

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291066** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2022.07.12

(22) Дата подачи заявки
2020.10.12

(51) Int. Cl. *A61K 31/5025* (2006.01)
A61K 31/635 (2006.01)
A61K 31/706 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(54) **КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА**

(31) 62/914,592

(32) 2019.10.14

(33) US

(86) PCT/IB2020/059556

(87) WO 2021/074769 2021.04.22

(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Изобретатель:

Хатгерсли Морин, Андерсен Кортни,
Чэнь Хуавэй Реймонд (US)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Раскрыты способы лечения рака, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества (3R)-4-[2-[4-[1-(3-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-4-пиперидил]фенокси]этил]-1,3-диметил-пиперазин-2-она или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества венетоклакса или его фармацевтически приемлемой соли.

202291066
A1

202291066

A1

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

Родственная заявка

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно 35 U.S.C. §119(e) по предварительной заявке на патент США № 62/914592, поданной 14 октября 2019 года, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки для всех целей.

Уровень техники

Хотя в лечении гематологических злокачественных новообразований достигнут значительный прогресс, многие из пациентов с такими раковыми заболеваниями живут с неизлечимым заболеванием. Для пациентов, страдающих острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), варианты лечения ограничены, а пятилетняя выживаемость составляет приблизительно 25%, при этом пациенты старше 60 лет плохо реагируют на лечение, и медиана выживаемости составляет менее 12 месяцев. Соответственно, важно продолжать поиск новых способов лечения для пациентов с неизлечимым раком.

Сущность изобретения

В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ лечения рака, такого как гематологическое злокачественное новообразование, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества AZD5153 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества венетоклакса или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение эффективного количества 5-азациитидина.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт AZD5153 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака, такого как гематологическое злокачественное новообразование, при этом указанное лечение включает отдельное, последовательное или одновременное введение венетоклакса или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления лечение дополнительно включает введение 5-азациитидина.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт венетоклакс или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака, такого как гематологическое злокачественное новообразование, при этом указанное лечение включает отдельное, последовательное или одновременное введение AZD5153 или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления лечение дополнительно включает введение 5-азациитидина.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт набор, содержащий первую фармацевтическую композицию, содержащую AZD5153 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель; вторую фармацевтическую композицию, содержащую венетоклакс или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель; а также инструкции по применению. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит 5-азациитидин.

Краткое описание чертежей

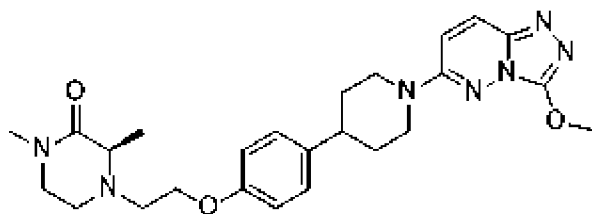
На фигуре 1 показано число жизнеспособных клеток ОМЛ после 72 часов обработки носителем, комбинацией венетоклакса (VEN) и 5-азациитидина (5-AZA), а также комбинацией венетоклакса (VEN) и AZD5153 в модели DFAM-68555 PDX ОМЛ.

На фигуре 2 показано снижение опухолевой нагрузки после 14 суток обработки носителем, комбинацией венетоклакса (VEN) и 5-азациитидина (5-AZA), а также комбинацией венетоклакса (VEN) и AZD5153 в модели DFAM-68555 PDX ОМЛ.

Подробное описание

В некоторых вариантах осуществления раскрыт способ лечения рака с помощью комбинированной терапии AZD5153, венетоклакса и необязательно 5-азациитидина. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества AZD5153 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества венетоклакса или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение 5-азациитидина.

Термин “AZD5153” относится к соединению с химическим названием (3*R*)-4-[2-[4-[1-(3-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-4-пиперидил]фенокси]этил]-1,3-диметил-пиперазин-2-он и структурой, показанной ниже:



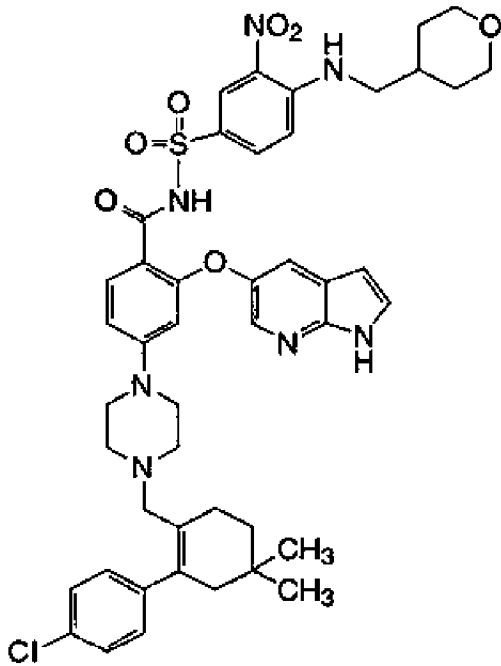
AZD5153 представляет собой бивалентный ингибитор бромодомена и экстратерминального домена (BET) на основе триазолопиридазина. Содержащие бромодомен белки вовлечены в различные заболевания и представляют значительный интерес в качестве терапевтических мишеней. Семейство BET состоит из четырех белков,

известных как BRD2, BRD3, BRD4 и BRDT, каждый из которых содержит два отдельных бромодомена. BRD4, в частности, рассматривается как потенциальная мишень для лекарственных средств для лечения рака (например, гематологических злокачественных новообразований).

Получение и применение AZD5153 раскрыто в публикации международной заявки № WO 2016/016618, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят свободное основание AZD5153, т. е. (3*R*)-4-[2-[4-[1-(3-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-4-пиперидил]фенокси]этил]-1,3-диметил-пиперазин-2-он. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят фармацевтически приемлемую соль (3*R*)-4-[2-[4-[1-(3-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-4-пиперидил]фенокси]этил]-1,3-диметил-пиперазин-2-она. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят кристаллический AZD5153. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят сокристалл AZD5153, где молекула коформера представляет собой 6-гидрокси-2-нафтоиную кислоту. Примеры кристаллического AZD5153 и сокристалла AZD5153 описаны в WO 2016/016618.

В некоторых вариантах осуществления AZD5153 вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления AZD5153 вводят в дозе до около 40 мг (например, до около 5 мг, до около 10 мг, до около 15 мг, до около 20 мг, до около 25 мг, до около 30 мг, до около 35 мг или до около 40 мг AZD5153) либо один раз в сутки (QD), либо два раза в сутки (BID). В некоторых вариантах осуществления AZD5153 вводят дозой 5 мг BID или 10 мг QD.

Венетоклак, также известен как GDC-0199 или ABT-199, химически описывается как 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-*N*-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2*H*-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид) и характеризуется следующей химической структурой:



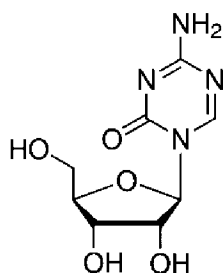
Венетоклакс представляет собой селективный и перорально биодоступный ингибитор BCL-2, антиапоптотический белок. Сверхэкспрессия BCL-2 была продемонстрирована в клетках ХЛЛ и ОМЛ, где она опосредует выживание опухолевых клеток и связана с устойчивостью к химиотерапевтическим средствам. Венетоклакс помогает восстановить процесс апоптоза, связываясь непосредственно с белком BCL-2, вытесняя проапоптотические белки, такие как BIM, вызывая пермеабиллизацию митохондриальной внешней мембраны и активацию каспаз.

Получение и применение венетоклакса раскрыто в публикации международной заявки № WO 2011/149492, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят свободное основание венетоклакса. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят фармацевтически приемлемую соль венетоклакса. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят кристаллический венетоклакс или фармацевтически приемлемую соль венетоклакса.

В некоторых вариантах осуществления венетоклакс или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления венетоклакс или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе до около 600 мг (например, до около 20 мг, до около 50 мг, до около 100 мг, до около 200 мг, до около 400 мг, до около 500 мг или до около 600 мг венетоклакса) один раз в сутки (QD). В некоторых вариантах осуществления венетоклакс или его фармацевтически приемлемую соль вводят в соответствии с графиком еженедельного повышения дозы в течение 5 недель до суточной дозы 400 мг. Например, его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 20 мг в сутки

в течение 1-й недели, 50 мг в сутки в течение 2-й недели, 100 мг в сутки в течение 3-й недели, 200 мг в сутки в течение 4-й недели и 400 мг в сутки в течение 5-й недели и далее.

Термин “5-азацитидин” включает соединение структуры:



также известное как 4-амино-1-(β-D-рибофуранозил)-1,3,5-триазин-2(1H)-он или ладакамицин, 5-азацитидин, азацитидин или азацитидин. Считается, что 5-азацитидин обладает антинеопластической активностью по двум механизмам: при низких дозах за счет ингибирования ДНК-метилтрансферазы, вызывая гипометилирование ДНК, и при высоких дозах за счет прямой цитотоксичности по отношению к аномальным гемопоэтическим клеткам в костном мозге посредством его встраивания в ДНК и РНК, что приводит к гибели клеток. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей 5-азацитидин и маннит. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 5-азацитидин и маннит в весовом соотношении 1:1 (*например*, 100 мг каждого из 5-азацитидина и маннита). В некоторых вариантах осуществления 5-азацитидин вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления 5-азацитидин вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления 5-азацитидин вводят при 75 мг/м² ежедневно в течение 7 суток, а затем повторяют циклы каждые четыре недели с повышением до 100 мг/м². В некоторых вариантах осуществления 5-азацитидин вводят в дозе 75 мг/м² с 1 дня по 7 день 28-суточного цикла. В некоторых вариантах осуществления 5-азацитидин вводят в дозе 75 мг/м² с 1 дня по 5 день и в 8 и 9 дни 28-суточного (4-недельного) цикла.

В некоторых вариантах осуществления AZD5153 или его фармацевтически приемлемую соль и венетоклакс или его фармацевтически приемлемую соль вводят согласованным образом. В некоторых вариантах осуществления AZD5153 или его фармацевтически приемлемую соль и венетоклакс или его фармацевтически приемлемую соль вводят отдельно, последовательно или одновременно. В некоторых вариантах осуществления субъекту в цикле лечения вводят AZD5153 или его фармацевтически приемлемую соль без венетоклакса или его фармацевтически приемлемой соли в течение одних или нескольких суток, а затем вводят и AZD5153 или его фармацевтически приемлемую соль, и венетоклакс или его фармацевтически приемлемую соль в оставшиеся

сутки цикла лечения. Не будучи связанным какой-либо теорией полагают, что AZD5153 или его фармацевтически приемлемая соль при введении субъекту сначала без венетоклакса или его фармацевтически приемлемой соли может подготовить субъекта к лечению путем введения и AZD5153 или его фармацевтически приемлемой соли и венетоклакса или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления AZD5153 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение 1-14 суток в цикле лечения, а затем и AZD5153 или его фармацевтически приемлемую соль, и венетоклакс или его фармацевтически приемлемую соль вводят в оставшиеся сутки цикла лечения. В некоторых вариантах осуществления AZD5153 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение 5-10 суток в цикле лечения, а затем и AZD5153 или его фармацевтически приемлемую соль, и венетоклакс или его фармацевтически приемлемую соль вводят в оставшиеся сутки цикла лечения. В некоторых вариантах осуществления AZD5153 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение 5, 6 или 7 суток в цикле лечения, а затем и AZD5153 или его фармацевтически приемлемую соль, и венетоклакс или его фармацевтически приемлемую соль вводят в оставшиеся сутки цикла лечения. В любом из предшествующих вариантов осуществления цикл лечения осуществляется еженедельно, и каждый цикл лечения длится 3 или более недель. Например, цикл лечения может представлять собой 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- или даже 52-недельный цикл лечения.

Термины “лечить”, “лечащий” и “лечение” включают снижение или ингибирование связанной с BRD4 активности фермента или белка, ДНК-метилтрансферазы или рака у субъекта, облегчение одного или нескольких симптомов рака у субъекта или замедление, или задержку прогрессирования рака у субъекта. Термины “лечить”, “лечащий” и “лечение” также включают снижение или ингибирование роста опухоли или пролиферации раковых клеток у субъекта.

Термины “ингибировать”, “ингибирование” или “ингибирующий” включает снижение исходной активности биологической активности или процесса.

Термин “рак” включает без ограничения гематологические злокачественные новообразования, такие как острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), миелодиспластический синдром (МДС), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) и хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ). В некоторых вариантах осуществления рак включает раковые заболевания, которые восприимчивы к лечению ингибиторами BRD4 (*например*, AZD5153). В некоторых вариантах осуществления рак включает раковые заболевания, которые восприимчивы к лечению ингибиторами BCL-2 (*например*, венетоклаксом). В некоторых вариантах осуществления гематологические злокачественные новообразования представляют собой

рецидивирующие или рефрактерные гематологические злокачественные новообразования. В некоторых вариантах осуществления гематологические злокачественные новообразования являются устойчивыми к монотерапии ингибитором BCL-2.

Термин “фармацевтическая композиция” включает композиции, содержащие активный ингредиент и фармацевтически приемлемое вспомогательное средство, носитель или разбавитель, при этом активный ингредиент представляет собой AZD5153 или его фармацевтически приемлемую соль, или венетоклакс или его фармацевтически приемлемую соль, или 5-азацитидин. Термин “фармацевтически приемлемое вспомогательное средство, носитель или разбавитель” включает соединения, материалы, композиции и/или дозированные формы, которые в рамках обоснованного медицинского суждения являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, как установлено специалистом в данной области. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции находятся в твердых дозированных формах, таких как капсулы, таблетки, гранулы, порошки, саше и т. д. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции находятся в форме стерильного инъекционного раствора в одной или нескольких водных или неводных нетоксических парентерально приемлемых буферных системах, разбавителях, солюбилизующих агентах, соразтворителях или носителях. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильную инъекционную водную или масляную суспензию или суспензию в неводном разбавителе, носителе или соразтворителе, которая может быть составлена согласно известным процедурам с использованием одного или нескольких соответствующих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Фармацевтические композиции могут представлять собой раствор для внутривенной болюсной/инфузионной инъекции или лиофилизированной системы (или отдельно или со вспомогательными веществами) для восстановления с помощью буферной системы с другими вспомогательными веществами или без таковых. Лиофилизированный сублимированный материал может быть получен из неводных растворителей или водных растворителей. Дозированная форма может также представлять собой концентрат для дальнейшего разбавления с целью последующей инфузии.

Термин “субъект” включает теплокровных млекопитающих, например, приматов, собак, кошек, кроликов, крыс и мышей. В некоторых вариантах осуществления субъект является приматом, например, человеком. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от рака, такого как гематологическое злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от рецидивирующего или

рефрактерного острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от рецидивирующих или рефрактерных миелодиспластических синдромов (МДС) высокого риска. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от рецидивирующего или рефрактерного хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ). В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от рецидивирующего или рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ). В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от рецидивирующего или рефрактерного хронического миеломоноцитарного лейкоза (ХММЛ). В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от рака и ранее не получал лечения (например, никогда не получал лечения от рака). В некоторых вариантах осуществления субъект нуждается в лечении (*например*, субъект получит биологическую или медицинскую пользу от лечения). В некоторых вариантах осуществления субъект получает предварительное лечение лекарственными препаратами против тошноты.

Термин “эффективное количество” включает такое количество AZD5153, и/или такое количество венетоклакса, и/или такое количество 5-азацитина, которое вызовет биологический или медицинский ответ у субъекта, например, снижение или ингибирование активности ферментов или белков, относящихся к BCL-2, BET, включая один или несколько из BRD2, BRD3, BRD4 и BRDT, или рака, облегчение симптомов рака, или замедление, или задержку прогрессирования рака. В некоторых вариантах осуществления термин “эффективное количество” включает количество AZD5153, и/или венетоклакса, и/или 5-азацитина, которое эффективно для по меньшей мере частичного ослабления, ингибирования и/или облегчения рака или ингибирования BRD4 или BCL-2, и/или снижения или ингибирования роста опухоли или пролиферации раковых клеток у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт набор, содержащий первую фармацевтическую композицию, включающую AZD5153 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель; и вторую фармацевтическую композицию, включающую венетоклакс или фармацевтически приемлемую соль; а также инструкции по применению первой и второй фармацевтических композиций в комбинации. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит третью фармацевтическую композицию, включающую 5-азацидин.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт фармацевтический продукт, включающий i) (3R)-4-[2-[4-[1-(3-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-4-пиперидил]фенокси]этил]-1,3-диметил-пиперазин-2-он или его фармацевтически приемлемую соль и ii) венетоклакс или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления фармацевтического продукта (3R)-4-[2-[4-[1-(3-

метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-4-пиперидил]фенокси]этил]-1,3-диметил-пиперазин-2-он или его фармацевтически приемлемая соль и венетоклакс или его фармацевтически приемлемая соль находятся в одной дозированной форме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтического продукта (3*R*)-4-[2-[4-[1-(3-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-4-пиперидил]фенокси]этил]-1,3-диметил-пиперазин-2-он или его фармацевтически приемлемая соль и венетоклакс или его фармацевтически приемлемая соль находятся в отдельных дозированных формах. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический продукт дополнительно включает 5-азациитидин, либо в одной дозированной форме, либо в отдельных дозированных формах.

Пример

Пример 1. Эффективность AZD5153, бивалентного ингибитора BRD4, объединенного с венетоклаксом, на доклинических моделях ОМЛ

Ex vivo скрининг DFAM-68555: Клетки PDX выделяли из селезенки самок мышей NSG, несущих ксенотрансплантаты DFAM-68555. Клетки PDX повторно суспендировали в смеси 50/50 кондиционированной среды клеток HS-5 и IMDM +10% FBS. Клетки высевали в 96-луночные планшеты и обрабатывали венетоклаксом, AZD5153 + венетоклакс и 5-азациитидином + венетоклакс. После 72 часов обработки количество жизнеспособных клеток ОМЛ оценивали проточной цитометрией. Результат показан на фигуре 1.

Эффективность DFAM-68555 PDX: Самкам мышей NSG прививали 10^6 клеток DFAM-68555 PDX посредством инъекции в хвостовую вену. Когда циркулирующее заболевание (измеряемое % клеток huCD45+huCD33+) достигало ~4%, мышей рандомизировали по группам и обрабатывали носителем, венетоклаксом (100 мг/кг массы тела QD po) + 5-азациитидин (1 мг/кг массы тела BID, 3 суток вводили/4 суток не вводили, ip) или венетоклаксом (100 мг/кг массы тела QD po) + AZD5153 (0, 075 мг/кг массы тела QD po). Венетоклакс формулировали в 10% этаноле, 30% PEG-400 и 60% Phosal 50 PG. AZD5153 формулировали в 0,5% ГПМЦ + 0,1% Tween-80. Азациитидин формулировали в 0,9% солевом растворе. Животных обрабатывали в течение 14 суток. Циркулирующее заболевание контролировали еженедельно с помощью проточной цитометрии. В конце исследования собирали кровь, селезенку и костный мозг (из грудины) для проточной цитометрии и гистопатологического анализа. Результат показан на фигуре 2.

Результаты. Как показано на фигурах 1 и 2, венетоклакс + 5-азациитидин практически не демонстрировали эффективность на модели DFAM-68555 PDX *ex vivo* (фигура 1) и *in vivo* (фигура 2). Однако венетоклакс + AZD5153 значительно уменьшал опухолевую нагрузку *ex vivo* и *in vivo* в крови, селезенке и кости.

Формула изобретения

1. Способ лечения гематологического злокачественного новообразования, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества (3R)-4-[2-[4-[1-(3-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-4-пиперидил]фенокси]этил]-1,3-диметил-пиперазин-2-она или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества венетоклакса или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что способ включает введение (3R)-4-[2-[4-[1-(3-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-4-пиперидил]фенокси]этил]-1,3-диметил-пиперазин-2-она или его фармацевтически приемлемой соли последовательно, отдельно или одновременно с венетоклаксом или его фармацевтически приемлемой солью.

3. Способ по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что гематологическое злокачественное новообразование выбрано из острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), миелодиспластических синдромов (МДС), хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) и хронического миеломоноцитарного лейкоза (ХММЛ).

4. (3R)-4-[2-[4-[1-(3-Метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-4-пиперидил]фенокси]этил]-1,3-диметил-пиперазин-2-он или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении гематологического злокачественного новообразования, где лечение включает отдельное, последовательное или одновременное введение венетоклакса или его фармацевтически приемлемой соли.

5. Венетоклакс или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении гематологического злокачественного новообразования, где лечение включает отдельное, последовательное или одновременное введение (3R)-4-[2-[4-[1-(3-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-4-пиперидил]фенокси]этил]-1,3-диметил-пиперазин-2-она или его фармацевтически приемлемой соли.

6. Применение по п. 4 или п. 5, отличающееся тем, что гематологическое злокачественное новообразование выбрано из острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), миелодиспластических синдромов (МДС), хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ),

хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) и хронического миеломоноцитарного лейкоза (ХММЛ).

7. Способ или применение по любому из пп. 1-6, отличающиеся тем, что дополнительно включают введение эффективного количества 5-азацитина.

8. Способ или применение по п. 3 или п. 6, отличающиеся тем, что гематологическое злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующее или рефрактерное гематологическое злокачественное новообразование.

9. Способ или применение по п. 3 или п. 6, отличающиеся тем, что гематологическое злокачественное новообразование является устойчивым к монотерапии ингибитором BCL-2.

10. Набор, содержащий

первую фармацевтическую композицию, включающую (3R)-4-[2-[4-[1-(3-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-4-пиперидил]фенокси]этил]-1,3-диметилпиперазин-2-он или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель; и

вторую фармацевтическую композицию, включающую венетоклакс или его фармацевтически приемлемую соль, и инструкции по применению.

11. Набор по п. 10, отличающийся тем, что дополнительно содержит третью фармацевтическую композицию, включающую 5-азацидин.

12. Фармацевтический продукт, включающий i) (3R)-4-[2-[4-[1-(3-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-4-пиперидил]фенокси]этил]-1,3-диметилпиперазин-2-он или его фармацевтически приемлемую соль и ii) венетоклакс или его фармацевтически приемлемую соль.

13. Фармацевтический продукт по п. 1, отличающийся тем, что (3R)-4-[2-[4-[1-(3-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-4-пиперидил]фенокси]этил]-1,3-диметилпиперазин-2-он или его фармацевтически приемлемая соль и венетоклакс или его фармацевтически приемлемая соль находятся в одной дозированной форме.

14. Фармацевтический продукт по п. 1, отличающийся тем, что (3R)-4-[2-[4-[1-(3-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил)-4-пиперидил]фенокси]этил]-1,3-диметилпиперазин-2-он или его фармацевтически приемлемая соль и венетоклакс или его фармацевтически приемлемая соль находятся в отдельных дозированных формах.

Фиг. 1

