

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202392368** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2023.11.03**

(51) Int. Cl. *A61K 31/565* (2006.01)  
*C07D 403/14* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2022.03.03**

**(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ  
ИНГИБИТОР CDK4/6, И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **202110236331.5**

(32) **2021.03.03**

(33) **CN**

(86) **PCT/CN2022/079100**

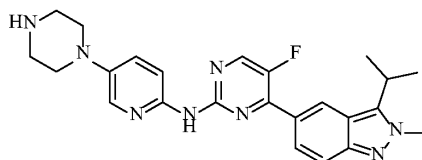
(87) **WO 2022/184146 2022.09.09**

(71) Заявитель:  
**ЧИА ТАЙ ТЯНЬЦИН  
ФАРМАСЬЮТИКАЛ ГРУП КО.,  
ЛТД. (CN)**

(72) Изобретатель:  
**Фэн Фань, Юй Дин, Ван Сюньцян,  
Чжан Сицюань, Бай Яньфэн, Ян  
Чаоцян, Жан Юйин (CN)**

(74) Представитель:  
**Кузнецова С.А. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к комбинированной фармацевтической композиции, содержащей ингибитор CDK4/6, и ее применению и конкретно относится к комбинированной фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фулвестрант. Настоящее изобретение дополнительно относится к применению комбинированной фармацевтической композиции в лечении рака молочной железы. Комбинированная фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению обеспечивает лучшие терапевтические эффекты в отношении уменьшения роста опухоли или даже устранения опухолей.



**A1**

**202392368**

**202392368**

**A1**

## КОМБИНИРОВАННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ИНГИБИТОР CDK4/6, И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ

### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

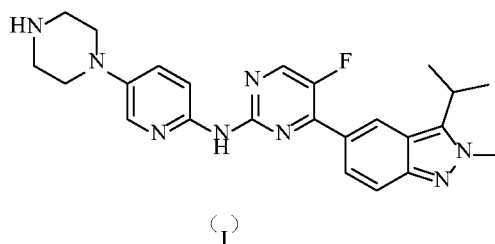
Настоящее изобретение испрашивает преимущество и приоритет заявки на патент Китая № 202110236331.5, поданной 3 марта 2021 г. в Национальное управление интеллектуальной собственности КНР, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к области техники медицины и имеет отношение к комбинированной фармацевтической композиции на основе ингибитора CDK4/6 и ее применению в лечении рака молочной железы.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Циклинзависимая киназа (CDK) 4/6 является ключевым регулятором клеточного цикла и способна к запуску клеточного цикла от фазы роста (фаза G1) к фазе репликации ДНК (фаза S1). В процессе клеточной пролиферации комплекс, образованный CDK4/6 и циклином D, может фосфорилировать белок ретинобластомы (Rb). Как только белок-супрессор опухолевого роста Rb фосфорилируется, он может обеспечивать высвобождение фактора транскрипции E2F, с которым он прочно связывается в нефосфорилированном состоянии. E2F активирует дальнейшую транскрипцию для стимуляции клеточного цикла через точку рестрикции (точка R) от фазы G1 до фазы S. Следовательно, ингибирование CDK4/6 и, таким образом, невозможность образования комплекса циклин D-CDK4/6 могут блокировать прогрессирование клеточного цикла от фазы G1 до фазы S, тем самым обеспечивая достижение цели, заключающейся в подавлении пролиферации опухоли. Замещенное производное 2-водород-пиразола в качестве селективного ингибитора CDK4/6 раскрыто в WO2016141881, и соединение формулы (I) со следующей структурой также конкретно раскрыто:



Химическое название фулвестранта следующее:

7- $\alpha$ -[9-(4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфинил)нонил]эстра-1,3,5-(10)-триен-3,17- $\beta$ -диол.

Фулвестрант имеет относительную молекулярную массу, составляющую 606,77, представляет собой белый или грязно-белый порошок, нерастворимый в воде. Фулвестрант является новым терапевтическим средством против рака молочной железы на основе антагониста рецепторов эстрогена и негативного регулятора рецепторов эстрогена и может связываться с рецептором эстрогена на клеточном уровне, а также блокировать и разрушать рецептор эстрогена таким образом, что рост опухолевых клеток под действием эстрогена блокируется.

Мировая статистика касательно рака показывает приблизительно 1,7 миллиона новых случаев рака молочной железы и приблизительно 0,5 миллиона смертей в мире в 2012 году, которые соответственно составляют 25% всех новых случаев рака и 15% всех вызванных раком смертей среди женщин, и оба показателя лидируют в рейтинге. Ежегодно при новых случаях рака молочной железы у 3%-10% женщин имеются отдаленные метастазы на момент постановки диагноза. У 30%-40% пациентов с раком молочной железы на ранней стадии может развиваться распространенный рак молочной железы с показателем 5-летней выживаемости, составляющим приблизительно 20%.

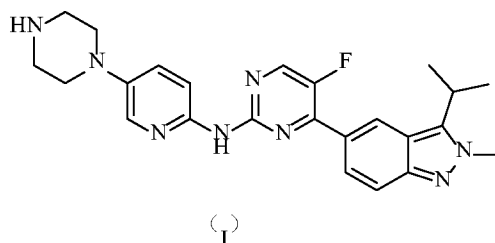
Пациенты с распространенным раком молочной железы (ABC) являются особенными при выборе и эффективности схем лечения. В настоящее время все еще существует нехватка признанных стандартных схем лечения. Общая медианная выживаемость в случае распространенного рака молочной железы составляет 2-3 года в зависимости от разных молекулярных подтипов. У пациентов с ABC, положительных в отношении рецептора 2 человеческого эпидермального фактора роста (HER2), терапия, направленная против HER2, может изменить естественное течение у HER2-положительных пациентов с ABC и существенно увеличить выживаемость; однако в случае трижды негативных пациентов с ABC общий прогноз значительно не улучшился. Положительный по гормональным рецепторам (HR+) рак молочной железы

составляет приблизительно 65%-75% случаев рака молочной железы, и эндокринная терапия является первым выбором при положительном по гормональным рецепторам (HR+) метастатическом раке молочной железы благодаря ее достаточной эффективности и пониженной токсичности и побочным эффектам по сравнению с химиотерапией.

Хотя эндокринная терапия является основной схемой лечения при положительном по гормональным рецепторам раке молочной железы, приблизительно 30% случаев положительного по гормональным рецепторам рака молочной железы характеризуется первичной лекарственной резистентностью к эндокринной терапии, и почти у всех пациентов имеется вторичная лекарственная резистентность при последующем лечении. Следовательно, то, как преодолеть резистентность к эндокринной терапии, представляет собой проблему, подлежащую решению в области лечения рака молочной железы.

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает комбинированную фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фулвестрант,



В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает комбинированную фармацевтическую композицию для применения в лечении или предупреждении рака молочной железы, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фулвестрант.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинированная фармацевтическая композиция упакована в набор, и набор дополнительно содержит инструкцию по применению соединения формулы (I) или его фармацевтически

приемлемой соли в комбинации с фулвестрантом для лечения или предупреждения рака молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинированная фармацевтическая композиция содержит фармацевтическую композицию на основе соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтическую композицию на основе фулвестранта.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинированная фармацевтическая композиция упакована в набор, и набор дополнительно содержит инструкцию по применению фармацевтической композиции на основе соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с фармацевтической композицией на основе фулвестранта для лечения или предупреждения рака молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) в комбинированной фармацевтической композиции представляет собой малеат, такой как мономалеат соединения формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинированная фармацевтическая композиция содержит 20-240 мг, 40-180 мг, 60-180 мг, 80-180 мг, 100-180 мг, 120-180 мг, 150-180 мг или 150-240 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на соединение формулы (I) или фармацевтическую композицию на их основе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинированная фармацевтическая композиция содержит 20-240 мг, 40-180 мг, 60-180 мг, 80-180 мг, 100-180 мг, 120-180 мг или 150-180 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на соединение формулы (I) или фармацевтическую композицию на их основе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинированная фармацевтическая композиция содержит 150-240 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на соединение формулы (I) или фармацевтическую композицию на их основе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинированная фармацевтическая композиция содержит 20 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг, 100 мг, 120 мг, 150 мг, 180 мг или 240 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на соединение формулы (I) или фармацевтическую композицию на их основе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинированная фармацевтическая композиция содержит 60 мг, 120 мг или 180 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на соединение формулы (I) или фармацевтическую композицию на их основе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинированная фармацевтическая композиция содержит 150 мг или 180 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на соединение формулы (I) или фармацевтическую композицию на их основе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинированная фармацевтическая композиция содержит 180 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на соединение формулы (I) или фармацевтическую композицию на их основе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в комбинированной фармацевтической композиции фармацевтическая композиция на основе соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли находится в форме однократной дозы или многократных доз. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в комбинированной фармацевтической композиции фармацевтическая композиция на основе соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли находится в форме многократных доз.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в комбинированной фармацевтической композиции содержание соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли соответствует суточной дозе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в комбинированной фармацевтической композиции содержание соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли соответствует разовой суточной дозе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в комбинированной фармацевтической композиции содержание соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли соответствует разовой суточной дозе, при этом каждая доза представляет собой однократную дозу или многократные дозы, как правило, многократные дозы.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в комбинированной фармацевтической композиции комбинированная фармацевтическая композиция содержит фармацевтическую композицию на основе соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в однократной дозе, составляющей 5 мг, 50 мг или 60 мг в пересчете на соединение формулы (I). В качестве альтернативы комбинированная фармацевтическая композиция находится в форме для однократного введения, и комбинированная фармацевтическая композиция содержит 5 мг, 50 мг или 60 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на соединение формулы (I) или фармацевтическую композицию на их основе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в комбинированной фармацевтической композиции комбинированная фармацевтическая композиция содержит фармацевтическую композицию на основе соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в однократной дозе, составляющей 60 мг в пересчете на соединение формулы (I). В качестве альтернативы комбинированная фармацевтическая композиция находится в форме для однократного введения, и комбинированная фармацевтическая композиция содержит 60 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на соединение формулы (I) или фармацевтическую композицию на их основе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в комбинированной фармацевтической композиции фармацевтическая композиция на основе соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, содержащаяся в комбинированной фармацевтической композиции, упакована в наборе, и набор дополнительно содержит инструкцию по применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или предупреждения рака молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинированная фармацевтическая композиция содержит 125-1000 мг, 125-750 мг, 250-750 мг или 250-500 мг фулвестранта или фармацевтической композиции на его основе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинированная фармацевтическая композиция содержит 125 мг, 250 мг, 500 мг, 750 мг или 1000 мг фулвестранта или фармацевтической композиции на его основе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинированная фармацевтическая композиция содержит 250 мг или 500 мг фулвестранта или фармацевтической композиции на его основе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинированная фармацевтическая композиция содержит 500 мг фулвестранта или фармацевтической композиции на его основе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в комбинированной фармацевтической композиции фармацевтическая композиция на основе фулвестранта находится в форме однократной дозы или многократных доз.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в комбинированной фармацевтической композиции фармацевтическая композиция на основе фулвестранта находится в форме многократных доз.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в комбинированной фармацевтической композиции содержание фулвестранта соответствует дозе на цикл лечения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в комбинированной фармацевтической композиции содержание фулвестранта соответствует дозе для однократного введения на цикл лечения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в комбинированной фармацевтической композиции комбинированная фармацевтическая композиция содержит фармацевтическую композицию на основе фулвестранта в однократной дозе 250 мг. В качестве альтернативы комбинированная фармацевтическая композиция находится в форме для однократного введения, и комбинированная фармацевтическая



композиция содержит 250 мг фулвестранта или фармацевтическую композицию на его основе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в комбинированной фармацевтической композиции фармацевтическая композиция на основе фулвестранта, содержащаяся в комбинированной фармацевтической композиции, упакована в наборе, и набор дополнительно содержит инструкцию по применению фулвестранта для лечения или предупреждения рака молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в комбинированной фармацевтической композиции фармацевтическая композиция на основе фулвестранта, содержащаяся в комбинированной фармацевтической композиции, упакована в наборе, при этом набор дополнительно содержит инструкцию по применению фулвестранта для лечения или предупреждения рака молочной железы, и инструкция может представлять собой инструкцию к коммерчески доступному набору для инъекций фулвестранта. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения инструкция является инструкцией к инъекциям фулвестранта, произведенным Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd.(например, Qingkeyi<sup>®</sup>).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинированная фармацевтическая композиция содержит 20-240 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на соединение формулы (I) и 125-1000 мг фулвестранта.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинированная фармацевтическая композиция содержит 120-180 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на соединение формулы (I) и 250-500 мг фулвестранта.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинированная фармацевтическая композиция содержит 20 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг, 100 мг, 120 мг, 150 мг, 180 мг или 240 мг суточной дозы соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на соединение формулы (I) и 250 мг или 500 мг дозы фулвестранта на цикл лечения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинированная фармацевтическая композиция содержит 60 мг, 120 мг, 180 мг или 240 мг суточной дозы соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на соединение формулы (I) и 250 мг или 500 мг дозы фулвестранта на цикл лечения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинированная фармацевтическая композиция содержит 150 мг или 180 мг суточной дозы соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на соединение формулы (I) и 500 мг дозы фулвестранта на цикл лечения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинированная фармацевтическая композиция содержит 150 мг или 180 мг суточной дозы соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на соединение формулы (I) и 1000 мг дозы фулвестранта на первый цикл лечения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинированная фармацевтическая композиция содержит 150 мг или 180 мг суточной дозы соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на соединение формулы (I) и 1000 мг дозы фулвестранта на первый цикл лечения и последующие 500 мг дозы фулвестранта на цикл лечения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинированная фармацевтическая композиция содержит 180 мг суточной дозы соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на соединение формулы (I) и 500 мг дозы фулвестранта на цикл лечения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинированная фармацевтическая композиция содержит 180 мг суточной дозы соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на соединение формулы (I) и 1000 мг дозы фулвестранта на первый цикл лечения и последующие 500 мг дозы фулвестранта на цикл лечения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждые 28 дней принимаются за один цикл лечения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинированная фармацевтическая композиция содержит фармацевтическую композицию на основе

соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в однократной дозе 50 мг в пересчете на соединение формулы (I), а также фармацевтическую композицию на основе фулвестранта в однократной дозе 250 мг в пересчете на фулвестрант. В качестве альтернативы комбинированная фармацевтическая композиция находится в форме для однократного введения, и комбинированная фармацевтическая композиция содержит 50 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на соединение формулы (I) или фармацевтическую композицию на их основе и 250 мг фулвестранта в пересчете на фулвестрант или фармацевтическую композицию на его основе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинированная фармацевтическая композиция содержит фармацевтическую композицию на основе соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в однократной дозе 60 мг в пересчете на соединение формулы (I), а также содержит фармацевтическую композицию на основе фулвестранта в однократной дозе 250 мг в пересчете на фулвестрант. В качестве альтернативы комбинированная фармацевтическая композиция находится в форме для однократного введения, и комбинированная фармацевтическая композиция содержит 60 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на соединение формулы (I) или фармацевтическую композицию на их основе и 250 мг фулвестранта в пересчете на фулвестрант или фармацевтическую композицию на его основе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинированная фармацевтическая композиция представляет собой состав, подходящий для введения в течение одного цикла лечения (например, цикла лечения, составляющего 28 дней). Состав содержит фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в общей дозе 1680-5040 мг (например, 3360 мг, 4200 мг или 5040 мг) в пересчете на соединение формулы (I), и фармацевтическую композицию, содержащую фулвестрант в общей дозе 500-1000 мг в пересчете на фулвестрант.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинированная фармацевтическая композиция представляет собой состав, подходящий для введения в течение одного цикла лечения (например, цикла лечения, составляющего 28 дней). Состав содержит фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы

(I) или его фармацевтически приемлемую соль в общей дозе 5040 мг в пересчете на соединение формулы (I), и фармацевтическую композицию, содержащую фулвестрант в общей дозе 500-1000 мг в пересчете на фулвестрант.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинированная фармацевтическая композиция представляет собой состав, подходящий для введения в течение первого цикла лечения (например, цикла лечения, составляющего 28 дней). Состав содержит фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в общей дозе 5040 мг в пересчете на соединение формулы (I), и фармацевтическую композицию, содержащую фулвестрант в общей дозе 1000 мг в пересчете на фулвестрант.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинированная фармацевтическая композиция представляет собой состав, подходящий для введения в течение одного цикла лечения (например, цикла лечения, составляющего 28 дней) после второго цикла лечения. Состав содержит фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в общей дозе 5040 мг в пересчете на соединение формулы (I), и фармацевтическую композицию, содержащую фулвестрант в общей дозе 500 мг в пересчете на фулвестрант.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинированная фармацевтическая композиция представляет собой состав, подходящий для введения в течение одного цикла лечения (например, цикла лечения, составляющего 28 дней), и состав содержит фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтическую композицию, содержащую фулвестрант, при соотношении общей дозы, составляющем (1-30):1, например, (1-25):1, (1,5-25):1, (1,5-20):1, (1,5-15):1 или (1,5-12):1, или любом соотношении в описанном выше диапазоне, где доза фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, представлена в пересчете на соединение формулы (I), и доза фармацевтической композиции, содержащей фулвестрант, представлена в пересчете на фулвестрант.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в комбинированной фармацевтической композиции соединение формулы (I) или его фармацевтически

приемлемая соль и фулвестрант могут находиться в форме фармацевтической композиции каждый по отдельности или в форме фармацевтической композиции совместно.

В другом аспекте настоящее изобретение также предусматривает набор, содержащий (а) первую фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в данном документе; и (b) вторую фармацевтическую композицию, содержащую фулвестрант.

В другом аспекте настоящее изобретение также предусматривает набор на основе фармацевтической композиции для применения в лечении или предупреждении рака молочной железы, содержащий (а) первую фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в данном документе; и (b) вторую фармацевтическую композицию, содержащую фулвестрант. В качестве альтернативы настоящее изобретение также предусматривает комбинированную фармацевтическую композицию для применения в лечении или предупреждении рака молочной железы, содержащую фармацевтическую композицию на основе соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтическую композицию на основе фулвестранта.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в комбинированной фармацевтической композиции соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль получены с содержанием 5 мг, 50 мг или 60 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на соединение формулы (I) в стандартном составе, и фулвестрант получен с содержанием 250 мг фулвестранта в стандартном составе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в комбинированной фармацевтической композиции соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль получены с содержанием 50 мг или 60 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на соединение формулы (I) в стандартном составе, и фулвестрант получен с содержанием 250 мг фулвестранта в стандартном составе.

В другом аспекте настоящее изобретение также предусматривает способ лечения или предупреждения рака молочной железы, включающий введение индивидууму,

нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и фулвестранта, например, введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества описанной выше комбинированной фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением.

В другом аспекте настоящее изобретение также предусматривает комбинированную терапию для лечения индивидуума с раком молочной железы, предусматривающую введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли отдельно и терапевтически эффективного количества фулвестранта отдельно.

В другом аспекте настоящее изобретение также предусматривает применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с фулвестрантом в получении лекарственного препарата для применения в лечении или предупреждении рака молочной железы, например, применение описанной выше в настоящем изобретении комбинированной фармацевтической композиции в получении лекарственного препарата для применения в лечении или предупреждении рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения комбинированная фармацевтическая композиция представляет собой любую из комбинированных фармацевтических композиций, описанных выше в настоящем изобретении.

В другом аспекте настоящее изобретение также предусматривает применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с фулвестрантом для лечения или предупреждения рака молочной железы, например, применение описанной выше в настоящем изобретении комбинированной фармацевтической композиции для лечения или предупреждения рака молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в наборе, способе, комбинированной терапии или применении каждое из определений соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и фулвестранта такое же, как определения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и

фулвестранта в описанной выше комбинированной фармацевтической композиции, например, в содержании, дозе, представленной форме, форме упаковки или т. п.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в способе, комбинированной терапии или применении каждое из соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и фулвестранта находится в форме фармацевтической композиции и может вводиться одновременно, по отдельности, параллельно, последовательно или с интервалами.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в способе, комбинированной терапии или применении циклы лечения с применением каждого из соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и фулвестранта являются одинаковыми или разными. В некоторых конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения в способе, комбинированной терапии или применении цикл лечения с применением соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и фулвестранта является одинаковым, например, 1-, 2-, 3- или 4-недельный цикл лечения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в способе, комбинированной терапии или применении содержание соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинированной фармацевтической композиции соответствует суточной дозе, которая вводится посредством введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в способе, комбинированной терапии или применении содержание соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинированной фармацевтической композиции соответствует суточной дозе, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводятся в форме однократной дозы или многократных доз, как правило, в форме многократных доз; в дальнейшем соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводятся один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в способе, комбинированной терапии или применении соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводятся в суточной дозе 60 мг, или в суточной дозе 120 мг, или в суточной дозе 180 мг, или в суточной дозе 240 мг.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в способе, комбинированной терапии или применении соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводятся в суточной дозе 150 мг или в суточной дозе 180 мг.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в способе, комбинированной терапии или применении соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводятся в суточной дозе 180 мг.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в способе, комбинированной терапии или применении соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в комбинированной фармацевтической композиции вводятся в форме многократных доз, предусматривающих однократную дозу 50 мг фармацевтической композиции на основе соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в способе, комбинированной терапии или применении соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводятся посредством последовательного ежедневного введения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в способе, комбинированной терапии или применении соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в комбинированной фармацевтической композиции вводятся в форме многократных доз, предусматривающих однократную дозу 60 мг фармацевтической композиции на основе соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в способе, комбинированной терапии или применении соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводятся посредством последовательного ежедневного введения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в способе, комбинированной терапии или применении содержание соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинированной фармацевтической композиции соответствует дозе на цикл лечения, которая вводится посредством введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли ежедневно. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



упакованы в виде одной аликвоты или нескольких аликвот (например, 2, 4, 7, 14, 28 или более аликвот).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в способе, комбинированной терапии или применении содержание фулвестранта в комбинированной фармацевтической композиции соответствует дозе на цикл лечения, которая вводится посредством введения фулвестранта в день 1 и день 15 первого цикла лечения и в день 1 каждого последующего цикла лечения. Фулвестрант упакован в виде одной аликвоты или нескольких аликвот (например, 2, 4 или более аликвот). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фулвестрант вводят в день 1 и день 15 первого цикла лечения, при этом каждая доза является одинаковой, и в день 1 каждого последующего цикла лечения, при этом доза в день 1 каждого цикла лечения аналогична дозе в день 1 первого цикла лечения. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения доза является одинаковой для каждого введения на протяжении цикла лечения с применением фулвестранта.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в способе, комбинированной терапии или применении содержание фулвестранта в комбинированной фармацевтической композиции соответствует дозе на цикл лечения, где фулвестрант вводят в форме однократной дозы или многократных доз. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фулвестрант вводят в форме многократных доз.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в способе, комбинированной терапии или применении содержание фулвестранта в комбинированной фармацевтической композиции соответствует дозе на цикл лечения, где фулвестрант вводят в форме многократных доз, предусматривающей однократную дозу 250 мг фармацевтической композиции на основе фулвестранта.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в способе, комбинированной терапии или применении 28 дней принимают за один цикл лечения, фулвестрант вводят в день 1 и день 15 первого цикла и в день 1 каждого последующего цикла лечения, а соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводятся ежедневно в дни 1-28 каждого цикла лечения.

В некоторых конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения в способе, комбинированной терапии или применении 28 дней принимают за один цикл лечения, фулвестрант вводят один раз в день в каждый из дня 1 и дня 15 первого цикла и один раз в день в день 1 каждого последующего цикла лечения, а соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводятся ежедневно в дни 1-28 каждого цикла лечения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в способе, комбинированной терапии или применении 28 дней принимают за один цикл лечения, введение осуществляется один раз в день в течение 28 дней, и общая доза фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, вводимой за цикл лечения, составляет 1680-5040 мг. В некоторых вариантах осуществления общая доза фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, выбрана из группы, состоящей из 1680 мг, 3360 мг, 4200 мг и 5040 мг или диапазона, образованного любыми двумя значениями из вышеуказанных. В некоторых вариантах осуществления общая доза фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно составляет 4200 мг или 5040 мг. В некоторых вариантах осуществления общая доза фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно составляет 5040 мг.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в способе, комбинированной терапии или применении 28 дней принимают за один цикл лечения, и 500 мг фулвестранта вводятся один раз в день в каждый из дня 1 и дня 15 первого цикла лечения и один раз в день в день 1 каждого последующего цикла лечения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в способе, комбинированной терапии или применении 28 дней принимают за один цикл лечения, фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, вводится один раз в день в течение 28 дней, и общая доза фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, вводимая за цикл лечения, составляет 5040 мг;

500 мг фулвестранта вводятся один раз в день в каждый из дня 1 и дня 15 первого цикла лечения и один раз в день в день 1 каждого последующего цикла лечения.

В вариантах осуществления настоящего изобретения описанный выше цикл лечения повторяют, пока заболевание остается под контролем и схема введения является клинически переносимой.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фулвестрант получают в виде однократной дозы или многократных доз, подходящих для введения пациенту 250-750 мг или 250-500 мг фулвестранта на цикл лечения; фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, получают в виде однократной дозы или многократных доз, подходящих для непрерывного ежедневного введения пациенту 60 мг, 120 мг, 180 мг и/или 240 мг в пересчете на соединение формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фулвестрант получают в виде однократной дозы или многократных доз, подходящих для введения пациенту 250-750 мг или 250-500 мг фулвестранта на цикл лечения; фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, получают в виде однократной дозы или многократных доз, подходящих для непрерывного ежедневного введения пациенту 150 мг и/или 180 мг в пересчете на соединение формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в способе, комбинированной терапии или применении пациенту за цикл лечения вводят 125 мг, 250 мг, 500 мг, 750 мг или 1000 мг фулвестранта; или пациенту за цикл лечения вводят 250 мг или 500 мг фулвестранта.

В вариантах осуществления настоящего изобретения в способе, комбинированной терапии или применении фулвестрант вводят в день 1 и в день 15 в течение 28 дней первого цикла лечения, причем каждый случай принимается за одно введение в цикле лечения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль получены в виде однократной дозы или многократных доз, подходящих для непрерывного ежедневного введения пациенту

60 мг, 120 мг, 180 мг и/или 240 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли; или соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль получены в виде однократной дозы или многократных доз, подходящих для непрерывного ежедневного введения пациенту 120 мг или 180 мг в пересчете на соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль получены в виде однократной дозы или многократных доз, подходящих для непрерывного ежедневного введения пациенту 60 мг, 120 мг, 180 мг и/или 240 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли; или соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль получены в виде однократной дозы или многократных доз, подходящих для непрерывного ежедневного введения пациенту 150 мг или 180 мг в пересчете на соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения рак молочной железы выбран из группы, состоящей из HR-положительного и HER2-отрицательного рака молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения рак молочной железы выбран из группы, состоящей из местнораспространенного и/или метастатического рака молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения рак молочной железы выбран из группы, состоящей из HR-положительного и HER2-отрицательного местнораспространенного и/или метастатического рака молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения рак молочной железы выбран из группы, состоящей из HR-положительного и HER2-отрицательного местнораспространенного и/или метастатического рака молочной железы, не поддающегося радикальной хирургии или лучевой терапии.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения рак молочной железы выбран из группы, состоящей из постменопаузального или предменопаузального/перименопаузального рака молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения рак молочной железы выбран из группы, состоящей из постменопаузального или предменопаузального/перименопаузального HR-положительного и HER2-отрицательного местнораспространенного и/или метастатического рака молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения рак молочной железы выбран из группы, состоящей из рака молочной железы после ранее перенесенной билатеральной овариэктомии.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения рак молочной железы выбран из группы, состоящей из постменопаузального или предменопаузального/перименопаузального рака молочной железы после ранее перенесенной билатеральной овариэктомии.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения рак молочной железы выбран из группы, состоящей из постменопаузального или предменопаузального/перименопаузального HR-положительного и HER2-отрицательного местнораспространенного и/или метастатического рака молочной железы после ранее перенесенной билатеральной овариэктомии.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения рак молочной железы выбран из группы, состоящей из постменопаузального или предменопаузального/перименопаузального HR-положительного и HER2-отрицательного местнораспространенного и/или метастатического рака молочной железы, не поддающегося радикальной хирургии или лучевой терапии.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения HR-положительный включает положительный по рецепторам эстрогена (ER) и/или положительный по рецепторам прогестерона (PR) и определяется как доля положительно окрашенных опухолевых клеток среди всех опухолевых клеток, превышающая или равная 1%.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения HER2-отрицательный определяется следующим образом: HER2 соответствует 0/1+, как определено путем иммуногистохимического окрашивания (ИHC); если HER2 соответствует 2+, должна быть проведена флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) для подтверждения

отрицательного результата, либо проводится только анализ FISH, и результат является отрицательным.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения рак молочной железы выбран из группы, состоящей из HR-положительного и HER2-отрицательного местнораспространенного и/или метастатического рака молочной железы после ранее перенесенной химиотерапии не более чем первой линии.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения рак молочной железы выбран из группы, состоящей из HR-положительного и HER2-отрицательного рака молочной железы, который рецидивирует или прогрессирует во время адъювантной эндокринной терапии или в течение 1 года после завершения адъювантной эндокринной терапии и не подвергался после этого эндокринной терапии.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения рак молочной железы выбран из группы, состоящей из HR-положительного и HER2-отрицательного рака молочной железы, который рецидивирует или прогрессирует спустя более чем 1 год после завершения адъювантной эндокринной терапии и в дальнейшем прогрессирует снова после получения расширенной эндокринной терапии; расширенная эндокринная терапия при этом является не более чем терапией первой линии.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения рак молочной железы выбран из группы, состоящей из рака молочной железы с прогрессированием заболевания после получения расширенной эндокринной терапии в отношении первичного или метастатического заболевания; расширенная эндокринная терапия при этом является не более чем терапией первой линии.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения рак молочной железы выбран из группы, состоящей из HR-положительного и HER2-отрицательного местнораспространенного и/или метастатического рака молочной железы, который ранее не подвергался какой-либо системной противоопухолевой терапии при рецидиве локального поражения или метастатических заболеваниях.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эндокринная терапия представляет собой средство терапии на основе тамоксифена, торемифена, фулвестранта, летрозолола, анастрозолола, эксеместана, гозерелина и лейпрорелина.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эндокринная терапия представляет собой средство терапии на основе тамоксифена, летрозолола, эксеместана и гозерелина.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эндокринная терапия представляет собой средство терапии на основе тамоксифена и гозерелина.

Активные ингредиенты в фармацевтической комбинации, раскрытой в данном документе, могут быть составлены независимо, или некоторые или все из активных ингредиентов составлены совместно с фармацевтически приемлемым носителем и/или вспомогательным веществом. Фармацевтическая комбинация, раскрытая в данном документе, может дополнительно содержать дополнительное терапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дополнительное терапевтическое средство может представлять собой терапевтическое средство, известное в области лечения рака, предпочтительно терапевтическое средство для рака молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цикл составляет 28 дней.

Вводимое количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли может быть определено в соответствии с тяжестью заболевания, ответом заболевания, любой связанной с лечением токсичностью и возрастом и состоянием здоровья пациента.

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить посредством нескольких путей введения, включая без ограничения пероральный, парентеральный, внутрибрюшинный, внутривенный, внутриартериальный, чрескожный, сублингвальный, внутримышечный, ректальный, трансбуккальный, интраназальный, ингаляционный, вагинальный, внутриглазной, местный, подкожный, интраадипозный, внутрисуставный, внутрибрюшинный и интратекальный пути введения. В конкретном варианте осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводятся перорально.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводятся путем последовательного ежедневного перорального введения.

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить один или несколько раз в день. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводятся один раз в день. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут также вводиться в форме однократной дозы или многократных доз. В одном варианте осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводятся в виде многократных доз один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводятся один раз в день в форме многократных доз твердого состава для перорального применения. В одном варианте осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводятся в виде многократных доз один раз в день.

Режим введения дозы может быть определен исчерпывающим образом в зависимости от активности и токсичности лекарственного препарата, переносимости у пациента и т. д.

#### Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль

Соединение формулы (I) по настоящему изобретению может вводиться в форме своего свободного основания или в форме своей фармацевтически приемлемой соли, гидрата или пролекарства, которое превращается *in vivo* в форму соединения формулы (I). Например, в пределах объема настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) может быть образована из различных органических и неорганических кислот в соответствии со способами, широко известными в данной области.

По отношению к фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I), описанного в данном документе, молярное соотношение соединения формулы (I) к кислотному радикалу, участвующему в образовании фармацевтически приемлемой соли, может составлять 1:1.



Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) может представлять собой малеат соединения формулы (I) (такой как мономалеат соединения формулы (I)).

Дозировка соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, упомянутых в настоящем изобретении, основана на количестве соединения формулы (I), если не указано иное.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) присутствует в форме соли соединения формулы (I).

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль применяемые в настоящем изобретении, могут быть получены с помощью способов, известных в данной области, например, в соответствии с WO2016141881.

Фармацевтическая композиция на основе соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения однократная доза фармацевтической композиции на основе соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет 50 мг или 60 мг в пересчете на соединение формулы (I). В качестве альтернативы фармацевтическую композицию на основе соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли получают с содержанием 50 мг или 60 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на соединение формулы (I) в стандартном составе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения однократная доза фармацевтической композиции на основе соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет 60 мг в пересчете на соединение формулы (I). В качестве альтернативы фармацевтическую композицию на основе соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли получают с содержанием 60 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на соединение формулы (I) в стандартном составе.

Режим введения дозы может быть определен исчерпывающим образом в зависимости от активности и токсичности лекарственного препарата, переносимости у пациента и т. д.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, дополнительно содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество включает наполнители, абсорбенты, смачивающие средства, связующие, разрыхлители, смазывающие средства и т. п. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция включает без ограничения состав, подходящий для перорального, парентерального и местного введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой состав, подходящий для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой твердый состав, подходящий для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает без ограничения таблетки и капсулы.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция представляет собой твердую фармацевтическую комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция на основе соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой твердую фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция на основе соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой капсулу, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

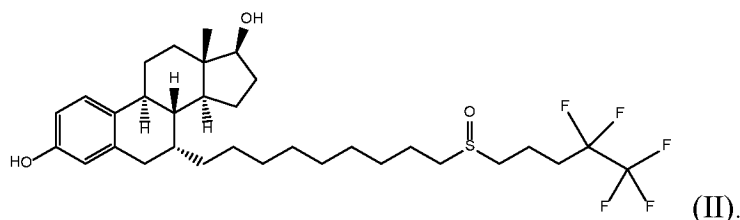
Фармацевтическая композиция, раскрытая в данном документе, может быть изготовлена с применением способов, широко известных в данной области, таких как традиционное смешивание, растворение, гранулирование, дражирование, растирание, эмульгирование и лиофилизирование.

Твердая композиция для перорального введения может быть получена с помощью традиционного смешивания, наполнения или таблетирования. Например, ее можно получать с помощью следующего способа: смешивание активных соединений с твердыми вспомогательными веществами, необязательное размалывание полученной

смеси, добавление дополнительных пригодных вспомогательных веществ, если требуется, а затем формирование смеси в гранулы с получением ядер таблеток или ядер драже. Подходящие вспомогательные вещества включают без ограничения связующие, разбавители, разрыхлители, смазывающие средства, вещества, способствующие скольжению, подсластители или ароматизирующие средства и т. п.

### Фулвестрант

При использовании в данном документе химическое название фулвестранта представляет собой 7- $\alpha$ -[9-(4,4,5,5,5-пентафторпентилсульфинил)нонил]эстра-1,3,5-(10)-триен-3,17- $\beta$ -диол, который имеет структуру соединения следующей формулы (II):



### Фармацевтическая композиция на основе фулвестранта

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция на основе фулвестранта дополнительно содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Предпочтительно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество включает наполнители, абсорбенты, смачивающие средства, связующие, разрыхлители, смазывающие средства, воду для инъекций и т. п.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция представляет собой форму для инъекции.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция представляет собой водорастворимую форму для инъекции, в том числе без ограничения водорастворимый состав, полученный без лиофилизации, или водорастворимый состав, восстановленный из лиофилизованного порошка.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения однократная доза фармацевтической композиции на основе соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли составляет 250 мг.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения количество фулвестранта в фармацевтической композиции на основе фулвестранта составляет 250 мг или 500 мг.

Применяемые в настоящем изобретении инъекции фулвестранта могут быть коммерчески доступными.

### Введение

Приведенное ниже содержание не предназначено для ограничения способа введения комбинированной фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе.

Активные ингредиенты в раскрытой в данном документе комбинированной фармацевтической композиции могут быть введены независимо, или некоторые или все из активных ингредиентов вводятся совместно посредством разнообразных надлежащих путей, включающих без ограничения пероральное введение или парентеральное введение (посредством внутривенного, внутримышечного, местного или подкожного путей). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения активные ингредиенты раскрытой в данном документе комбинированной фармацевтической композиции могут быть введены независимо, или некоторые или все из активных ингредиентов вводятся совместно перорально.

Активные ингредиенты в раскрытой в данном документе комбинированной фармацевтической композиции могут быть составлены независимо в подходящих лекарственных формах, или некоторые или все из компонентов составляют совместно в подходящей лекарственной форме, в том числе без ограничения таблетки, пастилки, пилюли, капсулы (например, твердой капсулы, мягкой капсулы, капсулы, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, и микрокапсулы), настойки, гранулы, сиропа, формы для инъекции (внутримышечной, внутривенной и внутривенной), гранулы, эмульсии, суспензии, раствора, дисперсии и лекарственных форм препаратов с замедленным высвобождением для перорального или неперорального введения.

### Технические эффекты

В целом, применение раскрытой в данном документе комбинированной фармацевтической композиции, описанное выше, будет обеспечивать:

- (1) улучшение эффективности обеспечения контроля роста опухоли или даже устранения опухолей по сравнению с любым лекарственным средством из комбинации, вводимым отдельно;
- (2) уменьшение количества доз по сравнению с любым лекарственным средством из комбинации, вводимым отдельно;
- (3) хорошую переносимость у пациентов и меньшее количество неблагоприятных эффектов и/или осложнений по сравнению с любым лекарственным средством, вводимым отдельно;
- (4) повышение частоты контроля заболевания у пациентов, получающих лечение;
- (5) увеличение показателей выживаемости (например, периода медианной выживаемости, выживаемости без прогрессирования или общей выживаемости) у пациентов, получающих лечение;
- (6) увеличение показателей выживаемости (например, периода медианной выживаемости, выживаемости без прогрессирования или общей выживаемости) у пациентов, получающих лечение, по сравнению со стандартными видами химиотерапии;
- (7) увеличение продолжительности ответа на терапию (DOR) и/или
- (8) улучшение активности лечения опухолей или пролиферативных заболеваний и улучшение синергетического противоопухолевого эффекта по сравнению с любым лекарственным средством из комбинации, вводимым отдельно.

«Клинические преимущества» комбинированной фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе, включают без ограничения: увеличенную выживаемость без прогрессирования (PFS), увеличенную общую выживаемость (OS), улучшенную частоту объективного ответа (ORR), улучшенную частоту контроля заболевания (DCR), снижение числа и/или степени неблагоприятных эффектов,

сокращение отдаленного метастазирования, понижение частоты местного контроля и т. п. для клинических пациентов.

### Определения и описание

Используемый в данном документе термин «комбинированная фармацевтическая композиция» относится к комбинации двух или более активных ингредиентов (вводимых в виде самих соответствующих активных ингредиентов или в виде их соответствующих производных, таких как фармацевтически приемлемые соли или сложные эфиры, пролекарств или композиций), которые вводятся одновременно или последовательно. Используемые в данном документе термины «комбинированная фармацевтическая композиция» и «фармацевтическая комбинация» применяют взаимозаменяемо.

Слово «содержать» и его варианты, такие как «содержит» или «содержащий», и эквиваленты следует понимать в открытом, неисключительном смысле, т. е. «включающий без ограничения», что указывает на то, что помимо перечисленных элементов, компонентов и процедур, могут также охватываться другие неопределенные элементы, компоненты и процедуры.

Термин «пациент» или «индивидуум/субъект» относится к млекопитающему, например, примату (человеку, макаке, шимпанзе и т. д.), грызуну (мышь, крысе, кролику и т. д.), кошачьим, псовым и т. д., предпочтительно к человеку. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациент и индивидуум являются пациентами, в отношении которых стандартное лечение было неэффективно или отсутствует.

Термин «фармацевтически приемлемый» относится к носителю или вспомогательному веществу, которые используются в получении фармацевтической композиции. Носитель или вспомогательное вещество являются в целом безопасными, нетоксичными и предпочтительны биологически и не только, и включение вещества приемлемо для фармацевтического применения в отношении человека.

Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения, которое при введении человеку для лечения заболевания является достаточным для лечения заболевания.

Термин «лечить», «осуществление лечения» или «лечение» относится к введению соединения или состава, описанных в данном документе, таким образом, чтобы облегчить, смягчить или устранить заболевание или один или более симптомов, ассоциированных с заболеванием, и включает: (i) подавление заболевания или болезненного состояния, т.е. остановку или задержку их развития; и (ii) смягчение заболевания или болезненного состояния, т.е. вызывание регрессии заболевания или болезненного состояния.

Термин «предупреждать» или «предупреждение» означает введение соединения или состава, описанных в данном документе, для предупреждения заболевания или одного или более симптомов, ассоциированных с заболеванием, включая предупреждение возникновения заболевания или болезненного состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее имеет предрасположенность к болезненному состоянию, но у которого оно еще не было диагностировано.

Термин «общее лечение» относится к лечению, при котором лекарственное вещество транспортируется через систему кровообращения, чтобы достигнуть клеток всего организма и оказать эффект на них.

Термин «системное лечение» относится к системной химиотерапии и системной или местной лучевой терапии.

Термин «лечение первой линии» относится к лечению лекарственными средствами, являющимися первым или стандартным выбором в соответствии с состоянием пациента. Используемое в данном документе «неблагоприятное явление» (АЕ) представляет собой любое неблагоприятное и часто непредусмотренное или нежелательное проявление (включая аномальные результаты лабораторных исследований), симптом или заболевание, ассоциированные с применением медикаментозной терапии. Например, неблагоприятное явление может быть связано с активацией иммунной системы или размножением клеток иммунной системы (например, Т-клеток) в ответ на лечение. Медицинское лечение может характеризоваться одним или более связанных АЕ, и каждое АЕ может иметь одинаковый или разный уровень тяжести. Упоминание способа, способного обеспечивать «изменение неблагоприятного явления» относится к схеме лечения,

которая обеспечивает сокращение частоты возникновения и/или тяжести одного или более АЕ, ассоциированных с применением другой схемы лечения.

Использование альтернатив (например, «или») следует понимать как любую одну, две альтернативы или любую комбинацию альтернатив. Используемые в данном документе формы единственного числа следует понимать в значении «один или более» в отношении любого из перечисленных или пронумерованных компонентов.

Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к тем вспомогательным веществам, которые не оказывают значительного раздражающего воздействия на организм и не ухудшают биологическую активность и свойства активного соединения. Подходящие вспомогательные вещества широко известны специалистам в данной области, например углеводов, воск, водорастворимые и/или набухающие в воде полимеры, гидрофильные или гидрофобные материалы, желатин, масло, растворитель или вода.

Термины «вводить», «введение» и «осуществление введения» относятся к физическому введению композиции, содержащей терапевтическое средство, индивидууму с применением любого из разнообразных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области. В некоторых вариантах осуществления введение является пероральным введением.

Термин «суточная доза» относится к дозе, вводимой пациенту в течение суток.

Термин «однократная доза» или «стандартный состав» относится к наименьшей единице в упаковке фармацевтического продукта, содержащей определенное количество активных ингредиентов; например, в коробке, содержащей семь капсул, каждая капсула представляет собой однократную дозу или стандартный состав; в коробке, содержащей семь таблеток, каждая таблетка представляет собой однократную дозу или стандартный состав.

Термин «многократная доза» состоит из нескольких однократных доз. Используемое в данном документе «комбинированное применение» или «применение в комбинации» означает, что два или более активных вещества могут вводиться индивидууму одновременно, параллельно или последовательно в любом порядке в виде единого состава.



Термин «фармацевтическая композиция» относится к смеси, состоящей из одного или более активных ингредиентов или их фармацевтических комбинаций, описанных в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества. Фармацевтическая композиция предназначена для облегчения введения индивидууму соединения или его фармацевтической комбинации, раскрытых в данном документе.

Термины «день», «ежедневно» и т. д., когда идет речь о схеме введения, относятся ко времени в пределах календарных суток, которые начинаются в полночь и заканчиваются в следующую полночь.

Термин «рецидивирующий» рак означает рак, который возобновляется в первоначальном месте или отдаленном месте после ответа на исходное лечение (например, хирургическое). «Местный рецидивирующий» рак означает рак, который возникает после лечения в той же локализации, что и ранее подвергнутый лечению рак.

Термин «неоперабельный» рак означает рак, который не может быть удален хирургически.

Термин «метастатический» рак относится к раку, который распространяется из одной части организма (например, легких) в другую часть организма.

Используемое в данном документе «комбинированное применение» или «применение в комбинации» означает, что два или более активных вещества могут вводиться субъекту в виде смеси, одновременно в виде единого состава или последовательно в любом порядке в виде единого состава.

Если иное явно не определено в данном документе, термины в единственном числе охватывают термины во множественном числе и наоборот. Подобным образом, если в данном документе ясно не указано иное, слово «или» включает «и» и наоборот.

Если в данном документе не указано иное, значения параметров, представляющие количества ингредиентов или физико-химические свойства или условия реакции и т. п., следует понимать во всех случаях как определяемые термином «приблизительно». Когда для описания настоящего изобретения применяют термин «приблизительно», термин «приблизительно» указывает на то, что существует погрешность значения; например, это означает варьирование конкретного значения в диапазоне  $\pm 5\%$ , таком как  $\pm 1\%$  или  $\pm 0,1\%$ .

Все патенты, заявки на патенты и другие указанные публикации явным образом включены в данный документ посредством ссылки с целью описания и раскрытия. Эти публикации представлены только по причине того, что они были раскрыты до даты подачи настоящего изобретения. Все утверждения относительно дат этих документов или описания содержания этих документов основаны на информации, доступной заявителю, и не являются каким-либо признанием правильности дат или содержания этих документов. Кроме того, в любой стране или регионе любая ссылка на эти публикации в данном документе не должна пониматься как признание того, что публикации являются частью общеизвестных знаний в данной области техники.

### Пример

Следующие конкретные примеры предназначены для того, чтобы позволить специалистам в данной области четко понять и реализовать настоящее изобретение. Эти конкретные примеры не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего изобретения, а только как иллюстративное описание и типичный образец настоящего изобретения.

### Экспериментальный пример 1. Клиническое испытание

При исследовании проводили разделение на 2 когорты, а именно когорту I и когорту II, и для обеих когорт применяли в качестве исследуемых лекарственных средств соединение формулы (I) и инъекцию фулвестранта в комбинации. В исследование включали субъектов с HR-положительным и HER2-отрицательным местнораспространенным и/или метастатическим раком молочной железы, и в каждую когорту включали 30-60 субъектов. Проводили оценку предварительной эффективности и безопасности соединения формулы (I) в комбинации с инъекцией фулвестранта.

#### 1.1. Критерии включения.

- 1) Добровольное участие, информированное согласие в письменной форме и хорошее соответствие требованиям участия.
- 2) Возраст 18-75 лет (на момент подписания информированного согласия); функциональное состояние по шкале ECOG: 0-1; ожидаемая выживаемость более 3 месяцев.

3) Субъекты с местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы, где первичная или метастатическая опухоль была HR-положительной и HER2-отрицательной, что было подтверждено патологическим исследованием.

4) Субъекты, включенные в когорту I в стадии рецидива/метастазирования, получали терапию не более чем первой линии.

5) Субъекты, включенные в когорту II, не получали ранее системной противоопухолевой терапии.

6) Было подтверждено, что имелся по меньшей мере один поддающийся измерению очаг поражения в соответствии с RECIST 1.1.

7) Хорошие показатели функций главных органов, удовлетворяющие следующим критериям.

Критерии общего анализа крови (при отсутствии переливания крови и коррекции с применением препаратов, стимулирующих гемопоэз, в течение последних 7 дней перед скринингом):

a) гемоглобин (HB)  $\geq 100$  г/л;

b) значение абсолютного числа нейтрофилов (NEUT)  $\geq 1,5 \times 10^9$ /л;

c) количество тромбоцитов (PLT)  $\geq 90 \times 10^9$ /л.

Результаты биохимических исследований должны соответствовать следующим критериям:

a) общий билирубин (TBIL)  $\leq 2,5$  раз верхнего предела нормы (ULN);

b) аланинаминотрансфераза (ALT) и аспартатаминотрансфераза (AST)  $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ .  
Если имеются метастазы в печени, ALT и AST  $\leq 5 \times \text{ULN}$ ;

c) креатинин в сыворотке крови (CR)  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$  или скорость выведения креатинина (CCR)  $\geq 60$  мл/мин.

Показатели свертывающей функции крови должны соответствовать следующим критериям:

протромбиновое время (PT), активированное частичное тромбопластиновое время (APTT) и международное нормализованное отношение (INR)  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$  (при этом антикоагуляционная терапия ранее не проводилась);

ультразвуковая оценка с помощью доплерографии: фракция выброса левого желудочка (LVEF)  $\geq 50\%$ .

## 1.2 Тестируемое лекарственное средство

Капсулы соединения формулы (I): содержание активного вещества: 50 мг или 60 мг, предоставлено Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd.

Инъекции фулвестранта: содержание активного вещества: 250 мг, предоставлено Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd.

## 1.3. Схема введения

Капсулы соединения формулы (I): 180 мг/доза (в пересчете на соединение формулы (I)), пероральное введение один раз в день натошак, один цикл лечения представляет собой введение в течение 28 дней подряд.

Инъекция фулвестранта: 500 мг/доза внутримышечной инъекции; каждые 28 дней считали за один цикл лечения; введение в день 1 и день 15 первого цикла лечения и в день 1 каждого последующего цикла лечения.

## 1.4. Критерии оценки

Эффективность критериев оценки: статус заболевания определяли с применением критериев RECIST 1.1.

Безопасность критериев оценки: тяжесть неблагоприятных явлений определяли с применением критериев NCI-CTC AE 5.0. Бланки протокола неблагоприятных явлений должны быть точно заполнены во время испытаний, включая время возникновения, тяжесть, релевантность по отношению к исследуемому лечению, продолжительность, предпринятые меры и метастазирование и прогрессирование.

## 1.5 Результаты испытаний

### 1.5.1 Безопасность

Гастроинтестинальные реакции (диарея, рвота и т. п.) наблюдались в основном 1-2 степени и могли быть взяты под контроль после симптоматического лечения. Общая частота возникновения TEAE 3 степени или выше составляла 39,2%, частота возникновения гематологической токсичности 3 степени составляла 9,6%, частота возникновения диареи 3 степени составляла 7,8%, и общая безопасность была хорошей.

#### 1.5.2 Эффективность

В общей сложности в исследование включали 110 пациентов, и медианная продолжительность лечения подлежащих оценке пациентов составляла 6,6 месяца. Частота объективного ответа (ORR) составляла 58,2% (64/110), включая 2 пациентов с полным ответом (CR), 62 пациентов с частичным ответом (PR) и 38 пациентов со стабилизацией заболевания (SD), и частота контроля заболевания (DCR) составляла 92,7% (102/110). Результаты продемонстрировали клинические преимущества комбинированной фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

Иллюстративные случаи:

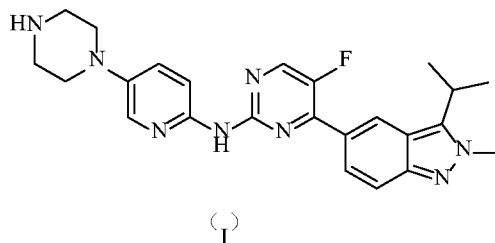
| № субъекта. | Предыдущая терапия в анамнезе                                                                                                                                                                                                                | Режим введения дозы                                                                                                                                                                                                                                                                     | Цикл введения | Оценка эффективности |    |    |    |     |     |     |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------|----|----|----|-----|-----|-----|
|             |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |               | C2                   | C4 | C6 | C8 | C10 | C12 | C14 |
| 1           | 1. ТР, 4 цикла.<br>2. Модифицированная радикальная мастэктомия при раке правой молочной железы.<br>3. ТР, 4 цикла.<br>4. Лучевая терапия.<br>5. Терапия с помощью гозерелина.<br>6. Терапия с помощью тамоксифена.                           | Капсулы соединения формулы (I): 180 мг/доза, один раз в день; 28 дней как один цикл лечения. Инъекция фулвестранта: 500 мг/доза, внутримышечная инъекция; вводят в день 1 и день 15 первого цикла лечения и в день 1 каждого последующего цикла лечения; 28 дней как один цикл лечения. | C6            | PR                   | PR | PR | -- | --  | --  | --  |
| 2           | 1. Модифицированная радикальная мастэктомия при раке правой молочной железы.<br>2. ТАС, 1 цикл;                                                                                                                                              | Такой же, как №1                                                                                                                                                                                                                                                                        | C8            | PR                   | PR | PR | PR | --  | --  | --  |
| 3           | 1. Модифицированная радикальная мастэктомия при раке правой молочной железы.<br>2. Модифицированная радикальная мастэктомия при раке левой молочной железы.<br>3. ТАС, 6 циклов.<br>4. Тамоксифен.<br>5. Метастазирование и лучевая терапия. | Такой же, как №1                                                                                                                                                                                                                                                                        | C8            | PR                   | PR | PR | PR | --  | --  | --  |
| 4           | Не проходивший лечение пациент с IV стадией первичного рака                                                                                                                                                                                  | Такой же, как №1                                                                                                                                                                                                                                                                        | C10           | SD                   | SD | SD | PR | PR  | --  | --  |
| 5           | Не проходивший лечение пациент с IV стадией первичного рака                                                                                                                                                                                  | Такой же, как №1                                                                                                                                                                                                                                                                        | C6            | PR                   | PR | PR | -- | --  | --  | --  |
| 6           | 1. Модифицированная радикальная мастэктомия при раке правой молочной железы.<br>2. R-CDOP, 6 циклов.<br>3. Химиотерапия, 7 циклов.<br>4. Тамоксифен.                                                                                         | Такой же, как №1                                                                                                                                                                                                                                                                        | C8            | CR                   | CR | CR | CR |     |     |     |

Примечание: «--» указывает на то, что данные еще не были получены.

Специалисты в данной области будут учитывать то, что объем настоящего изобретения не ограничивается описанными выше различными вариантами осуществления и примерами. Напротив, различные модификации, замещения или рекомбинации могут осуществляться без отступления от сущности и концепции настоящего изобретения, все они находятся в пределах объема правовой охраны настоящего изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинированная фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фулвестрант,



2. Комбинированная фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая фармацевтическую композицию на основе соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтическую композицию на основе фулвестранта.

3. Комбинированная фармацевтическая композиция по п. 1 или п. 2, содержащая 20-240 мг, 40-180 мг, 60-180 мг, 80-180 мг, 100-180 мг, 120-180 мг или 150-180 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на соединение формулы (I) или фармацевтическую композицию на их основе; или содержащая 20 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг, 100 мг, 120 мг, 150 мг, 180 мг или 240 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на соединение формулы (I) или фармацевтическую композицию на их основе.

4. Комбинированная фармацевтическая композиция по п. 3, где фармацевтическая композиция на основе соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли находится в форме многократных доз.

5. Комбинированная фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, содержащая 125-1000 мг, 125-750 мг, 250-750 мг или 250-500 мг фулвестранта или фармацевтическую композицию на его основе; или содержащая 125 мг, 250 мг, 500 мг, 750 мг или 1000 мг фулвестранта или фармацевтическую композицию на его основе.

6. Комбинированная фармацевтическая композиция по п. 5, где фармацевтическая композиция на основе фулвестранта находится в форме многократных доз.



7. Комбинированная фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-6, содержащая 120-180 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на соединение формулы (I) и 250-500 мг фулвестранта.

8. Комбинированная фармацевтическая композиция по п. 1 или п. 2, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль получены с содержанием 5 мг, 50 мг или 60 мг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на соединение формулы (I) в стандартном составе, и фулвестрант получен с содержанием 250 мг фулвестранта в стандартном составе.

9. Комбинированная фармацевтическая композиция по п. 1 или п. 2, где комбинированная фармацевтическая композиция представляет собой состав, подходящий для введения в течение одного цикла лечения, и состав содержит фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в общей дозе 1680-5040 мг в пересчете на соединение формулы (I), и фармацевтическую композицию, содержащую фулвестрант в общей дозе 500-1000 мг в пересчете на фулвестрант.

10. Комбинированная фармацевтическая композиция по п. 1 или п. 2, где комбинированная фармацевтическая композиция представляет собой состав, подходящий для введения в течение одного цикла лечения, и состав содержит фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтическую композицию, содержащую фулвестрант, при соотношении общей дозы, составляющем (1-30):1, где доза фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, представлена в пересчете на соединение формулы (I), и доза фармацевтической композиции, содержащей фулвестрант, представлена в пересчете на фулвестрант.

11. Комбинированная фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-10, где содержание соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой дозу на цикл лечения, которая вводится посредством введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли ежедневно; содержание фулвестранта представляет собой дозу на цикл лечения, которая вводится

посредством введения фулвестранта в день 1 и день 15 первого цикла лечения и в день 1 каждого последующего цикла лечения.

12. Применение комбинированной фармацевтической композиции по любому из пп. 1-11 для получения лекарственного препарата для применения при лечении или предупреждении рака молочной железы.

13. Комбинированная фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-11 для применения в лечении или предупреждении рака молочной железы.

14. Способ лечения или предупреждения рака молочной железы, включающий введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества комбинированной фармацевтической композиции по любому из пп. 1-11.

15. Применение по п. 12, комбинированная фармацевтическая композиция для применения по п. 13 или способ по п. 14, где рак молочной железы выбран из группы, состоящей из:

HR-положительного и HER2-отрицательного рака молочной железы;

HR-положительного и HER2-отрицательного местнораспространенного и/или метастатического рака молочной железы;

HR-положительного и HER2-отрицательного местнораспространенного и/или метастатического рака молочной железы, не поддающегося радикальной хирургии или лучевой терапии; или

постменопаузального или предменопаузального/перименопаузального HR-положительного и HER2-отрицательного местнораспространенного и/или метастатического рака молочной железы.