941 (Пиктилисиб), LY294002, BKM120 (Бупарлисиб), PI-103, TGX-221, IC-87114, XL 147, ZSTK474, BYL719, AS-605240, PIK-75, 3-метиладенин, A66, PIK-93, PIK-90, AZD6482, IPI-145 (Дувелисиб), TG100-115, AS-252424, PIK294, AS-604850, GSK2636771, BAY 80-6946 (Копанлисиб), CH5132799, CAY10505, PIK-293, TG100713, CZC24832 and HS-173.

В одном варианте осуществления изобретения двойной ингибитор PI3K/mTOR выбирают из группы, состоящей из, GDC-094, WAY-001, WYE-354, WAY-600, WYE-687, Wyeth-BMCL-200910075-16b, Wyeth-BMCL-200910096-27, KU0063794 и KUBMCL-200908069-5, NVP-BEZ235, XL-765, PF-04691502, GDC-0980 (Апитолисиб), GSK1059615, PF-05212384, BGT226, PKI-402, VS-558 и GSK2126458. См., например, Liu et al. Drug Disc. Today Ther. Strateg., 6(2): 47-55 (2009), включенную в настоящее описание в виде ссылки.

В одном варианте осуществления изобретения ингибитором пути mTOR является полипептид (например, антитело или его фрагмент) или нуклеиновая кислота (например, двухцепочечная мелкая вставочная РНК, короткая шпилечная РНК, микро-РНК, антисмысловой олигонуклеотид, блокированная нуклеиновая кислота или аптамер), которые связываются с и ингибируют уровень экспрессии или активность белка (или нуклеиновой кислоты, кодирующей белок) в пути mTOR. Например, полипептид или нуклеиновая кислота ингибирует mTOR комплекс 1 (mTORC1), регуляторно-ассоциированный белок mTOR (Raptor), летальный SEC13 белок 8 млекопитающих (MLST8), пролин-обогащенный Akt субстрат 40 кДа (PRAS40), DEP домен-содержащий mTOR-взаимодействующий белок (DEPTOR), mTOR комплекс 2 (mTORC2), рапамицин-нечувствительный компаньон mTOR (RICTOR), подобный бета субъединице G-белка (GβL), белок 1 взаимодействующий с протеинкиназой млекопитающих, активируемой стрессом 1 (mSIN1), паксиллин, RhoA, Ras-связанный C3 субстрат токсина ботулина 1

(Rac1), гомолог контрольного белка 42 деления клетки (Cdc42), протеинкиназа C α (PKC α), серин/треонин протеинкиназа Akt, фосфоинозитид 3-киназа (PI3K), p70S6K, Ras, и/или фактор инициации трансляции эукариот 4E (eIF4E)-связывающие белки (4EBP), или нуклеиновые кислоты, кодирующие такие белки.

5 В одном варианте осуществления изобретения ингибитор SRC выбирают из группы, состоящей из бозутиниба, сарациниба, дазатиниба, понатиниба, KX2-391, XL-228, TG100435/TG100855, и DCC2036. См., например, Puls et al. *Oncologist*. 2011 May; 16(5): 566-578. В одном варианте осуществления изобретения ингибитор SRC представляет собой полипептид (например, антитело или его фрагмент) или нуклеиновую кислоту
10 (например, двухцепочечная мелкая встраиваемая РНК, короткая шпилечная РНК, микро-РНК, антисмысловый олигонуклеотид, блокированная нуклеиновая кислота, или аптамер), которые связываются с и ингибируют уровень экспрессии или активность белка SRC или нуклеиновой кислоты, кодирующей белок SRC.

В одном варианте осуществления изобретения ингибитор VEGF выбирают из
15 бевацизумаба, сунитиниба, пазопаниба, акситиниба, сорафениба, регорафениба, ленватиниба и мотезаниба. В одном варианте осуществления изобретения ингибитором VEGF является полипептид (например, антитело или его фрагмент) или нуклеиновая кислота (например, двухцепочечная мелкая встраиваемая РНК, короткая шпилечная РНК, микро-РНК, антисмысловый олигонуклеотид, морфолино, блокированная
20 нуклеиновая кислота или аптамер), которая связывается с и ингибирует уровень экспрессии или активность белка VEGF, белка рецептора VEGF, или нуклеиновой кислоты, кодирующей один из указанных белков. Например, ингибитором VEGF является растворимый рецептор VEGF (например, растворимый рецептор VEGF-C/D (sVEGFR-3)).

25 В одном варианте осуществления изобретения ингибитор JAK выбирают из фиситиниба, руксолитиниба, барицитиниба, CYT387 (CAS номер 1056634-68-4), лестауртиниба, пакритиниба, и TG101348 (CAS номер 936091-26-8). В одном варианте осуществления изобретения ингибитором JAK является полипептид (например, антитело или его фрагмент) или нуклеиновая кислота (например, двухцепочечная мелкая
30 встраиваемая РНК, короткая шпилечная РНК, микро-РНК, антисмысловый олигонуклеотид, морфолино, блокированная нуклеиновая кислота или аптамер), которые связываются с и ингибируют уровень экспрессии или активность JAK (например, JAK1, JAK2, JAK3, или TYK2) или нуклеиновая кислота, кодирующая белок JAK.

В одном варианте осуществления изобретения ингибитор Raf выбирают из PLX4032
35 (вемурафениб), сорафениб, PLX-4720, GSK2118436 (дабрафениб), GDC-0879, RAF265, AZ 628, NVP-BHG712, SB90885, ZM 336372, GW5074, TAK-632, CEP-32496 и LGX818 (Энкорафениб). В одном варианте осуществления изобретения ингибитором Raf является полипептид (например, антитело или его фрагмент) или нуклеиновая кислота (например, двухцепочечная мелкая встраиваемая РНК, короткая шпилечная РНК, микро-РНК,
40 антисмысловый олигонуклеотид, морфолино, блокированная нуклеиновая кислота или аптамер), которые связываются с и ингибируют уровень экспрессии или активности Raf (например, A-Raf, B-Raf, C-Raf) или нуклеиновую кислоту, кодирующую белок Raf. В одном варианте осуществления изобретения ингибитор MEK выбирают из AZD6244 (Селуметиниб), PD0325901, GSK1120212 (Траметиниб), U0126-EtOH, PD184352, RDEA119
45 (Рафаметиниб), PD98059, BIX 02189, MEK162 (Биниметиниб), AS-703026 (Пимасертиб), SL-327, BIX02188, AZD8330, TAK-733 и PD318088. В одном варианте осуществления изобретения ингибитором MEK является полипептид (например, антитело или его фрагмент) или нуклеиновая кислота (например, двухцепочечная мелкая встраиваемая

РНК, короткая шпилечная РНК, микро-РНК, антисмысловой олигонуклеотид, морфолино, блокированная нуклеиновая кислота или аптамер), которая связывается с и ингибирует уровень экспрессии или активности МЕК (например, МЕК-1, МЕК-2) или нуклеиновая кислота, кодирующая белок МЕК.

5 В одном варианте осуществления изобретения ингибитор Akt выбирают из МК-2206, KRX-0401 (перифозин), GSK690693, GDC-0068 (Ипатасертиб), AZD5363, CCT128930, A-674563, РНТ-427. В одном варианте осуществления изобретения ингибитором Akt является полипептид (например, антитело или его фрагмент) или нуклеиновая кислота (например, антитело или его фрагмент) или нуклеиновая кислота (например,
10 двухцепочечная мелкая встраиваемая РНК, короткая шпилечная РНК, микро-РНК, антисмысловой олигонуклеотид, морфолино, блокированная нуклеиновая кислота или аптамер), которая связывается с и ингибирует уровень экспрессии или активности Akt (например, Akt-1, Akt-2, Akt-3) или нуклеиновая кислота, кодирующая белок Akt.

В одном варианте осуществления изобретения ингибитор фарнезилтрансферазы
15 выбирают из LB42708 или типифарниба. В одном варианте осуществления изобретения ингибитором фарнезилтрансферазы является полипептид (например, антитело или его фрагмент) или нуклеиновая кислота (например, антитело или его фрагмент) или нуклеиновая кислота (например, двухцепочечная мелкая встраиваемая РНК, короткая шпилечная РНК, микро-РНК, антисмысловой олигонуклеотид, морфолино,
20 блокированная нуклеиновая кислота или аптамер), которые связываются с и ингибируют уровень экспрессии или активность фарнезилтрансферазы или нуклеиновой кислоты, кодирующей белок фарнезилтрансферазу. В одном варианте осуществления изобретения ингибитор, модулирующий гистоны, выбирают из анакардовой кислоты, С646, MG149 (гистон ацетилазы), GSK J4 Hcl (гистон деметилазы), GSK343 (активного против
25 EZH2), BIX 01294 (гистон метилтрансферазы), МК0683 (вориностат), MS275 (энтиностат), LBH589 (Панобиностат), Трихостатин А, МГCD0103 (Мосетиностат), Тасквинимод, TMP269, Некстурастат А, RG2833, PDX101 (Белиностат).

В одном варианте осуществления изобретения антимитотический агент выбирают из Гризеофульвина, винорелбина тартрата, паклитаксела, доцетаксела, винкристина,
30 винбластина, Эпотилона А, Эпотилона В, АВТ-751, СУТ997 (Лексибулина), винфлунина тартрата, Фосретабулина, GSK461364, ON-01910 (Ригосертиб), Ro3280, BI2536, NMS-P937, BI 6727 (Воласертиб), HMN-214 и MLN0905.

В одном варианте осуществления изобретения полиэфирный антибиотик выбирают из монензина натрия, нигерицина, валиномицина, салиномицина.

35 "Фармацевтическая композиция" представляет собой композицию, содержащую соединения, описанные в настоящем описании, в форме фармацевтически приемлемой соли, подходящей для введения пациенту. Как используется в настоящем описании, фраза "фармацевтически приемлемый" относится к таковым соединениям, материалам, композициям, носителям и/или лекарственным формам, которые находятся в рамках
40 озвученного медицинского суждения, подходящим для применения в контакте с тканями пациентов людей и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергического ответа, или другой проблемы или осложнения, в соответствии с приемлемым соотношением польза/риск.

"Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" обозначает
45 вспомогательное вещество, которое является применимым в получении фармацевтической композиции, которая является в общем безопасной, нетоксичной и ни биологически ни иным образом нежелательной, и включает вспомогательное вещество, которое является применимым для ветеринарного применения, а также для

человеческого фармацевтического применения. Примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают, без ограничения, стерильные жидкости, воду, буферный солевой раствор, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и подобные), масла, детергенты, суспендирующие агенты, углеводы (например, глюкозу, лактозу, сахарозу или декстран), антиоксиданты (например, аскорбиновую кислоту или глутатион), комплексообразующие агенты, низкомолекулярные белки или их подходящие смеси.

Фармацевтическая композиция может быть обеспечена в партии или в стандартной лекарственной форме. Особенно предпочтительно рецептировать фармацевтические композиции в стандартной лекарственной форме для простоты применения и единообразия дозировки. Термин "стандартная лекарственная форма", как используется в настоящем описании, относится к физически отдельным единицам для пациента, получающего лечение; каждая единица содержит заранее определенное количество активного соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Спецификация для стандартных лекарственных форм по изобретению диктуется и непосредственно зависит от уникальных характеристик активного соединения и определенного терапевтического эффекта, который достигается. Стандартной лекарственной формой может быть ампула, флакон, суппозиторий, драже, таблетка, капсула, в/в пакет или одноразовая помпа на аэрозольном ингаляторе.

В терапевтических применениях дозировка варьируется в зависимости от агента, возраста, массы и клинического состояния реципиента, и опыта и суждения клинициста или практикующего врача, назначающего терапию, среди других факторов, влияющих на выбранную дозировку. В общем дозировкой должно быть терапевтически эффективное количество. Дозировки могут быть представлены в единицах измерения мг/кг/сутки (указанная дозировка может быть отрегулирована в зависимости от массы пациента в кг, площади поверхности тела в m^2 и возраста в годах). Эффективное количество фармацевтической композиции представляет собой такое, которое обеспечивает объективно определяемое улучшение, как отмечено клиницистом или другим квалифицированным наблюдателем. Например, облегчение симптома расстройства, заболевания или состояния. Как используется в настоящем описании, термин "эффективная дозировка" относится к количеству фармацевтической композиции для получения желаемого биологического эффекта у пациента или в клетке.

Например, стандартная лекарственная форма может включать от 1 нанограмм до 2 миллиграмм или от 0,1 миллиграмм до 2 грамм; или от 10 миллиграмм до 1 грамм, или от 50 миллиграмм до 500 миллиграмм или от 1 микрограмм до 20 миллиграмм; или от 1 микрограмм до 10 миллиграмм; или от 0,1 миллиграмм до 2 миллиграмм.

Фармацевтические композиции могут принимать любую подходящую форму (например, жидкости, аэрозоли, растворы, ингаляции, впрыскивания, спреи; или твердые вещества, порошки, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, пластыри и подобные) для введения любым желаемым путем (например, легочным, ингаляционным, интраназальным, пероральным, буккальным, сублингвальным, парентеральным, подкожным, внутривенным, внутримышечным, интраперитонеальным, интраплевральным, интратекальным, трансдермальным, чрезслизистым, ректальным и подобным). Например, фармацевтическая композиция по изобретению может находиться в форме водного раствора или порошка для аэрозольного введения путем ингаляции или инсуффляции (или через рот или через нос), в форме таблетки или капсулы для перорального введения; в форме стерильного водного раствора или дисперсии,

подходящего для введения или посредством прямой инъекции или путем добавления к стерильным инфузионным жидкостям для внутривенной инфузии; или в форме лосьона, крема, пены, пластыря, суспензии, раствора или суппозитория для трансдермального или чрескожного введения.

- 5 Фармацевтическая композиция может находиться в форме перорально приемлемой лекарственной формы, включающей, без ограничения, капсулы, таблетки, буккальные формы, лепешки, пастилки и пероральные жидкости в форме эмульсий, водных суспензий, дисперсий или растворов. Капсулы могут содержать смеси соединения по настоящему изобретению с инертными наполнителями и/или разбавителями, такими как фармацевтически приемлемые крахмалы (например, кукурузный, картофельный или тапиока крахмал), сахара, искусственные подсластители, порошкообразные целлюлозы, такие как кристаллическая и микрокристаллическая целлюлоза, мука, желатины, камеди, и др. В случае таблеток для перорального применения, носители, которые обычно используют, включают лактозу и кукурузный крахмал. Смазывающие 10 агенты, такие как стеарат магния, также могут быть добавлены. Для перорального введения в форме капсулы, применимые разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Когда водные суспензии и/или эмульсии вводят перорально, соединение по настоящему изобретению может быть суспендировано или растворено в масляной фазе, и смешано с эмульгирующими и/или суспендирующими агентами. 15 Если желательно, определенные подсластители и/или ароматизаторы и/или красители могут быть добавлены. 20

- Фармацевтическая композиция может находиться в форме таблетки. Таблетка может включать стандартную дозу соединения по настоящему изобретению вместе с инертным разбавителем или носителем, таким как сахар или сахарный спирт, например, лактоза, 25 сахароза, сорбит или маннит. Таблетка может дополнительно включать несахарный разбавитель, такой как карбонат натрия, фосфат кальция, карбонат кальция или целлюлоза или ее производные, такие как метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и крахмалы, такие как кукурузный крахмал. Таблетка может дополнительно включать вяжущие и гранулирующие агенты, таких как 30 поливинилпирролидон, дезинтегрирующие вещества (например, набухающие сшитые полимеры, такие как сшитая карбоксиметилцеллюлоза), смазывающие агенты (например, стеараты), консерванты (например, парабены), антиоксиданты (например, ВНТ), буферные агенты (например, фосфатный или цитратный буферы), и шипучие агенты, такие как смеси цитрата/бикарбоната.

- 35 Таблеткой может быть покрытая оболочкой таблетка. Оболочкой может быть защитная пленочная оболочка (например, воск или лак) или оболочка, созданная для регуляции высвобождения активного агента, например, для отложенного высвобождения (высвобождения активного вещества через заранее определенное время задержки после употребления) или высвобождение в определенном участке желудочно-кишечного 40 тракта. Последнее может быть достигнуто, например, с использованием пленочных оболочек, таких как таковые, продаваемые под торговым наименованием Eudragit®.

- Композиции таблеток могут быть получены обычным прессованием, методами влажного гранулирования или сухого гранулирования и использования фармацевтически приемлемых разбавителей, вяжущих агентов, смазывающих агентов, дезинтегрантов, 45 средств, модифицирующих поверхность (включая поверхностно-активные вещества), суспендирующих или стабилизирующих агентов, включая, без ограничения, стеарат магния, стеариновую кислоту, тальк, лаурилсульфат натрия, микрокристаллическую целлюлозу, карбоксиметилцеллюлозу кальция, поливинилпирролидон, желатин,

альгиновую кислоту, гуммиарабик, ксантановую камедь, цитрат натрия, комплексы силикатов, карбонат кальция, глицин, декстрин, сахароза, сорбит, фосфат дикальция, сульфат кальция, лактоза, каолин, маннит, хлорид натрия, тальк, сухие крахмалы и порошковый сахар. Предпочтительные средства, модифицирующие поверхность, включают неионные и анионные поверхностно-модифицирующие агенты. Характерные примеры агентов, модифицирующих поверхность, включают, без ограничения, полоксамер 188, хлорид бензалкония, стеарат кальция, цетостеариловый спирт, цетомакрогол эмульгирующий воск, сложные эфиры сорбита, коллоидный диоксид кремния, фосфаты, додецилсульфат натрия, алюмосиликат магния и триэтаноламин.

Фармацевтическая композиция может находиться в форме твердой или мягкой желатиновой капсулы. В соответствии с такой композицией соединение по настоящему изобретению может находиться в твердой, полутвердой или жидкой форме.

Фармацевтическая композиция может находиться в форме стерильного водного раствора или дисперсии, подходящей для парентерального введения. Термин парентеральный, как используется в настоящем описании, включает подкожную, внутрикожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, интраартериальную, интрасиновиальную, интратермальную, интратекальную, в повреждение и интракраниальную инъекцию или инфузионную методику.

Фармацевтическая композиция может находиться в форме стерильного водного раствора или дисперсии, подходящей для введения путем прямой инъекции или добавления к стерильным инфузионным жидкостям для внутривенной инфузии, и включать растворитель или дисперсионную среду, содержащую воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), их подходящие смеси, или одно или более растительных масел. Растворы или суспензии соединения по настоящему изобретению в виде свободного основания или фармацевтически приемлемой соли могут быть получены в воде, соответственно смешанной с поверхностно-активным веществом. Примеры подходящих поверхностно-активных веществ даны ниже. Дисперсии также могут быть получены, например, в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах.

Фармацевтические композиции для применения в способах по настоящему изобретению могут дополнительно включать одну или более добавок в добавление к любому носителю или разбавителю (такому как лактоза или маннит), который присутствует в композиции. Одна или более добавок могут включать или состоять из одного или более поверхностно-активных веществ. Поверхностно-активные вещества обычно имеют одну или более длинных алифатических цепей, таких как жирные кислоты, которые позволяют их непосредственную вставку в жидкие липидные структуры клеток для усиления проникновения и абсорбции лекарственного средства. Эмпирическим параметром, обычно используемым для характеристики относительной гидрофильности и гидрофобности поверхностно-активных веществ, является гидрофильно-липофильный баланс ("HLB" значение). Поверхностно-активные вещества с более низкими значениями HLB являются более гидрофобными и имеют большую растворимость в маслах, тогда как поверхностно-активные вещества с более высокими значениями HLB являются более гидрофильными и имеют большую растворимость в водных растворах. Следовательно, поверхностно-активными веществами обычно расцениваются соединения, имеющие HLB более чем около 10, и гидрофобными поверхностно-активными веществами являются таковые, обычно имеющие значение HLB менее чем около 10. Однако, такие значения HLB являются только ориентировочными, так как для множества поверхностно-активных веществ значения HLB могут отличаться

например на 8 HLB единиц в зависимости от выбранного эмпирического метода для определения значения HLB.

Среди поверхностно-активных веществ для применения в композициях по изобретению находятся полиэтиленгликоль (PEG)-жирные кислоты и PEG-жирных кислот моно и диэфиры, PEG глицерол эфиры, спиртово-масляные продукты трансэтерификации, полиглицерид-жирные кислоты, сложные эфиры пропиленгликоля и жирных кислот, стерин и производные стерина, сложные эфиры полиэтиленгликоль сорбита и жирных кислот, алкил эфиры полиэтиленгликоля, сахар и его производные, алкилфенолы полиэтиленгликоля, полиоксиэтилен-полиоксипропилен (POE-POP) блок сополимеры, сложные эфиры сорбита и жирных кислот, ионные поверхностно-активные вещества, жирорастворимые витамины и их амфифильные производные, аминокислоты и их соли, и органические кислоты и их сложные эфиры и ангидриды.

Настоящее изобретение также обеспечивает упаковку и наборы, включающие фармацевтические композиции для применения в способах по настоящему изобретению. Набор может включать один или более контейнеров, выбираемых из группы, состоящей из бутылки, флакона, ампулы, блистерной упаковки, и шприца. Набор может дополнительно включать одну или более инструкций для применения в лечении и/или профилактике заболевания, состояния или расстройства по настоящему изобретению, один или более шприцев, один или более аппликаторов или стерильный раствор, подходящий для восстановления фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

Все проценты и соотношения, используемые в настоящем описании, если не указано иначе, представлены по массе. Другие характеристики и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из различных примеров. Представленные примеры иллюстрируют различные компоненты и методологию, применимые в осуществлении настоящего изобретения. Примеры не ограничивают заявленное изобретение. На основании настоящего описания специалист в области техники может идентифицировать и использовать другие компоненты и методологию, применимую для осуществления настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Апилимод ингибирует пролиферацию отдельных клеточных линий рака ободочной кишки

Клеточные линии рака ободочной кишки HCT116 (BRAF дикий тип) и клетки HT-29 (BRAF мутированный, V600E) растили в DMEM (Corning), RKO (BRAF мутированный, V600E) растили в MEM (Corning), и HCT-15 (BRAF дикого типа), SW1116 (BRAF дикого типа), SW480 (BRAF дикого типа) и SW620 (BRAF дикого типа) выращивали в RPMI-1640 (Corning) и дополняли 10% FBS (Sigma Aldrich F2442-500ML, Lot 12D370) и пенициллин/стрептомицином (100X) (CellGro Ref 30-002). Для исследований лекарственных средств клетки HCT116, HT-29, RKO, HCT-15, SW1116, SW480 и SW620 сеяли с плотностью 750, 8000, 300, 480, 1600, 2000, и 2000 клеток на ячейку, соответственно, в 96 луночные планшеты в конечном объеме 50 мкл.

Апилимод, используемый в указанных исследованиях, был апилимод димезилатом. Термин "LAM-002" относится к апилимод димезилату.

Для исследований единственного лечения через 24 ч после посева, клетки обрабатывали апилимодом отдельно (конечная концентрация 0,5-10000 нМ; 3-кратные разведения и всего 10 разведений), или одним из вемурафениба (конечная концентрация 56,6-30000 нМ; 2-кратные разведения и всего 10 разведений), регорафениба, оксалиплатина, 5-фторурацила или иринотекана (все лекарственные средства

скринировали в конечной концентрации 2,5-50000 нМ; 3-кратные разведения и всего 10 разведений). Все разведения лекарственных средств получали в виде 2х растворов и 50 мкл добавляли в соответствующие ячейки. Клетки обрабатывали в течение 120 ч до оценки выживаемости, которую оценивали с использованием CellTiterGlo® (Promega), где относительную люминесценцию необработанных клеток устанавливали на 100% выживаемость и каждую концентрацию лекарственного средства выражали как процент необработанных клеток. Значения EC50 определяли с использованием GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc). Коротко, исходные данные логарифмически трансформировали и затем анализировали с использованием нелинейной регрессии (подбор кривой), где данные сжимали (низ=0, верх=100).

Для определения синергии между апилимодом и каждым из вемурафениба, регорафениба, оксалиплатина, 5-фторурацила или иринотекана клетки НСТ116, НТ-29, RKO, НСТ-15, SW1116, SW480, и SW620 сеяли, как указано выше. Через 24 ч клетки обрабатывали апилимодом димезилатом отдельно (конечная концентрация 2-250 нМ; 2-кратные разведения и всего 8 разведений), и вемурафенибом отдельно (конечная концентрация 234-30000 нМ; 2-кратные разведения и всего 8 разведений), оксалиплатином, иринотеканом, 5-фторурацилом или регорафенибом отдельно (для всех, конечная концентрация 195-25000 нМ; 2-кратные разведения и всего 8 разведений) или комбинацией каждой концентрации апилимодом мезилата с каждой концентрацией вемурафениба, оксалиплатина, иринотекана, 5-фторурацила или регорафениба (8×8 матрица). Клетки обрабатывали в течение 120 ч до оценки выживаемости с использованием CellTiterGlo® (Promega), где относительную люминесценцию устанавливали на 100% выживаемости и каждую концентрацию лекарственного средства выражали, как процент необработанных клеток.

Гистограммы показывают эффект разовой концентрации апилимодом, разовой концентрации вемурафениба и эффект комбинации лекарственных средств (в концентрациях единственного агента) на выживаемость клеток. Ожидаемое значение (фракция выживаемости для апилимодом, умноженная на фракцию выживаемости вемурафениба) рассчитывали и демонстрировали.

Для расчета синергии использовали CalcuSyn (версия 2.11, Biosoft) для определения индекса комбинации (CI), как определяли Chou et al. (Chou TC, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. Adv Enzyme Regul 1984; 22:27-55). Авторы проводили анализ для оценки значений CI, которые находились в рамках клинически достигаемой концентрации и также, где фракционный эффект (Fa) был больше чем 0,75 (т.е. более чем 75% снижение выживаемости клеток с комбинацией лекарственных средств). Показаны графики CI относительно фракционного эффекта (точки данных обозначенные 'x', линии показывают 95% доверительный интервал), где комбинации лекарственных средств, дающие значения CI>1, являются антагонистическими, CI=1 являются аддитивными и CI<1 являются синергическими. Кроме того, значение CI при ED50, ED75 и ED90 показаны для апилимодом и вемурафениба. Ту же методологию применяли к клеткам, обработанным апилимодом в комбинации с оксалиплатином, иринотеканом, регорафенибом и 5-фторурацилом.

С использованием указанного подхода, было обнаружено, что апилимод действует синергически в клетках НСТ116 с каждым из оксалиплатина, иринотекана, регорафениба и 5-фторурацила. Апилимод также продемонстрировал синергическую активность с регорафенибом в клетках RKO. Также было обнаружено, что апилимод оказался синергичными с вемурафенибом в клетках НСТ116, НТ-29, RKO, НСТ-15, SW1116,

SW480, и SW620. Полученные данные демонстрируют, что апилимод может действовать и отдельно и синергически с другими противораковыми средствами в отношении клеток рака ободочной кишки. Кроме того, данные показывают, что комбинация апилимода с вемурафенибом демонстрирует синергическую активность в клетках с диким типом BRAF, а также в клетках, несущих мутированный BRAF (V600E), которые часто являются резистентными к стандартной терапии.

Таблица 1: Синергия апилимода и вемурафениба в клетках колоректального рака (5 дневные анализы).

Клеточная линия	BRAF статус	ЭК50 (нМ)
HCT116	ДТ	10
HCT-15	ДТ	15
SW1116	ДТ	12
SW480	ДТ	24
SW620	ДТ	9
RKO	Мутант (V600E)	52
HT-29	Мутант (V600E)	19

Пример 2: Экспрессия SNX10, как биомаркера для ответа LAM-002 в клеточных линиях рака ободочной кишки.

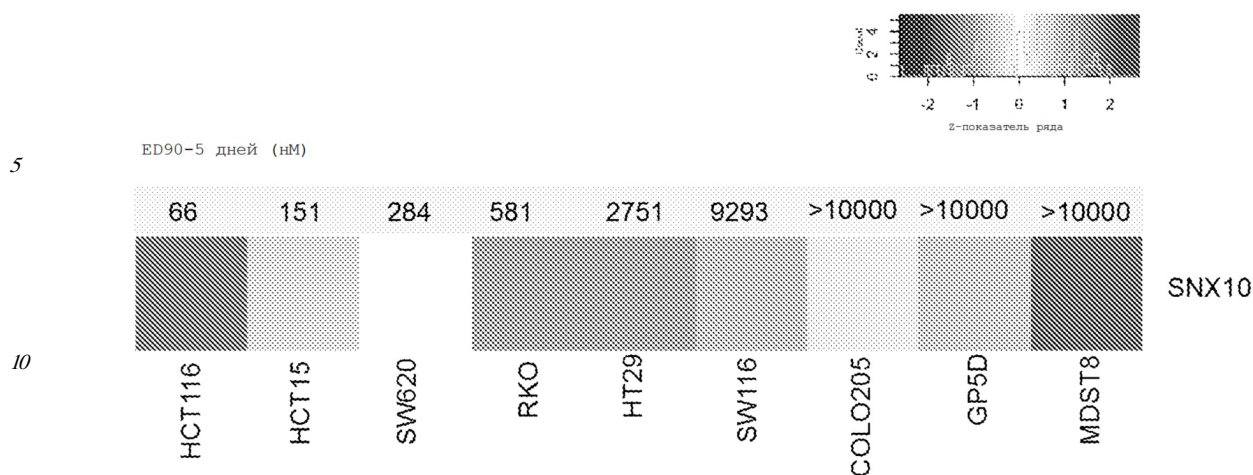
SNX10 представляет собой ген, вовлеченный в внутриклеточную миграцию, которая была идентифицирована в скрининге с высокой пропускной способностью, проводимом для идентификации генов, которые обеспечивают резистентность к LAM-002.

Генетическая абляция SNX10 придавала резистентность в отношении лечения LAM-002. Это предполагает, что избыточная экспрессия SNX10 будет индуцировать чувствительность к LAM-002. Для подтверждения этой гипотезы, уровень экспрессии SNX10 коррелировал с чувствительностью LAM-002 в различных клеточных линиях рака ободочной кишки.

Профили экспрессии получали из общественных баз данных CCLE (Barretina, Caponigro, Stransky et al. The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity. Nature. 2012 Mar 28;483(7391):603-7) и COSMIC (Forbes SA1, Beare D2, Gunasekaran P2, et al. COSMIC: exploring the world's knowledge of somatic mutations in human cancer. Nucleic Acids Res. 2015 Jan;43(Database issue):D805-11). R статистический пакет (R Development Core Team (2008). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0) использовали для нормализации экспрессии и корреляционного анализа.

Для определения чувствительности LAM-002 в клеточных линиях рака ободочной кишки, рассчитывали EC90 с использованием 10 точечного ответа на дозу, как описано выше, для определения EC50. Результаты выявили корреляцию между экспрессией SNX10 и чувствительностью к LAM-002, посредством чем клетки рака ободочной кишки, экспрессирующие более высокие уровни SNX10, оказались более чувствительными к LAM-002 (Таблица 2). Такие открытия поддержали экспрессию SNX10 как предсказательный биомаркер чувствительности LAM-002 в клетках рака ободочной кишки.

Таблица 2: ЭК90и экспрессия гена SNX10



15 (57) Формула изобретения

1. Композиция для лечения колоректального рака у пациента, нуждающегося в этом, при этом композиция содержит терапевтически эффективное количество апилимода или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства, выбранного из вемурафениба и регорафениба.

2. Композиция по п. 1, где апилимодом является апилимода димезилат.

3. Композиция по п. 1 или 2, где колоректальный рак является рефрактерным или метастатическим.

4. Композиция по любому из пп. 1-3, где композиция представляет собой пероральную лекарственную форму или лекарственную форму, подходящую для внутривенного введения.

5. Композиция по любому из пп. 1-4, где колоректальный рак является колоректальным раком III стадии или IV стадии, как определено по системе определения стадий TNM Всемирной Организации Здравоохранения.

6. Композиция по любому из пп. 1-5, где раком является рефрактерный или метастатический колоректальный рак.

7. Композиция по любому из пп. 1-6, где композиция дополнительно содержит нетерапевтическое средство, выбранное для облегчения одного или более побочных эффектов апилимода.

8. Композиция по п. 7, где нетерапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из ондансетрона, гранисетрона, доласетрона и палоносетрона.

9. Композиция по п. 7, где нетерапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из пиндолола и рисперидона.

10. Композиция для лечения колоректального рака у пациента, имеющего рефрактерный или метастатический рак, при этом композиция содержит апилимода димезилат и вемурафениб.

11. Композиция для лечения колоректального рака у пациента, имеющего рефрактерный или метастатический рак, при этом композиция содержит апилимода димезилат и регорафениб.

12. Способ идентификации пациента с человеческим колоректальным раком для лечения комбинированной терапией, включающей апилимод и вемурафениб, где способ включает оценку биологического образца рака пациента в отношении одной или более из мутации белка V600E BRAF, мутации белка V600K BRAF или их генетических эквивалентов, где пациента, имеющего любую из указанных мутаций, идентифицируют

как пациента для лечения комбинированной терапией, включающей апилимонд и вемурафениб.

13. Способ лечения колоректального рака у пациента, нуждающегося в этом, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества апилимода или его фармацевтически приемлемой соли.

14. Способ по п. 13, где апилимондом является апилимода димезилат.

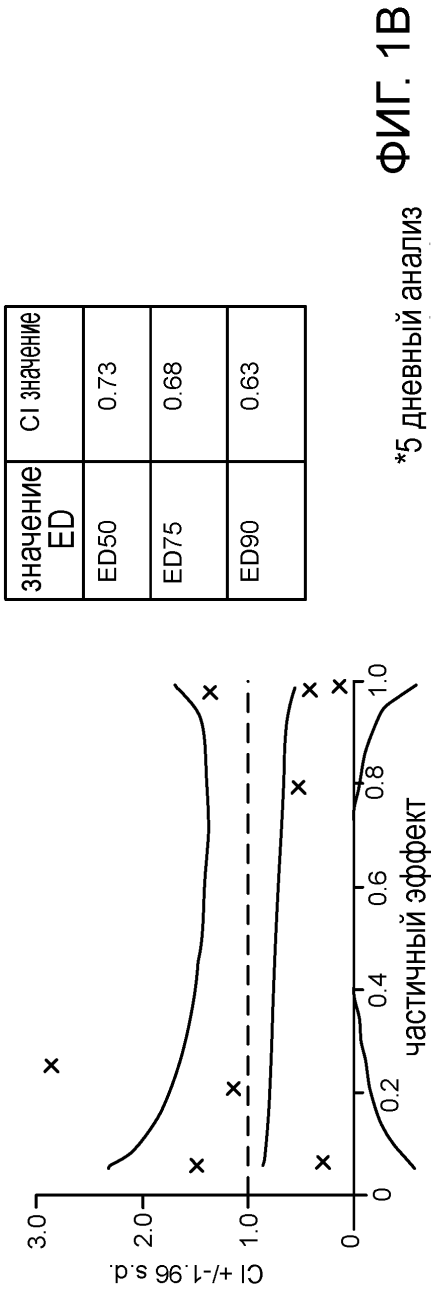
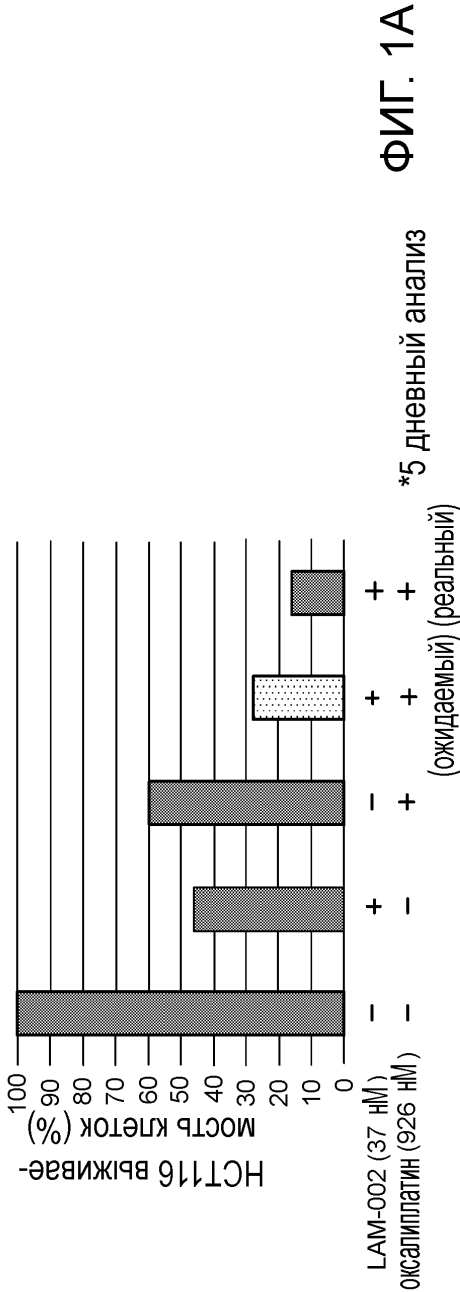
15. Способ идентификации колоректального рака как чувствительного к лечению апилимондом, где способ включает оценку экспрессии гена SNX10 в образце рака, таком как образец биопсии, где высокая экспрессия гена SNX10 показывает, что колоректальный рак является чувствительным к лечению апилимондом.

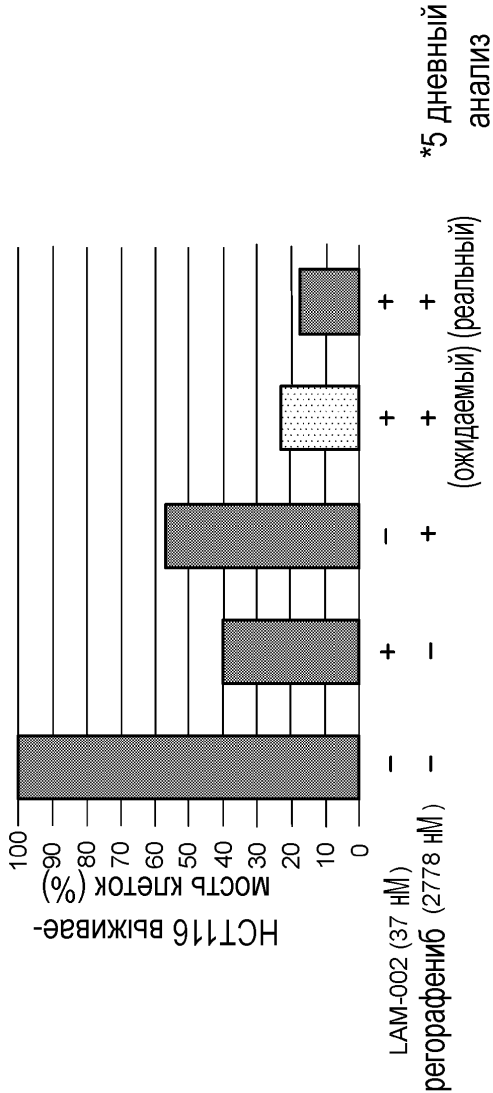
16. Способ по п. 13 или 14, где пациентом является человек.

17. Способ по п. 16, где рак является рефрактерным или метастатическим колоректальным раком.

18. Способ по любому из пп. 13, 16 или 17, где фармацевтически приемлемая соль выбрана из сульфата, цитрата, ацетата, оксалата, хлорида, бромида, йодида, нитрата, бисульфата, фосфата, кислого фосфата, изоникотината, лактата, салицилата, кислого цитрата, тартрата, олеата, танната, пантотената, битартрата, аскорбата, сукцината, малеата, безилата, гентизината, фумарата, глюконата, глюкароната, сахара, формата, бензоата, глютамата, метансульфоната, этансульфоната, бензолсульфоната, п-толуолсульфоната и памоата.

19. Способ по п. 18, где фармацевтически приемлемая соль выбрана из группы хлорида, фумарата, лактата, малеата, памоата, фосфата и тартрата.





значение ED	CI значение
ED 50	0.81
ED 75	0.83
ED 90	0.89

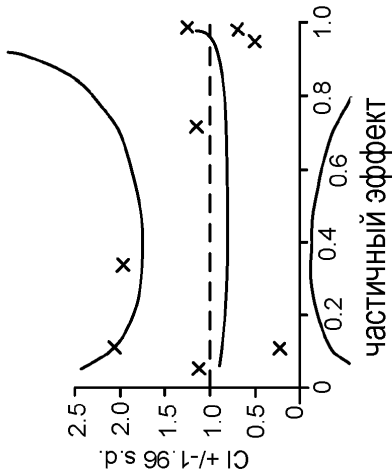
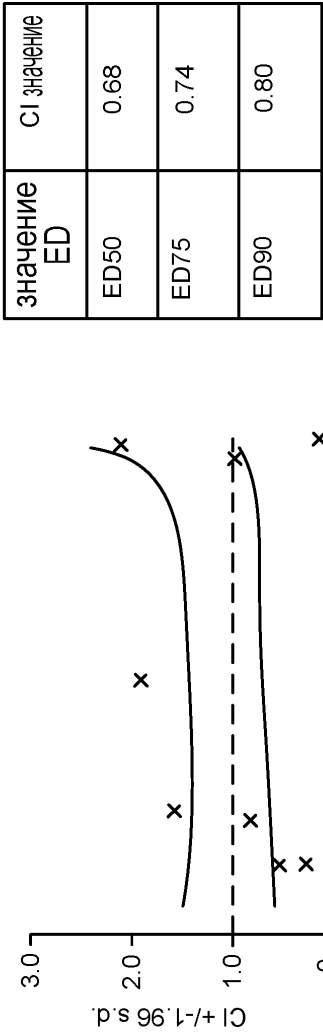
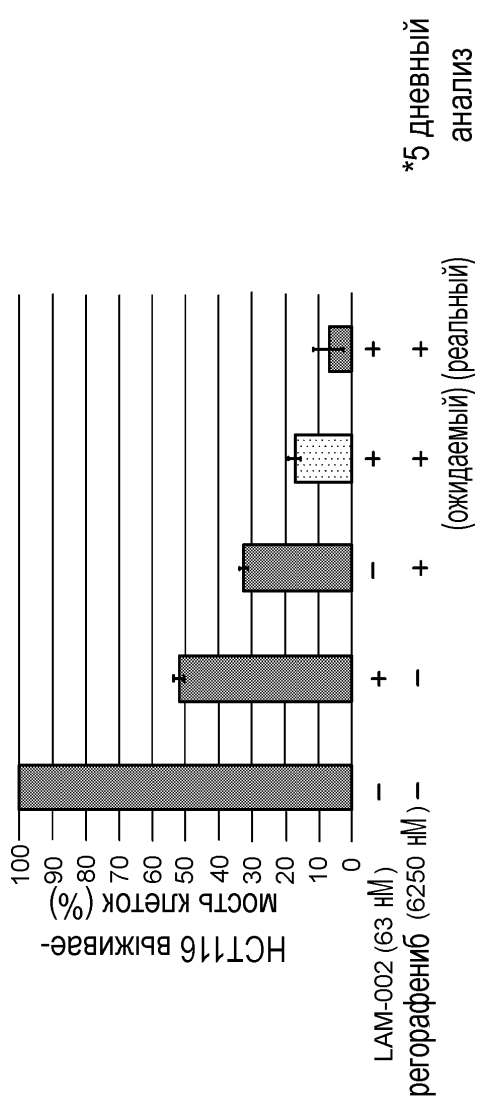


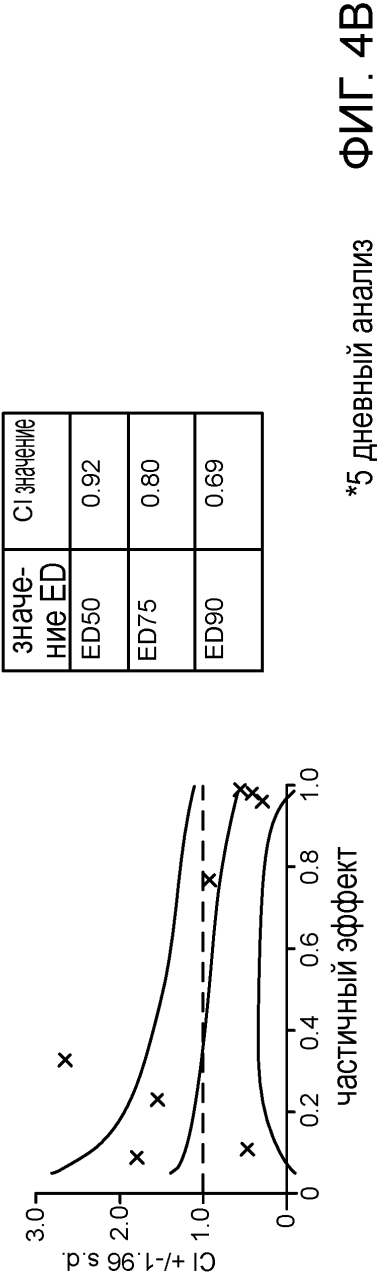
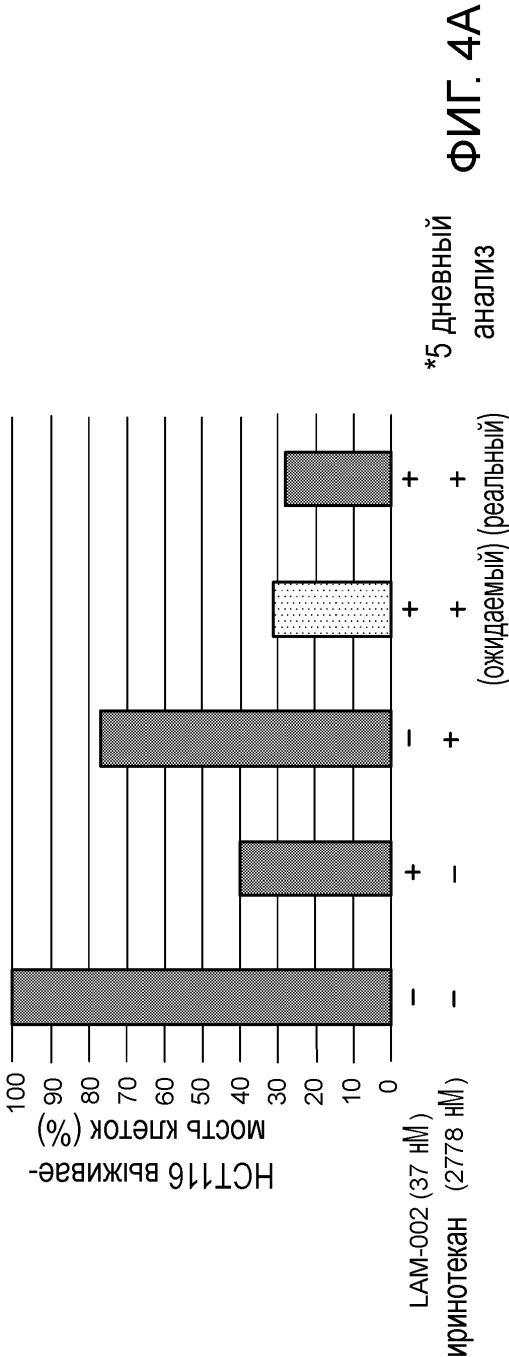
FIG. 2B

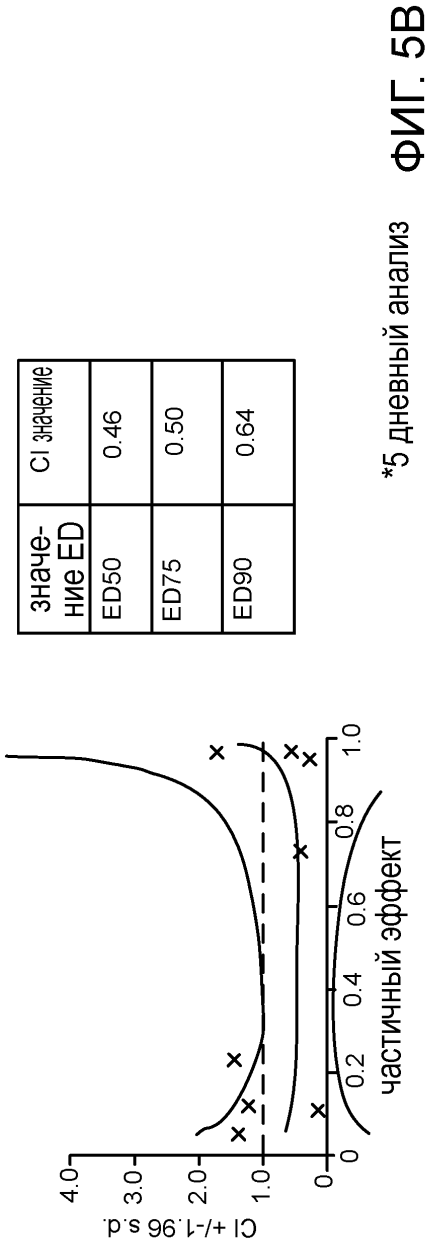
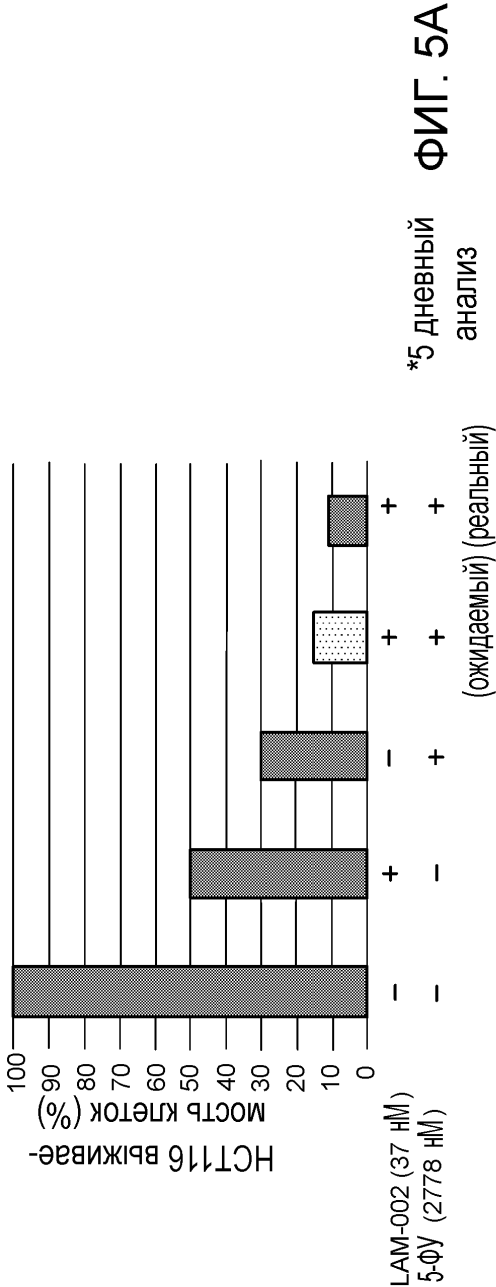
*5 дневный анализ

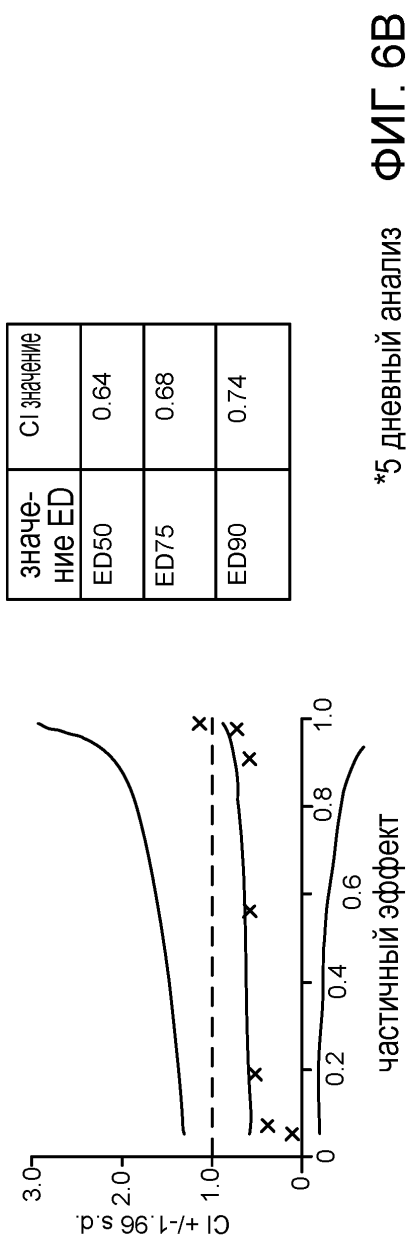
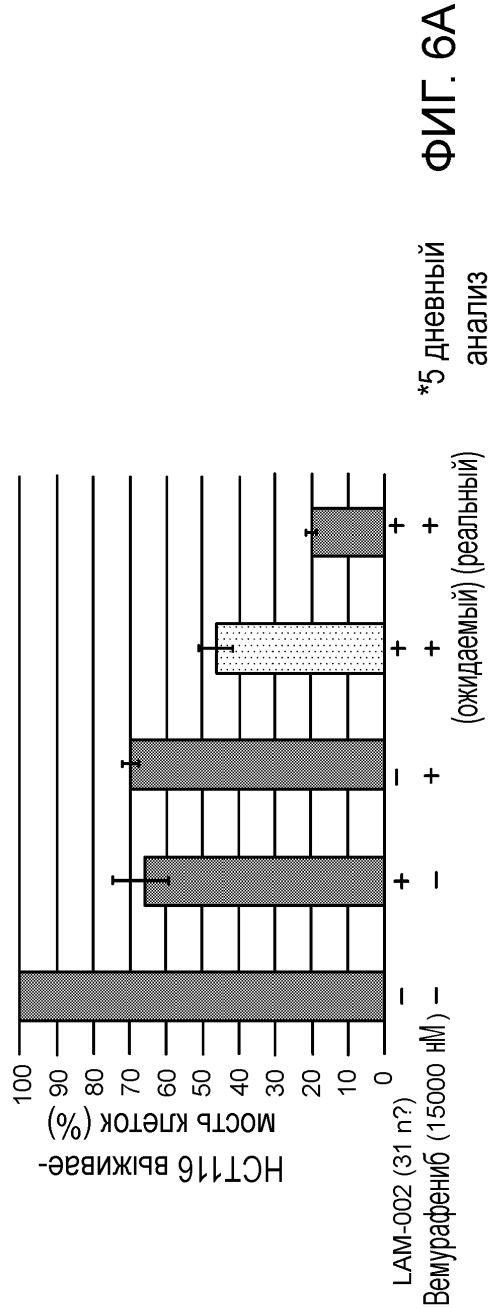
ФИГ. 3А

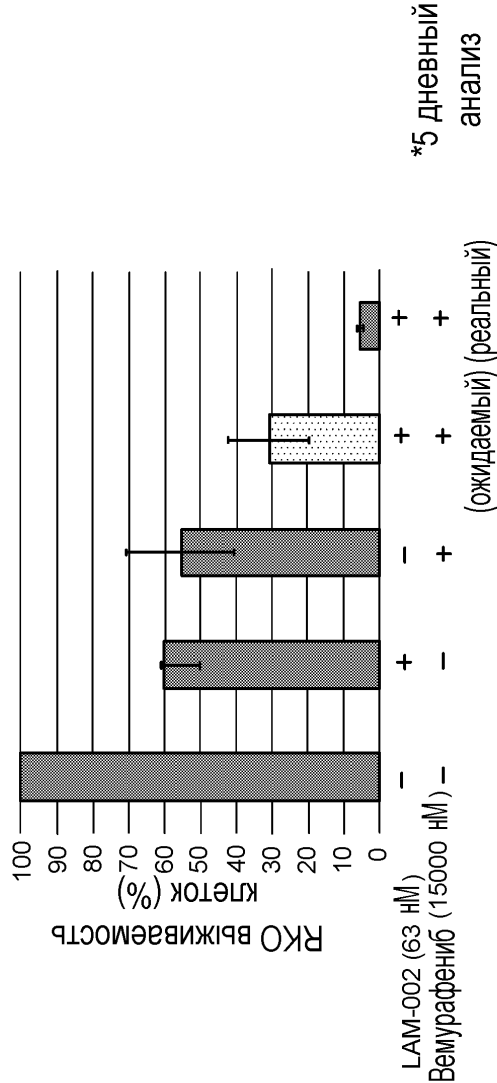


ФИГ. 3В



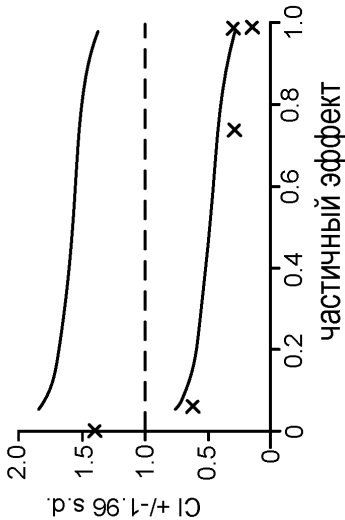






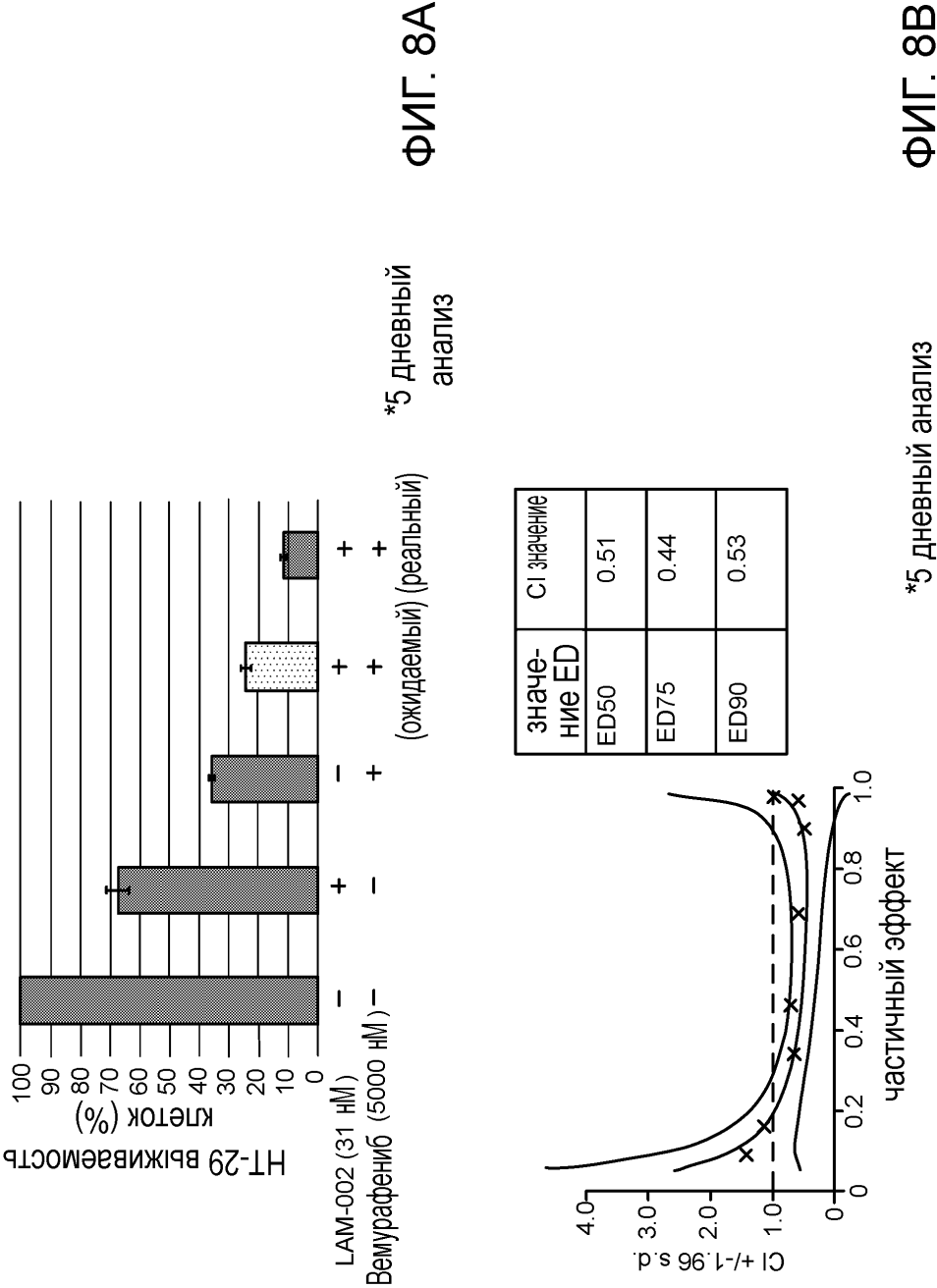
ФИГ. 7А

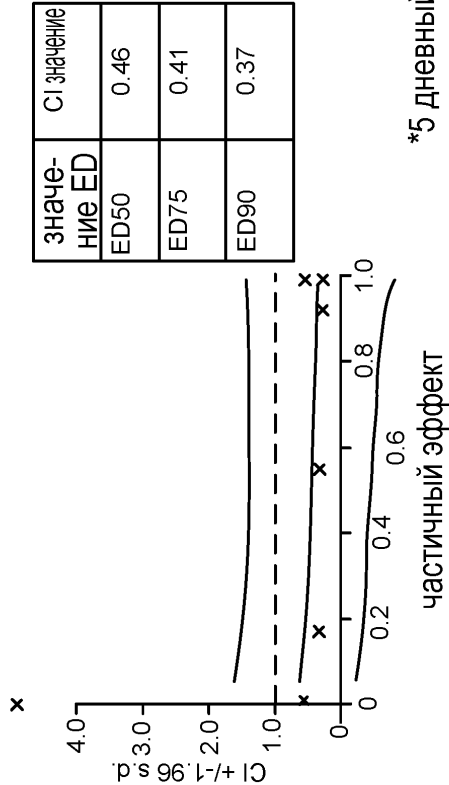
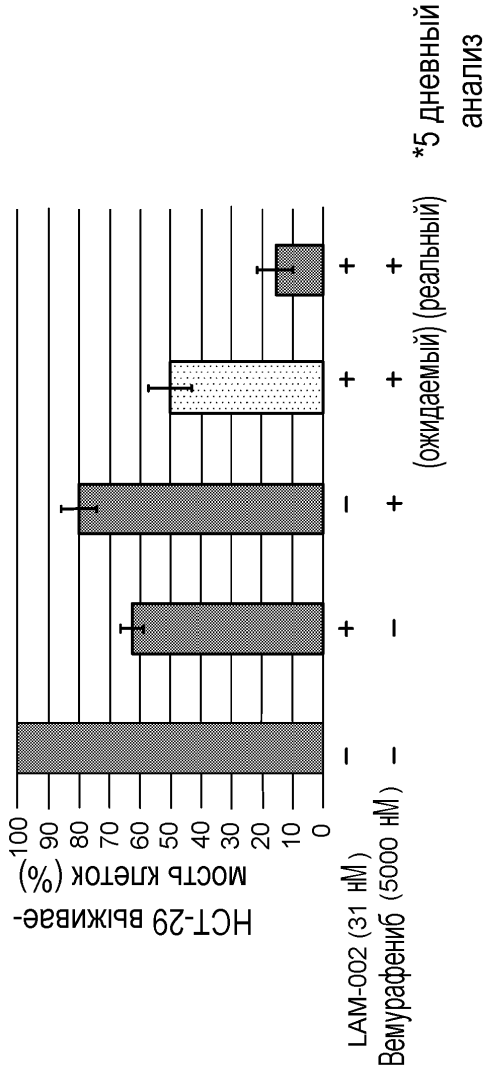
значе- ние ED	CI значение
ED50	0.48
ED75	0.41
ED90	0.36



ФИГ. 7В

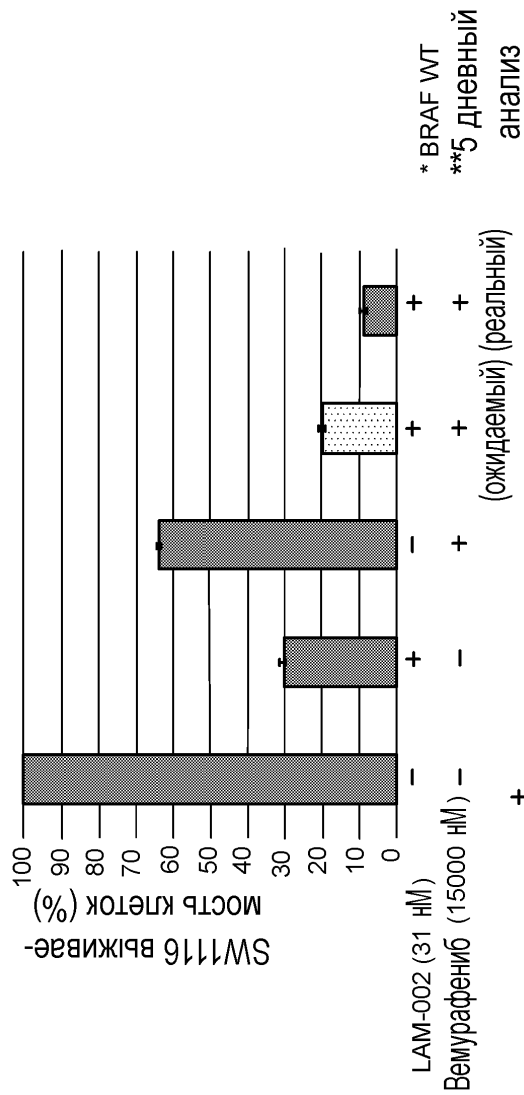
*5 дневный анализ



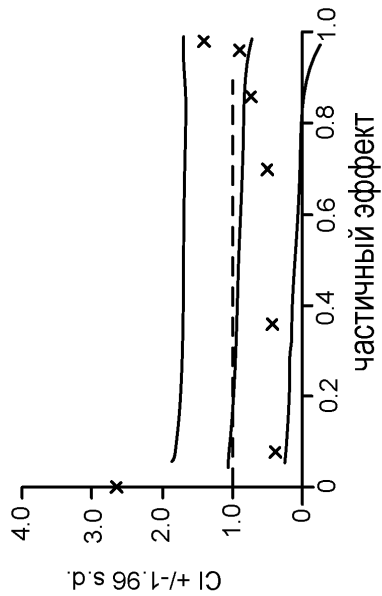


10/12

ФИГ. 10А



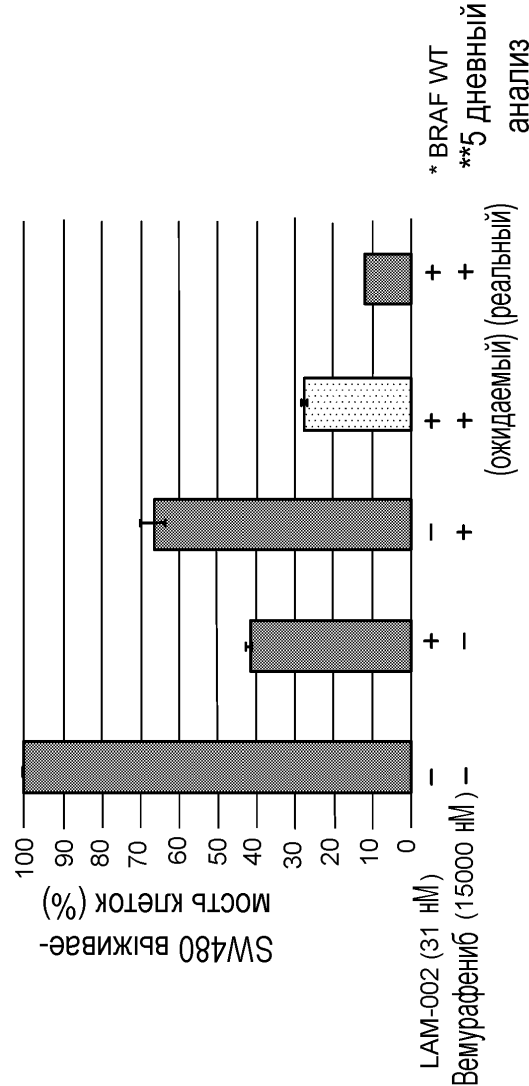
значение ED	CI значение
ED50	0.90
ED75	0.85
ED90	0.80



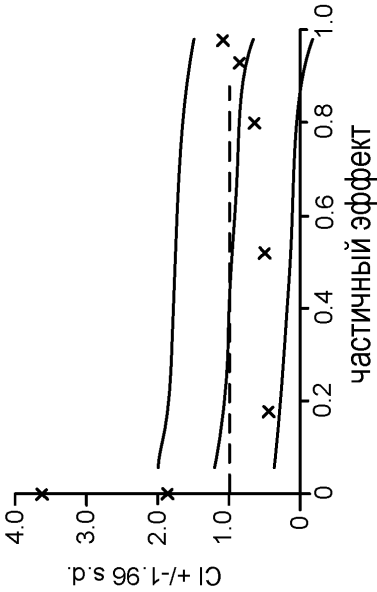
ФИГ. 10В

11/12

ФИГ. 11А



значе- ние ED	CI значение
ED50	0.94
ED75	0.86
ED90	0.79



ФИГ. 11В

12/12

