

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190956** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.06.29

(22) Дата подачи заявки
2019.10.04

(51) Int. Cl. *A61K 31/568* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)
A61K 31/138 (2006.01)
A61K 31/277 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
A61K 31/5685 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)

(54) КОМБИНАЦИИ С С-19 СТЕРОИДОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) **18198631.6**

(32) **2018.10.04**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2019/076938**

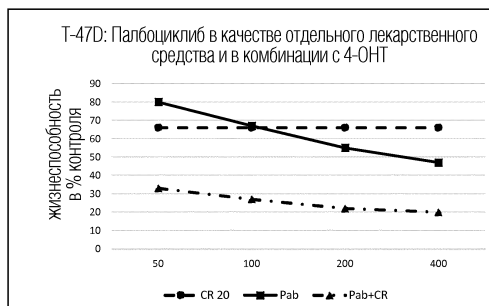
(87) **WO 2020/070296 2020.04.09**

(71) Заявитель:
КУРАДИС ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
**Унтереггер Герхард (DE), Шенфельд
Вольфганг (AT)**

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

(57) Изобретение относится к области медицины, в частности к новым применениям С-19 стероидных соединений, более конкретно к С-19 стероидам, имеющим структуру андростен-3-она с определенными структурными конфигурациями, в частности в 4- и/или 17-положение, для ингибирования роста раковых клеток в комбинации с другим противораковым средством или в качестве второй или третьей линии лечения. Настоящее изобретение, в частности, относится к выбранным С-19 стероидам, ингибирующим пролиферацию опухолевых клеток, экспрессирующих андрогеновый рецептор, и проявляющим только ограниченную чувствительность к другим раковым средствам, таким как ингибиторы ароматазы, антагонисты андрогеновых рецепторов, ингибиторы синтеза андрогенов, химиотерапевтические средства, а также ингибиторы CDK4/CDK6.



A1

202190956

202190956

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-567511EA/23

КОМБИНАЦИИ С С-19 СТЕРОИДОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к области медицины, в частности к новым применениям С-19 стероидных соединений, более конкретно к С-19 стероидам, имеющим структуру андростен-3-она с определенными структурными конфигурациями, в частности, в 4- и/или 17-положение, для ингибирования роста раковых клеток в комбинации с другим противораковым средством или в качестве второй или третьей линии лечения. Настоящее изобретение, в частности, относится к выбранным С-19 стероидам, ингибирующим пролиферацию опухолевых клеток, экспрессирующих андрогеновый рецептор, и проявляющим только ограниченную чувствительность к другим раковым средствам, таким как ингибиторы ароматазы, антагонисты андрогеновых рецепторов, ингибиторы синтеза андрогенов, химиотерапевтические средства, а также ингибиторы CDK4/CDK6.

Описание предшествующего уровня техники

Лечение рака по-прежнему является проблемой для врачей и пациентов. В клинических условиях используются многочисленные методы, основанные на (i) лучевой терапии, т.е. уничтожении опухоли радиоактивными веществами или пучками частиц высокой энергии, (ii) хирургическом вмешательстве, т.е. удалении опухоли и ее метастазов, (iii) химиотерапии, т.е. лечении соединениями, которые убивают опухолевые клетки или подавляют их рост, (iv) иммуномодуляторах, например стимуляция собственной защиты организма-хозяина для уничтожения опухолей определенными популяциями лимфоцитов или (v) таргетных терапиях, например, специфическое ингибирование, например антителами определенных биохимических путей, без которых опухолевая клетка не может расти и может погибнуть.

Обычно описанные выше подходы к лечению рака используют в комбинации. Например, за хирургическим вмешательством может следовать химиотерапия или таргетная терапия, или комбинация различных молекул для достижения желаемого эффекта - наивысшей эффективности и приемлемой токсичности, например протоколы химиотерапии с использованием от двух до четырех различных соединений в зависимости от конкретной опухоли.

В случае рака молочной железы препараты цитостатического действия часто используют в комбинации с терапиями, влияющими на гормоны. Например, тамоксифен, блокатор рецептора эстрогена комбинируют с циклофосфамидом (цитоксан), доксорубицином (адриамицин), UFT (урацил и тегафур), (так называемый «режим ОСТОРОЖНО»). Кроме того, комбинации химиотерапии включают адриамицин и цитоксан (AC), адриамицин и таксотер (AT), цитоксан, метотрексат, и фторурацил (CMF), фторурацил, адриамицин, и цитоксан (FAC), цитоксан, адриамицин, и фторурацил (CAF). Кроме того, также более новые лекарственные средства, такие как ингибиторы PDK4/6 (например, палбоциклиб (Ibrance)), используются у пациентов с опухолями,

положительными по рецепторам эстрогена, с ингибиторами ароматазы (летрозол/анастрозол). Часто, распространенный рак груди связан с множественной лекарственной резистентностью, которая встречается у подавляющего большинства пациентов, получающих лечение химиотерапией.

Аналогичным образом, комбинированные методы лечения рекомендуются для лечения распространенного рака предстательной железы, среди прочего, для преодоления терапевтической резистентности. Действительно, борьба с терапевтической резистентностью при лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы (CRPC), вызванного первичной или приобретенной резистентностью, представляет собой исключительную задачу. Это может быть вызвано значительной молекулярной гетерогенностью и адаптивностью опухоли при запущенном раке простаты, требующей оптимизации стратегий лечения. Фундаментальный принцип терапии рака предстательной железы основан на ингибировании синтеза андрогенов и/или антагонизме андрогеновых рецепторов. Кроме того, используют протоколы, сочетающие эти схемы терапии с химиотерапевтическими средствами (например, доцетакселом или кортикоидами).

Однако эти методы лечения могут не проявлять никакого терапевтического эффекта из-за первичной нечувствительности или первичной или приобретенной резистентности к противораковым средствам. Кроме того, применение вышеупомянутых комбинированных терапий может сопровождаться несколькими тяжелыми или менее тяжелыми побочными эффектами. Следовательно, существует потребность в новом подходе к влиянию на чувствительность или даже резистентность раковых клеток к известным или будущим противораковым средствам. Кроме того, существует потребность в новом подходе к лечению рака, который связан с меньшим количеством побочных эффектов.

Недавно была описана активность 4-гидрокситестостерона (4-ОНТ) в отношении опухолевых клеток и ангиогенеза (EP 2564900 A1, EP 2060300 A1, EP 2018169 A1 и EP 3040075 A1). 4-ОНТ представляет собой молекулу, тесно связанную с тестостероном и нацеленную на андрогеновый рецептор. В соответствии с общим желанием применения комбинаций методов лечения и, как соответственно предусмотрено в этих патентных документах, относящихся в основном к комбинациям, в условиях проведения эксперимента этих документов 4-ОНТ использовали как отдельно взятое соединение.

Принимая во внимание упомянутые выше проблемы традиционных монотерапий и комбинированных терапий, целью настоящего изобретения является обеспечение улучшенной противораковой терапии. Конкретная задача заключается в уменьшении побочных эффектов противораковой терапии, например, путем усиления реакции пациента на меньшую активность/дозу противораковой терапии. Кроме того, целью настоящего изобретения является обеспечение улучшенной противораковой терапии, которая особенно полезна для усиления реакции пациента, который менее отзывчив, нечувствителен или даже резистентный к противораковой терапии.

Для решения этой задачи настоящее изобретение предоставляет комбинации с

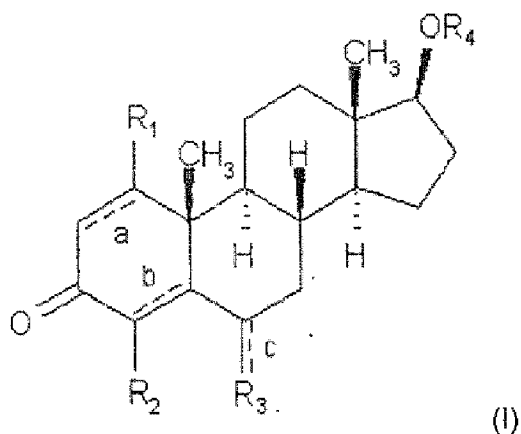
использованием специально выбранных C19-стероидных соединений для конкретных применений, как изложено в прилагаемой формуле изобретения.

Краткое изложение изобретения

Настоящее изобретение предоставляет следующие аспекты, объекты и предпочтительные варианты осуществления, которые, соответственно, взятые по отдельности или в комбинации, дополнительно способствуют решению задачи настоящего изобретения:

1. Комбинация для применения в лечении рака, включающая:

(i) первое активное соединение, выбранное из соединений, имеющих следующую формулу I:



где a, b и c, соответственно, обозначают, независимо друг от друга, одинарную связь или двойную связь, при условии, что по меньшей мере один из a, b и c представляет собой двойную связь, и при условии, что если a представляет собой одинарную связь и b представляет собой двойную связь R^2 не является H;

R_1 представляет собой водород или $C_1 - C_6$ алкил;

R_2 представляет собой OR_5 или водород, где R_5 представляет собой водород или $C_1 - C_6$ алкил с прямой или разветвленной цепью; R_3 представляет собой, в случае, когда c представляет собой одинарную связь, водород или $C_1 - C_6$ алкил, или в случае, когда c представляет собой двойную связь, CHR_5 , где R_5 является таким же, как определено ранее;

R_4 представляет собой водород, $C_1 - C_6$ алкил, фенил, незамещенный или замещенный $C_1 - C_6$ алкилом, COR_6 ацильную группу, где R_6 представляет собой водород; $C_1 - C_{12}$ алкил с прямой или разветвленной цепью; фенил или бензоил, соответственно незамещенный или замещенный $C_1 - C_6$ алкилом, или любой группой, приводящей к гидроксилу при биологическом метаболизме или химическом удалении защитных групп; и их соли;

(ii) второе активное противораковое соединение, отличное от соединения (i),

и где соединение (ii) используется при одном или нескольких из следующих условий:

(a) для сенсibilизации пациента к указанному противораковому соединению (ii), при этом пациент является нечувствительным или резистентным к терапии указанным

противораковым соединением;

(b) при дозе и/или схеме введения известного и обычно используемого противоракового средства в качестве второго соединения (ii), ниже, чем доза и/или схема введения, обычно используемые или допускаемые для указанного соединения (ii) в терапии того же рака;

(c) для пациента, который из-за побочных эффектов, вызванных вторым активным противораковым соединением (ii), без первого активного соединения (i), будет определен для лечения дополнительной терапией для противодействия побочным эффектам;

(d) для пациента, который не может получать лечение указанным вторым активным противораковым соединением (ii) в дозе и/или схеме введения известного и обычно применяемого противоракового средства в качестве второго соединения (ii), обычно используемой или допущенной для указанного соединения (ii) при терапии того же рака из-за побочных эффектов, вызванных указанным противораковым соединением (ii), или для пациента, который вообще не может получать лечение указанным вторым активным противораковым соединением (ii) из-за побочных эффектов, вызванных указанным противораковым соединением (ii).

2. Соединение (i) формулы (I) согласно пункту 1 для применения в лечении пациента, страдающего раком, который ранее получал лечение по меньшей мере одним другим противораковым соединением и предыдущее лечение было неудачным.

3. Соединение (i) для применения по пункту 2, где рак представляет собой рак молочной железы, и по меньшей мере одно другое противораковое соединение, которое было неэффективным, представляет собой антиэстроген, в частности ингибитор ароматазы, и/или модулятор рецептора эстрогена, в частности тамоксифен, и/или антагонист рецептора эстрогена, в частности, фулвестрант.

4. Соединение (i) для применения по пункту 2, где рак представляет собой рак предстательной железы, и по меньшей мере одно другое противораковое соединение, которое было неэффективным, представляет собой агонист GnRH и/или доцетаксел, ингибитор синтеза андрогенов, в частности абиратерон или бикалутамида, и/или антагонист андрогеновых рецепторов, в частности, энзалутамид.

5. Комбинация или соединение (i) для применения по любому из предшествующих пунктов, где соединение (i) определяется а и с, представляющими собой одинарную связь, b, представляющим собой двойную связь, и R₂, представляющим собой OR₅, OR₅, имеющим значение, как определено в пункте 1.

6. Комбинация или соединение (i) для применения по любому из предшествующих пунктов, где соединение (i) представляет собой 4-ОНТ или его соль или аналог.

7. Комбинация или соединение (i) для применения по любому из предшествующих пунктов, где второе активное противораковое соединение (ii) выбрано из группы, состоящей из ингибиторов CDK4/CDK; ингибитора ароматазы; антагониста эстрогена; модулятора рецептора эстрогена, химиотерапевтического лекарственного средства; антагониста рецептора HER2/неу; ингибитора андрогеновых рецепторов; ингибитора

синтеза андрогенов; антагониста синтеза андрогенов; антагониста рецептора GnRH; агониста GnRH; ингибитора микротрубочек; антрацендионового антинеопластического средства; стероидов, терапий специфическими антителами; иммунотерапевтических средств.

8. Комбинация или соединение (i) для применения по любому из предшествующих пунктов, где второе активное противораковое соединение (ii) выбрано из группы, состоящей из палбоциклиба, рибоциклиба, абемациклиба; эксеместан, анастрозола, летрозолола; фулвестранта; эндоксифена, тамоксифена, ралоксифена, оспемифена, торемифена, доцетаксела, абраксана, доксорубицина, или циклофосфамида; трастузумаба; бикалутамида, флутамида, нилутамида; энзалутамида, абиратерона, апалутамида; гозерелина; дегареликса; лейпролида; кабазитаксела, митоксантрона.

9. Комбинация или соединение (i) для применения по любому из предшествующих пунктов, где рак представляет собой рак и/или его метастаз, который обычно лечат вторым активным противораковым соединением (ii), как определено в любом из предшествующих пунктов.

10. Комбинация или соединение (i) для применения по любому из предшествующих пунктов, где рак представляет собой рак молочной железы, рак яичников, рак эндометрия, рак предстательной железы или рак яичка.

11. Комбинация или соединение (i) для применения по любому из предшествующих пунктов, где рак представляет собой рак молочной железы или рак предстательной железы.

12. Комбинация или соединение (i) для применения по любому из предшествующих пунктов, где рак представляет собой распространенный рак молочной железы или распространенный рак предстательной железы.

13. Комбинация или соединение (i) для применения по любому из предшествующих пунктов, где рак представляет собой AR-положительный.

14. Комбинация или соединение (i) для применения по любому из предшествующих пунктов, где рак представляет собой AR-положительный с AR-экспрессией по меньшей мере 1%.

15. Комбинация для применения по любому из предшествующих пунктов, где первое активное соединение (i) и второе активное противораковое соединение (ii) вводят пациенту одновременно или в порядке первого применения или высвобождения первого активного соединения (i) и последующего применения или высвобождения второго активного противоракового соединения (ii), соответственно, необязательно в общих или в отдельных лекарственных формах.

16. Комбинация, включающая:

(i) соединение (i) формулы (I), как указано в любом из предшествующих пунктов, и
(ii) противораковое соединение, отличное от соединения (i),

где указанное противораковое соединение выбрано из группы, состоящей из:

ингибитора CDK4/CDK, предпочтительно палбоциклиба, рибоциклиба, или

абемациклиба;

эксеместана;

анастрозола;

летрозола;

фулвестранта;

модулятора рецептора эстрогена, в частности эндоксифена, тамоксифена, ралоксифена, оспемифена, торемифена;

химиотерапевтического лекарственного средства, в частности, доцетаксела, абраксана, доксорубицина или циклофосфамида;

трастузумаба;

нилутамида;

ингибитора синтеза андрогенов, в частности, энзалутамида, абиратерона, апалутамида;

антагониста синтеза андрогенов, в частности, гозерелина;

антагониста рецептора GnRH, в частности, дегареликса;

агониста GnRH, в частности, лейпролида;

ингибитора микротрубочек, в частности, кабазитаксела;

антрацендионового антинеопластического средства, в частности, митоксантрона;

иммунотерапевтического активного вещества, включая специфические опухолевые антитела и/или иммунотерапевтическое средство, в частности, моноклональные антитела для лечения рака, терапию с использованием Т-клеток с химерными антигенными рецепторами (CAR), ингибиторы иммунных контрольных точек для лечения рака, противораковые вакцины и/или неспецифические противораковые иммунотерапии и адъюванты, особенно цитокины, включая интерлейкины и интерфероны.

17. Комбинация по п. 16, где противораковое средство выбрано из группы, состоящей из палбоциклиба, рибоциклиба, абемациклиба, эксеместана, анастрозола, летрозола, фулвестранта, эндоксифена, тамоксифена, ралоксифена, оспемифена, торемифена, доцетаксела, абраксана, доксорубицина, циклофосфамида, трастузумаба, нилутамида, энзалутамида, абиратерона, апалутамида, гозерелина, дегареликса, лейпролида, кабазитаксела, митоксантрона.

18. Комбинация по любому из пунктов 16-17 для применения в лечении рака.

19. Комбинация для применения по пункту 18, где рак представляет собой AR-положительный.

20. Комбинация для применения по любому из пунктов 18 или 19, где рак представляет собой AR-положительный с AR-экспрессией по меньшей мере 1%.

21. Комбинация для применения по любому из пунктов 18-20, где рак представляет собой рак и/или его метастаз, который обычно лечат вторым активным противораковым соединением (ii), как определено в любом из предшествующих пунктов.

22. Комбинация для применения по любому из пунктов 18-21, где рак представляет собой рак молочной железы или рак предстательной железы.

23. Комбинация для применения по любому из пунктов 18-22, где рак представляет собой распространенный рак молочной железы или распространенный рак предстательной железы.

24. Комбинация по пунктам 16 или 17 или комбинация для применения по любому из пунктов 18-23, где первое активное соединение (i) и второе активное противораковое соединение (ii) содержатся в общих или отдельных лекарственных формах.

25. Комбинация по любому из предшествующих пунктов, где комбинация размещается в пакете вместе с инструкциями, дающими описание в отношении любого из условий (a) - (d) или любых пунктов 2-4, в частности, описания, относящиеся к конкретным дозе и/или схеме введения.

26. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, включающая первое активное соединение (i) и, необязательно, второе активное противораковое соединение (ii).

27. Фармацевтическая композиция для применения по пункту 26, где композиция предназначена для местного, трансдермального, парентерального, интраназального, перорального, ректального, внутриглазного введения и/или для инстилляций, предпочтительно, где композиция предназначена для местного применения.

Описание фигур

Фиг. 1 Анализ пролиферации клеток T-47D с палбоциклибом в качестве отдельного лекарственного средства и в комбинации с 4-ОНТ

Фиг. 2 Анализ пролиферации клеток T-47D с фулвестрантом и эксеместаном в качестве отдельных лекарственных средств и в комбинации с 4-ОНТ

Фиг. 3А Анализ пролиферации клеток T-47D с доцетакселом в качестве отдельного лекарственного средства и в комбинации с 4-ОНТ

Фиг. 3В Анализ пролиферации клеток ZR-75-1N с доцетакселом в качестве отдельного лекарственного средства и в комбинации с 4-ОНТ

Фиг. 4А Анализ пролиферации клеток LNCaP с бикалутамидом и энзалутамидом в качестве отдельных лекарственных средств и в комбинации с 4-ОНТ

Фиг. 4В Анализ пролиферации клеток VCaP с бикалутамидом и энзалутамидом в качестве отдельных лекарственных средств и в комбинации с 4-ОНТ

Фиг. 5 Анализ пролиферации клеток LNCaP с абиратероном в качестве отдельного лекарственного средства и в комбинации с 4-ОНТ

Подробное описание изобретения

Используемый в настоящем описании термин «дополнительная терапия» относится к терапии, отличной от соединения (i), которое предписано, определено, рекомендовано или необходимо для ослабления побочных эффектов и/или повышения терапевтической эффективности, возникающей при введении или высвобождении второго активного противоракового соединения (ii).

Используемое в настоящем описании выражение «распространенный рак молочной железы» включает «местно-распространенный рак молочной железы», т.е. инвазивный рак

молочной железы, который распространился на области около груди, такие как грудная стенка (стадия III), а также «метастатический рак молочной железы», то есть инвазивный рак молочной железы, который распространился из груди на другие части тела (стадия IV).

Используемое в настоящем описании выражение "распространенный рак предстательной железы" включает "местно-распространенный рак предстательной железы", т.е. рак распространяется за пределы предстательной железы и может проникнуть в семенные пузырьки, но раковые клетки не распространились на лимфатические узлы (стадия III), а также «метастатический рак предстательной железы», т.е. рак мог проникнуть в мочевой пузырь, прямую кишку или близлежащие структуры за пределами семенных пузырьков и мог распространиться на лимфатические узлы, кости или другие части тела (стадия IV).

Используемый в настоящем описании термин «комбинация» относится к терапии, которая сочетает в себе более одного метода терапии, то есть не является только монотерапией. Более чем одно лекарственное средство, например два лекарственных средства, можно вводить одновременно или последовательно, необязательно в одной или в отдельных дозировках или формах для введения.

Используемое в настоящем описании выражение «обычная доза и/или схема введения второго активного противоракового соединения (ii)» или «доза и/или схема введения второго активного противоракового соединения (ii), обычно используемая» относится к дозе и/или схеме введения указанного соединения (ii), как предписано в соответствующих национальных, международных или наднациональных фармакопеях, включенных в настоящий документ посредством ссылки в соответствующей действующей редакции, таких как, например, Фармакопея Бразилии, Британская фармакопея, Фармакопея Китайской Народной Республики (Китайская фармакопея), Чешская фармакопея, Фармакопея Словакии, Европейская фармакопея, Фармакопея Франции, Фармакопея Германии, Фармакопея Венгрии, Фармакопея Индии, Международная фармакопея, Фармакопея Японии, Минимальные требования к антибиотическим препаратам Японии, Фармакопея Мексиканских Соединенных Штатов (фармакопея Мексики), Фармакопея Португалии, Фармакопея Швейцарии, Фармакопея США, Королевская испанская фармакопея, Немецкий реестр фармацевтических лекарственных средств «Красный список» («Rote Liste»), «Оранжевая книга» Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и/или веб-сайт FDA <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>, включая инструмент поиска и указания по применению препарата, доступные с ним, в частности, согласно соответствующей текущей редакции или версии <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>, Фармакопеи США, Немецкий реестр фармацевтических лекарственных средств «Красный список» и/или Европейская фармакопея, и особенно в соответствии с предписаниями, указанными в информации о назначении, доступной на <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> в том

виде, в каком они доступны в настоящее время.

Используемое в настоящем описании выражение «доза и/или схема введения известного и обычно применяемого противоракового средства в качестве второго соединения (ii) ниже, чем доза и/или схема введения, обычно используемые или допустимые для указанного соединения (ii) в терапии того же рака» относится или к более низкой, или к уменьшенной дозе указанного второго соединения (ii) со ссылкой на вышеупомянутые описания в национальных или региональных фармакопеях, например 95% или менее 95%, 90% или менее 90%, 85% или менее 85%, 80% или менее 80%, 75% или менее 75%, 70% или менее 70%, 65% или менее 65%, 60% или менее 60%, 55% или менее 55%, 50% или менее 50%, 45% или менее 45%, 40% или менее 40%, 35% или менее 35%, 30% или менее 30%, 25% или менее 25%, 20% или менее 20%, 15% или менее 15%, или 10% или менее 10% от обычно используемой дозы, или к наименьшей или сокращенной схеме введения указанного второго соединения (ii), например, каждый второй день или реже вместо одного раза в день, один раз или два раза в день вместо трех раз в день обычной дозы; или один раз, два раза или три раза в день вместо четырех раз в день обычной дозы.

Используемый в настоящем описании термин «резистентный» относится к образцу рака или млекопитающему, особенно к пациенту-человеку, почти не отвечающему или не отвечающему вообще на терапию. Как используется в настоящем описании «не отвечающий на лечение» означает млекопитающее, в частности пациента-человека, проявляющее резистентность к терапии.

Используемый в настоящем описании термин «сенситизация» или «подлежащий сенситизации» относится к повышенной чувствительности или пониженной резистентности образца рака или млекопитающего, в частности пациента-человека, реагирующего на терапию. Повышенную или пониженную чувствительность к терапии измеряют в соответствии с известным в данной области способом для конкретной терапии и способами, описанными в настоящем документе ниже, включая, но не ограничиваясь ими, анализы пролиферации клеток и анализы гибели клеток. Чувствительность или резистентность также можно измерить у животных путем измерения уменьшения размера опухоли за период времени.

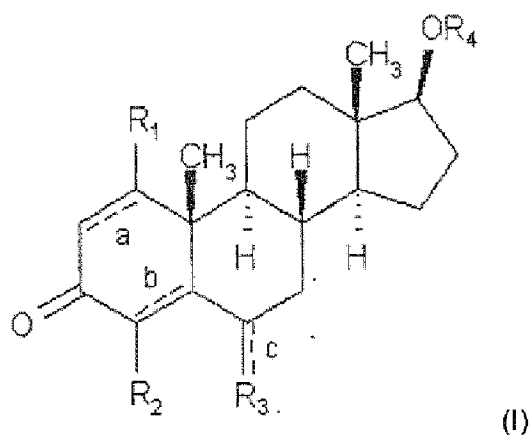
Сенситизатор сенситизирует ответ на противораковое средство, если увеличение чувствительности к терапии или снижение резистентности составляет 25% или более, например, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, или более, до 2-кратной, 3-кратной, 4-кратной или более, по сравнению с терапевтической чувствительностью или резистентностью при отсутствии такого сенситизатора. Определение чувствительности или резистентности к терапии является обычной практикой в данной области и находится в пределах компетенции обычного квалифицированного клинициста.

Используемый в настоящем описании термин «синергизм» относится к эффекту, достигаемому одновременной терапией раковых клеток соединением формулы I и противораковым средством. Синергизм или также называемый «синергический эффект»

можно быть вычислен, как известно в данной области. Например, синергизм (SE) может быть вычислен как отношение результата терапии_{только противораковое соединение (ii)}/результата терапии_{комбинация} (SE₁). Например, результатом терапии может быть поглощение при 450 нм как % от контроля растворителя (A), если анализ, используемый для определения чувствительности к терапии, представляет собой анализ пролиферации. Соответственно, синергический эффект (SE) затем рассчитывают как $A_{\text{только противораковое соединение (ii)}}/A_{\text{комбинация}}$ (SE₁).

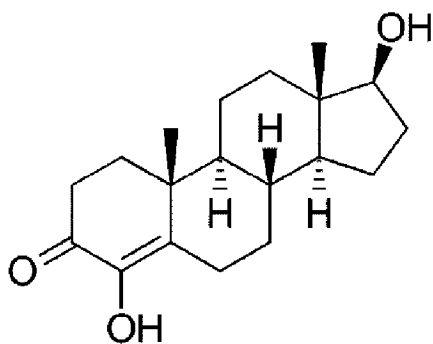
Используемый в настоящем описании термин "терапия" означает предотвращение, профилактику и лечение определенного заболевания у млекопитающего, то есть у человека или животного, в частности у пациента-человека.

Как используется в настоящем описании, "соединение (i) формулы I" означает соединение, имеющее следующую структуру:



где a, b и c, соответственно, обозначают, независимо друг от друга, одинарную связь или двойную связь, при условии, что по меньшей мере один из a, b и c представляет собой двойную связь, и при условии, что если a представляет собой одинарную связь и b представляет собой двойную связь R² не является H; R₁ представляет собой водород или C₁-C₆ алкил; R₂ представляет собой OR₅ или водород, где R₅ представляет собой водород или C₁-C₆ алкил с прямой или разветвленной цепью; R₃ представляет собой, в случае, когда c представляет собой одинарную связь, водород или C₁-C₆ алкил, или в случае, когда c представляет собой двойную связь, CHR₅, где R₅ является таким же, как определено ранее; R₄ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, фенил, незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкилом, COR₆ ацильную группу, где R₆ представляет собой водород; C₁-C₁₂ алкил с прямой или разветвленной цепью; фенил или бензоил, соответственно незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкилом, или любой группой, приводящей к гидроксилу при биологическом метаболизме или химическом удалении защитных групп; и их соли.

Используемый в настоящем описании термин "4-ОНТ" означает 4-гидрокситестостерон. Как известно, 4-ОНТ имеет следующую структурную формулу:



Используемый в настоящем описании термин «его аналог», т.е. аналог 4-ОНТ, означает аналогичное соединение, в котором группа 4-ОН и/или группа 17 β -ОН, в частности группа 17 β -ОН, модифицирована/модифицированы модифицирующей группой, которая способна приводить при биологическом метаболизме к соответствующей ОН-группе, в частности, где модифицирующая группа вместе с соответствующей ОН-группой образует сложный эфир, простой эфир, ацеталь, карбонат, карбамат, фосфат, фосфонат, кеталь, сульфат или сульфонат, предпочтительно сложный эфир и, в частности, 17-гидроксиэфир 4-ОНТ. Сложный эфир может быть образован модификацией ацильной группой, например, путем образования сложного эфира, определяемого алкильной группой с прямой или разветвленной цепью, арильной группой, аралкильной группой, например незамещенной или замещенной C₁-C₁₂ алкильной группой и, в частности, C₁-C₆ алкильной группой.

Используемый в настоящем описании термин “его соли” или “его соль”, т.е. соли соединения формулы (I) или 4-ОНТ, означает любой солевой партнер этого соединения или 4-ОНТ. Соль представляет собой обычно фармацевтически приемлемый солеобразователь, такой как натриевая соль, калиевая соль, кальциевая соль, магниевая соль или тому подобное.

Неожиданно и в отличие от предыдущих исследований родственных соединений по ингибированию гормонально-связанного роста опухолевых клеток и образования метастазов с использованием только указанного соединения, авторами изобретения было обнаружено, что соединение 4-ОНТ или его соли или аналоги обладают сенсibiliзирующим эффектом на опухолевые клетки по отношению к другим противораковым средствам (соединение ii), позволяющим использовать множество полезных применений, например, снижение силы указанного другого противоракового средства. Кроме того, неожиданно было обнаружено, что указанные соединения обладают повторно ресенсибилизирующим эффектом на резистентные к терапии опухоли к другим противораковым средствам. Следовательно, обнаружение этого (ре-)сенсibiliзирующего эффекта определяет новую клиническую ситуацию, а именно такую, в которой активность (например, доза) других противораковых средств может быть снижена.

Таким образом, комбинация, включающая (i) первое активное соединение, представляющее собой 4-ОНТ или его соль или аналог, и (ii) второе активное противораковое соединение, отличное от соединения (i), может использоваться при одном

или нескольких из следующих условий:

(а) для сенсibilизации пациента к указанному противораковому средству, при этом пациент является нечувствительным или резистентным к терапии указанным противораковым соединением;

(b) при дозе и/или схеме введения известного и обычно используемого противоракового средства в качестве второго соединения (ii), ниже, чем доза и/или схема введения, обычно используемые или допускаемые для указанного соединения (ii) в терапии того же рака;

(с) для пациента, который из-за побочных эффектов, вызванных вторым активным противораковым соединением (ii), без первого активного соединения (i), будет определен для лечения дополнительной терапией для противодействия побочным эффектам;

(d) для пациента, который не может получать лечение указанным вторым активным противораковым соединением (ii) в дозе и/или схеме введения известного и обычно применяемого противоракового средства в качестве второго соединения (ii), обычно используемой или допущенной для указанного соединения (ii) при терапии того же рака из-за побочных эффектов, вызванных указанным противораковым соединением (ii), или для пациента, который вообще не может получать лечение указанным вторым активным противораковым соединением (ii) из-за побочных эффектов, вызванных указанным противораковым соединением (ii).

В другом аспекте настоящего изобретения соединение (i) формулы (I), как определено выше, в частности, в пунктах, предусмотрено для применения в лечении пациента, страдающего раком, который ранее получал лечение по меньшей мере одним другим противораковым соединением и предыдущее лечение было неудачным. Другим противораковым соединением может быть любое второе противораковое соединение (ii), определенное выше. Кроме того, рак может быть любым раком, упомянутым выше. Таким образом, настоящее изобретение предоставляет соединение (i) формулы (I) для применения в качестве лечения второй или третьей линии, т.е. рака, который является терапевтически резистентным к традиционному лечению рака. В этом аспекте настоящего изобретения рак представляет собой рак молочной железы и по меньшей мере одно другое противораковое соединение, которое было неэффективным, представляет собой ингибитор ароматазы и/или тамоксифен. Также подпадая под этот аспект настоящего изобретения, рак представляет собой рак предстательной железы и по меньшей мере одно другое противораковое соединение, которое было неэффективным, представляет собой агонист GnRH и/или доцетаксел, и/или ингибитор синтеза андрогенов. В частности, ингибитор синтеза андрогенов может быть энзалутамид или абиратерон или, в частности, финастерид и/или дутастерид.

Пациент является млекопитающим, как определено выше, в частности человеком. В соответствии с указанными выше условиями по применению, определенными одним или несколькими пунктами (a)-(d), или определенными лечением второй или третьей линии, определяется подгруппа пациентов. Примечательно, что пациенты, страдающие

раком, находятся под строгим наблюдением врача, который выберет соответствующее лекарство и примет решение о дозе и средней продолжительности лечения после тщательного обследования пациента. Во время лечения врач также диагностирует побочные эффекты лечения или его неэффективность, а затем изменит терапию или применит другие терапевтические средства, например дополнительные терапии.

Как видно из примеров, демонстрирующих сенсбилизацию линий раковых клеток после лечения 4-ОНТ ко второму противораковому соединению (ii), а также синергический эффект, который даже усиливается при более низких дозах второго противоракового соединения (ii), изобретательский замысел настоящего изобретения позволяет его применение при условиях (a)-(d) выше. Кроме того, очевидно, что идея изобретения эффективна и применима для множества вторых противораковых соединений (ii), которые, соответственно, являются репрезентативными для различных механизмов действия или категорий.

При применении в соответствии с любым из вышеупомянутых условий в аспекте настоящего изобретения указанное другое противораковое соединение (ii) выбирают из группы, состоящей из ингибиторов CDK4/CDK, предпочтительно палбоциклиба, рибоциклиба, или абемациклиба; эксеместана; анастрозола; летрозолола; фулвестранта; модулятора рецептора эстрогена, в частности эндоксифена, тамоксифена, ралоксифена, оспемифена, торемифена; химиотерапевтического лекарственного средства, в частности, доцетаксела, абраксана, доксорубицина или циклофосфамида; трастузумаба; нилутамида; ингибитора синтеза андрогенов, в частности, энзалутамида, абиратерона, апалутамида; антагониста синтеза андрогенов, в частности, гозерелина; антагониста рецептора GnRH, в частности, дегареликса; агониста GnRH, в частности, лейпролида; ингибитора микротрубочек, в частности, кабазитаксела, антрацендионового антинеопластического средства, в частности, митоксантрона, или иммунотерапии, включающей терапии специфическими антителами и/или иммунотерапевтические средства, в частности, моноклональные антитела для лечения рака, терапию с использованием Т-клеток с химерными антигенными рецепторами (CAR), ингибиторы иммунных контрольных точек для лечения рака, противораковые вакцины и/или неспецифические противораковые иммунотерапии и адъюванты, в частности, цитокины, включая интерлейкины и интерфероны, не ограничиваясь ими.

В конкретных комбинациях соединений (i) и (ii), независимо от вышеупомянутых условий, 4-ОНТ или его соли или аналоги комбинируют с соединением (ii), выбранным из группы: ингибиторы CDK4/CDK представляет собой палбоциклиб, рибоциклиб или абемациклиб; ингибитор ароматазы представляет собой эксеместан, анастрозол или летрозол; антагонист эстрогена представляет собой фулвестрант; модулятор рецептора эстрогена представляет собой эндоксифен, тамоксифен, ралоксифен, оспемифен или торемифен; химиотерапевтическое лекарственное средство представляет собой доцетаксел, абраксан, доксорубицин или циклофосфамид; антагонист рецептора HER2/neu представляет собой трастузумаб; ингибитор андрогенового рецептора представляет собой

нилутамид; ингибитор синтеза андрогенов представляет собой энзалутамид, абиратерон, апалутамида; антагонист синтеза андрогенов представляет собой гозерелин; антагонист рецептора GnRH представляет собой дегареликс; агонист GnRH представляет собой лейпролид; ингибитор микротрубочек представляет собой кабазитаксел, антрацендионовое антинеопластическое средство представляет собой митоксантрон, не ограничиваясь ими.

В одном аспекте настоящего изобретения клетки-мишени экспрессируют AR. Предпочтительно AR-экспрессия составляет не менее 1%. Количество AR-положительных клеток можно определить, как известно в данной области, например, с помощью иммуногистохимии и сравнения ядерных иммунопозитивных опухолевых клеток в ядре с общим количеством опухолевых клеток.

В предпочтительном аспекте настоящего изобретения рак выбран из группы, состоящей из гормонозависимого рака, в частности, рака молочной железы, рака яичников, рака эндометрия, рака предстательной железы и рака яичек; немелкоклеточного рака легкого, аденокарциномы желудка, плоскоклеточного рака головы и шеи, аденокарциномы поджелудочной железы, острого лимфобластного лейкоза, острого миелобластного лейкоза, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, опухоли Вильмса, нейробластомы, саркомы мягких тканей, саркомы костей, переходно-клеточного рака мочевого пузыря, рака щитовидной железы, рака желудка, бронхогенного рака, аденокарциномы желудка или гастроэзофагеального перехода, и их метастаз.

Предпочтительно рак представляет собой рак и/или его метастаз, который обычно лечат вторым активным противораковым соединением (ii), определенным выше.

Более предпочтительно рак представляет собой рак и/или его метастазы, которые уже лечили одним или несколькими вторыми активными противораковыми соединениями (ii), определенными выше. Как известно, у рака может развиться резистентность при лечении вышеупомянутым вторым активным противораковым соединением (ii), что связано с физиологическими изменениями в раковых клетках.

В предпочтительном варианте осуществления рак представляет собой рак молочной железы или рак предстательной железы, предпочтительно распространенный рак молочной железы или распространенный рак предстательной железы.

В частности, рак молочной железы может быть выбран из группы, состоящей из протоковой карциномы *in situ* (DCIS), лобулярной карциномы *in situ* (LCIS), раннего рака молочной железы, болезни Педжета, воспалительного рака молочной железы, местнораспространенного рака молочной железы, метастатического рака молочной железы или любого рака молочной железы, конкретно характеризующегося подмножеством рецепторов, биохимических изменений, характеризующихся молекулярным типированием и категоризацией, которые могут быть классифицированы, например, с помощью тестов на экспрессию генов, включая MammaTyper, MammaPrint, Oncotype DX, PAM50 ROR, индекс геномной оценки (GGI), EndoPredict, BCI и Curebest 95GC.

Кроме того, рак предстательной железы может быть выбран из группы, состоящей

из местно-распространенного рака предстательной железы, кастрационно-резистентного рака предстательной железы, метастатического рака предстательной железы или любого рака предстательной железы, конкретно характеризующегося подмножеством рецепторов, биохимических изменений, характеризующихся молекулярным типированием и категоризацией, которые могут быть классифицированы, например, с помощью тестов на экспрессию генов.

В некоторых вариантах осуществления соединение (i) вводят в течение 15 или 30 минут, в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12 или 18 часов или в течение 1, 2, 3, 4 или 5 дней до введения противоракового соединения (ii). В некоторых вариантах осуществления соединение (i) вводят одновременно с противораковым соединением (ii). В некоторых вариантах осуществления соединение (i) вводят в течение 15 или 30 мин, в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12 или 18 часов, или в течение 1, 2, 3, 4 или 5 дней после введения противоракового соединения (ii).

При применении, в частности в отношении состояния (a), вышеупомянутое соединение (i) может быть введено пациенту в количестве, подходящем для сенсibilизации раковых клеток к другому противораковому соединению (ii). Кроме того, применение может быть определено соответствующим условием применения, таким как тип пациента, или тип участка-мишени или органа, или фармацевтической композицией или лекарственной формой, способных переносить вышеупомянутые активности *in vivo* к назначенному конечному участку-мишени или органу внутри пациента.

Например, соединение (i) можно вводить местно и/или наносить на слизистую оболочку, например в форме мази, крема, лосьона, геля, спрея, порошка, масла или трансдермального пластыря, также содержащего депо-формы для использования (включая пеллеты); его можно вводить парентерально, например, внутримышечно или путем внутривенной или подкожной инъекции или инфузии, или интраназально, путем инстилляций в полости (например, мочевого пузыря, брюшная полость, кишечник) и/или перорально, например, в форме таблеток, капсул, таблеток, покрытых сахаром или пленкой, жидких растворов или суспензии или ректально, например, в форме суппозиторий, или внутриглазным способом, например, в виде инъекций и в виде глазных капель.

Применяемое количество соединения (i) для сенсibilизации раковых клеток к другому противораковому соединению (ii) может быть подходящим образом выбрано, например, в зависимости от возраста, массы, состояния пользователя и формы введения; например, доза, принятая для перорального введения взрослым людям, может составлять примерно 150-2000 мг на одно применение от 1 до 5 раз в день.

Содержание активного соединения (i) в подходящей композиции может составлять по меньшей мере 0,0001% масс., например, от 0,0001 до 20% масс., предпочтительно от 0,6% до 10% масс., еще более предпочтительно от 1 до 5% масс., соединения, используемого в соответствии с изобретением.

Что касается условия (b), репрезентативные и избранные примеры из FDA

перечислены в таблице 1 (находится на <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>).

Таблица 1 Список средств против рака молочной железы и рака предстательной железы (второе активное соединение (ii)), одобренных FDA до мая 2018 г.

Название лекарственного средства	Категория	Доза/схема введения (выбранный рекомендуемый случай)	Показание
Палбоциклиб	Ингибитор CDK/CDK4	125 мг один раз в день с пищей в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом от лечения	Рак молочной железы
рибоциклиб	Ингибитор CDK	600 мг перорально (три таблетки по 200 мг) один раз в день с пищей или без нее в течение 21 дня подряд с последующим 7-дневным перерывом	Рак молочной железы
абемациклиб	Ингибитор CDK	Начальная доза в комбинации с фулвестрантом: 150 мг два раза в сутки.	Рак молочной железы
эксеместан	ингибитор ароматазы	Одна таблетка 25 мг один раз в день после еды	Рак молочной железы
анастрозол	ингибитор ароматазы	Одна таблетка 1 мг один раз в день	Рак молочной железы
летрозол	ингибитор ароматазы	2,5 мг один раз в сутки	Рак молочной железы
фулвестрант	Деструктор эстрогеновых рецепторов (антагонист)	500 мг следует вводить внутримышечно в ягодичцы медленно (1-2 минуты на инъекцию) в виде двух инъекций по 5	Рак молочной железы

		мл, по одной в каждую ягодицу, в дни 1, 15, 29 и затем один раз в месяц.	
Доцетаксел	ингибитор микротрубочек (химиотерапия: разрушитель цитоскелета)	60 мг/м ² -100 мг/м ² одного средства	Рак молочной железы; Немелкоклеточный рак легкого гормонорезистентный рак предстательной железы (HRPC); аденокарцинома желудка (GC); плоскоклеточный рак головы и шеи (SCCHN)
эндоксифен	селективный модулятор эстрогеновых рецепторов	Три уровня доз перорально вводимого (Z)-эндоксифена (1 мг, 2 мг и 4 мг) были исследованы один раз в день в 28-дневных циклах в когортах (использованных в фазе I клинического испытания)	Рак молочной железы (Эндоксифен является активным метаболитом Тамоксифена)
тамоксифен	селективный модулятор эстрогеновых рецепторов	20-40 мг в день	Рак молочной железы; профилактика рак молочной железы у пациентов из группы высокого риска
ралоксифен	селективный модулятор эстрогеновых рецепторов	Таблетка 60 мг перорально один раз в сутки	Остеопороз; профилактика у пациентов из группы высокого риска
торемифен	селективный	Таблетка 60 мг	метастатический рак

	модулятор эстрогеновых рецепторов	перорально один раз в сутки	молочной железы у женщин в постменопаузе с с положительным эстроген-рецепторным статусом
доксорубицин	Ингибитор антрациклин топоизомеразы II	Отдельное средство: 60- 75 мг/м внутривенно каждые 21 день.	острый лимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, метастатический рак молочной железы, метастатическая опухоль Вильмса, метастатическая нейробластома, метастатическая саркома мягких тканей, метастатическая саркома костей, метастатический рак яичников, метастатический переходно-клеточный рак мочевого пузыря, метастатический рак щитовидной железы, метастатический рак желудка, метастатический бронхогенный рак
трастузумаб	антагонист рецептора	4 мг/кг в течение 90 минут в/в инфузией,	Рак молочной железы; метастатическая

	HER2/neu	затем 2 мг/кг в течение 30 минут в/в инфузией еженедельно в течение 52 недель	аденокарцинома желудка или гастрозофагеального перехода
Циклофосфамид	алкилирующее лекарственное средство	Внутривенно: начальный курс для пациентов без гематологического нарушения: от 40 мг на кг до 50 мг на кг в разделенных дозах в течение 2-5 дней. Перорально: Обычно от 1 мг на кг в день до 5 мг на кг в день как для начальной, так и для поддерживающей дозировки.	Злокачественные лимфомы: болезнь Ходжкина, лимфоцитарная лимфома, лимфома смешанно-клеточного типа, гистиоцитарная лимфома, лимфома Беркитта; множественная миелома, лейкозы, грибовидный микоз, нейробластома, аденокарцинома яичника, ретинобластома, рак груди
бикалутамид	Ингибитор андрогеновых рецепторов	В комбинации с аналогом LHRH по одной таблетке 50 мг один раз в сутки	Метастатическая карцинома простаты стадии D2
Флутамид	Ингибитор андрогеновых рецепторов	250 мг каждые 8 часов	Локально ограниченный метастатический рак предстательной железы стадии B2-C и стадии D2
нилутамид	Ингибитор андрогеновых рецепторов	300 мг один раз в день в течение 30 дней, а затем 150 мг один раз в день	метастатический рак предстательной железы (стадия D2), как дополнение к

			хирургической кастрации.
энзалутамид	ингибитор синтеза андрогенов	160 мг (четыре капсулы по 40 мг) перорально один раз в день	метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, который ранее лечили химиотерапией, содержащей доцетаксел
абиратерон	ингибитор синтеза андрогенов (ингибитор CYP17)	1000 мг перорально один раз в день в комбинации с преднизоном 5 мг перорально два раза в день	метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, который ранее лечили химиотерапией, содержащей доцетаксел
апалутамид	Ингибитор синтеза андрогенов	240 мг (четыре таблетки по 60 мг) перорально один раз в сутки	не-метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы
гозерелин	антагонист синтеза андрогенов (Ингибитор CYP17; агонист GnRH)	10,8 мг подкожно каждые 12 недель в переднюю брюшную стенку ниже линии пупка	Локально ограниченный рак предстательной железы; паллиативное лечение запущенного рака предстательной железы
Дегареликс	антагонист рецептора GnRH	Начинали с дозы 240 мг, даваемой в виде двух инъекций по 120 мг каждая. Начальная доза сопровождается поддерживающими дозами 80 мг,	распространенный рак предстательной железы

		вводимыми в виде однократной инъекции каждые 28 дней.	
лейпролид	Агонист рецептора GnRH	Инъекции 7,5 мг, 22,5 мг, 30 мг и 45 мг в наборе с предварительно заполненным двухкамерным шприцем.	Паллиативное лечение распространенного рака предстательной железы
кабазитаксел	ингибитор микротрубочек	Одноразовый флакон 60 мг/1,5 мл с разбавителем (5,7 мл)	гормонально- рефрактерный метастатический рак предстательной железы, ранее лечившийся доцетаксел- содержащей схемой лечени
митоксантрон	антрацендионов ое antineoplastic средство	12-14 мг/м ² в виде короткой в/в инфузии каждые 21 день (в комбинации с кортикостероидами)	Острый миелоидный лейкоз; рак предстательной железы; рассеянный склероз

Фармакологическая композиция и/или лекарственная форма второго активного противоракового соединения (ii) может быть такой, как описано в патентах, перечисленных в Оранжевой книге, и утвержденных формах введения, полученных из фармакопей, перечисленных выше. Соответственно, указанные соединения (i) и (ii) могут содержаться, в общих или отдельных формах для введения, в фармацевтических композициях, дополнительно содержащих фармацевтически приемлемый носитель, и/или эксципиент, и/или разбавитель.

Для местного применения композиция может быть сформулирована путем включения, например, растительных масел и жиров, таких как миндальное масло, арахисовое масло, оливковое масло, масло косточек персика, касторовое масло; экстрактов растений; эфирных масел; кроме того, растительных восков и синтетических и животных масел; жиров и восков, таких как стеариновая кислота и сложные эфиры стеариновой кислоты, лауриновая кислота и сложные эфиры лауриновой кислоты,

сложные эфиры сорбитана, цетераиловые спирты; лецитина, ланолиновых спиртов, каротина, ароматизаторов, одно- или многоатомных спиртов, мочевины, поверхностно-активных веществ, таких как полочсамеры, твины, эмульгаторы и тому подобное; консервантов и красителей и т.п. Композиция в виде эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле является предпочтительной.

Твердые пероральные лекарственные формы могут, например, включать вместе с активным соединением разбавители, например лактозу, декстрозу, сахарозу, целлюлозу, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; смазывающие вещества, например диоксид кремния, тальк, стеариновую кислоту, стеарат магния или кальция и/или полиэтиленгликоли, полочсамеры, токоферилполиэтиленгликольсукцинат (TPGS); связующие агенты, например крахмалы, гуммиарабик, желатин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливинилпирролидон; дезагрегирующие агенты, например крахмал, альгиновую кислоту, альгинаты или натрия крахмала гликолят; вспенивающие смеси; красители, подсластители; смачивающие агенты, такие как лецитин, полисорбаты, лаурилсульфаты; и, как правило, нетоксичные и фармакологически неактивные вещества, используемые в фармацевтических композициях. Эти препараты могут быть получены известным способом, например, посредством процессов смешивания, гранулирования, таблетирования, покрытия сахаром или покрытия пленкой. Жидкие дисперсии для перорального применения могут быть, например, сиропами, эмульсиями и суспензиями.

Сиропы могут включать в качестве носителя, например, сахарозу или сахарозу с глицерином, и/или маннитом, и/или сорбитом.

Суспензии и эмульсии могут включать в качестве носителя, например, природную камедь, агар, альгинат натрия, пектин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливиниловый спирт, полочсамеры или TPGS.

Суспензии или растворы для внутримышечных инъекций могут включать вместе с активным соединением фармацевтически приемлемый носитель, например стерильную воду, оливковое масло, этилолеат, гликоли, например пропиленгликоль и, при необходимости, подходящее количество гидрохлорида лидокаина.

Растворы для внутривенных или подкожных инъекций или инфузий могут включать в качестве носителя, например, стерильную воду или, предпочтительно, они могут быть в форме стерильных, водных, изотонических солевых растворов.

Суппозитории могут включать вместе с активным соединением фармацевтически приемлемый носитель, например масло какао, полиэтиленгликоль, поверхностно-активный полиоксиэтиленовый эфир сорбита и жирной кислоты или лецитин.

Если вещества добавляют для улучшения проникновения через кожу, их содержание при использовании гиалуронидаз может составлять, например, от 0,01 до 1% по массе, предпочтительно от 0,05 до 0,2% по массе, при использовании диметилизосорбида или DMSO от 1 до 25% по массе, предпочтительно от 5 до 10% по массе, полочсамеры 0,5-30%, TPGS 0,5-30%

В некоторых вариантах осуществления противораковое соединение (ii) вводят в

дозе или схеме введения указанного противоракового соединения (ii), как обычно используется. В некоторых вариантах осуществления противораковое соединение (ii) вводят в дозе или схеме введения указанного противоракового соединения (ii) ниже, чем обычно допустимая доза или схема введения.

Кроме того, комбинация согласно настоящему изобретению может включать дополнительные активные соединения, отличные от первого активного соединения (i) и второго активного противоракового соединения (ii), например третье активное соединение (iii), которое может быть другим противораковым соединением.

Часто больные раком страдают от побочных эффектов, вызванных терапией вышеописанным противораковым соединением (ii). Эти побочные эффекты включают аллергию, побочные эффекты на костный мозг, побочные эффекты на печень, побочные эффекты на почки, проблемы с сердцем, побочные эффекты со стороны нервной системы и, в частности, функции мозга, анемию, потерю аппетита, проблемы с вниманием, мышлением или памятью, проблемы с кровотечением, непроходимость кишечника или желудочно-кишечного тракта, нарушения свертываемости крови, запор, обезвоживание, здоровье зубов и полости рта, диарею, проблемы с жеванием или глотанием, дисфагию, сухость во рту, ксеростомию, задержку жидкости, отек, утомляемость, жидкость вокруг легких, злокачественный плевральный выпот, жидкость в брюшной полости или асцит, выпадение волос, алопецию, ладонно-подошвенный синдром или ладонно-подошвенную эритродизестезию, головные боли, проблемы со слухом, симптомы гормональной депривации у мужчин, гиперкальциемию, инфекцию, лимфедему, симптомы менопаузы у женщин, спутанность сознания, делирий, язвы во рту, мукозит, тошноту, рвоту, нейтропению, остеопороз, боль, периферическую невропатию, одышку, диспноэ, кожные заболевания, кожные реакции на таргетную терапию и иммунотерапию, проблемы со сном, гиперсомнию, синдром сонливости, бессонницу, синдром верхней полой вены, изменение вкуса, тромбоцитопению, недержание мочи, увеличение массы тела, снижение массы тела.

Часто пациенты, имеющие эти побочные эффекты, нуждаются в лечении с помощью дополнительных терапий против указанных побочных эффектов. В некоторых случаях побочные эффекты даже настолько серьезны, что терапия указанным противораковым соединением (ii) становится невозможной и ее необходимо прекратить. В обоих условиях (c) и (d), т.е. пациенты, нуждающиеся в дополнительной терапии из-за побочных эффектов противоракового соединения (ii) (условие (c)), и пациенты, не поддающиеся или недостаточно поддающиеся лечению из-за побочных эффектов противоракового соединения (ii) (условие (d)), настоящее изобретение обеспечивает подход к ослаблению побочных эффектов путем снижения или уменьшения дозы и/или схемы введения обычно используемого второго активного противоракового соединения (ii).

В предпочтительном варианте осуществления дополнительную терапию вводят в дозе или схеме введения указанной дополнительной терапии ниже, чем доза или схеме

введения, обычно принятые, т.е. как предписано в фармакопеях, упомянутых выше.

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано описанием следующих примеров, которые, однако, предназначены только для иллюстративных целей и не должны пониматься каким-либо ограничивающим образом.

Примеры

Пример 1: Комбинация 4-ОНТ с ингибиторами CDK4/CDK

В серии экспериментов *in vitro* 4-ОНТ (20 мкМ) использовали в комбинации с ингибитором CDK4/CDK палбоциклиб, который в настоящее время используют в лечении рака молочной железы. Палбоциклиб тестировали в различных концентрациях (50, 100, 200 и 400 нМ) в комбинации с 4-ОНТ (20 мкМ).

Клеточную линию рака молочной железы человека T-47 D (ACC 739) получали из DSMZ в виде замороженной клеточной массы (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen). Первоначально эти клетки клеточной линии T-47D были выделены Keydar et al. (1979) из плеврального выпота, полученного от 54-летней пациентки с инфильтративным протоковым раком молочной железы. T-47D экспрессирует ER, PR и AR, но лишен сверхэкспрессии HER2/neu. Таким образом, T-47D может представлять клеточную линию, репрезентативную для наиболее распространенного подтипа рака молочной железы.

T-47D обычно выращивали в среде RPMI, содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки (FCS) и антибиотики, во влажной камере при 36,5°C/влажности 90% и 5% CO₂. Клетки поддерживали во флаконах для клеточных культур менее 20 пассажей перед проведением индивидуальных экспериментов; клеточные суспензии культивировали на 96-луночных планшетах и экспонировали при различных концентрациях отдельных средств; время инкубации варьировалось, как показано на соответствующих фигурах. Анализ WST-1 использовали для мониторинга пролиферации при длине волны 450 нм.

Как видно из фиг. 1, комбинация 4-ОНТ (код CR20) с палбоциклибом оказывает синергический эффект на пролиферацию клеток T-47D и дозозависимо уменьшает рост клеток, на что указывает более низкая жизнеспособность по сравнению с отдельными лекарственными средствами.

Пример 2: 4-ОНТ в комбинации с ингибитором ароматазы или антагонистом эстрогена

Описанные выше клетки T-47 D культивировали в течение 7 дней либо в присутствии ингибитора ароматазы эксместана (EXE), разрушителя рецепторов эстрогена фулвестранта (FUL) или 4-ОНТ, либо комбинации 4-ОНТ с фулвестрантом или эксместана с 4-ОНТ, соответственно. Рост сравнивали с контролем с использованием анализа WST-1 (мониторинг поглощения при длине волны 450 нм в качестве индикатора жизнеспособности клеток по сравнению с контролем роста).

Как показано на фиг. 2, комбинация эксместана или фулвестранта с 4-ОНТ приводит к значительному ингибированию роста по сравнению только с отдельными

веществами.

Пример 3: 4-ОНТ в комбинации с химиотерапевтическими средствами

В другой серии экспериментов оценивали эффект комбинации 4-ОНТ и химиотерапевтических средств.

Клетки T-47D обычно выращивали в среде RPMI, содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки (FCS) и антибиотики, во влажной камере при 36,5°C/влажности 90% и 5% CO₂. Клетки поддерживали во флаконах для клеточных культур менее 20 пассажей перед проведением индивидуальных экспериментов; клеточные суспензии культивировали на 96-луночных планшетах и экспонировали при различных концентрациях доцетаксела (1, 2, 4, и 8 нМ) в течение 5 дней. Анализ WST-1 использовали для мониторинга пролиферации при длине волны 450 нм.

Как видно на фиг. 3А, комбинация 4-ОНТ с доцетакселом оказывает синергический эффект на пролиферацию клеток T-47D и дозозависимо уменьшает рост клеток по сравнению с отдельными лекарственными средствами. Примечательно, что синергический эффект наиболее высок при самой низкой концентрации, что указывает на то, что доза доцетаксела, вводимая пациенту, нуждающемуся в противораковой терапии, может быть значительно снижена.

Кроме того, клеточную линию рака молочной железы человека ZR-75-1N культивировали, как описано выше, и подвергали воздействию 4-ОНТ в концентрации 20 мкМ и доцетаксела (Doc) в различных концентрациях (1, 2, 4 и 8 нМ)) в виде отдельных препаратов или в комбинации в течение 5 дней.

Как показано на фиг. 3В, явный эффект комбинации наблюдается при самой низкой дозе, который даже виден при более высокой концентрации доцетаксела. Результаты представляют собой среднее значение 3 независимых экспериментов.

Пример 4: синергический эффект 4-ОНТ в комбинации с другим противораковым средством

Для определения синергического эффекта SE₁, клеточные линии рака молочной железы T-47D, ZR-75-1, MDAMB453 культивировали, как описано выше. Затем клетки обрабатывали или 4-ОНТ (ОНТ) в концентрации 10 или 20 мкМ в качестве контроля, или противораковым средством энзалутамид (EN) в концентрации 5 или 10 мкМ, эндоксифен (ETM) в концентрации 25 нМ, фулвестрант (FUL) в концентрации 1,0 мкМ или эксеместан (EXE) в концентрации 0,1 мкМ отдельно, палбоциклиб (Pab) в концентрации 50 нМ или доцетаксел (Doc) в концентрации 1,0 нМ, отдельно или в комбинации (Combi) с 4-ОНТ.

Как показано в таблице 2, одновременная обработка клеточных линий рака молочной железы 4-ОНТ и другим противораковым средством привело к синергическому эффекту. В целом, наилучшие результаты получены в отношении клеточной линии T-47D, представляющей люминальный А тип рака молочной железы с экспрессией ER; PR и AR рецепторов. Результаты соответствуют по меньшей мере четырем независимым экспериментам со временем инкубации 4 дня.

Таблица 2

T-47D	ОНТ ₁ 0	EN ₁ 0	ОН Т	ЕТ М	ОН Т	FU L	ОН Т	EX Е	ОН Т	Pab ₅₀	Doc ₁ 0
Отдельное лекарственное средство	50	62	45	54	45	38	45	70	20	80	31
Combi		28		35		22		47		33	20
SE ₁		2,2		1,5		1,7		1,5		2,4	1,6
ZR-75-1	ОН ₂₀	EN 10	ОН Т	ЕТ М	ОН Т	FU L	ОН Т	EX Е	ОН Т	PAB	DOC
Отдельное лекарственное средство	71	71	65	84	65	90	65	81	20	91	72
Combi		55		49		43		57		71	43
SE ₁		1,3		1,7		2,1		1,4		1,3	1,7
MDAMB453	ОНТ ₂ 0	EN 5	ОН Т	ЕТ М	ОН Т	FU L	ОН Т	EX Е	ОН Т	PAB	DOC
Отдельное лекарственное средство	76	66	55	113	55	80	55	118	40	112	103
combi		57		39		27		33		120	89
SE ₁		1,2		1,2		2,9		3,6		0,9	1,2

Пример 5: Комбинация 4-ОНТ с ингибиторами андрогеновых рецепторов или ингибиторами синтеза андрогенов бикалутамид или энзалутамид

Для оценки синергизма между антагонистами андрогеновых рецепторов и ингибиторами синтеза андрогеновых рецепторов использовали клеточные линии рака предстательной железы человека LNCaP и VCaP.

LNCaP (ATCC No.: CRL-1740™) представляет собой клеточную линию предстательной железы человека, выделенную из отдаленного лимфатического узла пациента с раком предстательной железы (Horszewicz et al. 1983). Эта клеточная линия экспрессирует функциональный рецептор AR. Из-за мутации в AR и высоких уровней экспрессии ER клетки LNCaP также реагируют на активацию эстрогена.

VCaP (клеточная линия ECACC) представляет собой клеточную линию, первоначально описанная Korenchuk et al (2011), и представляет собой клеточную линию рака предстательной железы человека с высокой экспрессией рецептора AR (сверхэкспрессия) и чувствительностью к андрогену.

Обе клеточные линии культивировали в соответствующей среде для

культивирования клеток, в соответствии с рекомендациями руководства (ATCC, DSMZ). Среду меняли в зависимости от поглощения глюкозы и плотности клеток. При 60-75% конфлюэнтности клетки собирали с помощью трипсина/EDTA (0,05% трипсина, 0,02% EDTA, Sigma Aldrich). Количество клеток/жизнеспособность определяли окрашиванием трипановым синим либо подсчетом с помощью гемоцитометра и/или Countess Imaging (Life technologies).

Перед субкультивированием на 96-луночные многолуночные планшеты один сосуд с клетками (25 см²) истощали в соответствующей среде без фенолового красного и заменяли эмбриональную телячью сыворотку (FCS) на очищенную на активированном угле (CS) FCS (называемая +/- средой, полная среда называется ++ средой). В зависимости от индивидуального плана эксперимента использовали только клетки без предшествующего истощения (обозначенные ++) (подробности см. в пояснениях к фигурам).

Клетки LNCaP субкультивировали на 96 луночный МТР и обрабатывали 4-ОНТ в концентрации 10 мкМ, бикалутамидом в концентрации 5 или 10 мкМ и энзалутамидом в концентрации 5 или 10 мкМ в виде отдельных соединений. Кроме того, клетки обрабатывали одновременно 4-ОНТ в комбинации с бикалутамидом 10 мкМ и энзалутамидом 10 мкМ с субкультивированием на МТР. Рост клеток и ингибирование роста контролировали при значениях А 450 нм, включая стандартные ошибки анализа WST-1 на 5 день.

Как видно на фиг. 4А, клетки LNCaP не подвержены воздействию отдельно бикалутамида или энзалутамида, и 4-ОНТ оказывает лишь незначительное действие. Однако комбинация 4-ОНТ с обоими лекарственными средствами приводит к ингибированию роста со значительным синергическим эффектом, где «С» обозначает контроль, и «Сет» контроль растворителя (этанол).

Как показано на фиг. 4В, клетки VCaP очень чувствительно реагируют на 4-ОНТ и энзалутамид, в то время как бикалутамид не проявляет значительного эффекта ингибиторов роста. Однако комбинация бикалутамида и 4-ОНТ, а также 4-ОНТ и энзалутамида показала синергический эффект на рост этой линии опухолевых клеток человека, где контроль растворителя «Сет» (этанол).

Пример 6: Комбинация 4-ОНТ с ингибиторами синтеза андрогенов, абиратероном

Клетки LNCaP субкультивировали на 96 луночный МТР и обрабатывали лекарственными средствами 4-ОНТ в концентрации 10 мкМ или абиратероном в концентрации 10 мкМ в виде отдельных соединений. Дополнительно клетки обрабатывали одновременно 4-ОНТ в комбинации с абиратероном. Рост клеток и ингибирование роста контролировали при значениях А 450 нм, включая стандартные ошибки анализа WST-1 на 5 день.

Как видно на фиг. 5, клетки LNCaP не подвержены воздействию абиратерона, и 4-ОНТ оказывает лишь незначительное действие. Однако комбинация 4-ОНТ с этими лекарственными средствами приводит к значительным синергическим эффектам и

ингибированию роста, где контроль растворителя «Сет» (этанол).

Пример 7: Синергический эффект 4-ОНТ в комбинации с другим противораковым средством

Для оценки синергизма клетки LNCaP и VCaP культивировали, как описано выше.

Затем клетки обрабатывали либо 4-ОНТ, энзалутамидом в концентрации 10 мкМ (EN10) или абиратероном в концентрации 10 мкМ (ABI) в виде отдельных соединений либо одновременно комбинацией 4-ОНТ и энзалутамида или 4-ОНТ и абиратерона (Combi), соответственно. Синергию (SE) рассчитывали как отношение $A_{\text{cod}}/A_{\text{combi}}$ (SE^1), где A представляет собой поглощение при 450 нм в % от контроля растворителя, A_{cod} представляет собой поглощение «обычных лекарственных средств», таких как EN/ABI, и A_{combi} представляет собой поглощение, когда COD применяли в комбинации с 4-ОНТ. Значения SE соответствуют результатам по меньшей мере четырех независимых экспериментов и суммированы в таблице 3.

Очевидно, никаких заметных различий между значениями S_1 не наблюдалось. Значения SE выше 1,0 дают преимущество при одновременной обработке 4-ОНТ и COD по сравнению с отдельным введением EN/ABI, соответственно.

Таблица 3

клеточная линия	4-ОНТ	EN10	Combi	SE_1	ABI	Combi	SE_1
LNCaP	78	84	58	<u>1,45</u>	96	90,57	<u>1,06</u>
VCaP	33	32	30	<u>1,06</u>	104	28,11	<u>3,7</u>

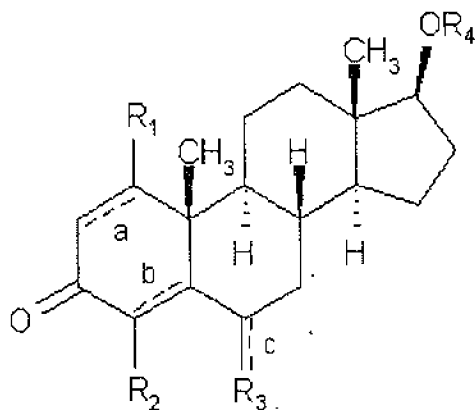
Общее наблюдение за результатами

Учитывая неожиданное открытие, что 4-ОНТ действует синергически, когда соединение комбинируют с такими различными противораковыми средствами, как ингибиторы CKD4/CKD, ингибиторы ароматазы, химиотерапевтические средства, ингибиторы андрогеновых рецепторов, ингибиторы синтеза андрогенов и другими противораковыми средствами в соответствии с примерами 1-7, показано, что 4-ОНТ и родственные соединения, как раскрыто в настоящем документе, неожиданно обладают совершенно новым терапевтическим эффектом, отличным от классических противораковых механизмов и независимым от противоракового средства, с которым будут комбинировать. Данные скорее демонстрируют общую эффективность схем противоракового лечения и позволяют новые терапевтические применения, как раскрыто в настоящем документе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинация, предназначенная для лечения рака, включающая:

(i) первое активное соединение, выбранное из соединений, имеющих следующую формулу I:



(I)

где a, b и c, соответственно, обозначают, независимо друг от друга, одинарную связь или двойную связь, при условии, что по меньшей мере один из a, b и c представляет собой двойную связь, и при условии, что если a представляет собой одинарную связь и b представляет собой двойную связь R^2 не является H;

R_1 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

R_2 представляет собой OR_5 или водород, где R_5 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил с прямой или разветвленной цепью; R_3 представляет собой, в случае, когда c представляет собой одинарную связь, водород или C_1 - C_6 алкил, или в случае, когда c представляет собой двойную связь, CHR_5 , где R_5 является таким же, как определено ранее;

R_4 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, фенил, незамещенный или замещенный C_1 - C_6 алкилом, COR_6 ацильную группу, где R_6 представляет собой водород; C_1 - C_{12} алкил с прямой или разветвленной цепью; фенил или бензоил, соответственно, незамещенный или замещенный C_1 - C_6 алкилом, или любой группой, приводящей к гидроксилу при биологическом метаболизме или химическом удалении защитных групп; и их соли;

(ii) второе активное противораковое соединение, отличное от соединения (i),

и где соединение (ii) используется при одном или нескольких из следующих условий:

(a) для сенсibilизации пациента к указанному противораковому соединению (ii), при этом пациент является нечувствительным или резистентным к терапии указанным противораковым соединением;

(b) при дозе и/или схеме введения известного и обычно используемого противоракового средства в качестве второго соединения (ii), ниже, чем доза и/или схема введения, обычно используемые или допускаемые для указанного соединения (ii) в терапии того же рака;

(c) для пациента, который из-за побочных эффектов, вызванных вторым активным

противораковым соединением (ii), без первого активного соединения (i), будет определен для лечения дополнительной терапией для противодействия побочным эффектам;

(d) для пациента, который не может получать лечение указанным вторым активным противораковым соединением (ii) в дозе и/или схеме введения известного и обычно применяемого противоракового средства в качестве второго соединения (ii), обычно используемой или допущенной для указанного соединения (ii) при терапии того же рака из-за побочных эффектов, вызванных указанным противораковым соединением (ii), или для пациента, который вообще не может получать лечение указанным вторым активным противораковым соединением (ii) из-за побочных эффектов, вызванных указанным противораковым соединением (ii).

2. Соединение (i) формулы (I), которая определена в п.1, предназначенное для лечения пациента, страдающего раком, который ранее получал лечение по меньшей мере одним другим противораковым соединением (ii) и предыдущее лечение было неудачным.

3. Комбинация или соединение (i) для применения по любому из предшествующих пунктов, где соединение (i) определяется а и с, представляющими собой одинарную связь, b, представляющим собой двойную связь, и R₂, представляющим собой OR₅, OR₅, имеющим значение, как определено в п. 1, предпочтительно, где соединение (i) представляет собой 4-ОНТ или его соль или аналог.

4. Комбинация или соединение (i) для применения по любому из предшествующих пунктов, где второе активное противораковое соединение (ii) выбрано из группы, состоящей из ингибиторов CDK4/CDK; ингибитора ароматазы; антагониста эстрогена; модулятора рецептора эстрогена, химиотерапевтического лекарственного средства; антагониста рецептора HER2/neu; ингибитора андрогеновых рецепторов; ингибитора синтеза андрогенов; антагониста синтеза андрогенов; антагониста рецептора GnRH; агониста GnRH; ингибитора микротрубочек; антрацендионового антинеопластического средства; стероидов, терапий специфическими антителами; иммунотерапевтических средств.

5. Комбинация или соединение (i) для применения по любому из предшествующих пунктов, где второе активное противораковое соединение (ii) выбрано из группы, состоящей из палбоциклиба, рибоциклиба, абемациклиба; эксеместана, анастрозола, летрозолола; фулвестранта; эндоксифена, тамоксифена, ралоксифена, оспемифена, торемифена, доцетаксела, абраксана, доксорубицина или циклофосфамида; трастузумаба; бикалутамида, флутамида, нилутамида; энзалутамида, абиратерона, апалутамида; гозерелина; дегареликса; лейпролида; кабазитаксела, митоксантрона.

6. Комбинация или соединение (i) для применения по любому из предшествующих пунктов, где рак представляет собой рак и/или его метастаз, который обычно лечат вторым активным противораковым соединением (ii), как определено в любом из предшествующих пунктов.

7. Комбинация или соединение (i) для применения по любому из предшествующих пунктов, где рак представляет собой рак молочной железы, рак яичников, рак эндометрия,

рак предстательной железы или рак яичка, предпочтительно, где рак представляет собой рак молочной железы или рак предстательной железы, более предпочтительно, где рак представляет собой распространенный рак молочной железы или распространенный рак предстательной железы.

8. Комбинация или соединение (i) для применения по любому из предшествующих пунктов, где рак представляет собой AR-положительный, предпочтительно, где рак представляет собой AR-положительный с AR-экспрессией по меньшей мере 1%.

9. Комбинация по любому из предшествующих пунктов, где первое активное соединение (i) и второе активное противораковое соединение (ii) вводят пациенту одновременно или в порядке первого применения или высвобождения первого активного соединения (i) и последующего применения или высвобождения второго активного противоракового соединения (ii), соответственно, необязательно в общих или в отдельных лекарственных формах.

10. Соединение (i) для применения по п.2, где рак представляет собой рак молочной железы и по меньшей мере одно другое противораковое соединение (ii), которое было неэффективным, представляет собой антиэстроген, в частности, ингибитор ароматазы и/или антагонист рецептора эстрогена, в частности, фулвестрант, и/или модулятор рецептора эстрогена, в частности, тамоксифен, или, альтернативно, рак представляет собой рак предстательной железы и по меньшей мере одно другое противораковое соединение, которое было неэффективным, представляет собой агонист GnRH и/или доцетаксел, и/или ингибитор синтеза андрогенов, в частности, абиратерон, или бикалутамид, и/или антагонист андрогеновых рецепторов, в частности, энзалутамид.

11. Комбинация, включающая:

(i) соединение (i) формулы (I), как определено в любом из предшествующих пунктов, и

(ii) противораковое соединение, отличное от соединения (i),

где указанное противораковое соединение выбрано из группы, состоящей из ингибитора CDK4/CDK, предпочтительно палбоциклиба, рибоциклиба или абемациклиба; эксеместана; анастрозола; летроззола; фулвестранта; модулятора рецептора эстрогена, в частности, эндоксифена, тамоксифена, ралоксифена, оспемифена, торемифена; химиотерапевтического лекарственного средства, в частности, доцетаксела, абраксана, доксорубицина или циклофосфамида; трастузумаба; нилутамида; ингибитора синтеза андрогенов, в частности, энзалутамида, абиратерона, апалутамида; антагониста синтеза андрогенов, в частности, гозерелина; антагониста рецептора GnRH, в частности, дегареликса; агониста GnRH, в частности, лейпролида; ингибитора микротрубочек, в частности, кабазитаксела; антрацендионового антинеопластического средства, в частности, митоксантрона; иммунотерапевтического активного вещества, включая специфические опухолевые антитела и/или иммунотерапевтическое средство, в частности, моноклональные антитела для лечения рака, терапии с использованием Т-клеток с химерными антигенными рецепторами (CAR), ингибиторов иммунных контрольных точек

для лечения рака, противораковых вакцин и/или неспецифических противораковых иммунотерапий и адъювантов, в частности, цитокинов, включая интерлейкины и интерфероны.

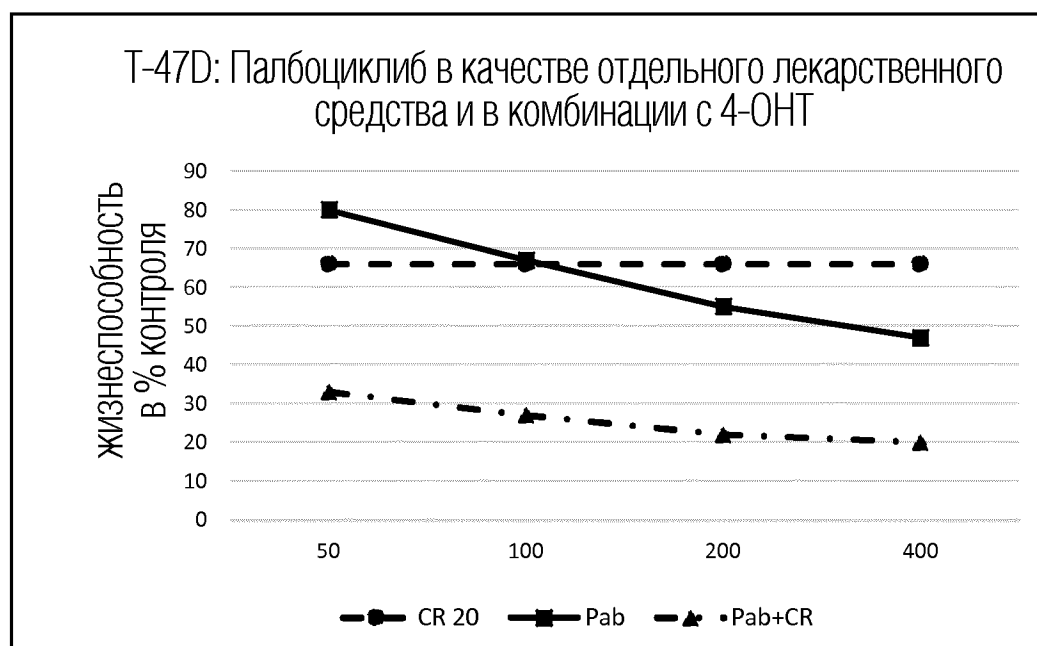
12. Комбинация по п. 11, предназначенная для лечения рака, предпочтительно, где рак представляет собой рак, как определено в любом из предшествующих пунктов.

13. Комбинация по любому из п.п.1, 3-10 или комбинация по п.11, где первое активное соединение (i) и второе активное противораковое соединение (ii) содержатся в общих или отдельных лекарственных формах, предпочтительно, где комбинация находится в упаковке вместе с инструкциями, содержащими описание в отношении любого из условий (a) - (d), в частности описания, относящиеся к конкретной дозе и/или схеме введения.

14. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, включающая первое активное соединение (i) и, необязательно, второе активное противораковое соединение (ii).

15. Фармацевтическая композиция для применения по п. 14, где композиция предназначена для местного, трансдермального, парентерального, интраназального, перорального, ректального, внутриглазного введения и/или для инстилляций, предпочтительно, где композиция предназначена для местного применения.

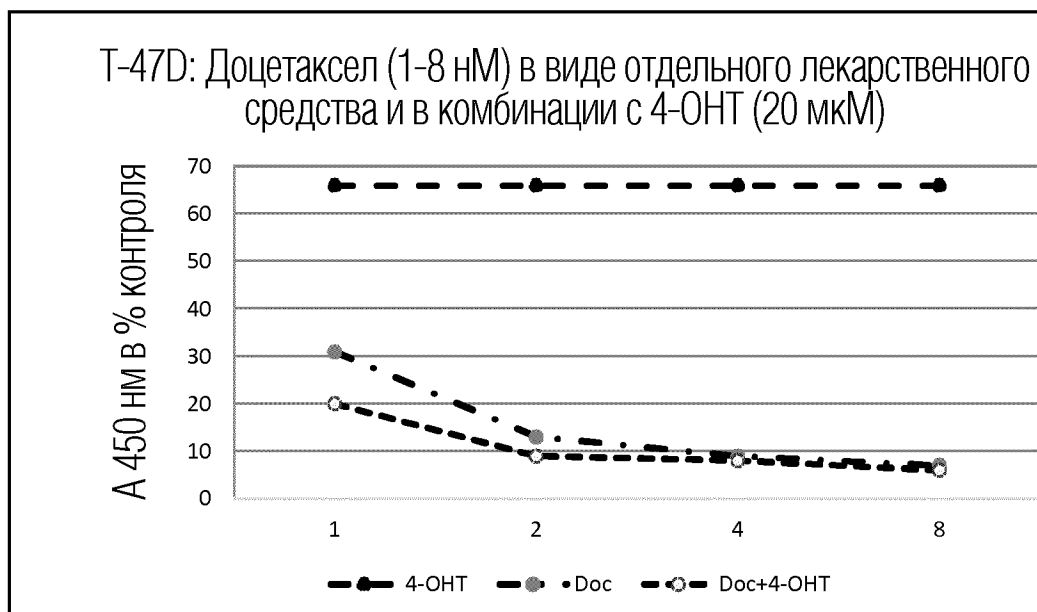
ФИГ. 1



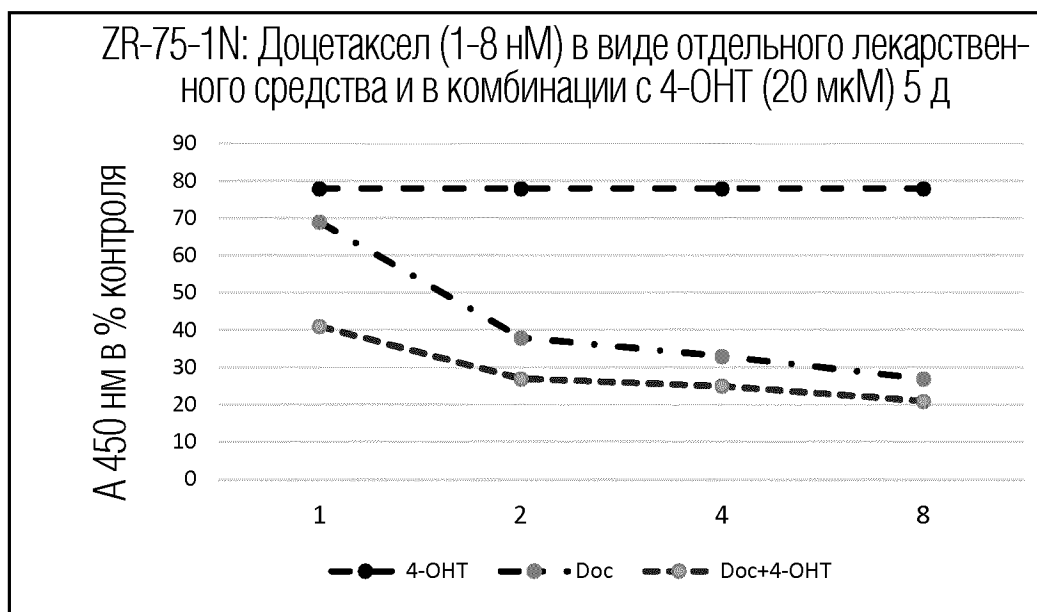
ФИГ. 2



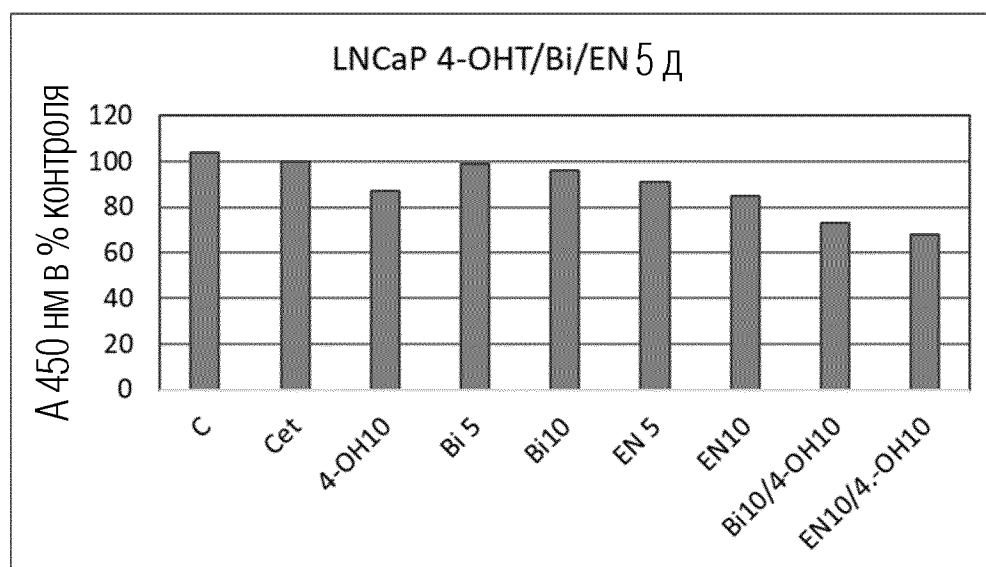
ФИГ. 3А



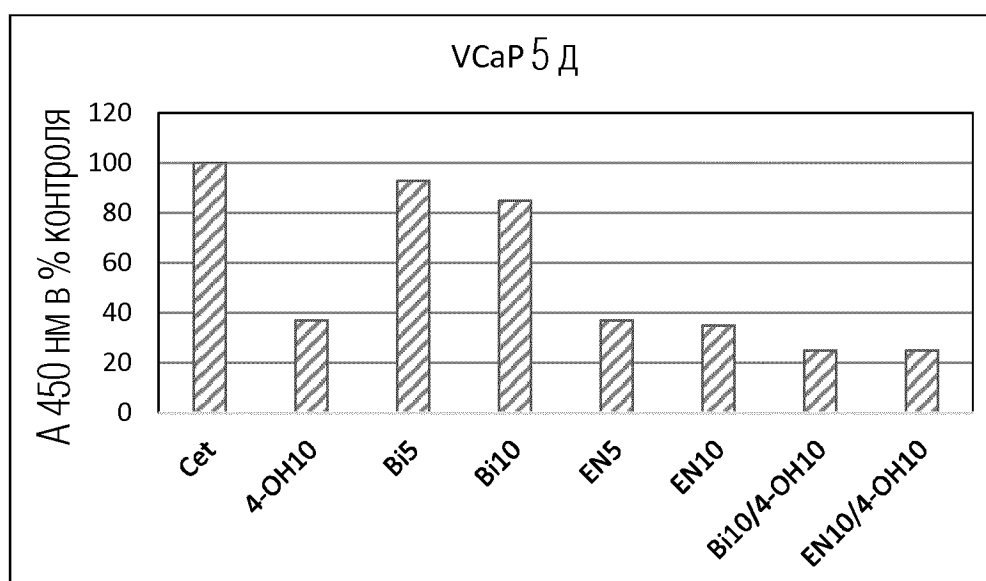
ФИГ. 3В



ФИГ. 4А



ФИГ. 4В



ФИГ. 5

