

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292016 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.09.07

(51) Int. Cl. A61K 31/502 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.01.08

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 62/958,792

(32) 2020.01.09

(33) US

(86) PCT/IB2021/050122

(87) WO 2021/140478 2021.07.15

(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

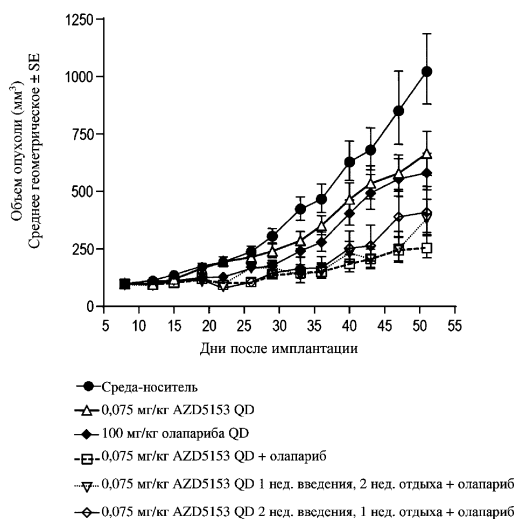
(72) Изобретатель:

Хаттерсли Морин, Пажо Пульо Гейл,
Чэнь Хуавэй Реймонд, Де Вита Серена
(US)

(74) Представитель:

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

(57) Изобретение относится в целом к терапевтическим комбинациям (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-она и олапариба и к соответствующим способам лечения, фармацевтическим композициям и наборам.



A1

202292016

202292016

A1

Комбинированная терапия для лечения рака

Родственная заявка

Для настоящей заявки испрашивается приоритет согласно § 119(e) 35 U.S.C. по предварительной заявке на патент США № 62/958792, поданной 09 января 2020 года, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

Уровень техники

Несмотря на то, что в лечении рака был достигнут существенный прогресс, многие из пациентов, которые страдают разными формами рака, живут с неизлечимым заболеванием. Существует множество белков и путей, вовлеченных в развитие рака, поэтому работа по их исследованию продвигается быстро. Следовательно, важно продолжать поиск новых видов и средств лечения для пациентов с неизлечимым раком.

Сущность изобретения

В некоторых вариантах осуществления раскрывается способ лечения рака у субъекта-человека, нуждающегося в этом, предусматривающий введение субъекту-человеку первого количества (3*R*)-4-[2-[4-[1-(3-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-4-пиперидил]фенокси]этил]-1,3-диметилпиперазин-2-она или его фармацевтически приемлемой соли и второго количества олапариба или его фармацевтически приемлемой соли. В данном способе первое количество и второе количество вместе составляют терапевтически эффективное количество. Более того, (3*R*)-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 вводят согласно прерывистой схеме введения доз и олапариб или его фармацевтически приемлемую соль вводят согласно непрерывной схеме введения доз.

В некоторых вариантах осуществления раскрывается AZD5153 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака, где лечение предусматривает прерывистое введение AZD5153 или его фармацевтически приемлемой соли и непрерывное введение олапариба или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления раскрывается олапариб или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака, где лечение предусматривает непрерывное введение олапариба или его фармацевтически приемлемой соли и прерывистое введение AZD5153 или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления рак выбран из рака яичника, рака молочной железы, рака поджелудочной железы и рака предстательной железы.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рецидивирующий или рефрактерный рак.

В некоторых вариантах осуществления рак является резистентным к лечению препаратами платины или рефрактерным к лечению препаратами платины.

В некоторых вариантах осуществления (3*R*)-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 вводят перорально согласно прерывистой схеме введения доз в течение цикла, составляющего 21 день; и олапариб или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально согласно непрерывной схеме введения доз в течение цикла, составляющего 21 день.

В некоторых вариантах осуществления (3*R*)-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 вводят перорально согласно прерывистой схеме введения доз в течение 7–14 последовательных дней в пределах каждого 21 дня. Например, (3*R*)-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 вводят перорально в течение 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 последовательных дней в пределах каждого 21 дня, и оставшиеся дни 21-дневного цикла представляют собой пустые дни.

В некоторых вариантах осуществления (3*R*)-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 вводят перорально с дня 1 по день 7 в пределах цикла, составляющего 21 день, где дни с 8 по 21 представляют собой пустые дни.

В некоторых вариантах осуществления (3*R*)-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 вводят перорально с дня 1 по день 14 в цикле, составляющем 21 день, где дни с 15 по 21 представляют собой пустые дни.

В некоторых вариантах осуществления (3*R*)-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 вводят перорально согласно прерывистой схеме введения доз в течение цикла, составляющего 7 дней; и олапариб или

его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально согласно непрерывной схеме введения доз в течение цикла, составляющего 7 дней.

В некоторых вариантах осуществления (3*R*)-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 вводят перорально согласно прерывистой схеме введения доз в течение 3–5 последовательных дней в пределах каждого 7 дней. Например, (3*R*)-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 вводят перорально в течение 3, 4 или 5 последовательных дней в пределах каждого 7 дней, и оставшиеся дни 7-дневного цикла представляют собой пустые дни.

В некоторых вариантах осуществления (3*R*)-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 вводят перорально с дня 1 по день 3 в цикле, составляющем 7 дней, где дни с 4 по 7 представляют собой пустые дни.

В некоторых вариантах осуществления (3*R*)-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 вводят перорально с дня 1 по день 5 в цикле, составляющем 7 дней, где день 6 и день 7 представляют собой пустые дни.

В некоторых вариантах осуществления от приблизительно 5 мг до приблизительно 15 мг (3*R*)-4-[2-[4-[1-(3-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-4-пиперидил]фенокси]этил]-1,3-диметилпиперазин-2-она или его фармацевтически приемлемой соли вводят перорально субъекту-человеку один раз или два раза в день. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 5 мг или приблизительно 10 мг (3*R*)-4-[2-[4-[1-(3-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-4-пиперидил]фенокси]этил]-1,3-диметилпиперазин-2-она или его фармацевтически приемлемой соли вводят перорально субъекту-человеку один раз или два раза в день. Например, (3*R*)-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 можно вводить перорально в количестве приблизительно 5 мг один раз в день, приблизительно 5 мг два раза в день, приблизительно 10 мг один раз в день, приблизительно 10 мг два раза в день, приблизительно 15 мг один раз в день или приблизительно 15 мг два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления от приблизительно 200 мг до приблизительно 300 мг олапариба или его фармацевтически приемлемой соли вводят перорально

субъекту-человеку два раза в день. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 200 мг или приблизительно 300 мг олапариба или его фармацевтически приемлемой соли вводят перорально субъекту-человеку два раза в день. Например, олапариб или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально в количестве приблизительно 200 мг два раза в день или приблизительно 300 мг два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления раскрывается набор, содержащий первую фармацевтическую композицию, содержащую (3*R*)-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, содержащую олапариб или его фармацевтически приемлемую соль, и инструкции по применению.

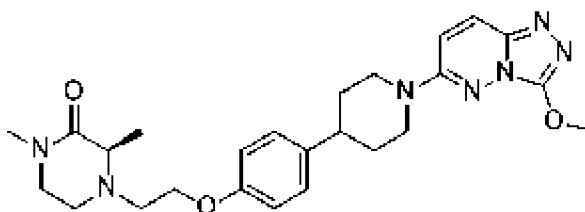
Краткое описание графических материалов

На **фигуре 1** проиллюстрировано уменьшение объема опухоли с течением времени после лечения только AZD5153, только олапарибом и комбинациями AZD5153 и олапариба согласно прерывистой и непрерывной схеме введения доз в ксенотрансплантатной модели OVCAR3.

Подробное описание

В некоторых вариантах осуществления раскрывается способ лечения рака посредством комбинированной терапии, предусматривающей AZD5153 и олапариб. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, первого количества AZD5153 или его фармацевтически приемлемой соли и второго количества олапариба или его фармацевтически приемлемой соли, где первое количество и второе количество вместе составляют терапевтически эффективное количество.

Термином "AZD5153" обозначено соединение 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-диметилпиперазин-2-он и структурой, показанной ниже:

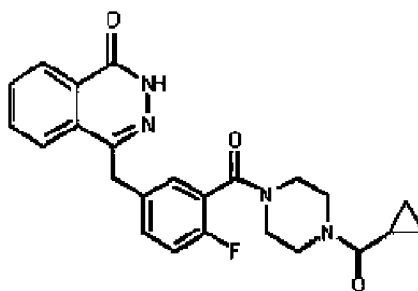


AZD5153 представляет собой бивалентный ингибитор белков, содержащих bromodomain и экстра терминальный домен (BET), на основе триазолопиридазина.

Бромодоменсодержащие белки вовлечены в патогенез различных заболеваний 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, считается потенциальной мишенью для лекарственного средства, предназначенного для лечения рака (например, гематологических злокачественных новообразований).

Получение и применение AZD5153 раскрыто в публикации международной патентной заявки № WO 2016/016618, содержание которой настоящим включено посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят AZD5153 в форме свободного основания, 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-диметилпиперазин-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-диметилпиперазин-2-она. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят кристаллический AZD5153. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят сокристалл AZD5153, где молекула-коформер представляет собой 6-гидрокси-2-нафтойную кислоту. Примеры кристаллического AZD5153 и сокристалла AZD5153 описаны в WO 2016/016618.

Олапариб описан химически как 4-[(3-{[4-(циклопропилкарбонил)пиперазин-1-ил]карбонил}-4-фторфенил)метил]фталазин-1(2*H*)-он и имеет следующую химическую структуру:



Олапариб представляет собой биологически доступный при пероральном введении ингибитор поли(АДФ-рибоза)-полимеразных (PARP) ферментов, включающих PARP1, PARP2 и PARP3. Ферменты PARP задействованы в нормальных клеточных функциях, таких как транскрипция ДНК и репарация ДНК. Было показано, что олапариб подавляет рост выбранных линий опухолевых клеток *in vitro* и замедляет рост опухоли в мышинных ксенотрансплантатных моделях рака человека, как в режиме монотерапии, так и после химиотерапии препаратами платины. Повышенную цитотоксичность и противоопухолевую активность после лечения олапарибом отмечали в клеточных линиях

и мышинных опухолевых моделях, дефектных по белкам BRCA (ген рака молочной железы) и белкам, отличным от BRCA, вовлеченным в репарацию повреждения ДНК посредством гомологичной рекомбинации (HRR), и они коррелировали с ответом на лечение препаратами платины. В ходе исследований *in vitro* было показано, что цитотоксичность, индуцированная олапарибом, может включать подавление ферментативной активности PARP и повышение образования комплексов PARP-ДНК, что приводит к повреждению ДНК и гибели раковой клетки.

Получение и применение олапариба раскрыто в публикации международной патентной заявки № WO/2004/080976, содержание которой настоящим включено посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят олапариб в форме свободного основания. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят фармацевтически приемлемую соль олапариба. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят кристаллический олапариб или фармацевтически приемлемую соль олапариба. В некоторых вариантах осуществления субъекту назначают таблетку для перорального введения, содержащую твердую дисперсию олапариба в матричном сополимере. В определенных вариантах осуществления таблетка для перорального введения содержит твердую дисперсию олапариба в матричном сополимере, представляющем собой коповидон. Получение таких твердых дисперсий и таблеток для перорального введения раскрыто в публикации международной патентной заявки № WO2010/041051, содержание которой настоящим включено посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления AZD5153 или его фармацевтически приемлемую соль и олапариб или его фармацевтически приемлемую соль вводят по отдельности, последовательно или одновременно в цикле лечения. В некоторых вариантах осуществления AZD5153 или его фармацевтически приемлемую соль вводят с перерывом в цикле лечения и олапариб или его фармацевтически приемлемую соль вводят непрерывно в цикле лечения. Используемый в данном документе термин "прерывистый" или "с перерывом" означает остановку и начало введения терапевтического средства, например AZD5153, либо с равными, либо с неравными интервалами в цикле лечения. Для прерывистого введения предусмотрен по меньшей мере один пустой день в цикле лечения. Термином "пустой день" обозначается день, в который не осуществляют введение AZD5153. Выражение "непрерывный" или "непрерывно" относится к введению терапевтического средства, например олапариба, с равными интервалами без остановки или прерывания, т. е. без пустого дня.

Используемыми в данном документе терминами "цикл", "цикл лечения" или "схема введения доз" обозначают период комбинированного лечения, который повторяют на регулярной основе. Например, лечение могут осуществлять в течение одной недели, двух недель или трех недель, при этом AZD5153 и олапариб вводят согласованно. В некоторых вариантах осуществления цикл лечения составляет от приблизительно 1 недели до приблизительно 3 месяцев. В некоторых вариантах осуществления цикл лечения составляет от приблизительно 5 дней до приблизительно 1 месяца. В некоторых вариантах осуществления цикл лечения составляет от приблизительно 1 недели до приблизительно 3 недель. В некоторых вариантах осуществления цикл лечения составляет приблизительно 1 неделю, приблизительно 10 дней, приблизительно 2 недели, приблизительно 3 недели, приблизительно 4 недели, приблизительно 2 месяца или приблизительно 3 месяца. В некоторых вариантах осуществления период отдыха, т. е. пустой(пустые) день(дни) в цикле лечения, составляет от приблизительно 1 дня до приблизительно 1 месяца. В некоторых вариантах осуществления период отдыха в цикле лечения составляет приблизительно 1 день, приблизительно 3 дня, приблизительно 5 дней, приблизительно 1 неделю, приблизительно 2 недели или приблизительно 3 недели.

В некоторых вариантах осуществления AZD5153 или его фармацевтически приемлемую соль и олапариб или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту-человеку в одном или нескольких циклах лечения, например курсах лечения. Термин "курс лечения" предусматривает несколько циклов лечения, которые можно повторять на регулярной основе или они могут быть скорректированы в виде схемы с постепенным снижением дозы по мере мониторинга прогрессирования заболевания у пациента. Например, циклы лечения пациента могут включать более длинные периоды лечения и/или более короткие периоды отдыха в начале курса лечения (например, когда пациенту был впервые поставлен диагноз), и по мере того, как достигается ремиссия рака, период отдыха удлиняется, за счет чего увеличивается продолжительность одного цикла лечения. Период времени для лечения и отдыха в цикле лечения, число циклов лечения и продолжительность курса лечения могут определяться и корректироваться на протяжении курса лечения специалистом в данной области исходя из прогрессирования заболевания у пациента, переносимости лечения и прогноза. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает от 1 до 10 циклов лечения. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает от 2 до 8 циклов лечения.

В некоторых вариантах осуществления AZD5153 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение 7–14 дней (например, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 дней) в 21-дневном цикле лечения, тогда как олапариб или его фармацевтически приемлемую

соль вводят в течение 21 дня в 21-дневном цикле лечения. В некоторых вариантах осуществления AZD5153 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение 7 или 14 дней в 21-дневном цикле лечения, тогда как олапариб или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение 21 дня в 21-дневном цикле лечения. В некоторых вариантах осуществления AZD5153 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение 3–5 дней (например, 3, 4 или 5 дней) в 7-дневном цикле лечения, тогда как олапариб или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение 7 дней в 7-дневном цикле лечения.

В некоторых вариантах осуществления AZD5153 или его фармацевтически приемлемую соль вводят с дня 1 по день 7 в 21-дневном цикле лечения, тогда как олапариб или его фармацевтически приемлемую соль вводят с 1 дня по 21 день в 21-дневном цикле лечения. В некоторых вариантах осуществления AZD5153 или его фармацевтически приемлемую соль вводят с дня 1 по день 14 в 21-дневном цикле лечения, тогда как олапариб или его фармацевтически приемлемую соль вводят с дня 1 по день 21 в 21-дневном цикле лечения. В некоторых вариантах осуществления AZD5153 или его фармацевтически приемлемую соль вводят с дня 1 по день 5 в 7-дневном цикле лечения, тогда как олапариб или его фармацевтически приемлемую соль вводят с дня 1 по день 7 в 7-дневном цикле лечения. В некоторых вариантах осуществления AZD5153 или его фармацевтически приемлемую соль вводят с дня 1 по день 3 в 7-дневном цикле лечения, тогда как олапариб или его фармацевтически приемлемую соль вводят с дня 1 по день 7 в 7-дневном цикле лечения.

В некоторых вариантах осуществления AZD5153 вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления AZD5153 вводят в дозе, составляющей не более приблизительно 40 мг (например, не более приблизительно 5 мг, не более приблизительно 10 мг, не более приблизительно 15 мг, не более приблизительно 20 мг, не более приблизительно 25 мг, не более приблизительно 30 мг, не более приблизительно 35 мг или не более приблизительно 40 мг AZD5153) в день. AZD5153 можно вводить либо один раз в день (QD), либо два раза в день (BID). В некоторых вариантах осуществления AZD5153 вводят в дозе, составляющей приблизительно 5 мг BID, приблизительно 10 мг QD, приблизительно 10 мг BID или приблизительно 15 мг QD.

В некоторых вариантах осуществления олапариб или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления олапариб или его фармацевтически приемлемая соль представлены в капсулированной лекарственной форме. В некоторых вариантах осуществления олапариб или его фармацевтически приемлемая соль представлены в таблетированной лекарственной

форме. В некоторых вариантах осуществления олапариб или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе, составляющей приблизительно 300 мг перорально два раза в день. В некоторых вариантах осуществления олапариб или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе, составляющей приблизительно 200 мг перорально два раза в день

В некоторых вариантах осуществления AZD5153 и олапариб вводят субъекту перорально для лечения рака в 21-дневном цикле лечения, в котором AZD5153 вводят в дозе, составляющей приблизительно 5 мг BID, 10 мг QD, 10 мг BID, 15 мг QD или 15 мг BID, с дня 1 по день 7 в цикле лечения, и олапариб вводят в дозе, составляющей приблизительно 200 мг или 300 мг BID, с дня 1 по день 21 в цикле лечения.

В некоторых вариантах осуществления AZD5153 и олапариб вводят субъекту перорально для лечения рака в 21-дневном цикле лечения, в котором AZD5153 вводят в дозе, составляющей приблизительно 5 мг BID, 10 мг QD, 10 мг BID, 15 мг QD или 15 мг BID, с дня 1 по день 14 в цикле лечения, и олапариб вводят в дозе, составляющей приблизительно 200 мг или 300 мг BID, с дня 1 по день 21 в цикле лечения.

В некоторых вариантах осуществления AZD5153 и олапариб вводят субъекту перорально для лечения рака в 7-дневном цикле лечения, в котором AZD5153 вводят в дозе, составляющей приблизительно 5 мг BID, 10 мг QD, 10 мг BID, 15 мг QD или 15 мг BID, с дня 1 по день 5 в цикле лечения, и олапариб вводят в дозе, составляющей приблизительно 200 мг или 300 мг BID, с дня 1 по день 7 в цикле лечения.

В некоторых вариантах осуществления AZD5153 и олапариб вводят субъекту перорально для лечения рака в 7-дневном цикле лечения, в котором AZD5153 вводят в дозе, составляющей приблизительно 5 мг BID, 10 мг QD, 10 мг BID, 15 мг QD или 15 мг BID, с дня 1 по день 3 в цикле лечения, и олапариб вводят в дозе, составляющей приблизительно 200 мг или 300 мг BID, с дня 1 по день 7 в цикле лечения.

Выражения "лечить", "осуществление лечения" и "лечение" предусматривают снижение или подавление активности фермента или белка, ассоциированного с BRD4, PARP или раком у субъекта, уменьшение тяжести одного или нескольких симптомов рака у субъекта или замедление или задержка прогрессирования рака у субъекта. Выражения "лечить", "осуществление лечения" и "лечение" также включают снижение или подавление роста опухоли или пролиферации раковых клеток у субъекта.

Выражения "подавлять", "подавление" или "осуществление подавления" предусматривают снижение биологической активности или процесса по сравнению с их активностью на исходном уровне.

Термин "рак" включает без ограничения заболевание, вызванное неконтролируемым делением перерожденных клеток в части тела. В некоторых вариантах осуществления рак включает виды рака, которые являются восприимчивыми к лечению ингибиторами BRD4 (например, AZD5153). В некоторых вариантах осуществления рак включает виды рака, которые являются восприимчивыми к лечению ингибиторами PARP (например, олапарибом). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичника, рак молочной железы, рак поджелудочной железы и рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рецидивирующий или рефрактерный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, резистентный к лечению препаратами платины или рефрактерный к лечению препаратами платины.

Выражение "фармацевтическая композиция" включает композиции, содержащие активный ингредиент и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель, где активный ингредиент представляет собой AZD5153 или его фармацевтически приемлемую соль или олапариб или его фармацевтически приемлемую соль. Выражение "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель" включает соединения, материалы, композиции и/или лекарственные формы, которые по результатам тщательной медицинской оценки являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без избыточных токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблемы или осложнения, установленных специалистом в данной области. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции представлены в твердых лекарственных формах, таких как капсулы, таблетки, гранулы, порошки, саше и т. д. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции представлены в форме стерильного раствора для инъекций в одной или нескольких водных или неводных нетоксических приемлемых для парентерального введения буферных системах, разбавителях, солюбилизующих средствах, 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 применением одного или нескольких соответствующих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств. Фармацевтические композиции могут представлять собой раствор для в/в болюсного/инфузионного введения или лиофилизированную систему (либо отдельно, либо со вспомогательными веществами) для разбавления буферной системой с другими вспомогательными веществами или без них. Лيوфилизированный высушенный

сублимацией материал может быть получен из неводных растворителей или водных растворителей. Лекарственная форма также может представлять собой концентрат для дальнейшего разбавления с последующей инфузией.

Выражение "субъект" включает теплокровных млекопитающих, например, приматов, собак, кошек, кроликов, крыс и мышей. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой примата, например человека. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от рака, такого как рак яичника, рак молочной железы, рак поджелудочной железы и рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от рака яичника или рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от рецидивирующего или рефрактерного рака яичника. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от рецидивирующего или рефрактерного рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от рака и его не подвергали лечению (например, никогда не получал противораковую терапию). В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от рака и рак является резистентным к лечению препаратами платины или рефрактерным к лечению препаратами платины. Заболевание, резистентное к лечению препаратами платины, определяется прогрессированием в пределах 6 месяцев, следующих за последним введением согласно схеме с включением препаратов платины. Заболевание, рефрактерное к лечению препаратами платины, определяется отсутствием по меньшей мере частичного ответа в ходе использования схем, включающих препараты платины. Схема с включением препаратов платины предусматривает лекарственные средства, которые содержат металл платину, такие как цисплатин и карбоплатин.

Выражение "терапевтически эффективное количество" включает такое количество AZD5153 и такое количество олапариба, которые вместе будут вызывать биологический или медицинский ответ у субъекта, например, снижение или подавление активности фермента или белка, связанного с PARP, BET, в том числе с одним или несколькими из BRD2, BRD3, BRD4 и BRDT, или раком; уменьшение тяжести симптомов рака или замедление или задержку прогрессирования рака. В некоторых вариантах осуществления выражение "терапевтически эффективное количество" включает общее количество AZD5153 и олапариба, которое является эффективным в отношении по меньшей мере частичного облегчения, подавления и/или уменьшения тяжести рака или подавления BRD4 или PARP и/или снижения или подавления роста опухоли или пролиферации раковых клеток у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления раскрывается набор, содержащий первую фармацевтическую композицию, содержащую AZD5153 или его фармацевтически

приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель; и вторую фармацевтическую композицию, содержащую олапариб или его фармацевтически приемлемую соль; и инструкции по применению первой и второй фармацевтической композиций в комбинации. В некоторых вариантах осуществления первая фармацевтическая композиция содержит первое количество (3*R*)-4-[2-[4-[1-(3-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-6-ил)-4-пиперидил]фенокси]этил]-1,3-диметилпиперазин-2-она или его фармацевтически приемлемой соли, и вторая фармацевтическая композиция содержит второе количество олапариба или его фармацевтически приемлемой соли; где первое количество и второе количество вместе составляют терапевтически эффективное количество.

В некоторых вариантах осуществления раскрывается фармацевтический продукт, содержащий i) (3*R*)-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) олапариб или его фармацевтически приемлемую соль. 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-диметилпиперазин-2-он или его фармацевтически приемлемая соль и олапариб или его фармацевтически приемлемая соль представлены в одной лекарственной 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-диметилпиперазин-2-он или его фармацевтически приемлемая соль и олапариб или его фармацевтически приемлемая соль представлены в отдельных лекарственных формах.

Примеры

Пример 1. Эффективность AZD5153, бивалентного ингибитора BRD4, в комбинации с олапарибом в доклинической модели рака яичника

OVCAR3. Клетки опухоли яичника человека NIH-OVCAR3 (15×10^6 /мышь) имплантировали подкожно самкам мышей CB.17 SCID. Для исследования эффективности мышей рандомизировали в группы по восемь особей на основании объема опухоли и обрабатывали либо средой-носителем (0,5% HPMC/0,1% Tween 80), AZD5153; олапарибом либо комбинацией AZD5153 и олапариба примерно через 10 дней после имплантации. AZD5153 составляли в 0,5% HPMC/0,1% Tween 80 и вводили перорально в течение 42 дней. Олапариб составляли в 50% 30% вес/об. HP-B-CD (Kleptose) в очищенной воде и также вводили в течение 42 дней. Животным в группах, получавших

комбинацию, олапариб вводили ежедневно в течение 42 дней и AZD5153 вводили либо ежедневно с введением в течение 7 дней и отдыхом в течение 14 дней в течение 2 циклов, либо с введением в течение 14 дней и отдыхом в течение 7 дней в течение 2 циклов. Длину и ширину опухоли измеряли штангенциркулем и рассчитывали объем опухоли с применением формулы $(\text{длина} \times \text{ширина}^2) \times \pi/6$, который затем записывали как показатель объема опухоли.

Результаты: на фигуре 1 показано, что как AZD5153, так и олапариб в режиме монотерапии проявляли умеренную эффективность в модели рака яичника OVCAR3, но при этом данные средства в комбинации демонстрировали более выраженную эффективность, причем эффективность комбинации сохранялась даже при прерывистом введении доз AZD5153 и сопоставима с ежедневным введением AZD5153.

Пример 2. Клиническое исследование комбинации в лечении рецидивирующего/рефрактерного рака яичника, рака поджелудочной железы, трижды негативного рака молочной железы или рака предстательной железы

Критерии включения, специфические для расширения когорты испытуемых субъектов при монотерапии MTD и для повышения дозы комбинации с олапарибом (пациенты с раком HGSO)

- Гистологически или цитологически подтвержденный HGSO, резистентный к лечению препаратами платины или рефрактерный к лечению препаратами платины, рак фаллопиевой трубы или первичный перитонеальный рак в условиях рецидива. Заболевание, резистентное к лечению препаратами платины, определяется прогрессированием в пределах 6 месяцев, следующих за последним введением согласно схеме с включением препаратов платины. Заболевание, рефрактерное к лечению препаратами платины, определяется отсутствием по меньшей мере частичного ответа в ходе использования схем, включающих препараты платины.
- Трижды негативный рак молочной железы (TNBC), который является рефрактерным к стандартной(стандартным) терапии(терапиям) или для которого отсутствует(отсутствуют) стандартная(стандартные) терапия(терапии).
- Рефрактерный метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (mCPRC).

- Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (PDAC), прогрессирующая при стандартном лечении.
- У пациентов с гистологически или цитологически подтвержденным HGSO (серозным раком яичника высокой степени злокачественности) в условиях рецидива, резистентным к лечению препаратами платины или рефрактерным к лечению препаратами платины, должно быть по меньшей мере 1 новообразование, которое можно точно оценить на исходном уровне посредством КТ-сканирования в соответствии с критериями RECIST версии 1.1 (Eisenhauer et al. 2009) и которое является подходящим для повторной оценки. Заболевание, резистентное к лечению препаратами платины, определяется прогрессированием в пределах 6 месяцев, следующих за последним введением согласно схеме с включением препаратов платины. Заболевание, рефрактерное к лечению препаратами платины, определяется отсутствием по меньшей мере частичного ответа в ходе использования схем, включающих препараты платины.
- Пациентам будет разрешено участвовать в исследовании вне зависимости от их статуса по мутации BRCA. Информация об их статусе по мутации BRCA должна быть собрана, если пациентов тестировали в рамках стандарта оказания медицинской помощи.
- Предыдущий ответ на олапариб или другой ингибитор PARP не требуется.
- У пациентов должен иметься по меньшей мере 1 очаг заболевания, подходящий для биопсии при скрининге, и они должны являться кандидатами для биопсии опухоли. Пациенты должны быть готовы к проведению новой биопсии опухоли в ходе скрининга. Биопсия опухоли в период лечения будет являться обязательной в части данного исследования, предусматривающей повышение дозы комбинации с олапарибом, и необязательной для пациентов, предоставивших согласие, при расширении когорты испытуемых субъектов при монотерапии в MTD (максимально переносимой дозе).
- В части данного исследования, предусматривающей применение комбинации с олапарибом, у пациентов при включении в исследование уровень гемоглобина должен составлять ≥ 10 г/дл.

Повышение дозы комбинации AZD5153 + олапариб

Комбинацию AZD5153 с олапарибом будут использовать в дозах, составляющих 10 мг BID AZD5153 и 300 мг BID олапариба. Введение доз комбинации будут осуществлять в течение 21-дневных циклов пока не будут удовлетворены критерии для прекращения лечения.

Уровни последовательных доз AZD5153 в комбинации с олапарибом в дозе 300 мг BID будут выбраны на основании данных по безопасности, полученных как в ходе продолжающегося повышения дозы в режиме монотерапии, так и от когорт, получавших комбинацию, которым уже осуществляли введение доз.

Пример повышения дозы AZD5153 и олапариба при фиксированной дозе олапариба, составляющей 300 мг BID, показан в таблице 2. Дополнительные уровни доз или альтернативные схемы введения доз могут быть оценены и рекомендованы SRC (Комитетом по оценке безопасности) на основании получаемых данных по безопасности и РК от уже завершивших исследование когорт, в том числе когорт, получавших AZD5153 в режиме монотерапии. Уровень дозы AZD5153 в комбинации с олапарибом не будет превышать заявленную MTD для монотерапии и поэтапное повышение доз между последовательными когортами не будет превышать двукратное значение.

Если доза, составляющая 10 мг BID, не переносится в ходе непрерывного введения доз, должны быть исследованы прерывистые схемы введения доз (т. е. 2 недели применения/1 неделя отдыха, 3 дня применения/4 дня отдыха или дополнительные схемы) для уменьшения токсичности на основании отчета от SRC.

Таблица 1. Пример схемы повышения дозы для AZD5153 и олапариба

Когорта по дозе	Доза AZD5153	Доза олапариба
Когорта 1	10 мг BID	300 мг BID
Когорта 2	15 мг BID	300 мг BID
Когорта 3	10 мг QD, 2 недели введения, 1 неделя отдыха	300 мг BID

Повышение и снижение дозы будут осуществлять согласно схеме байесовского адаптивного плана, представленной ниже:

- Не менее 3 пациентов будут включены в первую когорту получения комбинации и будут получать лечение с применением дозы AZD5153, соответствующей комбинации (10 мг BID), и олапариба в дозе 300 мг BID.

- Если наблюдается отсутствие DLT (дозолимитирующих токсических эффектов), то будут открыты последовательные когорты с дозой AZD5153, повышаемой в соответствии с той, которая была показана как безопасная в режиме монотерапии, но не превышающая двукратное значение. Доза олапариба будет оставаться на уровне 300 мг BID.
- Если повышение дозы компонента, представляющего собой AZD5153, достигает MTD в режиме монотерапии, не вызывая DLT, то MTD комбинации будет заявлена как равная MTD для монотерапии AZD5153 с 300 мг BID олапариба.
- Если в любой из когорт наблюдается по меньшей мере один DLT в комбинации с 300 мг BID олапариба, то моделирование CRM будет использоваться таким же образом, как для монотерапии (раздел 5.1.4).
- При необходимости может использоваться модель байесовской логистической регрессии, т. е. BLRM (Neuenschwander et al 2015), для лучшего понимания токсичности при разных комбинациях доз. Если это происходит, то повышение дозы может быть завершено, если:
 - предполагается, что все допустимые комбинации являются токсичными;
 - предполагается, что все допустимые комбинации являются безопасными;
 - число получавших лечение пациентов достигает максимального, составляющего примерно 18; и
 - SRC считает, что MTD комбинации была идентифицирована с достаточной достоверностью.
- Доза компонента, представляющего собой AZD5153, не будет повышена до уровня, превышающего рассчитанную MTD для монотерапии (или наиболее высокую дозу, тестируемую в ходе монотерапии), и доза компонента, представляющего собой олапариб, не будет повышена до уровня, превышающего 300 мг BID.

Пациенты будут включены в каждый уровень дозы комбинации. Число пациентов в данной части исследования будет зависеть от числа пациентов в каждой когорте и числа когорт.

Были проанализированы предварительные данные для 11 пациентов, и сообщалось, что у 3 пациентов, получавших лечение с использованием AZD5153 (10 мг BID) и олапариба (300 мг BID), зарегистрированы DLT, представляющие собой тромбоцитопению, после комбинированного лечения в цикле 1. У одного пациента регистрировали АЕ, представляющее собой тромбоцитопению 3 степени, которая последовательно разрешилась после прерывания введения доз. У другого пациента наблюдалось АЕ,

представляющее собой тромбоцитопению 4 степени, которая также разрешилась после прерывания введения доз; пациент повторно начал лечение сниженной дозой (AZD5153 5 мг BID + олапариб 300 мг BID). У третьего пациента наблюдалось АЕ, представляющее собой тромбоцитопению 4 степени, которая разрешилась после прерывания введения доз, однако она рецидивировала дважды в виде тромбоцитопении 2 степени и затем тромбоцитопении 3 степени, которая согласно последним записям не восстановилась/не разрешилась. Ни один из пациентов не прекратил применение AZD5153 или олапариба в связи с АЕ.

* * * * *

В данном письменном описании используют примеры для раскрытия настоящего изобретения и предоставления возможности любому специалисту в данной области техники реализовать настоящее изобретение на практике, включая получение и применение любых из раскрытых солей, веществ или композиций, а также выполнение любого из раскрытых способов или процессов. Патентоспособный объем изобретения определяется формулой изобретения и может включать другие примеры, которые приходят на ум специалистам в данной области техники. Предполагается, что такие другие примеры входят в объем формулы изобретения, если они содержат элементы, которые не отличаются от буквальных формулировок формулы изобретения, или если они включают эквивалентные элементы с несущественными отличиями от буквальных формулировок формулы изобретения. Хотя предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения показаны и описаны в этом описании, такие варианты осуществления представлены только в качестве примера и не предназначены для ограничения объема изобретения каким-либо иным образом. Различные альтернативы описанным вариантам осуществления изобретения могут быть использованы при практической реализации настоящего изобретения. Заголовки разделов, используемые в этом разделе и во всем изобретении, не предназначены для ограничения.

Все приведенные выше ссылки (патентные и отличные от патентных) включены в данную патентную заявку посредством ссылки. Обсуждение данных ссылок предназначено лишь для обобщения утверждений, сделанных их авторами. Не допускается, что какая-либо ссылка (или часть какой-либо ссылки) относится к предшествующему уровню техники (или предшествующему уровню техники в целом). Заявители оставляют за собой право оспорить точность и актуальность цитируемых ссылок.

Формула изобретения

1. Способ лечения рака у субъекта-человека, нуждающегося в этом, предусматривающий введение субъекту-человеку первого количества (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-она или его фармацевтически приемлемой соли и второго количества олапариба или его фармацевтически приемлемой соли; где первое количество и второе количество вместе составляют терапевтически эффективное количество; и при этом (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 вводят согласно прерывистой схеме введения доз и олапариб или его фармацевтически приемлемую соль вводят согласно непрерывной схеме введения доз.
2. Способ по п. 1 или п. 2, где рак выбран из рака яичника, рака молочной железы, рака поджелудочной железы и рака предстательной железы.
3. Способ по любому из пп. 1–3, где рак представляет собой рецидивирующий или рефрактерный рак.
4. Способ по любому из пп. 1–3, где рак является резистентным к лечению препаратами платины или рефрактерным к лечению препаратами платины.
5. Способ по любому из пп. 1–4, где (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 вводят перорально согласно прерывистой схеме введения доз в течение цикла, составляющего 21 день; и олапариб или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально согласно непрерывной схеме введения доз в течение цикла, составляющего 21 день.
6. Способ по п. 5, где (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 вводят перорально согласно прерывистой схеме введения доз в течение 7–14 последовательных дней в пределах каждого 21 дня.
7. Способ по п. 5, где (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 вводят перорально согласно прерывистой схеме введения доз в течение 7 или 14 последовательных дней в пределах каждого 21 дня.
8. Способ по любому из пп. 1–4, где (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 вводят перорально согласно

прерывистой схеме введения доз в течение цикла, составляющего 21 день; и олапариб или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально согласно непрерывной схеме введения доз в течение цикла, составляющего 7 дней.

9. Способ по п. 8, где (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 вводят перорально согласно прерывистой схеме введения доз в течение 3–5 последовательных дней в пределах каждых 7 дней.

10. Способ по п. 9, где (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 вводят перорально согласно прерывистой схеме введения доз в течение 3 или 5 последовательных дней в пределах каждых 7 дней.

11. Способ по любому из пп. 1–10, где от приблизительно 5 мг до приблизительно 15 мг (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-она или его фармацевтически приемлемой соли вводят перорально субъекту-человеку один раз или два раза в день.

12. Способ по любому из пп. 1–11, где от приблизительно 200 мг до приблизительно 300 мг олапариба или его фармацевтически приемлемой соли вводят перорально субъекту-человеку два раза в день.

13. (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 для применения в лечении рака, где лечение предусматривает прерывистое введение (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-она или его фармацевтически приемлемой соли и непрерывное введение олапариба или его фармацевтически приемлемой соли.

14. Олапариб или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака, где лечение предусматривает непрерывное введение олапариба или его фармацевтически приемлемой соли и прерывистое введение (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-она или его фармацевтически приемлемой соли.

15. Применение по п. 13 или п. 14, где рак выбран из рака яичника, рака молочной железы, рака поджелудочной железы и рака предстательной железы.

16. Применение по п. 15, где рак представляет собой рецидивирующий или рефрактерный рак.

17. Применение по п. 15, где рак является резистентным к лечению препаратами платины или рефрактерным к лечению препаратами платины.

18. Набор, содержащий

первую фармацевтическую композицию, содержащую (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, содержащую олапариб или его фармацевтически приемлемую соль, и инструкции по применению.

19. Фармацевтический продукт, содержащий 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) олапариб или его фармацевтически приемлемую соль.

20. Фармацевтический продукт по п. 19, где (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 олапариб или его фармацевтически приемлемая соль представлены в одной лекарственной форме.

21. Фармацевтический продукт по п. 19, где (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 олапариб или его фармацевтически приемлемая соль представлены в отдельных лекарственных формах.

1/1
Фиг. 1

